

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento de células CAR-T para Tratamento de Neoplasias B Malignas- Estudo Clínico Fase I com células T autólogas modificadas geneticamente para expressar receptor antigênico quimérico (CAR) para tratamento de pacientes com neoplasias linfóides B CD19 positivo refratárias ou recidivadas".

Pesquisador: Nelson Hamerschlag

Área Temática: Genética Humana:

(Haverá alterações da estrutura genética de células humanas para utilização in vivo);

Versão: 5

CAAE: 30173220.5.0000.0071

Instituição Proponente: SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN

Patrocinador Principal: SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.638.984

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas do documento contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1480408.pdf, de 18/02/2021).

RESUMO

Este projeto trará o desenvolvimento de uma nova tecnologia para a manipulação de células T em sistema fechado, automatizado, ainda inédito no país, obedecendo às diretrizes de Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica preconizadas na recém-publicada RDC 214/2018 da ANVISA. A aquisição dessa nova competência permitirá a produção em escala de células CAR-T em território nacional, resultando no oferecimento de uma alternativa terapêutica mais acessível para pacientes com neoplasia B CD19+, sem perspectivas de tratamento. O projeto inclui a validação de procedimentos pertinentes em pontos críticos do processo de manufatura, avaliação da qualidade do produto de terapia celular final e avaliação da viabilidade do uso dessa tecnologia. Em suma, propõe-se o estabelecimento e validação da produção de células CAR-T em

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.638.984

território nacional, para fins clínicos. Após essa etapa, será desenvolvido a estudo piloto e ensaio clínico. Cabe ressaltar que o projeto prevê ações integradas em duas etapas: A Etapa 1, objeto da presente proposta, é focada no desenvolvimento da tecnologia de produção de células CAR-T em grau clínico. Esta etapa 1 envolve: produção e expansão das células CAR-T ex vivo em sistema fechado e automatizado chamado Prodigy, caracterização das células CAR-T de acordo com a sua atividade anti-tumoral in vitro e avaliação do processo de criopreservação dessas células CAR-T. Com o desenvolvimento dessa tecnologia, poderemos oferecer um tratamento mais eficaz associado a aumento de sobrevida e potencial cura de pacientes com neoplasias B refratárias. O desenvolvimento, no Brasil, desta terapêutica terá repercussões além da área da Hematologia. Subsequentemente, prevê-se uma Etapa 2 do projeto, será a fase clínica. Nesta etapa, realizaremos um estudo piloto com 3 pacientes para posteriormente iniciar um ensaio clínico fase I com pacientes com neoplasias B refratárias, para determinar a segurança e resposta clínica ao tratamento com as células CAR-T produzidas com a tecnologia desenvolvida na Etapa 1.

HIPÓTESES

Linfócitos T modificados para expressarem CAR-T desenhado para reconhecimento específico do antígeno CD19, são capazes de reconhecer células tumorais CD19-positivas. Tal reconhecimento é capaz de ativar as células CAR-T, induzindo sua proliferação e atividade citotóxica contra as células tumorais CD19-positivas, independentemente da apresentação do complexo de histocompatibilidade. Quando infundidas em pacientes com neoplasias B malignas, essas células CAR-T devem ser capazes de atingir as células tumorais CD19-positivas e, por meio da interação entre CAR e seu antígeno cognato, elicitar resposta citotóxica anti-tumoral.

HIPÓTESES

Objetivo(s) Primário(s)

- Hipótese: Levantamos a hipótese de que seremos capazes de produzir células CAR T com êxito em uma dose-alvo mínima, em cada nível de dose definido na Tabela 3: Esquema de Dosagem.

Medida do Resultado: Proporção de produtos fabricados com sucesso que atende aos critérios definidos de liberação, com um objetivo de pelo menos 5x10⁶ células/quilograma.

- Hipótese: Prevemos um perfil de evento adverso e RP2D similares aos de produtos de células CAR T relatados em estudos clínicos anteriores.

Medida do Resultado: Incidência e gravidade de eventos adversos, TLD, DMT.

Objetivo(s) Secundário(s):

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.638.984

- Taxa de resposta completa (CR) um mês após a infusão em indivíduos com LLA, dois meses para LLC e taxa de CR três meses após a infusão em indivíduos com linfoma.
- Status de DRM um mês após a infusão.
- Sobrevida geral e sem eventos em um ano.

METODOLOGIA

Produção de células CAR T :As células T são componentes do sistema imune adaptativo. Elas exercem seu efeito citotóxico e potencialmente antitumoral após o desenvolvimento do receptor de células T. O conceito de células T direcionadas a tumores se tornou realidade devido às estratégias de modificação genética capazes de gerar um receptor de células T direcionado a tumores. Os receptores antigênicos quiméricos (CAR) são receptores de células T recombinantes compostos por um fragmento extracelular derivado do fragmento variável de imunoglobulina, como cadeia única (scFv), que, por sua vez, está ligada a sequências de sinalização intracelular derivadas de células T. A introdução de um CAR em uma célula T pode induzir a ativação dessa célula pela ligação do scFv com seu antígeno-alvo.

