



Ensaio com organismo geneticamente modificado
Notificação B/PT/22/02
(Decreto-Lei nº 72/2003, de 10 de abril)

RELATÓRIO FINAL

Agosto de 2022

ÍNDICE

1. Enquadramento Legal
2. Descrição da notificação
 - 2.1. Objetivo
 - 2.2. OGM utilizado
 - 2.2.1. Estabilidade genética do OGM
 - 2.2.2. Patogenicidade
 - 2.2.3. Capacidade de transferência do material genético
 - 2.2.4. Capacidade de sobrevivência, estabelecimento e disseminação
 - 2.3. Informações sobre o ensaio
 - 2.4. Medidas propostas para gestão de eventuais riscos
 - 2.4.1. Disseminação no ambiente
 - 2.4.2. Controlo e tratamento de resíduos/plano de monitorização
3. Situação Comunitária
 - 3.1. Colocação no mercado
 - 3.2. Ensaio clínicos
4. Tramitação processual
5. Antecedentes
6. Análise e apreciação da notificação

ANEXOS:

ANEXO I – Relatório da Consulta Pública

ANEXO II – Pedido de parecer à entidade consultada

ANEXO III – Parecer da DGS

RELATÓRIO FINAL

1. Enquadramento legal

O Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril, transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva 2001/18/CE, de 12 de março, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados (OGM) e à colocação no mercado de produtos que contenham ou sejam constituídos por OGM.

Este Decreto-Lei estabelece a Agência Portuguesa do Ambiente I.P. como autoridade competente, à qual compete a autorização prévia de qualquer libertação deliberada no ambiente de OGM para qualquer fim diferente da colocação no mercado, ouvidas a Direção Geral da Saúde (DGS) e, no caso de se tratar de plantas superiores geneticamente modificadas, a Direção-Geral de Agricultura e Veterinária (DGAV).

Com a evolução da biotecnologia tem vindo a ser desenvolvidos novos produtos médicos que usam terapia genética, terapia celular e engenharia de tecidos.

Nesta sequência, a Comissão Europeia, entendeu, em conjunto com as autoridades competentes dos Estados-Membros responsáveis pelos ensaios clínicos com medicamentos e autoridades competentes responsáveis pelos OGM, considerar que embora a totalidade dos ensaios clínicos com medicamentos OGM constituam uma libertação deliberada no ambiente de OGM e/ou uma utilização confinado de MGM, deve ser considerado um caso particular a realização de ensaios clínicos com terapia genética. Neste sentido, foram estabelecidos formulários específicos para os referidos ensaios clínicos - formulário de pedido comum para investigação clínica com células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores virais e formulário de pedido comum para medicamento experimental para uso humano que contém ou é composto por vetores AAV (*adeno-associated viral vector*).

2. Descrição da notificação

A empresa **Janssen Cilag S.A.** apresentou, um pedido de autorização para realização de ensaio clínico com um medicamento experimental geneticamente modificado que se configura como uma libertação deliberada no ambiente de OGM, nos termos do artigo 5º, do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril, tendo para o efeito apresentado uma notificação contendo os seguintes elementos:

- Formulário de pedido comum para investigação clínica com células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores virais (por se tratar de um caso particular de ensaio clínico com terapia genética);
- Resumo da notificação em Português e Inglês (SNIF – modelo de resumo de notificação relativo à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados para outros fins que não a colocação no mercado, de acordo com a Decisão do Conselho n.º 2002/813/CE)

A notificação apresentada corresponde a um ensaio clínico com o OGM: células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um recetor de antígeno quimérico (CAR) sintético.

Tendo o ensaio o título: *Estudo aleatorizado de Fase 3 para comparação de bortezumib, lenalidomida e dexametasona (VRd) seguido de ciltacabtagene autoleucl, uma terapêutica de células T com recetor de antígeno quimérico (CAR-T) direcionada contra o BCMA, versus bortezumib, 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.*

2.1. Objetivo

O objetivo desta libertação é “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)”.

2.2. OGM utilizado

O medicamento experimental OGM é o seguinte: 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.

O OGM é designado por JNJ-68284528, consiste em células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um recetor de antigénio quimérico (CAR) sintético. O CAR reconhece o antigénio de maturação das células B (BCMA) do marcador de superfície celular.

