

## **Formulário de pedido comum para medicamentos experimentais para uso humano que contêm ou consistem em vetores AAV<sup>1</sup>**

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

**Nota 2:** O formulário de pedido deve ser acompanhado pelo SNIF (modelo do resumo de notificação relativo à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados para outros fins que não a colocação no mercado)<sup>2</sup> no caso de pedidos submetidos no âmbito da Diretiva 2001/18/CE.

<b>Histórico do documento</b>	<b>Data de publicação</b>	<b>Descrição das principais alterações</b>
Versão 1	Outubro de 2019	
Versão 2	Dezembro de 2020	Apoio por outros Estados-Membros (LT, SI)

<sup>1</sup> Este documento não foi adotado pela Comissão, pelo que não contém a posição oficial da Comissão Europeia.

<sup>2</sup> Decisão do Conselho 2002/813/CE que estabelece, nos termos da Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, o modelo do resumo de notificação relativo à libertação deliberada no ambiente de organismos para outros fins que não a colocação no mercado (OJ L 280, 18.10.2002, p. 62).

## 1. Introdução

Os ensaios clínicos realizados na UE com medicamentos experimentais que contêm ou consistem em organismos geneticamente modificados ("OGM"<sup>3</sup>) têm de cumprir a legislação que rege a autorização de ensaios clínicos.<sup>4</sup>

Os ensaios clínicos com medicamentos que contenham ou consistam em OGM devem também cumprir os requisitos aplicáveis ao abrigo da Diretiva 2001/18/CE relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados<sup>5</sup> ("quadro de libertação deliberada") e/ou da Diretiva 2009/41/CE relativa à utilização confinada de micro-organismos geneticamente modificados ("quadro de utilização confinada").<sup>6</sup>

Este formulário de pedido implementa os requisitos da Diretiva 2009/41/CE e da Diretiva 2001/18/CE, tal como adaptados às características específicas dos vetores virais adeno-associados ("AAV") contidos nos medicamentos experimentais para uso humano.

Este é um formulário de pedido para medicamentos experimentais para uso humano que contenham ou consistam em AAV (doravante designados por "vetores clínicos"). Contudo, se o pedido for relativo a um medicamento experimental que contenha ou consista em AAV que já tenha obtido uma autorização de introdução no mercado, deve ser utilizado o *formulário de pedido para utilização em caso de ensaios clínicos com medicamentos autorizados* (desde que o formulário de pedido tenha sido aprovado pelas autoridades competentes na jurisdição pertinente).

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

## 2. Notas explicativas

O formulário de pedido comum não revoga os requisitos de consulta que existem ao abrigo da Diretiva 2001/18/CE.

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

---

<sup>3</sup> Ao longo do presente documento, o termo "OGM" deve ser entendido como abrangendo tanto os organismos geneticamente modificados, tal como definidos no n.º 2 do artigo 2.º da Diretiva 2001/18/CE, como os micro-organismos geneticamente modificados na aceção da alínea b) do artigo 2.º da Diretiva 2009/41/CE.

<sup>4</sup> Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE, (JO L158 de 27.5.2014, p. 1). Até que o Regulamento seja aplicável, 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), OJ L121, 1.5.2001, p. 34).

<sup>5</sup> 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).

<sup>6</sup> Diretiva 2009/41/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de maio de 2009, relativa à utilização confinada de micro-organismos geneticamente modificados (JO L 125 de 21.5.2009, p. 75).

**França:**

Para medicamentos experimentais que são avaliados ao abrigo do quadro de utilização confinada, os requerentes devem enviar pedidos separados no caso de existirem múltiplos locais envolvidos em França.

**Itália:**

Para medicamentos experimentais que são avaliados ao abrigo 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. Contudo, os centros/instituições em questão podem designar uma pessoa (p. ex., o promotor) para submeter todas as notificações necessárias.

Salienta-se que, caso a apresentação seja feita por terceiros em nome do centro, as responsabilidades dos titulares e utilizadores do centro em causa (tal como estabelecido no Decreto Legislativo n.º 206/2001) permanecem inalteradas.

