

Janssen Cilag International NV

**Formulário de candidatura comum para investigação clínica
com células humanas geneticamente modificadas por meio
de vetores virais**

Estado: Aprovado
Data: 19 Julho 2021
EDMS number: EDMS-RIM-346598 3.0

Formulário de candidatura comum para investigação clínica com células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores virais¹

NOTA 1: Este formulário de candidatura só pode ser utilizado para:

- células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores retro/lentivirais, nos casos em que o requerente demonstre que:
 - (1) não existe risco de formação de replicação de vírus competentes, e
 - (2) as partículas vectoriais infecciosas retro/lentivirais residuais foram reduzidas a concentrações negligenciáveis no produto acabado, ou existe um risco negligenciável associado à presença de partículas vectoriais virais infecciosas residuais no produto acabado

- células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores virais adeno-associados nos casos em que o requerente demonstra que não existe risco de formação

Histórico do	Data de publicação	Descrição das principais alterações
Versão 1	Julho de 2018	
Versão 2	Dezembro de 2018	Aprovação por outros Estados Membros (EE, FI, IE, SE)
Versão 3	Outubro de 2019	Aprovação por outros Estados Membros (CZ, LV, NL) Apresentação de informação confidencial (a apresentar em anexo)
Versão 4*	Dezembro de 2020	Adaptação dos requisitos relativos à ausência/presença residual de partículas vectoriais virais infecciosas no produto acabado (para células humanas modificadas por meio de vetores retro/lentivirais) e inclusão de requisitos para células humanas modificadas por meio de AAV. Aprovação por outros Estados Membros (HR, LT, SI) Atualização de requisitos nacionais adicionais.

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, nos termos da 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)

* A versão 4 não foi aprovada por Chipre e Malta.

LISTA DE ABREVIATURAS

BCMA	Antigénio de maturação de células B
CAR	Recetor de antigénio quimérico
Cilta-cel	Ciltacabtagene autoleucl (JNJ-68284528, CARVYKTI)
cPPT	Trato de polipurina central
CTS	Sequência de terminação central
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DP	Medicamento
DS	Substância farmacêutica
EF1 α	Fator de alongamento (humano) 1 alfa
Envelope	Proteína envelope
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EOPC	Células de fim de produção
UE	União Europeia
FDA	Food and Drug Administration
Gag	Antigénio específico do grupo
GM	Geneticamente modificado
OGM	Organismo geneticamente modificado
BPF	Boas Práticas de Fabrico
hEF1 α	Fator de alongamento humano 1 alfa
HEK	Rim embrionário humano
VIH-1	Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
HTLV	Vírus linfotrópico das células T humanas
IV	Intravenoso
KanR	Resistência a canamicina
LOQ	Limite de quantificação
LTR	Região terminal longa
LV	Vetor lentiviral
NCR	Região não codificada
PBS	Local de ligação de iniciador
PCR	Reação em cadeia da polimerase
poliA	sinal de poliadenilação
qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa
RCL	Lentivírus competente para replicação
RDL	Lentivírus deficiente para replicação
RRE	Elemento de resposta Rev
RSV	Vírus do sarcoma de Rous
SA	Local aceitador
SD	Local doador
SIN	Auto-inativação
SP	Peptídeo de sinal
SV40	Vírus vacuolante símio 40
TM	Transmembrana
TU	Unidades transdutoras
VHH	Fragmento variável de anticorpo de cadeia pesada
VSV-G	Vírus da estomatite vesicular glicoproteína
WPRE	Elemento regulador pós-transcricional do vírus da hepatite de marmota

FORMULÁRIO DE CANDIDATURA COMUM PARA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA COM CÉLULAS HUMANAS GENETICAMENTE MODIFICADAS POR MEIO DE VETORES VIRAIS

SECÇÃO 1 - INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS

1.1 Identificação do requerente:

Nome da organização:	Janssen-Cilag S.A.
Detalhes do endereço:	Paseo Doce Estrellas 5-7, 28042, Madrid
Pessoa de contacto:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Telefone n.º:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Endereço de correio eletrónico:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>