De acordo com o notificador, existe ausência de partículas de vírus competente para replicação no produto acabado. No fabrico de cilta-cel, é utilizado um vetor lentiviral deficiente (LV) para replicação de auto-inativação (SIN) (baseado no VIH-1). 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.

2.2.1. Estabilidade genética do OGM

As células T humanas parentais são inerentemente estáveis do ponto de vista genético.

O CAR é introduzido nas células T através da transferência do gene lentiviral. O material genético inserido é integrado de forma estável e não é capaz de se replicar. Após a integração do transgene LCAR2SIN_KAN no genoma hospedeiro, o gene permanece no genoma e é transmitido à prole quando estas se dividem.

2.2.2. Patogenicidade

O OGM não é significativamente patogénico ou nocivo de qualquer forma (incluindo os seus produtos extracelulares), tanto vivo como morto.

O lentivector é deficiente em termos de replicação. Os transgenes inseridos no lentivector não codificam para fatores de patogenicidade, sequências codificadoras de citocinas, oncogenes, genes de resistência a antibióticos ou outras inserções perigosas.

2.2.3. Capacidade de transferência do material genético

De acordo como o notificador é altamente improvável a probabilidade de troca genético *in vivo*.

2.2.4. Capacidade de sobrevivência, estabelecimento e disseminação

O OGM, enquanto célula humana geneticamente modificada, tem como fatores relevantes que afetam a capacidade de sobrevivência das células sanguíneas humanas uma determinada combinação complexa de meios especiais, temperatura e CO₂. As condições ambientais fora do hospedeiro são substancialmente diferentes e não são adequadas à sua sobrevivência (temperatura, pH, UV e uma alteração das condições biofísicas e bioquímicas).

2.3. Informações sobre o ensaio

O notificador propõe o seguinte local (centros de estudo aprovado) para a realização dos ensaios:

- Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE - Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz, 1649-035, Lisboa, Portugal

Os profissionais de saúde do centro selecionado que esteja envolvido nos ensaios têm formação na gestão dos doentes e no manuseamento seguro de OGM, reduzindo assim o risco de exposição biologicamente perigosa. Estes profissionais que manuseiam cilta-cel vão tomar as precauções adequadas, nomeadamente a utilização de equipamento de proteção individual para evitar a exposição a JNJ-68284528 (usar vestuário de proteção, luvas e proteção ocular).

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.

O transporte interno de cilta-cel será efetuado em embalagem fechada, à prova de rutura e 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.

Os ensaios clínicos tem a duração de 1 ano e 8 meses.

A data planeada para a libertação deliberada é de 1 de janeiro de 2022 a 16 de agosto de 2023.

O notificador prevê que um máximo de 15 doentes sejam incluídos no ensaio clínico em Portugal.

2.4. Medidas propostas para gestão de eventuais riscos

2.4.1. Disseminação no ambiente

O OGM JNJ-68284528 consiste em células T autólogas geneticamente modificadas utilizando o lentivector LCAR2SIN_KAN autoativante para expressar um CAR sintético. As células CAR-T foram concebidas para tratar indivíduos com mieloma múltiplo recidivante ou refratário. O antígeno alvo do recetor é o antígeno de maturação das células B (BCMA), que é especificamente expresso em plasmócitos malignos.

A libertação das células T autólogas transduzidas limita-se à administração em doentes individuais num ambiente hospitalar. Não se prevê um impacto ambiental, dado que o OGM tem uma viabilidade limitada fora do doente.

De acordo com a avaliação de riscos ambientais, o OGM não chegará ao ambiente em geral. Além disso, dado que não se prevê a libertação no ambiente através da urina ou das fezes dos indivíduos, não existe probabilidade de exposição para nenhuma espécie vegetal ou animal.

As células T são altamente lábeis e não sobrevivem em superfícies ambientais.

Em geral, o risco do lentivector do CAR modificado e/ou LCAR2SIN_KAN (replicação incompetente), concebido como medicamento experimental personalizado, combinado com as medidas de controlo, representa riscos extremamente baixos para outros seres humanos e o ambiente. Como tal, o potencial de risco ambiental é considerado insignificante.