**Países Baixos:**

Mais informações sobre os requisitos e formulários processuais nacionais disponíveis em: <https://www.loketgentherapie.nl/en/aav>

**FORMULÁRIO DE PEDIDO COMUM PARA MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS PARA USO HUMANO QUE CONTÊM OU CONSISTEM EM VETORES AAV**

**SECÇÃO 1 – INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS**

**1.1. Identificação do requerente.**

<b>Nome da organização:</b>	PPD GLOBAL LTD -SUCURSAL EM PORTUGAL On behalf of Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
<b>Morada:</b>	Avenida da Liberdade, 180 A -4º Dto1250-146 Lisboa Portugal
<b>Pessoa de contacto:</b>	Maria Monteiro
<b>N.º de telefone:</b>	+351 308806197
<b>Endereço de e-mail:</b>	maria.monteiro@ppd.com

**1.2. Identificação do promotor (quando diferente do requerente).**

<b>Nome da organização:</b>	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
<b>Morada:</b>	60 Leveroni CT, Novato CA, 94949, EUA
<b>Pessoa de contacto:</b>	Nirav Patel, Diretor de Assuntos Regulamentares
<b>N.º de telefone:</b>	1-415-462-6952
<b>Endereço de e-mail:</b>	NPatel@ultragenyx.com

**1.3. Identificação do fabricante do vetor clínico.**

<b>Nome da organização:</b>	DS e DP: Catalent Maryland, Inc. (Catalent BioPark),
<b>Local de fabrico:</b>	801 W. Baltimore Street 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 a produção de recAAV (p. ex., plasmídeos, baculovírus) mostrando todas as partes constituintes do vetor clínico AAV (ou seja, além do "vetor transgénico", devem ser descritos todos os outros vetores, tais como os vetores auxiliares, de empacotamento e de pseudotipagem).*

*Devem ser explicadas as características de todas as linhas celulares utilizadas e eventuais modificações do genoma celular. Descreva o(s) tipo(s) de células em causa, bem como a sua origem (p. ex, rim humano, células epiteliais, células de insetos).*

*Deve ser discutida a possibilidade de o material genético nas linhas celulares/células causar certas interações com o vetor clínico, tais como complementação ou recombinação. Em particular, os testes aplicados para identificar a possível contaminação da linha celular por vírus AAV de tipo selvagem e/ou qualquer vírus identificado como vírus auxiliar para AAV devem ser explicados.*

#### **<Informação confidencial>**

*2.2 O risco de geração de uma réplica de AAV competente através da recombinação das partes constituintes do sistema vetorial viral deve ser minimizado. Devem ser descritos métodos de teste para a deteção de vírus competentes para a replicação, incluindo informação sobre a sua especificidade e sensibilidade. Devem ser fornecidos dados de testes de RCV em diferentes fases de fabrico (por exemplo, banco de sementes de vírus, produto final). Devem ser especificados os critérios de libertação no que diz respeito aos testes de RCV.*

**<Informação confidencial>**

**2.3 Forneça 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) cassete(s) de expressão transgênica e os seus elementos reguladores).*

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

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

**<Informação confidencial>**



## **2.5. Descrição da inserção**

*A cassete de expressão, p. ex., transgene, incluindo as sequências regulamentares e codificadoras, deve ser descrita. Em particular, deve ser explicado se o produto expresso é tóxico ou prejudicial para o ser humano (que não o participante no ensaio clínico) ou outros hospedeiros. Adicionalmente, se o requerente considerar que o transgene pode conferir qualquer vantagem para a replicação/sobrevivência do vetor clínico (em relação ao vírus parental), tal deve ser explicado.*

### **Descrição da cassete de expressão**

<Informação confidencial>

### **Risco de toxicidade do transgene**

<Informação confidencial> A proteína codificada é uma versão abreviada de uma proteína que ocorre naturalmente e é, portanto, pouco provável que seja tóxica para as pessoas ou outros organismos. Além disso, a função da proteína codificada é específica a uma única etapa catalítica no ciclo da ureia e, portanto, é improvável que a expressão não intencional da proteína codificada seja tóxica para as pessoas ou outros organismos, dado que todas as outras etapas do ciclo da ureia não são afetadas pelo DTX301. Não foram inseridos no OGM quaisquer genes codificantes para toxinas, potenciais oncogenes ou outros genes que poderiam ser potencialmente prejudiciais. Ao contrário dos vetores adenovirais, os vetores fabricados a partir de AAV não contêm genes virais, aumentando ainda mais a sua segurança. Com a administração de DTX301 a seres humanos, as únicas proteínas estranhas às quais o sistema imunitário será exposto são as proteínas da cápside.