1.2 Identificação do promotor (se for diferente do requerente):

Nome da organização:	Janssen-Cilag International N.V.
Detalhes do endereço:	Turnhoutseweg 30 Beerse 2340 Belgium
Pessoa de contacto:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Telefone n.º:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Endereço de correio eletrónico:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>

1.3 Informações sobre o ensaio clínico³:

a) Informações gerais sobre o ensaio clínico

Número EudraCT (quando disponível):	2018-000121-32 2018-004124-10 2019-001413-16 2021-001242-35 É de notar que em relação ao 2018-000121-32 (68284528MMY2001) não foram recrutados doentes na Europa.
Número de referência da libertação deliberada (quando disponível e aplicável):	B/NL/19/014 B/NL/19/012 B/NL/19/011 B/NL/19/002 B/ES/18/32 B/DE/20/PEI3934 B/ES/19/16 B/ES/19/25 B/SE/19/2019-001413-16
Título do ensaio clínico:	Estudo aleatorizado de Fase 3 para comparação de bortezomib, lenalidomida e dexametasona (VRd) seguido de ciltacabtagene autoleucel, uma terapêutica de células T com recetor de antigénio quimérico (CAR-T) direcionada contra o BCMA, versus bortezomib, lenalidomida e dexametasona (VRd) seguido de terapêutica com lenalidomida e dexametasona (Rd) em participantes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado para quem o transplante de células estaminais hematopoiéticas não esteja planeado como terapêutica inicial.

Nome do investigador	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Objetivo do estudo:	Comparar a eficácia da indução de VRd seguida de uma administração única de cilta-cel versus indução de VRd seguida de manutenção de Rd em termos de sobrevivência livre de progressão (SLP)
Data prevista de início e fim:	1 de janeiro de 2022 a 16 de agosto de 2023

Número de sujeitos do ensaio que participarão no	650 doentes globalmente e 15 doentes em Portugal
Indicar se foi apresentada uma candidatura relacionada com o mesmo medicamento experimental - ou se está prevista a sua apresentação - a outros Estados membros do EEE. Em caso afirmativo, identificar os países em questão:	Aústria Bélgica Républica Checa Dinamarca Finlândia França Alemanha Grécia Itália Holanda Noruega Polónia Espanha Suécia

³. Para as candidaturas apresentadas na Suécia - onde foi estabelecido um único procedimento para a apresentação do ensaio clínico e candidatura de OGM - apenas o número EudraCT é obrigatório.

b) Localização(ões) prevista(s) para o estudo:

O requerente deve fornecer informações sobre os locais no país de submissão da candidatura. Para além da localização das atividades clínicas⁴, deve ser indicado o(s) local(ais) dos laboratórios⁵ nos quais as atividades com o OGM são realizadas nos termos desta candidatura (por exemplo, localização de armazenamento do medicamento experimental, localização do armazenamento de amostras de participantes em ensaios clínicos que contenham OGM).

Nome da organização:	Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE
Detalhes do endereço:	Rua Dr. Antonio Bernardino Almeida, 4200-072, Porto, Portugal
Pessoa de contacto:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Telefone n.º:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Endereço de correio	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Atividades planeadas:	Aférese, preservação da amostra e armazenamento, envio ao laboratório central para fabricação da terapia CAR-T. Devolução das células CAR-T modificadas (criopreservadas) aos centros para administração ao doente.
Nível de contenção:	BSL1
Nome e dados de contacto da pessoa responsável⁶:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>

(O requerente deve preencher tantos quadros quantos forem necessários)

4. A localização do(s) local(ais) de realização da doação, obtenção e teste das células do dador não tem de ser indicada.