O risco de disseminação após uma propagação inesperada é considerado muito baixo, uma vez que o OGM não consegue sobreviver fora do corpo humano. A aplicação do OGM nos doentes será realizada em áreas adequadas e confinadas dentro do respetivo centro clínico. As picadas acidentais de agulhas contaminadas com OGM induzirão uma resposta autoimune na pessoa afetada, em que OGM é eliminado, o que impede uma maior propagação do OGM. As instruções de transporte, manuseamento e eliminação relativamente ao material do ensaio clínico estão definidas num documento separado. As pessoas envolvidas no ensaio clínico receberão formação acerca dos procedimentos e medidas a tomar em caso de propagação/libertação acidental inesperada, respetivamente

2.4.2. Controlo e tratamento de resíduos/plano de monitorização

O notificador propõe que o controlo e tratamento dos resíduos, a realizar após conclusão dos ensaios, decorra nos termos seguintes:

- Os centros/locais de administração dos OGM serão limpos de acordo com métodos de limpeza padrão relativos ao manuseamento de materiais biologicamente perigosos;
- Serão utilizados métodos e detergentes desinfetantes validados adequados para a descontaminação e desinfeção, de acordo com os regulamentos institucionais locais e desenvolvidos de acordo com as políticas/leis nacionais;

- Todos os resíduos médicos, bem como qualquer material que tenha entrado em contacto com o medicamento experimental, serão inativados ou destruídos de acordo com os procedimentos do centro, complementados pela ficha de dados de segurança da empresa que efetua a recolha dos resíduos. Os resíduos médicos serão descontaminados e enviados para eliminação fora do centro;
- O tipo e a quantidade de resíduos são semelhantes aos previstos durante uma transfusão de sangue. Os resíduos são principalmente compostos pelo recipiente de OGM (recipiente de criarmazenamento), linha de perfusão, cateter de perfusão, adesivos secos, luvas e vestuário descartável. Prevê-se que a quantidade total estimada de resíduos seja mínima;
- 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 colheita e processamento de amostras, serão eliminados como resíduos hospitalares potencialmente infecciosos específicos num recipiente de resíduos biologicamente perigosos devidamente identificado e de acordo com as diretrizes locais em matéria de biossegurança. Os materiais não descartáveis são desinfetados com detergentes desinfetantes validados adequados ou em autoclave.

Relativamente à monitorização o notificador propõe o seguinte:

- A monitorização dos efeitos diretos e indiretos do OGM em indivíduos será obtida através do acompanhamento dos doentes, a intervalos regulares, pós-perfusão de acordo com as orientações da autoridade de saúde, conforme definido no protocolo de tratamento.
- A monitorização dos doentes incluirá a monitorização imunológica multiparamétrica das células através de citometria de fluxo. As células T positivas para OGM serão identificadas por PCR quantitativa.
- O pessoal que manuseia o medicamento experimental tem de seguir as instruções de manuseamento e as medidas de proteção estipuladas nas instruções escritas do Ensaio clínico, além de seguir as normas hospitalares (por exemplo, necessidade de usar vestuário específico, luvas ou máscara cirúrgica, seguir os procedimentos padrão de desinfecção).
- De acordo com o protocolo clínico, os indivíduos serão monitorizados de perto para avaliação da segurança e da doença durante o período pós-perfusão (Dia 1 ao Dia 100).
- O acompanhamento pós-tratamento inicia-se quando o acompanhamento pós-perfusão estiver concluído (no Dia 100) e dura até ao fim do estudo. Na fase de acompanhamento pós-tratamento, os indivíduos continuarão a ser monitorizados quanto à eficácia até à confirmação de PD, morte ou retirada do consentimento.
- Após a conclusão do estudo, a avaliação de lentivírus competentes para replicação (RCL) e segundas malignidades primárias será recolhida anualmente até 15 anos após a dosagem com JNJ-68284528 num estudo de acompanhamento.

3. Situação Comunitária

3.1. Colocação no mercado

O medicamento OGM não se encontra autorizado na União Europeia (UE) para colocação no mercado, de acordo com a informação disponibilizada em https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm.