### **Risco de vantagem seletiva para o OGM**

<Informação confidencial>. Não é possível recombinar com o vírus WT para gerar novas estirpes estáveis de vírus. Assim, a replicação do DTX301 só poderia ocorrer caso uma célula hospedeira fosse infectada com três vírus separados: DTX301, AAV do tipo selvagem e um vírus auxiliar tal como um adenovírus ou vírus herpes simplex. A probabilidade de tal ocorrer sob as condições do ensaio clínico proposto é negligenciável. Não há base para considerar que a adição do transgene ao OGM promoveria qualquer seleção pós-libertação para uma maior invasividade ou qualquer outra vantagem seletiva. Por conseguinte, não é conferida qualquer vantagem competitiva ao OGM em relação ao organismo parental.

## **2.6. Biodistribuição e excreção viral**

*Devem ser fornecidos dados pormenorizados sobre a excreção do vetor clínico (incluindo informação sobre a dose administrada, a via de administração e, quando disponível, o estado imunitário dos participantes tratados) de ensaios clínicos anteriores com o vetor clínico. Quando disponíveis e se relevantes para a avaliação do risco ambiental, devem ser fornecidos dados de biodistribuição.*

*Se não houver experiência clínica prévia com o mesmo vetor clínico, o potencial de excreção viral deve ser discutido com base em dados não clínicos e/ou experiência clínica de vetores clínicos relacionados. Se o requerente confiar em dados provenientes de vetores clínicos relacionados, a relevância dos dados para o produto objeto do presente pedido deve ser explicada considerando, em particular, a dose e a via de administração.*

*Quando ocorrer excreção viral, a duração estimada deve ser especificada.*

*Devem ser fornecidos os métodos utilizados para a deteção de excreção viral, incluindo informações sobre a sua especificidade e sensibilidade.*

### **Informações sobre a dose administrada e via de administração**

No Estudo DTX301-CL301, DTX301 é administrado como uma perfusão intravenosa única na dose de  $1,7 \times 10^{13}$  cópias genómicas por kg de peso corporal (GC/kg) (ddPCR) em ambiente hospitalar por profissionais médicos.

No programa da fase 1/2, as doses de DTX301 foram determinadas através da medição do título do genoma vetorial do produto (GC/mL) através de reação quantitativa em cadeia da polimerase (qPCR). Para a fase 3, o ensaio para determinar o título do genoma vetorial foi alterado para um ensaio OTC genético específico e mais preciso, PCR digital de gotículas (ddPCR), resultando num fator de conversão de dose de 1,7 entre qPCR e ddPCR. A dose da fase 3 de  $1,7 \times 10^{13}$  GC/kg é equivalente à fase 1/2 Dose Biológica Ótima (OBD) de  $1,0 \times 10^{13}$  GC/kg (determinada usando o método qPCR) devido ao fator de conversão estabelecido com base na análise estatística dos dados disponíveis de qPCR e ddPCR.

### **Estado imunitário dos doentes**

Em geral, espera-se que os doentes sejam imunocompetentes. A deficiência de OTC não apresenta um sistema imunitário comprometido como parte da sua patologia. Além disso, a presença ou histórico de qualquer condição que, na opinião do Investigador, interfira com a participação, representasse um risco indevido, ou confundisse a interpretação dos resultados, estão excluídos da participação.

### **Resposta humoral**

Os doentes que apresentem um teste positivo à presença de anticorpos anti-AAV8 Total, são excluídos da participação no estudo, uma vez que tal poderia levar a uma menor eficiência de transdução e ao risco de uma resposta imunitária adversa.

Nos doentes que testam negativo para anticorpos totais anti-AAV8 antes do tratamento, espera-se que a administração do vetor AAV8 conduza à produção de uma resposta imunitária humoral ao AAV8. No ensaio clínico de fase 1/2 (Estudo 301OTC01), todos os participantes desenvolveram anticorpos anti-AAV8 após a perfusão do vetor. Todos os participantes permaneceram assintomáticos e não foram relatados quaisquer acontecimentos adversos relacionados com a perfusão.