5. Os laboratórios que realizam análises de diagnóstico laboratorial de rotina não têm de ser indicados.

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

Nome da organização:	Centro Hospitalar e Universitario de coimbra, EPE
Detalhes do endereço:	Praceta Prof. Mota Pinto. 3000-075, Coimbra, Portugal
Pessoa de contacto:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Telefone n.º:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Endereço de correio	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Atividades planeadas:	Aférese, preservação da amostra e armazenamento, envio ao laboratório central para fabricação da terapia CAR-T. Devolução das células CAR-T modificadas (criopreservadas) aos centros para administração ao doente.
Nível de contenção:	BSL1
Nome e dados de contacto da pessoa responsável⁶:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>

Nome da organização:	Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE
Detalhes do endereço:	R. Prof. Lima Basto, 1099-023, Lisboa, Portugal
Pessoa de contacto:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Telefone n.º:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Endereço de correio	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Atividades planeadas:	Aférese, preservação da amostra e armazenamento, envio ao laboratório central para fabricação da terapia CAR-T. Devolução das células CAR-T modificadas (criopreservadas) aos centros para administração ao doente.
Nível de contenção:	BSL1
Nome e dados de contacto da pessoa responsável⁶:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>

c) Logística para o transporte:

O requerente deve fornecer informações sobre a logística de transporte interno.

Transporte:

Ciltacabtagene autoleucl (cilta-cel, JNJ-68284528) será enviado e manuseado em embalagens adequadas, preservando a qualidade, bem como a contenção. Resumidamente, o transporte (interno) realiza-se numa embalagem fechada, à prova de rutura, à prova de fugas, que impede o descongelamento (contentor de transporte de fase de vapor de azoto líquido). Um kit contendo um

rótulo com as informações do produto (conteúdo e qualidade do material), condições de armazenamento e informações do fabricante, está incluído no interior do contentor de transporte.

SECÇÃO 2 - INFORMAÇÕES SOBRE O MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

2.1 Caracterização do medicamento experimental acabado.

Informações básicas

Cilta-cel é um antigénio de maturação de células B (BCMA) dirigido à imunoterapia celular autóloga. É composto por células T geneticamente modificadas ex vivo para exprimir um recetor de antigénio quimérico (CAR) que, após reinfusão no doente, reconhece e mata as células plasmáticas malignas expressoras do BCMA (mieloma múltiplo). O BCMA é uma molécula predominantemente expressa em células da linhagem B (linfócitos B), e induzida seletivamente durante a diferenciação dos plasmócitos.

a) Informações gerais:

Descrição do medicamento acabado	Autólogo <input checked="" type="checkbox"/>
	Alogénico <input type="checkbox"/>
	Especificar o tipo de células (<i>por exemplo</i> , células estaminais hematopoiéticas...): Células T humanas
Forma farmacêutica:	Vetor viral utilizado:
	Retrovírus <input type="checkbox"/>
	Lentivírus <input checked="" type="checkbox"/>
	Vírus adeno-associado ("AAV") <input type="checkbox"/>
Modo de administração:	Se o vetor viral utilizado for AAV, o sistema de produção de AAV contém um vírus auxiliar competente de replicação?
	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Forma farmacêutica:	Dispersão para infusão
Modo de administração:	Perfusão intravenosa

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

O requerente deve demonstrar a ausência de formação de vírus competente para replicação a nível do sistema de produção viral ou, em alternativa, demonstrar a ausência de vírus competente para

replicação no produto acabado, em conformidade com as Boas Práticas na avaliação de aspetos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores virais.

Quando um vírus auxiliar é utilizado no sistema de produção, o requerente deve demonstrar que o produto acabado não contém vírus auxiliar residual. Isto pode ser demonstrado ao nível do vetor viral.

Para o fabrico de cilta-cel, é utilizado um vetor lentiviral deficiente (LV) para replicação de auto-inativação (SIN) (baseado no VIH-1). (Dull et al. (1998), Zufferey et al. (1998)). O LV é preparado por transfeção transitória de células HEK-293 com um plasmídeo de transferência e três plasmídeos auxiliares, cada um carregando um gene para os genes Env, Gag/Pol e Rev num sistema de embalagem de 3.^a geração.

O vetor foi projetado para ser incapaz de replicação e não se espera que possa ocorrer co-replicação ou reversão para virulência. Embora a geração de lentivírus competente para replicação (RCL) seja improvável, o teste é realizado para a presença de RCL em vários pontos no processo de fabrico, incluindo o teste de lotes de vetores de lentivírus e o produto final das células T modificadas. Isto está de acordo com as 'Boas Práticas na avaliação de aspetos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores virais' ('Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified by means of viral vectors', versão 4, Dezembro 2020). As células JNJ-68284528 CAR-T são fabricadas em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (GMP) atuais.