O vetor que será utilizado nesse protocolo clínico será fornecido pela empresa Lentigen Technology, Inc, pertencente à Miltenyi Biotec. Esse vetor é o mesmo que está utilizado no ensaio clínico “Phase I Clinical Trial of AntiCD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells for Treatment of Relapsed or Refractory Non Hodgkin Lymphoma”, realizado pelos pesquisadores da Case Western Reserve University, Estados Unidos. Validações nessa instituição americana foram realizadas e doses clínicas de CAR T foram atingidas em todas as manufaturas. A expansão média durante o período de cultivo foi de 42 vezes, com população de células T acima de 98% no produto final. Maiores detalhes estão descritos na Brochura do Investigador e no Dossiê de Produção.

Células Mononucleares de Sangue Periférico:

Para as validações, as serão obtidas de doadores de sangue, após consentimento prévio, para utilização do Bowl do equipamento de aférese utilizado na doação de plaquetas. Este conteúdo do Bowl é descartado após a doação e seu resíduo será utilizado para a seleção e expansão de linfócitos T.

Expansão Inicial das Células

Descrição do Processo de Manufatura para CAR-T CD19, CD4 e CD8

Preparação das células para uso na CliniMACS Prodigy: As células mononucleares são contadas usando um analisador de hematologia. Essa contagem é usada para remover a dose inicial necessária de células de 3×10^9 células mononucleares totais. O volume do material inicial deve

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.638.984

ser entre 50 a 280 mL. Se o volume for menor que 50 mL, o produto será diluído para 50 mL com tampão CliniMACS PBS / EDTA com 0,5 mL de HSA. Se o produto tiver mais de 280 mL, será realizada uma redução de volume e o volume será ajustado adequadamente. Uma amostra do material de partida é removida para análise em citometria de fluxo.

Embora a Prodigy possua uma configuração de sistema fechado, o instrumento estará localizado em uma bancada em espaço classificado como ISO 7, dentro do Laboratório de Terapia Celular, que está sujeito ao controle ambiental (temperatura e umidade) e a um rigoroso regime de limpeza. Todas as conexões da tubulação serão realizadas usando um sistema de acoplamento estéril e usadas com um filtro de 0,2 µm. A reconstituição das citocinas, a preparação dos meios de cultura e a preparação de outros componentes serão realizados em cabine de segurança biológica em sala limpa com certificação ISO 6 e/ou ISO 7 dentro do Laboratório de Terapia Celular.

Preparação dos reagentes e instrumento

O tampão de processamento será preparado da seguinte forma: tampão Miltenyi CliniMACS® PBS/EDTA serão suplementados com HSA por uma concentração final de 0,5%. O meio de cultura Miltenyi TexMACS será preparado adicionando com a adição de soro AB humano ao meio Miltenyi TexMACS. Um mL de IL-15 e IL-7 será adicionado no meio TexMACS®. O conjunto de tubulação Prodigy TS520 será carregado no instrumento de acordo com as instruções do fabricante e a integridade das conexões da tubulação será verificada por um segundo indivíduo. As beads em grau GMP anti CD4 e CD8 são usadas de acordo com as instruções do fabricante. A célula T TransAct™ é usada para expandir e ativar linfócitos T humanos via CD3 e CD28.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Fornecimento do termo de consentimento livre e esclarecido datado e assinado.
2. Disposição expressa para cumprir todos os procedimentos do estudo e disponibilidade durante o estudo.
3. Homens ou mulheres; idade 02 e 70 anos.
4. Boa saúde geral, comprovada pelo histórico médico; diagnóstico de LLA, LLC e linfoma não Hodgkin refratários ou recidivados.
5. Capacidade de administrar medicamentos orais.
6. Para mulheres com potencial reprodutivo: uso de contraceptivo altamente eficaz por pelo menos 1 mês antes da triagem e concordar em usar um método durante a participação no estudo e por mais 4 meses após o término da administração das células CAR T.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.638.984

7. Para homens com potencial reprodutivo: uso de preservativos ou outros métodos para garantir contracepção eficaz com a parceira.

8. Concordância em aderir às Recomendações de Estilo de Vida durante o estudo.

Os indivíduos devem atender a todos os seguintes critérios de inclusão para serem elegíveis para a admissão:

1. Indivíduos devem ter LLA, LLC ou linfoma recidivado ou refratário tratado com pelo menos duas linhas de tratamento. A doença deve ter progredido ou apresentar remissão parcial ou resposta completa não deve ter sido alcançada com o último regime. Indivíduos com leucemia linfoblástica aguda positiva para o Cromossomo Filadélfia (LLA+Ph) são elegíveis caso tenham progredido, apresentem doença estável ou recidivada após duas linhas de tratamento, incluindo inibidores de tirosina quinase (TKIs).