Os anticorpos dirigidos contra a cápside do vetor podem afetar a resposta a uma administração subsequente do vetor e os participantes num ensaio que recebam DTX301 podem ser excluídos do tratamento subsequente com este vetor e potencialmente outros vetores AAV. Os anticorpos dirigidos contra as proteínas da cápside não são patogénicos.

### **Resposta das células T**

Em estudos clínicos com transferência genética mediada por AAV, observou-se um aumento transitório das aminotransferases hepáticas e um declínio simultâneo da expressão transgénica (Manno et al., 2006; Nathwani et al., 2011a; Nathwani et al., 2014). Colocou-se a hipótese de que tal se deve à ativação de linfócitos T citotóxicos específicos para a cápside e à destruição de células hepáticas transduzidas (Mingozzi et al., 2007). Contudo, em ratinhos, as células T ativadas contra a cápside de AAV não foram capazes de atingir e eliminar os hepatócitos transduzidos (Wang et al., 2007; Li et al., 2007a; Li et al., 2007b; Siders et al., 2009), a menos que os hepatócitos transduzidos tenham coexpresso a proteína da cápside de AAV do tipo selvagem (Li et al., 2007a).

Colocou-se a hipótese de que os AA de testes de função hepática elevada (TFH) observados até à data noutros estudos clínicos utilizando vetores derivados de AAV8 se devia à proteína da cápside administrada aos doentes (Mingozzi e High, 2011; Nathwani et al., 2011b; Gao et al., 2014; Nathwani et al., 2014). Num estudo anterior com AAV8, foi desencadeado um aumento transitório assintomático da alanina-aminotransferase (ALT) na dose mais elevada testada,  $2,0 \times 10^{12}$  genomas vectoriais/kg, que corresponde a aproximadamente  $1,0 \times 10^{13}$  partículas/mL (o vetor AAV continha aproximadamente 19% de partículas completas) (Nathwani et al., 2011b; Nathwani et al., 2014).

Para além da monitorização da ativação de células T específicas contra a cápside e OTC, a monitorização regular dos TFH e o início do tratamento oral com corticosteroides para uma potencial hepatite induzida por vetores é realizada no estudo FIH (ensaio clínico de fase 1/2, Estudo 301OTC01). Nas coortes 1-3, o tratamento cónico oral com corticosteroides para hepatite induzida por vetores foi implementado quando o ALT de um doente excede o limite superior do normal (LSN) e é considerado pelo investigador como estando relacionado com o tratamento com DTX301. Seis participantes nas coortes 1-3 tiveram aumentos suaves e assintomáticos de ALT (alanina-aminotransferase) que se resolveram com o regime canónico de corticosteroides por via oral, de acordo com o protocolo. Os participantes tratados na coorte 4 (Otimização do Processo de Dosagem) utilizaram um regime alternativo de corticosteroides orais, visando a profilaxia da hepatite induzida por vetores. Assim, a prednisona oral (ou prednisolona) foi iniciada antes da administração de DTX301, mantida durante 4 semanas, seguida de redução gradual. Com base nas evidências disponíveis, a hepatite induzida por vetores é transitória.

### **Biodistribuição**

#### **Estudos em ratos:**

<Informação confidencial>

#### **Excreção viral:**

#### **Estudos em seres humanos:**

As partículas virais AAV são endémicas por natureza e podem ser transmitidas aos seres humanos; no entanto, não são conhecidas por causar doenças nos seres humanos, daí a sua ampla utilização como vetor de terapia genética. O DTX301 pode teoricamente ser transmitido a outras pessoas que não participantes deste estudo. O mecanismo primário para a transferência seria a partir da excreção viral do vetor. No entanto, o risco de transferência de vetores AAV para outros seres humanos ou animais é muito baixo. O DTX301 não é replicativo, não se pode propagar no ambiente

e não é patogénico em humanos. Além disso, o tipo de célula-alvo é o hepatócito e a carga viral na saliva, urina e fezes é baixa, tal como caracterizado através do Estudo Clínico 301OTC01 de fase 1/2 do DTX301.

