

Ensaio com organismo geneticamente modificado
Notificação B/PT/23/02
(Decreto-Lei nº 72/2003, de 10 de abril)

RELATÓRIO FINAL

Agosto de 2023

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. 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. (APA) 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 confinada de OGM, 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 **PPD Global LTD** 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 notificação para investigação clínica com células humanas geneticamente modificadas – Ensaios clínicos com OGM;
- Resumo da notificação em Português e Inglês (SNIF “*Summary notification information format*” – 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: KTE-C19 (acicabtagene ciloleucel) que consiste em células T humanas autólogas transduzidas com um vetor retroviral incompetente para replicação que codifica um recetor de antigénio quimérico anti-CD19.

Tendo o ensaio o título: *Estudo Adaptativo de Fase 3, Aleatorizado, em Regime Aberto, Multicêntrico para Comparar a Eficácia e Segurança do Acicabtagene Ciloleucel versus o Tratamento Padrão como Tratamento de Primeira Linha em Indivíduos com Linfoma de Grandes Células B de Alto Risco (ZUMA-23)*.

2.1. Objetivo

Os objetivos desta libertação são: “*Comparar a eficácia de acicabtagene ciloleucel versus tratamento padrão (TP), conforme medida pela sobrevida livre de acontecimentos (SLA). O principal objetivo secundário é comparar a eficácia de acicabtagene ciloleucel versus TP, conforme medida pela sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Os outros objetivos secundários deste estudo são comparar a eficácia de acicabtagene ciloleucel versus TP, conforme medida pela SLP e taxa de remissão completa (RC), comparar a segurança de acicabtagene ciloleucel versus TP e comparar a qualidade de vida (QdV) de acicabtagene ciloleucel versus TP.*”

Além disso, os objetivos exploratórios deste estudo são comparar a taxa de resposta objetiva (TRO), duração da resposta (DR), duração da RC e SLP na terapêutica de linhaseguinte (SLP2), avaliar o impacto da doença e tratamento na produtividade e atividade no trabalho, e avaliar a farmacodinâmica/farmacocinética de axicabtagene ciloleucel.”

O objetivo da libertação consiste no tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário (r/r), linfoma de células B de alto grau (LCBAG LCBAG), linfoma mediastinal primário de células B (PMBCL) e linfoma folicular (LF).

2.2. OGM utilizado

O medicamento experimental OGM é o seguinte: KTE-C19 é uma terapia genética na qual as células T autólogas são geneticamente modificadas para expressar um recetor de antigénio quimérico (CAR) transmembranar anti-CD19 que visa o CD19 na superfície celular das células B malignas. A célula T modificada com CAR é ativada após a ligação ao CD19-alvo, resultando na eliminação da célula maligna do CD19.

Em termos de atuação, no interior da célula T estão localizadas duas regiões do CAR responsáveis por ativar a célula T aquando da ligação à célula alvo. O elemento CD3 zeta fornece um sinal primário essencial na célula T e o elemento CD28 fornece um sinal co-estimulatório adicional que promove a sobrevivência, persistência e atividade anti tumoral das células T. Em conjunto, estes sinais desencadeiam a ativação das células T, resultando da proliferação das células T do CAR e eliminação direta das células normais e malignas que expressam o CD19. Além disso, a ativação das células T estimula a secreção local de citocinas e outras moléculas que podem recrutar e ativar células imunitárias anti tumorais adicionais.

2.2.1. Estabilidade genética do OGM

O CAR é inserido nas células T através da transferência do gene do vetor retroviral. Após a integração, as células T autólogas modificadas pelo gene são geneticamente estáveis.

2.2.2. Patogenicidade

O habitat previsto do OGM KTE-C19 são os seres humanos. As células humanas não conseguem proliferar-se no ambiente, uma vez que só conseguem sobreviver dentro do corpo humano ou em condições de cultura in vitro. As próprias células T dos doentes não são libertadas do doente após a administração de KTE-C19.

2.2.3. Capacidade de transferência do material genético

A sobrevivência das células T humanas requer uma combinação complexa de meios especiais, temperatura e CO₂. As condições ambientais fora do hospedeiro (corpo humano) são substancialmente diferentes e não irão suportar a sobrevivência das células (temperatura, pH, UV e uma alteração das condições biofísicas e bioquímicas).