Indivíduos com LNHDGCB devem ter progredido, apresentado doença estável ou recorrência após os regimes de tratamento inicial que incluem uma antraciclina e um anticorpo monoclonal antiCD20.

Indivíduos com LF, LZM ou LLC/LLS transformados devem ter progredido, apresentado doença estável ou recorrência com doença transformada após o tratamento inicial para LNHDGCB.

Indivíduos que apresentaram recidiva 12 meses após o tratamento devem ter progredido após o transplante autólogo ou ser inelegíveis para o transplante autólogo.

2. A doença do paciente deve ser positiva para CD19 por imunohistoquímica ou análise de citometria de fluxo na última análise disponível;

3. 2 a 70 anos de idade;

4. Estado geral:

Indivíduos Adultos: ECOG menor ou igual 2 para indivíduos maior ou igual que 16 anos; Lansky maior ou igual a 50% para indivíduos menor que 16 anos;

5. Funcionamento Normal dos Órgãos e da Medula (tratamento de suporte é permitido de acordo com as normas institucionais, ou seja, filgrastim, transfusão) Bilirrubina total 2; AST (TGO) 5 vezes limite de normalidade; ALT (TGP) 5 vezes o limite de normalidade; Creatinina Sérica 1.5; Oximetria de pulso >91% em ar ambiente; Ausência de dispneia ou dispneia leve (Grau 1); Volume expiratorio forçado em 1 s (VEF1) 50% ou teste de difusao do monoxido de carbono (DLCO) 50% do nivel previsto; Fração de ejeção de ventrículo esquerdo 45% confirmado por ecocardiograma;

Os indivíduos devem apresentar os seguintes parâmetros de função hematológica: Neutrófilo > 1000/ul; Contagem Absoluta de Linfócitos > 100/ul; Plaquetas > 50.000/ul;

Paciente não deve ser excluído se alteração dos parâmetros acima por infiltração de doença

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.638.984

medular;

6. Eliminação de tratamento anterior: Pelo menos 2 semanas ou 5 meias-vidas, o que for mais longo, devem ter decorrido desde qualquer terapia sistêmica anterior no momento em que a leucaférese for planejada para o indivíduo, exceto a terapia sistêmica de checkpoint inibitório/imunoestimulante, que exige 5 meias-vidas. Paciente com tratamento prévio com blinatumumab, pelo menos 4 meses da última aplicação.

7. Os indivíduos devem conseguir entender e disposição para assinar um termo de consentimento livre e esclarecido.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

A presença de qualquer um dos seguintes excluirá um indivíduo da admissão ao estudo.

1. Transplante autólogo dentro de 6 semanas da infusão planejada de células CAR T;
2. Histórico de transplante alogênico células-tronco de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) 4 meses antes da infusão;
3. Os pacientes devem ter concluído a terapia de imunossupressão;
Terapia sistêmica com corticoesteróide deve ser parado mais de 72 horas da infusão;
Drogas sistêmicas para doença do enxerto contra hospedeiro devem ser suspensas com pelo menos 4 semanas antes da infusão;
4. Presença de doença do enxerto contra hospedeiro grau 2;
5. Recebimento de tratamento com células T CAR fora deste protocolo.
6. Comprometimento do sistema nervoso central ou meníngeo ativo por tumor. Indivíduos com metástases cerebrais/doença no SNC não tratadas serão excluídos deste estudo clínico devido ao seu prognóstico desfavorável e porque muitas vezes desenvolvem disfunção neurológica progressiva que confundiria a avaliação de eventos adversos neurológicos e outros. Pacientes com um histórico de comprometimento do SNC ou meníngeo devem estar em remissão documentada por avaliação do líquido céfalo-raquidiano e RM com contraste por pelo menos 90 dias antes do registro;
7. Histórico de malignidade ativa, que não seja câncer de pele não melanoma, carcinoma in situ (p. ex., cervical, vesical, mamário);
8. Infecção pelo HIV;
9. Indivíduos com doença intercorrente não controlada, entre outras, infecção existente ou ativa, insuficiência cardíaca congestiva sintomática, angina pectoris instável, arritmia cardíaca, anormalidades pulmonares ou doenças psiquiátricas/situações sociais que limitariam a

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.638.984

conformidade com as exigências do estudo;

10. Gestantes ou lactantes são excluídas deste estudo, pois o tratamento com células CAR T pode estar associado ao potencial para efeitos teratogênicos ou abortivos. Mulheres férteis devem ter um resultado negativo de teste sérico de gravidez. Como existe um risco desconhecido, mas possível de eventos adversos em lactentes secundários ao tratamento da mãe com células CAR T, a amamentação deve ser descontinuada. Esses possíveis riscos também podem ser aplicar a outros agentes utilizados neste estudo. Indivíduos férteis devem se dispor a utilizar contraceptivos desde a admissão neste estudo e por 4 (quatro) meses após o recebimento do regime preparatório;

11. Evidência de mielodisplasia ou anormalidade citogenética indicativa de mielodisplasia em qualquer biópsia da medula óssea antes do início do tratamento;