<Informação confidencial>

Com base nos resultados consistentemente baixos de excreção vetorial viral e no período geralmente curto de cópias detetáveis demonstrado no estudo de fase 1/2 do DTX301, apoiado por padrões semelhantes de excreção de DTX401 (terapia genética AAV8 para a doença de armazenamento de glicogénio Ia (GSDIa)), a recolha contínua de dados de excreção vetorial viral não está planeada em estudos futuros. O vetor do vírus adeno-associado (AAV) não se integra no ADN e não se reproduz por si só, também não é conhecido por causar infeção em seres humanos. Por conseguinte, a disseminação do vetor AAV é considerada de risco insignificante para o ambiente e outras pessoas que entrem em contacto com indivíduos tratados com DTX301. Além disso, dado ter sido realizada uma avaliação exaustiva da excreção viral no programa clínico de fase 1/2 na dose clínica e via de dosagem pretendidas na fase 3 em doentes com deficiência de OTC, a Ultragenyx não planeia realizar análises adicionais de excreção viral nos ensaios clínicos de fase 3 em doentes com OTC.

## SECÇÃO 3 – INFORMAÇÕES RELATIVAS AO ENSAIO CLÍNICO

### 3.1. Informações gerais sobre o ensaio clínico.

<b>Número EudraCT (quando disponível):</b>	2020-003384-25
<b>Número de referência de libertação deliberada (quando disponível e aplicável):</b>	Não disponível
<b>Título do ensaio clínico:</b>	Estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de transferência genética mediada por Vírus Adeno-Associado (AAV) do Serotipo 8 (AAV8) da Ornitina Transcarbamilase Humana (OTC) em doentes com deficiência de OTC de início tardio
<b>Nome do investigador principal:</b>	Dr. Elisa Leão Teles
<b>Objetivo do estudo:</b>	Avaliar a eficácia de DTX301 na melhoria da função da ornitina transcarbamilase (OTC), mantendo os níveis seguros de amónia no plasma
<b>Data prevista de início e fim:</b>	T4 2021 – T4 2028
<b>Número de participantes do ensaio no estudo:</b>	Globalmente, participarão aproximadamente 50 doentes, em que 25 doentes irão receber aleatoriamente DTX301 e 25 doentes irão receber aleatoriamente placebo, utilizando uma proporção de aleatorização de 1:1, entre centros. Espera-se que participem 2 doentes em Portugal.
<b>Indicar se foi apresentado um pedido relacionado 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 causa:</b>	<p>Foi apresentada e aprovada uma Avaliação de Risco Ambiental para o DTX301 nos seguintes países da UE para os estudos de fase 1/2 301OTC01 e 301OTC02:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Espanha</li><li>- Reino Unido</li></ul> <p>Foi apresentada uma Avaliação de Risco Ambiental para o DTX301 nos seguintes países da UE para o estudo de fase 3 DTX301-CL301:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Não aplicável</li></ul>

### 3.2. Localização(ões) prevista(s) para o estudo.

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

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

- a(s) localização(ões) dos laboratórios (no país de apresentação) em que as atividades com o OGM são realizadas no âmbito do pedido de ensaio clínico deve(m) ser indicada(s).<sup>7</sup>
- informações sobre o local onde o medicamento experimental é armazenado (na medida em que o local se situe no país de apresentação mas fora do centro clínico).<sup>8</sup>
- informações sobre o local onde as amostras dos doentes que contenham OGM são armazenadas (na medida em que o local se situe no país de apresentação mas fora do centro clínico).<sup>9</sup>

<b>Nome da organização:</b>	Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E
<b>Morada:</b>	Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E. Alameda Professor Hernâni Monteiro 4200-319 Porto
<b>Pessoa de contacto:</b>	Dr. Elisa Leão Teles
<b>N.º de telefone:</b>	+351225512100
<b>Endereço de e-mail:</b>	e.leaoteles@gmail.com
<b>Atividades planeadas:</b>	As atividades planeadas são: <ul style="list-style-type: none"><li>• Atividades de seleção, inclusão e acompanhamento de doentes.</li><li>• Administração de produto de investigação no serviço em que o doente está a ser seguido</li><li>• Preparação e armazenamento do produto de investigação nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de São João</li></ul>
<b>Nível de contenção:</b>	Nível de biossegurança 1. Deverão ser seguidos os procedimentos e orientações locais pelo pessoal responsável pelo transporte, preparação, administração e eliminação do DTX301 ou equipamentos/consumíveis que tenham estado em contacto com DTX301.  A sala de manuseamento do produto é uma sala limpa, com câmara de fluxo laminar vertical Classe II tipo A2 (as

<sup>7</sup> É necessária informação sobre a localização dos laboratórios para os pedidos apresentados na Alemanha, Áustria, Bélgica, Croácia, Dinamarca, Espanha, Finlândia, França, , Hungria, Irlanda, Portugal e República Checa. No caso de pedidos submetidos a estas jurisdições, preencher a tabela relevante para laboratórios que realizam análises especializadas referidas no protocolo do ensaio clínico apenas; os laboratórios que realizam análises diagnósticas laboratoriais padrão não têm de ser listados.