Mais informações sobre como demonstrar a ausência de RCL no produto final JNJ-68284528 são fornecidas no formulário confidencial.

c) Presença de partículas víricas infecciosas residuais no produto acabado:

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

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

O requerente 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.

(ii) Presença de partículas víricas infecciosas residuais no produto acabado:

Se as partículas vetoriais infecciosas retro/lentivirais residuais não foram reduzidas a concentrações negligenciáveis, o requerente 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 requerente 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.

A presença de partículas de vetor lentiviral infeccioso livre como uma impureza no produto final JNJ-68284528 é considerada altamente improvável, dada a alta taxa de redução como resultado da inativação de temperatura das partículas lentivirais e as múltiplas etapas de lavagem durante a fabricação de JNJ-68284528. Além disso, as partículas virais livres serão defeituosas na replicação e autoinativadas, portanto, não têm a capacidade de infectar mais de uma célula e, portanto, se espalharem.

Mais informações sobre como estimar a quantidade de partículas de vetor lentiviral infeccioso residual livre no produto final JNJ-68284528 são fornecidas no formulário confidencial.

2.2 Caracterização molecular dos vetores aplicados.

a) Mapa da construção:

Representação dos elementos derivados do VIH-1 e do gene codificador de VSV-G nos quatro plasmídeos utilizados para o sistema de embalagem lentiviral. O diagrama do vetor lentiviral está disponível no formulário confidencial.

Component	Diagram								
Transfer plasmid	<table border="1"> <tr> <td>RSV-t5'LTR</td> <td>hEF1α promoter</td> <td>CAR coding sequence</td> <td>WPRE</td> <td>3'LTR(deltaU 3)</td> </tr> </table>	RSV-t5'LTR	hEF1α promoter	CAR coding sequence	WPRE	3'LTR(deltaU 3)			
RSV-t5'LTR	hEF1α promoter	CAR coding sequence	WPRE	3'LTR(deltaU 3)					
Packaging plasmids	<table border="1"> <tr> <td>CMV promoter</td> <td>GAG-POL:</td> <td>cPPT-RRE</td> <td>hβ-globin polyA</td> </tr> <tr> <td>RSV promoter</td> <td>REV</td> <td></td> <td>HIV LTR polyA</td> </tr> </table>	CMV promoter	GAG-POL:	cPPT-RRE	hβ-globin polyA	RSV promoter	REV		HIV LTR polyA
	CMV promoter	GAG-POL:	cPPT-RRE	hβ-globin polyA					
RSV promoter	REV		HIV LTR polyA						
Envelope plasmid	<table border="1"> <tr> <td>CMV promoter</td> <td>VSVG</td> <td></td> <td>hβ-globin polyA</td> </tr> </table>	CMV promoter	VSVG		hβ-globin polyA				
CMV promoter	VSVG		hβ-globin polyA						

b) Descrição de cada um dos componentes do vetor:

O requerente deve fornecer uma descrição detalhada de cada um dos componentes do vetor utilizado.

O vetor lentiviral é preparado por transfecção transitória de células HEK-293 com o plasmídeo do vetor SIN e plasmídeos carregando os genes VSV-Env, Gag / Pol e Rev.

O vetor lentiviral LCAR2SIN_KAN codifica um CAR que consiste no peptídeo sinal CD8 α humano (SP), domínios de direcionamento BCMA, dobradiça CD8 α e domínios transmembrana (TM), domínio citoplasmático CD137 humano e domínio citoplasmático CD3 ζ humano. A expressão de LCAR2SIN_KAN é dirigida / controlada por um promotor hEF1 α humano.

Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.

SECÇÃO 3 - MEDIDAS DE CONTROLO

3.1 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 requerente 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).