12. Status serológico refletindo infecção por hepatite B ou C ativa. Os pacientes que apresentam resultado positivo para anticorpo do núcleo da hepatite B, antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) ou anticorpo de hepatite C devem apresentar um resultado de reação em cadeia da polimerase (PCR) negativo antes da admissão. (os pacientes com resultado de PCR positivo serão excluídos);

13. Outras afecções clínicas graves e/ou potencialmente fatal;

14. Pacientes com histórico clínico de patologia em sistema nervoso central relevante como epilepsia, doenças convulsivas, paresia, afasia, lesão cerebral grave, demência e doença de Parkinson;

15. Histórico de doença auto-imune (como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico) com necessidade de medicação imunossupressora nos últimos 12 meses;

16. Histórico de hiper-sensibilidade grave à um dos agentes utilizados no estudo.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS PRIMÁRIOS

Desenvolver uma tecnologia para produção e manipulação de células CAR-T anti-CD19, utilizando Boas Práticas em Células Humanas para Uso terapêutico e em pesquisa clínica, como alternativa para tratamento a pacientes com neoplasias B malignas e refratárias as terapias convencionais.

Avaliar a viabilidade da produção de células CAR T CD19 autólogas com uma dose-alvo mínima de 5×10^6 células/quilograma, usando o sistema automatizado CliniMACS Prodigy® da Miltenyi.

Determinar a segurança (análise de tipo, frequência e severidade de eventos adversos) da infusão com células T do receptor de antígeno quimérico direcionado ao CD19 e descobrir a dose recomendada para um futuro estudo fase II para neoplasias linfóides B refratárias ou recidivadas CD19 positivo.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.638.984

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar a taxa de resposta global e a taxa de resposta completa das neoplasias linfoides B tratadas com células CAR T direcionadas ao CD19.

Avaliar os tipos de resposta, incluindo doença residual mínima (DRM), remissão completa, sobrevida global (OS), sobrevida livre de eventos (SLE).

Objetivos Correlacionados:

Descrever a persistência das células CAR T CD19, medida pela citometria de fluxo e qPCR in vivo;

Descrever as subpopulações de células T do produto à CAR T CD19 antes da infusão;

Descrever as alterações nas células CAR T CD19 após a infusão e sua correlação com a resposta à doença e eventos adversos;

Investigar a correlação entre alterações nas concentrações plasmáticas de citocinas e alterações nas subpopulações de células T CAR CD19 ao longo do tempo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Os riscos do tratamento com células T CAR CD19 foram bem definidos e incluem síndrome de liberação de citocinas, neurotoxicidade e aplasia de células B.

A síndrome de liberação de citocinas (SLC) ocorre, geralmente, nas primeiras 2 semanas após a infusão de células CAR T e manifesta-se como:

- febre;
- mal-estar e sintomas constitucionais;
- hipotensão;
- edema, efusão pleural ou congestão pulmonar;
- hipoxemia;
- coagulopatia secundária à coagulação intravascular disseminada;
- disfunção de órgão-alvo, incluindo insuficiência respiratória, comprometimento cardiovascular e insuficiência renal;

O tratamento da síndrome de liberação de citocinas inclui identificação precoce por meio de monitoramento frequente, tratamento de suporte intensivo, internação na unidade de tratamento intensivo, monitoramento de proteínas C reativas durante toda a reação, e administração de tocilizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado direcionado contra o receptor de interleucina 6, citocina que tem um papel fundamental nas reações inflamatórias e imunes.

A neurotoxicidade ocorre independentemente da SLC, embora geralmente em um período de

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.638.984

tempo mais posterior à SLC. Sua patogênese não é bem compreendida. As manifestações incluem:

- delírio;
- distúrbios da fala;
- déficits neurológicos focais;
- comprometimento da coordenação motora fina;
- convulsões;
- coma (raro).

O tratamento da neurotoxicidade inclui monitoramento frequente da condição neurológica do paciente e sua coordenação motora fina; ao observar neurotoxicidade grau > 2 ou persistente, corticosteroides (principalmente dexametasona) são utilizados para tratar esse evento adverso.

Embora raros, casos de edema cerebral associados às infusões de células CAR T são descritos. Essa última reação é idiossincrática e parâmetros preditivos não foram identificados até o momento.

A aplasia de células B é uma toxicidade direcionada ao alvo decorrente do direcionamento bem-sucedido de células CAR T CD19 para células B normais. É um efeito colateral esperado que pode ser uma medida para avaliar o sucesso terapêutico e é tratado com a substituição contínua de imunoglobulinas para manter os níveis de IgG >500 mg/dl.