3.2 Ensaio clínico

Relativamente à realização na UE de ensaios clínicos experimentais com medicamento OGM JNJ-68284528, e de acordo com a informação disponível, verifica-se a empresa Janssen Cilag S.A. submeteu pedidos de autorização para libertação deliberada em diversos Estados-Membros (EM) – quadro I.

Quadro I- Notificações submetidas para ensaios clínicos com OGM JNJ-68284528

Estado-Membro	Notificação	Data da submissão da notificação	Autorização
Holanda	B/NL/22/002	05/05/2022	Autorizado em 24/05/2022
Alemanha	B/DE/21/PEI4179	29/07/2020	Sem informação quanto à decisão final de autorização
Alemanha	B/DE/20/PEI3934	18/11/2019	Autorizado em 07/07/2020
Suécia	B/SE/19/2019-001413-16	09/06/2020	Sem informação quanto à decisão final de autorização
Espanha	B/ES/19/25	10/01/2019	Autorizado em 27/01/2020
Espanha	B/ES/19/16	30/08/2019	Autorizado em 02/06/2020
Holanda	B/NL/19/014	18/06/2019	Sem informação quanto à decisão final de autorização
Holanda	B/NL/19/012	08/07/2019	Sem informação quanto à decisão final de autorização
Holanda	B/NL/19/011	07/07/2019	Sem informação quanto à decisão final de autorização
Espanha	B/ES/18/32	13/11/2018	Autorizado em 25/06/2019
Holanda	B/NL/19/002	10/01/2019	Autorizado em 07/02/2019

Fonte: https://webgate.ec.europa.eu/fip/GMO_Registers/GMO_Part_B_Others.php

4. Tramitação Processual

Após a receção da notificação, em 2022.02.16, e concluída a verificação preliminar do conteúdo da mesma, foi dado início à análise da notificação em apreço (à qual foi atribuído o n.º B/PT/22/02), tendo sido solicitado parecer técnico à DGS.

A APA procedeu ainda ao envio do resumo da notificação recebida (SNIF) à Comissão Europeia, de acordo com artigo 14º do diploma supra referido, tendo em vista a disponibilização em https://webgate.ec.europa.eu/fip/GMO_Registers/GMO_Part_B_Others.php e auscultação dos EM. Refira-se a este propósito que não foi recebida qualquer observação relativamente ao processo em apreço.

A APA desencadeou o procedimento de consulta pública, em cumprimento do preceituado no n.º 1, do artigo 11.º, por um período de 30 dias úteis (de 27 de junho a 5 de agosto de 2022), por via da respetiva publicitação no Portal Participa em <http://participa.pt>.

Nesta sequência, foi recebida uma exposição do público relativamente à realização do ensaio clínico com OGM, tendo essa exposição manifesta a sua discordância genérica com o uso de OGM, não sendo específica ao ensaio clínico (vide relatório da Consulta Pública no anexo I deste relatório).

Em 2022.06.22, a DGS submeteu o respetivo parecer técnico (vide Anexo III).

5. Antecedentes

De referir que a **Janssen Cilag S.A.** apresentou anteriormente à APA a notificação B/PT/21/01, um pedido de autorização para realização de ensaio clínico com um medicamento experimental geneticamente modificado que se configura como uma libertação deliberada no ambiente de OGM, submetida de acordo com o artigo 5º, do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril, 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.

Trata-se do mesmo OGM que foi apresentado nesta notificação B/PT/22/02.

Esta notificação foi autorizada pela APA I.P., depois de ouvida a DGS, para a realização dos ensaios clínicos nos seguintes locais:

- Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE – Serviço de Oncologia
Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto, Portugal
- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE
Praceta Prof. Mota pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal
- Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE
Rua Prof. Lima Basto 1099-023 Lisboa, Portugal

6. Análise e apreciação final da notificação

No âmbito da apreciação técnica desta notificação, foram avaliadas as informações constantes da notificação quanto aos eventuais riscos associados à libertação deliberada no ambiente do OGM em questão, nomeadamente no que respeita a potenciais efeitos adversos para a saúde humana e para o ambiente, quer diretos quer indiretos, a curto e a longo prazo, resultantes dessa libertação.

Foram ainda tidas em consideração as informações relativas ao local de libertação (centro de estudo aprovado), utilizadores responsáveis pelo manuseamento do OGM, medidas de proteção da segurança e saúde dos trabalhadores envolvidos no ensaio e medidas de gestão de riscos propostas para controlar a disseminação no ambiente.