Como o cilta-cel inclui células humanas vivas, deve ser considerado potencialmente infeccioso, tal como todo o sangue, tecidos e fluidos humanos. Por conseguinte, serão seguidas precauções padrão de controlo de infeções, diretrizes locais sobre o manuseamento de resíduos de material derivado de seres humanos e procedimentos hospitalares desenvolvidos em conformidade com as políticas/leis nacionais para eliminação de medicamentos não utilizados ou de todo o material que tenha estado em contacto com o cilta-cel (resíduos sólidos e líquidos) para evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas. Os profissionais de saúde que manuseiam cilta-cel devem tomar as precauções adequadas (usar vestuário de proteção, luvas e proteção ocular) para evitar a transmissão potencial de doenças infecciosas.

O transporte interno de cilta-cel té efetuado numa embalagem fechada, à prova de rutura, à prova de fugas. As medidas de higiene hospitalar padrão serão eficazes durante a amostragem e outras análises. As amostras serão armazenadas a temperatura controlada em local seguro, com acesso restrito. A área de preparação/administração será mantida sob acesso restrito com sinalização/rótulos aprovados identificando a área como biologicamente perigosa. Apenas pessoal autorizado e formado está autorizado a entrar na área restrita e a manusear/administrar o medicamento experimental.

Em caso de transferência acidental do medicamento experimental durante o manuseamento, tal como contacto com a pele, contacto ocular ou transmissão de contacto, devem ser seguidas medidas de primeiros socorros de acordo com os procedimentos do local, que podem incluir a lavagem da pele contaminada e a remoção da roupa contaminada. O aconselhamento médico será triado e os incidentes serão imediatamente comunicados à pessoa responsável do sítio.

Não são utilizadas agulhas durante o processo de administração. O saco intravenoso (IV) com cilita-cel tem uma entrada e não é necessário o acesso por agulha.

3.2 Estratégias de minimização do risco em relação aos doentes:

O requerente 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.

Os doentes que tenham recebido uma infusão de cilita-gel (JNJ-68284528) não serão elegíveis para serem dadores de tecidos, sangue, células ou órgãos.

3.3 Medidas para impedir a disseminação no ambiente:

Medidas de descontaminação/ limpeza após a administração:	Serão utilizados detergentes e métodos adequados de desinfecção validados para descontaminação e desinfecção, de acordo com os regulamentos institucionais locais e desenvolvidos de acordo com as políticas/leis nacionais.
Eliminação ou inativação de sobras do produto acabado no final do ensaio clínico:	Os produtos não utilizados/residuais devem ser eliminados de acordo com os regulamentos institucionais nacionais e locais como resíduos hospitalares específicos num contentor de resíduos perigosos biológicos devidamente identificado.
Tratamento de resíduos:	Para evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas, todos os resíduos descartáveis que tenham estado em contacto com o OGM durante a preparação e administração, bem como os resíduos de amostragem e processamento de amostras, serão eliminados como resíduos hospitalares potencialmente infecciosos específicos num contentor de resíduos biodegradáveis devidamente identificado e de acordo com as diretrizes locais relativas ao manuseamento de resíduos de material derivado de origem humana. Os materiais não descartáveis são desinfetados com detergentes adequados de desinfecção validados ou autoclavados.

3.4 Outras medidas de minimização de riscos:

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

Risco(s) identificado(s)	Medida(s) de minimização de riscos
---------------------------------	---

Não se sabe se o cilta-cel (JNJ-68284528) tem o potencial de ser transferido para o feto e causar toxicidade fetal	As mulheres grávidas devem ser avisadas de que podem existir riscos para o feto. As mulheres que estão a amamentar devem ser informadas do risco potencial para o bebé amamentado.
--	--

SECÇÃO 4 - AVALIAÇÃO DE RISCOS AMBIENTAIS

Avaliação de riscos ambientais específicos

Tendo em conta as características específicas do medicamento experimental (conforme descrito na Secção 2) e, quando apropriado, as medidas de controlo implementadas (conforme descrito na Secção 3), o requerente 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* **¡Error! Marcador no definido., ¡Error! Marcador no definido.)** é aplicável:

Sim

Não

Se o medicamento experimental consistir em células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores retro/lentivirais e as partículas vetoriais infecciosas retro/lentivirais residuais não tiverem sido reduzidas a concentrações negligenciáveis no produto acabado, o requerente considera, com base nas informações fornecidas na Secção 2.1 (c)(ii) e - quando apropriado - em quaisquer medidas específicas de minimização de riscos previstas na Secção 3, que a presença de partículas vetoriais 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 da Diretiva 2001/18/CE:* é necessária uma avaliação dos riscos ambientais, em conformidade com o respetivo Anexo II.
- *Para as submissões efetuadas ao abrigo da Diretiva 2009/41/CE:* uma avaliação dos riscos para a saúde humana e o ambiente, em conformidade com o respetivo artigo 4.º.

SECTION 5 - MANUFACTURE OF THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT

SECÇÃO 5 - FABRICO DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

5.1 Local de fabrico:

Nome da organização:	Janssen Research and Development, LLC
----------------------	---------------------------------------

Detalhes do endereço:	1000 Route 202 South Raritan, NJ, 08869 USA
Pessoa de contacto:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Telefone n.º:	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Endereço de correio	<i>Mais informações são fornecidas no formulário confidencial.</i>
Número de licença: (se o local não se encontrar no país de candidatura, indicar o país onde o fabrico tem lugar)	EUA
Nível de contenção:	BSL2

5.2 Candidatura a licença de fabrico:

Esta Secção só deve ser preenchida se o requerente for também responsável pelo fabrico do medicamento experimental e solicitar autorização do local de fabrico responsável pela transdução das células ou outras atividades de fabrico a jusante.

Note-se que a possibilidade de solicitar autorização (simultânea) para atividades de fabrico e para a realização do ensaio clínico através deste formulário de candidatura só está disponível na República Checa, Grécia, Hungria e Roménia. Para os envios fora destas jurisdições, a Secção 5.2 não deve ser preenchida.

a) Informações administrativas sobre o local:

Nome da organização:	<u>Não aplicável</u>
Detalhes do endereço:	
Pessoa de contacto:	
Telefone n.º:	
Endereço de correio	

b) Descrição das operações de fabrico e das medidas de minimização de riscos:

Informação sobre o sistema de produção vetorial: <u>Não aplicável</u>

b.1. A linha de células de produção contém VIH 1 ou 2, HTLV 1 ou 2, SIV ou outro retro-lentivírus relevante que poderia levar à complementação/recombinação do vetor retro/lentiviral (relevante para células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores retro/lentivirais):

Sim

Não

b.2. Excluem-se as células de dadores VIH/HTLV positivos (relevantes para células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores retro/lentivirais):

Sim

Não

b.3. Fornecer uma descrição detalhada de cada um dos componentes do vetor e caracterização dos elementos críticos dos vetores auxiliares/embalagem.

b.4. Os desvios das sequências previstas foram identificados ao nível da caracterização molecular dos vetores aplicados. Em caso afirmativo, queira fornecer detalhes.

Sim

Não

Descrição das operações de fabrico
<u>Não aplicável.</u>

Medidas de minimização de riscos:

Medidas de minimização de riscos:
--

Não aplicável

a) Nível de contenção:

Não aplicável

SECÇÃO 6- OUTROS REQUISITOS DE DADOS

6.1. Plano do(s) local(ais) em causa:

O requerente deve fornecer uma cópia do plano do local onde o ensaio clínico tem lugar se a candidatura for submetida às seguintes jurisdições: Áustria, Bélgica, República Checa, Finlândia, França, Hungria, Irlanda, Itália, Portugal ou Noruega.

O requerente deve fornecer uma cópia do plano do local onde decorrem as atividades de fabrico (se a candidatura abranger atividades de fabrico, isto é, a Secção 5.2) no caso de a candidatura se destinar à República Checa, Itália ou Hungria.