BENEFÍCIOS

Pacientes com linfoma e leucemia de células B, recidivados e refratários à quimioterapia, apresentam resultados desfavoráveis e continuam sendo um dilema terapêutico. O CD19 da superfície atua como um biomarcador de células B normais e malignas. As células CAR T direcionadas ao CD19 demonstraram pela primeira vez uma eficácia clínica impressionante em pequenas séries de casos em adultos com linfomas de células B e leucemia linfocítica crônica. Mais de 750 indivíduos foram tratados com células CAR T CD19 para malignidades de células B. As respostas após o tratamento com CAR CD19 para LLA B ocorreram rapidamente, com resposta máxima observada em 28 dias após a infusão das células T modificadas. Embora os produtos à base de células, bem como as características dos pacientes e das doenças, sejam diferentes, existe um benefício claro dessa tecnologia para pacientes de alto risco com malignidades de células B. Estudos clínicos recentes mostraram uma taxa de resposta completa >90%, com persistência de células T CAR em alguns pacientes por até 2 anos após a administração. Esses sucessos drásticos iniciais do tratamento levaram à aprovação pela FDA do primeiro produto de terapia celular, tisagenlecleucel, para pacientes pediátricos com leucemia de células B recidivante e refratária.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.638.984

Kochenderfer et al. também mostraram a eficácia de CAR em linfomas agressivos e relataram 4 de 7 respostas completas em adultos com LNHDCGB refratário tratados com células T CAR CD19. Yescarta (axicabtagene ciloleucel) é o segundo tratamento com células T CAR aprovado pela FDA, com base nos resultados de um estudo clínico multicêntrico de fase 2, que relatou uma taxa de resposta objetiva de 82%, com uma taxa de resposta completa de 54%; 42% dos quais foram persistentes em 15,4 meses.

Embora a aprovação desse tratamento pela FDA beneficie muitas pessoas, mais estudos precisam ser realizados para otimizar as técnicas de produção, benefício terapêutico e possivelmente ampliar o escopo de pacientes que possam ser tratados com êxito com a terapia de células T CAR. Como cada novo tratamento potencial existem riscos conhecidos e desconhecidos, que devem ser equilibrados com o potencial de benefício. A população-alvo deste estudo clínico consiste em pacientes com doença recidivada ou refratária após as terapias curativas conhecidas e, portanto, possuem poucas opções terapêuticas eficazes. A terapia celular, uma área da imunoterapia, é muitas vezes acompanhada pelas toxicidades da ativação imunológica, como SLC e neurotoxicidade, mas o potencial de benefício é excelente. Em estudos clínicos anteriores, os pacientes que não tinham outras opções terapêuticas foram curados com uma dose de células T CAR específicas ao CD19.

Este estudo clínico mitigará os riscos da terapia celular com o monitoramento constante e intervenção precoce quanto a eventos adversos e usará os critérios rígidos de parada para garantir a segurança dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa prevê duas etapas:

A etapa 1 visa o desenvolvimento da tecnologia para a produção e a manipulação de células autólogas CAR -T anti-CD19 em grau clínico, usando o sistema automatizado CliniMACS Prodigy® da Miltenyi. Esta etapa envolve a produção e expansão das células CAR-T ex vivo, caracterização da atividade anti-tumoral in vitro e avaliação do processo de criopreservação.

A etapa 2 será um estudo clínico fase I para avaliar a viabilidade e a segurança da infusão de células autólogas CAR-T anti-CD19, produzidas com a tecnologia desenvolvida na etapa 1, em pacientes com diagnóstico de leucemia linfóide aguda, leucemia linfóide crônica ou linfomas refratários ou recidivados CD19+ após um regime quimioterápico de linfodepleção com ciclofosfamida (60 mg/kg de ciclofosfamida por via intravenosa por 60 minutos no dia -6) e

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.638.984

fludarabina (25 mg/m² diariamente por via intravenosa por 30 minutos nos dias -5 a -3). Está previsto incluir 30 participantes de pesquisa, pediátricos (a partir de 2 anos de idade) e adultos.

Os pacientes serão admitidos para o tratamento na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE (Unidade Morumbi). Os pacientes receberão a quimioterapia linfodepletora e a infusão de células CAR-T (dose-alvo mínima de 5x10⁵ células/quilograma) durante 14 dias. Os pacientes estarão internados durante o período de tratamento, seguido por um período de observação hospitalar de pelo menos 7 dias. O monitoramento de toxicidades relacionadas às células CAR-T continuará por 60 dias após a infusão. A avaliação da resposta será no Dia +30 para pacientes com LLA ou no mês 3 para pacientes com linfoma.

Amostras biológicas do estudo serão armazenadas em biorepositório utilizando a infra-estrutura do biobanco do HIAE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise de respostas ao parecer pendente nº 4.419.236 emitido pela Conep em 25/11/2020:

1. Quanto à folha de rosto, arquivo "Folha_de_rosto_CART.pdf", considerando o quadro atual de pandemia e as normas restritivas de contato, a Conep aceita a apresentação de declaração do pesquisador que assim que possível, será coletada a assinatura dos responsáveis institucionais e encaminhada a Folha de rosto adequadamente preenchida, assinada e datada. Portanto, solicita-se adequação com o envio da declaração. RESPOSTA: Segue Folha de Rosto devidamente assinada em documento anexo.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto ao projeto detalhado, arquivo "Protocolo_Lentigen_Einstein_port_ICB_28_05_2020_limpa.docx":

2.1. Solicita-se a descrição da forma de recrutamento do estudo, através da apresentação do plano

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.638.984

de recrutamento contendo o momento da abordagem, o local para realização do processo de consentimento e pesquisadores responsáveis pela obtenção do consentimento (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.4.1.11).