<sup>8</sup> Estas informações devem ser fornecidas nos pedidos apresentados à Alemanha, Croácia, Espanha e Irlanda. Estas informações devem ser fornecidas nos pedidos apresentados à Bélgica, Finlândia e República Checa, a menos que haja uma notificação de utilização confinada que abranja o armazenamento do produto.

<sup>9</sup> Esta informação deve ser fornecida nos pedidos apresentados à Alemanha e Irlanda.

	especificações ISO5 são cumpridas).
<b>Nome e detalhes de contacto do responsável<sup>10</sup>:</b>	Investigadora Principal: Dr. Elisa Leão Teles Contacto telefónico: +351225512100 Email: e.leaoteles@gmail.com Pessoas responsáveis nos Serviços Farmacêuticos: Dr. Pedro Soares Contacto telefónico: 924 467 645 E-mail: pedro.soares@chsj.min-saude.pt

---

<sup>10</sup> O responsável é a pessoa responsável é 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 V da Diretiva 2001/18/CE.

### **3.3. Armazenamento do vetor clínico no centro clínico.**

*O requerente deve fornecer informações sobre o local de armazenamento (incluindo restrições de acesso) e a duração máxima do armazenamento.<sup>11</sup>*

#### Centro 1:

Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E.

#### Local de armazenamento:

Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E.  
Serviços Farmacêuticos, Unidade de Ensaios Clínicos, piso 01  
Alameda Professor Hernâni Monteiro  
4200-319 Porto, Portugal

No que diz respeito às restrições de acesso, apenas o pessoal do estudo autorizado deverá ter acesso ao medicamento experimental.

#### Condições de armazenamento:

DTX301 deve ser armazenado num congelador seguro a uma temperatura controlada de  $\leq -60$  °C. É necessária a monitorização contínua da temperatura onde o DTX301 é armazenado. Se o registo não puder ser completado nos fins de semana, deve existir um método para determinar se ocorreu uma excursão de temperatura. As cópias do registo de temperatura serão recolhidas pelo monitor de farmácia não em ocultação. Apenas o pessoal de estudo autorizado deverá ter acesso ao DTX301.

Duração máxima de armazenamento do medicamento experimental no local: Uma semana

Preparação do medicamento experimental na farmácia hospitalar: Sim

---

<sup>11</sup> No caso de pedidos apresentados à Áustria, Bélgica, Croácia, Dinamarca, Espanha, Finlândia, França, Irlanda, Itália, Países Baixos e República Checa, o requerente deve especificar se a dose é preparada em farmácia hospitalar. Se a dose clínica for preparada num local que não a farmácia hospitalar, tal deve ser explicado.



### **3.4. Logística para o transporte no local do vetor clínico.**

*O requerente deve fornecer informações sobre a logística para o transporte interno (ou seja, transferência do vetor clínico do armazenamento para o local de administração e - quando 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 a rotulagem dos recipientes.*

#### **Envio:**

A Almac Clinical Services envia DTX301 para os centros do estudo clínico utilizando um contentor de transporte qualificado, gelo seco e um monitor de temperatura para ajudar a garantir que a temperatura de transporte se mantenha  $\leq -60^{\circ}\text{C}$ .

Os frascos individuais são embalados em caixas de papelão com um encarte de tamanho adequado para segurar os frascos. Existe um contentor interior e um exterior.

#### **Preparação:**

Conforme o manual da Farmácia, manipulados aseticamente numa câmara de segurança biológica ou outro dispositivo adequado de Controlo de Engenharia Primário (PEC).

#### **Transporte no local:**

Está a ser seguida a prática institucional local para o transporte de material de risco biológico.

#### **Características dos contentores:**

Os contentores têm de cumprir os requisitos de acordo com as diretrizes locais relativas ao transporte de agentes biológicos perigosos.