Não aplicável

6.2 Outras informações:

Não aplicável

Para candidaturas na Áustria:

Os requerente devem também fornecer:

- *um mapa dos laboratórios e da sala em que as atividades com o OGM são realizadas conforme os termos desta candidatura,*
- *a localização do autoclave, e*
- *o nome dos membros do comité de biossegurança (Kommittee für die biologische Sicherheit) e respetivo curriculum vitae.*

Para candidaturas na Bélgica:

Para além da descrição das medidas para prevenir o risco de transferência acidental (Secção 3.1), o requerente deve fornecer, num mapa da sala, a localização dos dispositivos de biossegurança relevantes (por exemplo, indicação de armário de biossegurança, centrífuga, lavatório não operado manualmente) sempre que utilizado durante a preparação do medicamento antes da administração.

Para além da descrição das medidas para evitar a disseminação no ambiente (Secção 3.3), o requerente deve fornecer:

- uma descrição da localização do autoclave e da sala de armazenamento de resíduos intermédia, conforme o caso.
- - uma estimativa do volume de resíduos gerados por mês e a frequência da remoção de resíduos por uma empresa de recolha de resíduos. O nome da empresa deve ser mencionado.
- informação sobre a validação dos procedimentos de inativação e/ou desinfeção dos resíduos propostos (por exemplo, literatura científica, instruções do fabricante ou validação do método em casa).

Para candidaturas na Alemanha:

O requerente deve fornecer informações sobre as condições de armazenamento (incluindo restrições de acesso) e a duração máxima do armazenamento do medicamento experimental no local clínico.

O requerente é convidado a confirmar que o procedimento de desinfeção e descontaminação utilizado (por exemplo, para eliminação ou inativação de sobras, descontaminação de materiais potencialmente contaminados, superfícies e áreas após a administração do medicamento experimental ou após derrame acidental do medicamento experimental) estão incluídos na lista do Instituto Robert Koch de desinfetantes e procedimentos de desinfeção atualmente aprovados ou na lista de desinfetantes VAH (Verbund für Angewandte Hygiene e.V).

O requerente deve fornecer informações sobre o equipamento de proteção individual dos profissionais de saúde durante a amostragem e durante a descontaminação de superfícies e áreas potencialmente contaminadas e durante a descontaminação e eliminação de sobras e resíduos.

Se forem armazenados sobras, resíduos, ou amostras dos sujeitos no local clínico durante mais de 3 dias, é pedido ao requerente que forneça informações sobre o estado de armazenamento e a duração máxima de armazenamento.

O requerente deve fornecer informações sobre a logística de transporte interno de sobras, resíduos ou amostras dos sujeitos.

Para candidaturas na Irlanda:

O requerente deve fornecer informações sobre o tipo e extensão dos resíduos contaminados por OGM gerados e como os resíduos serão recolhidos, armazenados e inativados, incluindo, quando aplicável, o tratamento fora do local. A candidatura deve também fornecer procedimentos de desinfeção e descontaminação, incluindo - quando aplicável - pormenores de validação, pormenores sobre onde o medicamento será preparado antes da administração, tipos de EPI que serão usados.

Para candidaturas em Itália:

O requerente deve fornecer as seguintes informações adicionais:

- *Na Secção 1: Para além de um endereço eletrónico padrão, deve ser fornecido um endereço eletrónico certificado para as subsecções 1.1., 1.2 e 1.3. Adicionalmente, na Secção 1.3, quando o número EudraCT não estiver disponível, devem ser fornecidas referências à candidatura de autorização do ensaio clínico enviado à Agência Italiana de Medicamentos (AIFA).*
- *Na Secção 3.3: O nome e o código de licença da empresa autorizada a tratar resíduos tem de ser fornecido.*
- *Na Secção 5.2: A autorização para produção e investigação clínica pode ser pedida ao mesmo tempo, utilizando duas formas diferentes de utilização. Para a produção, recomenda-se a utilização do formulário nacional, disponível em:*
http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&i dMat=BIOT&idAmb=NIA&idSrv=A1&flag=P#moduli
- *Informações adicionais: O requerente deve fornecer o código nacional comunicado sobre a autorização emitida para a situação clínica. Se ocorrerem variações na instalação, estas têm de ser notificadas utilizando o formulário nacional disponível em:*
[http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&i dMat=BIOT&idAmb=NIA&idSrv=A1&flag=P#moduli\(salute.gov.it\).](http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&i dMat=BIOT&idAmb=NIA&idSrv=A1&flag=P#moduli(salute.gov.it))

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

Caso a submissão seja feita por terceiros em nome do local, a responsabilidade dos titulares e utilizadores do local em causa (tal como estabelecido no Decreto Legislativo n.º 206/2001) permanece inalterada.