RESPOSTA: Agradecemos a oportunidade de melhorias. Essas informações foram acrescentadas no projeto: De acordo com a Norma Operacional CNS n Norma Operacional nº 001 de 2013, item 3.4.1.11, os pacientes serão recrutados no Hospital Israelita Albert Einstein. No recrutamento será abordado detalhadamente as etapas do projeto, seus riscos e será esclarecido todas as dúvidas que o participante venha apresentar. O processo de consentimento será realizado no Hospital Israelita Abert Einstein, Unidade Morumbi e os pesquisadores responsáveis serão: Nelson Hamerschlak, Andreza Feitosa Ribeiro Andreza Alice Ribeiro Feitosa, José Mauro Kurtner, Júlia Lopes Garcia, Juliana Folloni, Andrea Kondo, Lucila Nassif Kerbauy e Mariana Nassif Kerbauy.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2. Quanto ao trecho: "Monitores do estudo, OUTROS REPRESENTANTES AUTORIZADOS DO PATROCINADOR, representantes das agências regulatórias ou PROFISSIONAIS DA COMPANHIA RESPONSÁVEL POR FORNECER O PRODUTO INVESTIGACIONAL terão acesso aos dados com o objetivo de inspecionar os documentos fontes e os registros que devem ser mantidos pelo investigador principal, incluindo, mas não apenas, o prontuário médico (de consultório, clínica ou hospital) e os registros farmacêuticos dos participantes de pesquisa. O centro de estudo clínico deverá permitir o acesso a esses registros." (Destaques nossos). Não é adequado informar que "outros representantes autorizados do patrocinador" e "profissionais da companhia responsável por fornecer o produto investigacional" terão acesso aos registros de pesquisa do participante (dados pessoais), sendo tal procedimento permitido apenas ao médico do estudo (e equipe de pesquisa do centro), aos monitores e auditores do patrocinador, às agências reguladoras e ao Sistema CEP/Conep. Desta forma, solicita-se que o trecho acima apontado seja reescrito, descrevendo que monitores e auditores do patrocinador, agências reguladores e comitês de ética poderão ter acesso aos registros de pesquisa do participante, ressaltando que o acesso será dado apenas dentro do centro de pesquisa, com a supervisão do médico do estudo e/ou da sua equipe de pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens III.2.i e IV.3.e).

RESPOSTA: Obrigada pela observação. Acrescentamos no projeto: Monitores e auditores do patrocinador, agências reguladoras e o Sistema CEP/Conep terão acesso aos registros de pesquisa do participante (dados pessoais) ressaltando que o acesso será dado apenas dentro do centro de pesquisa, com a supervisão do médico do estudo e/ou da sua equipe de pesquisa de acordo com a

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conepe@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.638.984

Resolução CNS nº 466 de 2012, itens III.2.i e IV.3.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Quanto ao documento "TCLE_doadores_doadores_afereze_29_maio_2020_Ink_limpa.doc":

3.1. Na página 1 de 6, lê-se: "Por favor, leia atentamente este Termo de assentimento [...]", solicita-se adequação sobre qual tipo de termo se trata o documento.

RESPOSTA: Agradecemos a oportunidade de melhorias em relação ao termo. Essa informação foi acrescentada nos termos de consentimento: leia atentamente este Termo de assentimento sobre a utilização de seus linfócitos para padronizar a técnica laboratorial de modificação dos linfócitos que será utilizada nesse estudo clínico Estudo Clínico Fase I com células T autólogas modificadas geneticamente para expressar receptor antigênico quimérico (CAR) para tratamento de pacientes com neoplasias linfóides B CD19 positivo refratárias ou recidivadas".

ANÁLISE: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. No documento "TCLE_doadores_doadores_afereze-versao_03_novembro_2020.pdf" (postado em 12/11/2020) ainda lê-se "Por favor, leia atentamente este Termo DE ASSENTIMENTO sobre a utilização de seus linfócitos..." (destaque nosso). Solicita-se que o trecho passe a ter a seguinte redação "Por favor, leia atentamente este Termo de Consentimento sobre a utilização de seus linfócitos..."

RESPOSTA: Complementando a pendência anterior, substituímos a palavra assentimento por consentimento conforme solicitado e enviamos arquivo anexo: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido "TCLE_doadores_doadores_afereze-versao_05_fevereiro_2021_limpa" devidamente corrigido.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.2. Solicita-se que seja informado no TCLE que a retirada do consentimento de guarda das amostras biológicas humanas armazenadas em banco deverá ser realizada POR ESCRITO E ASSINADA, podendo dar-se a qualquer tempo, sem prejuízo ao participante da pesquisa, com validade a partir da data da comunicação da decisão (Resolução CNS nº 441 de 2011, item 10.I).