#### **Rotulagem dos contentores:**

Os contentores serão rotulados de acordo com as diretrizes locais.

#### **Procedimentos de desinfecção:**

Quaisquer superfícies contaminadas com DTX301 serão desinfetadas de acordo com as leis locais e procedimentos institucionais relacionados com a gestão de substâncias biológicas perigosas e utilizando um desinfetante eficaz contra AAV (por exemplo, hipoclorito de sódio a 1%, glutaraldeído a 2%, sulfato de sódio a 0,25%). Este processo deve ser discutido com o responsável local pela saúde e segurança ambiental e/ou comissão de biossegurança antes da receção de qualquer produto DTX301 no centro, de modo a que se disponha de um plano e fornecimentos adequados.

Os consumíveis utilizados na preparação e administração do OGM que possam ter entrado em contacto com o DTX301 serão descontaminados antes da eliminação (seja por autoclavagem, seja por tratamento com um desinfetante químico apropriado com eficácia contra AAV, e/ou incinerados). Os resíduos líquidos serão descontaminados utilizando um desinfetante químico apropriado ou autoclavados. Todos os consumíveis usados e resíduos líquidos devem ser tratados como resíduos de risco biológico.

**3.5. Informações sobre reconstituição, produto medicinal acabado e administração a doentes.**

**<Informação confidencial>**

### **3.6 Medidas para impedir a disseminação no ambiente.**

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

O DTX301 é manipulado assepticamente numa câmara de segurança biológica (BSC) ou outro dispositivo de Controlo de Engenharia Primário (PEC) adequado (isto é, câmara de fluxo horizontal ou Isolador Composto). O Equipamento de Proteção Individual (EPI) de acordo com os requisitos locais será usado durante todo o manuseamento do medicamento experimental.

**b) Equipamento de proteção pessoal.**

Equipamento de Proteção Individual (EPI), de acordo com os requisitos locais. No mínimo, o EPI deve incluir bata descartável com fecho traseiro, óculos de proteção ou viseira, luvas, touca para cabelo, e coberturas de sapatos.

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

Ver 3.4 acima.

**d) Eliminação ou inativação dos restos do produto acabado no final do ensaio clínico.**

Ver 3.4 acima.

**e) Tratamento de resíduos (incluindo também - quando aplicável - descontaminação e eliminação de resíduos potencialmente contaminados que se acumulem fora do centro do ensaio clínico). Quando aplicável, identificar também a empresa responsável pela gestão de resíduos.**

Ver 3.4 acima.

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

A orientação do doente para minimizar a transmissão do DTX301 de excrementos de doentes a outras pessoas é considerada desnecessária, devido ao risco negligenciável avaliado. No entanto, tal como com o manuseamento de qualquer amostra biológica, espera-se que os doentes, em qualquer altura, exerçam precauções padrão de controlo de infeções na gestão de fluidos e excreções corporais e que pratiquem uma boa higiene.

**g) Recomendações sobre doação de sangue/células/tecidos/órgãos pelo participante do ensaio clínico.**

Não aplicável.

**(i) Outras medidas (quando aplicável).**

Não aplicável.

### 3.7. Amostragem e outras análises de amostras de participantes no estudo

*Esta secção deve ser preenchida onde se recolhem amostras de doentes que possam conter OGM no contexto do ensaio clínico e o pedido é submetido às seguintes jurisdições: Alemanha, Croácia, Espanha, Irlanda, Países Baixos, República Checa*

**a) Descrever como as amostras serão manuseadas/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 amostras a serem recolhidas e enviadas, serão fornecidas instruções detalhadas de recolha, processamento, armazenamento, e envio e informações de contacto para o centro do Investigador e fornecedores relevantes antes do início do estudo. Em geral, as amostras serão transportadas de acordo com os requisitos BSL2.

**b) Indicar se e em que momento, as amostras que possam conter o vetor clínico administrado são retiradas dos participantes do estudo.**

Screening e PEAP:

As amostras dos participantes serão recolhidas durante o período de screening D-60 e durante PEAP nas visitas das semanas 6,9 12,20, 24, 30,36, 42, 56 e 64 de acordo com o calendário de eventos do protocolo.