O requerente deve fornecer num documento separado, um mapa indicando as salas em que é administrado o medicamento experimental e as salas de recuperação dos doentes. Espera-se que o mapa seja idêntico ao apresentado com a notificação da situação clínica.

O requerente deve, para além da planta do local clínico, fornecer informações sobre a localização de autoclave utilizado para a inativação e tratamento dos resíduos, destacando-o na planta do local clínico. Deve ser fornecida uma descrição da localização da autoclave - como parte da descrição das medidas para evitar a disseminação no ambiente (Secção 3.3). São necessárias as assinaturas tanto do utilizador como da entidade patronal.

Para candidatura nos Países Baixos:

Nos Países Baixos, o âmbito de uma licença não tem de estar restrito a um ensaio clínico. É possível alargar o âmbito de uma licença, por exemplo, para abranger todo o programa de desenvolvimento clínico de um OGM.

Apenas as entidades jurídicas onde o ensaio é realizado podem ser titulares da autorização, ou seja, a instituição/hospital. Os promotores são incentivados a contactar o(s) responsável(eis) pela segurança ambiental da instituição/hospital onde o trabalho irá ser realizado. O responsável pela segurança ambiental tem conhecimentos sobre os procedimentos nos Países Baixos e pode ser útil no processo de candidatura.

Uma submissão deve ser acompanhada da documentação necessária para efeitos legais e administrativos (por exemplo, informações pessoais gerais sobre o funcionário responsável e o responsável pela segurança ambiental devem ser apresentadas num documento separado para cumprimento das disposições do Regulamento Geral de Proteção de Dados (UE)2016/679). Os documentos necessários estão disponíveis no website (ver abaixo).

A amostragem e o processamento de amostras faz parte do âmbito de uma permissão para OGM nos Países Baixos, pelo que deve ser incluída na Secção 3.

As informações sobre testes RCL pode ser dispensada nos Países Baixos para certos sistemas de produção de LVV de SIN.

Mais informações sobre requisitos processuais e formulários nacionais estão disponíveis em:

<https://www.loketgentherapie.nl/en/gm-cells>

Para candidaturas na Roménia que abranjam atividades de fabrico:

O requerente deve fornecer as coordenadas GNSS (sistema global de navegação por satélite) do(s) local(asi) onde as atividades de fabrico em causa têm lugar.

Para candidaturas em Espanha:

O requerente deve pôr em prática medidas de biossegurança adequadas durante o transporte interno, armazenamento, manuseamento e administração do medicamento em investigação, bem como durante o transporte interno e manuseamento de amostras de sujeitos de ensaios clínicos que possam conter OGM em. O requerente deve especificar nas secções pertinentes do formulário de candidatura as medidas implementadas e assegurar que todos os locais que participem no ensaio clínico implementam essas medidas.

Mais informações sobre requisitos processuais e formulários nacionais (em espanhol) estão disponíveis em: https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/organismos-modificados-geneticamente-omg-/notificaciones-y-autorizaciones/proc_autorizacion.aspx

REFERENCES

Dull T et al. (1998). A third-generation lentivirus vector with a conditional packaging system. *J Virol.* 72(11):8463-71. *PubMed* 9765382

Zufferey R et al. (1998). Self-inactivating lentivirus vector for safe and efficient in vivo gene delivery. *J Virol.* 72(12):9873-80. *PubMed* 9811723

EU framework for Advanced Therapies (2020). Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified by means of viral vectors (version 4). https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/advtherapies/docs/gmcells_gp_en.pdf

(SOBRE A INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL)

Justificativa / Justificativa do Requerente:

As informações fornecidas no formulário confidencial são consideradas confidenciais porque são segredos comerciais e tornar as informações públicas colocará o requerente / patrocinador em desvantagem competitiva.