RESPOSTA: Obrigada pela observação. Sugestão de correção semelhante já havido sido dada previamente no parecer emitido nº 3.957.548 do CEP local e acrescentado na versão 2 do documento. Reescrevemos na versão 3: A amostra coletada poderá ser descartada a qualquer momento se você desejar, sem nenhum prejuízo para você. A retirada do consentimento deverá ser realizada POR ESCRITO E ASSINADA, a qualquer tempo, sem prejuízo.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.638.984

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.3. Solicita-se informar a previsão do prazo de armazenamento das amostras biológicas (Resolução CNS nº 441 de 2011, item 12).

RESPOSTA: Acrescentamos a informação: A previsão do prazo de armazenamento das amostras biológicas será de 10 anos.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Quanto aos documentos "TCLE_participante_maior_18_anos-versao_1_datado_12_marco_2020.pdf" e "TCLE_CAR_responsavel-versao_01_datado_12_marco_2020.pdf":

4.1. No protocolo de pesquisa ("Protocolo_Lentigen_Einstein_port_ICB_28_05_2020_track_change.docx", postado em 24/06/2020), lê-se "Uma segunda infusão pode ser oferecida aos indivíduos que alcançam uma resposta parcial ou completa e recidivam posteriormente". Assim sendo, solicita-se informar sobre a possibilidade de oferta de novo tratamento no caso de resposta parcial após o tratamento inicial com células CAR-T.

RESPOSTA: Obrigada pela observação. Acrescentamos na versão 3 do TCLE: Uma segunda infusão pode ser oferecida caso você não apresente resposta completa, isto é, se a doença não desaparecer completamente ou caso a doença apareça novamente. Entretanto a segunda infusão será estudada caso a caso e discutida detalhadamente com você.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.2. Solicita-se que seja informado no TCLE que a retirada do consentimento de guarda das amostras biológicas humanas armazenadas em banco deverá ser realizada POR ESCRITO E ASSINADA, podendo dar-se a qualquer tempo, sem prejuízo ao participante da pesquisa, com validade a partir da data da comunicação da decisão (Resolução CNS nº 441 de 2011, item 10.I).

RESPOSTA: Acrescentamos essa informação no TCLE: As amostras biológicas desse estudo serão armazenadas no Laboratório de Terapia Celular do Hospital Israelita Albert Einstein e serão utilizadas somente para esse estudo. Você pode solicitar por escrito a qualquer momento por escrito e assinado o descarte de sua amostra caso queira, sem nenhum prejuízo. Para ser utilizada em outro estudo, novo termo de consentimento deve ser consentido.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.638.984

4.3. Solicitam-se informar ao participante de pesquisa quanto ao destino das amostras biológicas ao final do estudo (Resolução CNS nº 441 de 2011 item 12).

RESPOSTA: Agradecemos a oportunidade de melhorias em relação aos termos. Acrescentamos nos TCLEs: Ao término do projeto, as amostras serão transferidas para o Biobanco do Hospital Israelita Albert Einstein. Cabe ressaltar que para projetos futuros, aplicaremos um novo termo de consentimento.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.4. Solicita-se que conste neste documento informação de que o TCLE é elaborado em duas VIAS, que deverão ser assinadas ao final pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela(s) pessoa(s) por ele delegada(s) (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d).

RESPOSTA: Obrigada pela observação. Acrescentamos a informação de que serão necessárias duas vias assinadas.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1480408.pdf	18/02/2021 11:55:25		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doadores_doadores_aferese_ver_sao_05_fevereiro_2021_limpa.doc	18/02/2021 11:54:29	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doadores_doadores_aferese_ver_sao_05_fevereiro_2021_track_change.doc	18/02/2021 11:52:58	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE_doadores_doadores_aferese_ve	18/02/2021	Nelson	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.638.984