Foram também tidas em consideração a autorização anteriormente concedida à **Janssen Cilag S.A.** relativa à notificação B/PT/21/01, para a realização de ensaios clínicos com o mesmo OGM que foi apresentado nesta notificação B/PT/22/02.

Da análise das informações submetidas pelo notificador na notificação B/PT/22/02, designadamente as informações sobre o OGM utilizado, libertação no ambiente, e as boas práticas e procedimentos instituídos, verifica-se o seguinte:

- O OGM em apreço apresenta estabilidade genética comprovada, a sua patogenicidade não é significativa, sendo o ser humano é o único hospedeiro para o OGM. Não infeta plantas e animais, e não contribui para ecossistemas ou processos ambientais. O OGM, enquanto célula humana geneticamente modificada, tem como fatores relevantes que afetam a capacidade de sobrevivência das células sanguíneas humanas uma determinada combinação complexa de meios especiais, temperatura e CO₂. As condições ambientais fora do hospedeiro são substancialmente diferentes e não são adequadas à sua sobrevivência (temperatura, pH, UV e uma alteração das condições biofísicas e bioquímicas).
- O notificador prevê a implementação de um conjunto de práticas e procedimentos, consideradas adequadas, designadamente:
 - boas práticas de administração do medicamento OGM, incluindo um manual de instruções para o medicamento experimental a disponibilizar no centro de estudo aprovado;

- procedimentos de prevenção que permitem prevenir a disseminação no ambiente e mitigar os efeitos de uma possível disseminação. O risco de disseminação é muito baixo, uma vez que o OGM não consegue sobreviver fora do corpo humano;
- procedimento de gestão dos resíduos que prevê a eliminação de todos os resíduos associados à libertação do OGM como resíduos hospitalares;
- um sistema de monitorização dos efeitos diretos e indiretos da libertação deliberada no ambiente do OGM, através de avaliações clínicas e acompanhamento dos participantes durante todo o tratamento, bem como de monitorização regular dos participantes de acordo com as práticas padrão para a farmacovigilância, para deteção, avaliação e prevenção de reações adversas ao medicamento OGM.

Assim, conclui-se que a libertação deliberada no ambiente em apreço constitui um risco baixo e aceitável no que respeita ao ambiente.

De acordo com o parecer emitido pela DGS, considerando as condições de utilização no ensaio clínico proposto, considera que não existe risco potencial de exposição para além dos hospedeiros humanos que irão receber o lentivírus (CAR-T) no ensaio clínico, e como tal, informa que não tem objeções no que respeita à sua libertação no ambiente.

Face ao exposto, consideram-se estar reunidas as condições para autorização do pedido em apreço, nas condições de utilização e locais propostos, embora condicionada:

- à apresentação de relatórios trimestrais, à APA sobre o progresso dos ensaios;
- à apresentação de um relatório anual, à APA, contendo o progresso dos ensaios e informação sobre eventuais efeitos verificados na saúde humana e no ambiente, incluindo os resultados da monitorização pós-libertação, bem como sobre a adequação das condições dos ensaios e das medidas de controlo implementadas.

Na sequência desta autorização, e de acordo com o Decreto-Lei n.º 72/2003, deverá ainda o notificador:

- Comunicar imediatamente à APA qualquer alteração ou modificação não intencional da libertação;
- Apresentar um relatório final após a conclusão do ensaio.

A APA pode suspender ou pôr termo à libertação para a qual foi concedida autorização, caso haja alteração ou modificação não intencional das condições de libertação que seja suscetível de pôr em risco a saúde humana ou o ambiente, ou de reavaliação desses riscos com base em novas informações obtidas após a autorização.

Durante a realização dos ensaios, a APA procederá ao acompanhamento e controlo das operações de libertação, cabendo a inspeção dos mesmos à Inspeção Geral da Agricultura, do Mar, do Ambiente e Ordenamento do Território (IGAMAOT).

ANEXOS:

ANEXO I – Relatório da Consulta Pública

ANEXO II – Pedido de parecer à entidade consultada

ANEXO III – Parecer da DGS