Período de seguimento, semanas 64 até 128:

As amostras dos participantes serão recolhidas durante o período de seguimento nas visitas das semanas 70,73, 84, 88, 94, 100, 106, 112, 120 e 128 de acordo com o calendário de eventos do protocolo.

Período de seguimento, semanas 136 até fim do estudo (Baseado na aleatorização para DTX301 ou braço placebo)

As amostras dos participantes serão recolhidas durante o período de seguimento (semanas 136 até fim do estudo) nas visitas das semanas 136, 144, 156, 182, 208, 234, 260, 292 e 324 de acordo com o calendário de eventos do protocolo.

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

DTX301 deve ser armazenado num congelador seguro a uma temperatura controlada de  $\leq -60$  °C. É necessária a monitorização contínua da temperatura onde o DTX301 é armazenado. Se o registo não puder ser completado nos fins de semana, deve existir um método para determinar se ocorreu uma excursão de temperatura. As cópias do registo de temperatura serão recolhidas pelo monitor de farmácia não em ocultação. Apenas o pessoal de estudo autorizado deverá ter acesso ao DTX301.

**d) Explique se há algum teste não rotineiro<sup>12</sup> às amostras e indique se o vetor clínico é gerado de novo durante o teste.**

Não aplicável

---

<sup>12</sup> Os testes clínicos padrão, bem como os testes necessários ao seguimento de longo prazo dos participantes no ensaio clínico não têm de ser mencionados.

## **SECÇÃO 4 – OUTROS REQUISITOS DE DADOS**

### **4.1. Plano do(s) centro(s) visado(s)**

*Os requerentes devem fornecer uma cópia do plano do centro em que o ensaio clínico vai decorrer se o pedido for apresentado nas seguintes jurisdições: Áustria, Bélgica, Croácia, Finlândia, França, Hungria, Irlanda, Itália e República Checa.*

### **4.2 Outras informações**

#### ***Apresentação em França:***

*O plano do centro deve incluir claramente a localização de um PSMII, ou equipamento equivalente.*

#### ***Apresentação na Alemanha:***

- *O requerente não é obrigado a fornecer mais informações na SECÇÃO 3, n.º 6, alínea c) se confirmar que o procedimento de desinfeção e descontaminação está incluído 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 explicar se os restos são armazenados no centro clínico e, em caso afirmativo, durante quanto tempo como parte da informação apresentada na SECÇÃO 3, n.º 6, alínea d).*
- *O requerente deve fornecer as seguintes informações sobre o tratamento de resíduos na SECÇÃO 3, n.º 6, alínea e):*
  - *Se e durante quanto tempo os resíduos serão armazenados (ou a frequência da sua eliminação),*
  - *Local de armazenamento,*
  - *Logística para o transporte dos resíduos no local (semelhante ao solicitado para o vetor clínico na SECÇÃO 3.4), e*
  - *Em caso de descontaminação química, se o desinfetante e método escolhido são suficientemente ativos contra o vetor clínico (semelhante à SECÇÃO 3.6.c)*
- *Se as amostras forem armazenadas no local clínico, a duração máxima do armazenamento deve ser indicada na SECÇÃO 3.7 (c).*
- *O requerente é obrigado a fornecer planos de resposta de emergência.*

#### ***Apresentação em Itália:***

- *Para além da planta do centro, deve ser fornecida - como parte da descrição das medidas para evitar a disseminação no ambiente referidas na SECÇÃO 3.6 (d) e (e) - uma descrição da localização do autoclave.*
- *Se o fabricante do vetor clínico estiver localizado em Itália, a autorização emitida para as instalações deve ser declarada na SECÇÃO 1.3.*

## SECÇÃO 5- AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL

### Avaliação de risco ambiental específico

Considerando as características específicas do medicamento experimental (conforme descritas na Secção 2 do formulário de pedido), o requerente considera que é aplicável a avaliação dos riscos ambientais específicos prevista na SECÇÃO 2 de Boas Práticas sobre a avaliação de aspectos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com vetores clínicos AAV:

Sim

Não

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

- *Para os pedidos efetuados ao abrigo da Diretiva 2001/18/CE: é necessária uma avaliação dos riscos ambientais, em conformidade com o seu Anexo II.*
- *Para os pedidos efetuados ao abrigo da Diretiva 2009/41/CE: uma avaliação dos riscos para a saúde humana e o ambiente, em conformidade com o seu artigo 4º.*