Assentimento / Justificativa de Ausência	rsao_05_fevereiro_2021_limpa.pdf	11:51:17	Hamerschlak	Aceito
Outros	Carta_Resposta_CART_Parecer_4_545_176_datado_18_fev_2021.pdf	18/02/2021 11:49:19	Nelson Hamerschlak	Aceito
Outros	Carta_Resposta_CART_Parecer_4_545_176_datado_18_fev_2021.docx	18/02/2021 11:48:49	Nelson Hamerschlak	Aceito
Outros	Carta_Resposta_CART_Parecer_4_514_474.pdf	09/02/2021 08:01:59	LETICIA FONSECA DA COSTA	Aceito
Outros	Carta_Resposta_CART_Parecer_4_514_474.docx	02/02/2021 11:37:23	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doadores_doadores_aferese_ver_sao_04_fevereiro_2021_track_change.doc	02/02/2021 11:29:26	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doadores_doadores_aferese_ver_sao_04_fevereiro_2021_limpa.pdf	02/02/2021 11:29:09	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doadores_doadores_aferese_ver_sao_04_fevereiro_2021_limpa.doc	02/02/2021 11:28:51	Nelson Hamerschlak	Aceito
Outros	Folha_de_Rosto_CarT_datado_11_11_2020.pdf	12/11/2020 11:34:29	Nelson Hamerschlak	Aceito
Outros	Carta_Resposta_CART_Parecer_4_353_863.pdf	12/11/2020 11:33:32	Nelson Hamerschlak	Aceito
Outros	Carta_Resposta_CART_Parecer_4_35_3863.docx	12/11/2020 11:32:50	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_participante_maior_18_anos_versao_3_datado_03_novembro_2020_track_changes.doc	12/11/2020 11:21:26	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_participante_maior_18_anos_versao_3_datado_03_novembro_2020.pdf	12/11/2020 11:20:15	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doadores_doadores_aferese_ver_sao_03_novembro_2020.pdf	12/11/2020 11:19:56	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CAR_responsavel_versao_03_datado_03_novembro_2020.pdf	12/11/2020 11:19:29	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_CAR_responsavel_versao_03_datado_03_novembro_2020_track_cha	12/11/2020 11:19:11	Nelson Hamerschlak	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.638.984

Justificativa de Ausência	nges.doc	12/11/2020 11:19:11	Nelson Hamerschlak	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Lentigen_Einstein_port_ICB_versao_02_datado_03_11_2020.pdf	12/11/2020 11:18:47	Nelson Hamerschlak	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Lentigen_Einstein_port_ICB_versao_02_datado_03_11_2020_track_changes.docx	12/11/2020 11:18:19	Nelson Hamerschlak	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Resposta_CEP_CART_Parecer_3957548.pdf	24/06/2020 13:33:38	Nelson Hamerschlak	Aceito
Outros	Fluxo_de_Amostras_do_Biorrepositorio_220620.pdf	24/06/2020 13:32:43	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Triagem_doador_de_sangue.pdf	24/06/2020 13:30:47	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Biobanco.pdf	24/06/2020 13:30:05	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doadores_doadores_aferese_29_maio_2020_Ink_limpa.doc	24/06/2020 13:28:40	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_CAR_participante_de_7_a_10_anos_versao_2_datado_28_maio_2020_track_changes.docx	24/06/2020 13:28:20	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_CAR_participante_de_7_a_10_anos_versao_2_datado_28_maio_2020_Limpa.docx	24/06/2020 13:27:58	Nelson Hamerschlak	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Lentigen_Einstein_port_ICB_28_05_2020_track_change.docx	24/06/2020 13:27:42	Nelson Hamerschlak	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Lentigen_Einstein_port_ICB_28_05_2020_limpa.docx	24/06/2020 13:27:21	Nelson Hamerschlak	Aceito
Outros	AnuenciaGestorArea_Nelson.pdf	23/03/2020 10:30:33	LETICIA FONSECA DA COSTA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_CART.pdf	20/03/2020 16:51:20	Nelson Hamerschlak	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_responsabilidade.pdf	20/03/2020 16:46:23	Nelson Hamerschlak	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_investigador.pdf	20/03/2020 16:46:04	Nelson Hamerschlak	Aceito
Projeto Detalhado	Protocolo_Lentigen_Einstein_port_ICB	20/03/2020	Nelson	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.638.984

/ Brochura Investigador	_19_02_2020.pdf	16:43:29	Hamerschlak	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Lentigen_Einstein_port_ICB_19_02_2020.docx	20/03/2020 16:42:58	Nelson Hamerschlak	Aceito
Declaração do Patrocinador	Parecer_Tecnico_Aprovacao_PROADI_CART.pdf	20/03/2020 10:02:48	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_participante_maior_18_anos_versao_1_datado_12_marco_2020.pdf	20/03/2020 09:58:28	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CAR_responsavel_versao_01_datado_12_marco_2020.pdf	20/03/2020 09:57:45	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CAR_participante_de_15_a_17_anos_versao_1_datado_12_marco_2020.pdf	20/03/2020 09:57:24	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CAR_participante_de_11_a_14_anos_versao_1_datado_12_marco_2020.pdf	20/03/2020 09:55:39	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CAR_participante_de_7_a_10_anos_versao_1_datado_12_marco_2020.pdf	20/03/2020 09:55:29	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_participante_maior_18_anos_versao_1_datado_12_marco_2020.doc	20/03/2020 09:55:18	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CAR_responsavel_versao_01_datado_12_marco_2020.doc	20/03/2020 09:54:01	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CAR_participante_de_15_a_17_anos_versao_1_datado_12_marco_2020.docx	20/03/2020 09:53:43	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CAR_participante_de_11_a_14_anos_versao_1_datado_12_marco_2020.docx	20/03/2020 09:53:23	Nelson Hamerschlak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CAR_participante_de_7_a_10_anos_versao_1_datado_12_marco_2020.docx	20/03/2020 09:53:05	Nelson Hamerschlak	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.638.984

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 09 de Abril de 2021

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br