2.2.4. Capacidade de sobrevivência, estabelecimento e disseminação

A sobrevivência das células T humanas requer uma combinação complexa de meios especiais, temperatura e CO₂. As condições ambientais fora do hospedeiro (corpo humano) são substancialmente diferentes e não irão suportar a sobrevivência das células (temperatura, pH, UV e uma alteração das condições biofísicas e bioquímicas).

O habitat previsto do KTE-C19 são os seres humanos. As células humanas não conseguem proliferar-se no ambiente, uma vez que só conseguem sobreviver dentro do corpo humano ou em condições de cultura in vitro. As próprias células T dos doentes não são libertadas do doente após a administração de KTE-C19.

As células T humanas só podem ser transmitidas entre indivíduos através de injeção. Não se prevê qualquer disseminação no ambiente devido à rápida inativação e à ausência de uma via natural de entrada no corpo.

As células T modificadas de um doente não são libertadas através da saliva, urina ou fezes para o ambiente, incluindo águas residuais, pelo que não estão previstas quaisquer precauções adicionais.

Não se prevê um impacto ambiental, dado que a libertação de células T autólogas transduzidas está limitada à administração no doente num contexto hospitalar. De acordo com a avaliação dos riscos ambientais, o KTE-C19 não chegará ao ambiente em geral. Pode-se concluir que risco global do OGM KTE-C19 e do vetor retroviral PG13-CD19-H3 para as pessoas e para o ambiente é negligenciável.

2.3. Informações sobre o ensaio

O notificador propõe os seguintes locais (centros de estudo aprovados) para a realização dos ensaios:

- Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E. – Hospital de Santa Maria

Avenida Prof. Egas Moniz

1649-035 Lisboa

- Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil

Rua Dr. António Bernardino de Almeida

4200-072 Porto

- Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

Rua Prof. Lima Basto

1099-023 Lisboa

O tratamento com KTE-C19 irá ser realizado em centros hospitalares por profissionais de saúde experientes que receberam formação sobre o manuseamento de células humanas vivas e dotados de um conhecimento suficiente das práticas e políticas institucionais locais relativas à higiene e normas de segurança e em matéria de manuseamento de materiais infecciosos. Os profissionais de saúde irão receber materiais educativos para ficarem familiarizados com as características do produto KTE-C19.

A formação adequada do pessoal em matéria de medidas de biossegurança gerais, assim como a implementação e manutenção de registos de formação sobre este tema são da responsabilidade dos centros hospitalares no âmbito de todos os procedimentos de biossegurança padrão.

De acordo com o notificador vão ser fornecidas informações apropriadas ao médico responsável, sobre o manuseamento e armazenamento seguros.

O ensaio clínico tem a duração de 7 anos.

A data planeada para a libertação deliberada é de 1 de setembro de 2023 a 1 de março 2031.

O notificador prevê que 200 a 400 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 será administrado aos participantes do estudo sob condições controladas, em ambiente hospitalar.

De acordo com a avaliação de riscos ambientais, o OGM não chegará ao ambiente em geral. Além disso, não se prevê um impacto ambiental, dado que a libertação de células T autólogas transduzidas está limitada à administração no doente num contexto hospitalar. Pode-se concluir que risco global do OGM KTE-C19 e do vetor retroviral PG13-CD19-H3 para as pessoas e para o ambiente é negligenciável.

O KTE-C19 é transportado da unidade de produção para o hospital relevante, em condições de transporte aplicáveis para microrganismos geneticamente modificados, de acordo com os regulamentos de transporte internacionais. O KTE-C19 será recebido pela unidade de farmácia de ensaios dedicada – acesso restrito apenas ao pessoal da farmácia de ensaios.

O KTE-C19 é fornecido crio-preservado em sacos de armazenamento criogénico que são rotulados, congelados, colocados numa cassete de alumínio e inseridos no suporte de conjunto Dewar de azoto líquido (LN2) regulado para uma temperatura de $-196\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

O KTE-C19 tem de permanecer congelado até o doente estar pronto para o tratamento.

O saco criogénico contendo KTE-C19 é descongelado na enfermaria do hospital, de acordo com as diretrizes locais e administrado diretamente ao doente. A administração tem lugar de acordo com a Diretiva sobre Terapia Genética e todo o procedimento desde a descongelação até à administração de axicabtagene ciloleucel irá demorar até 1 hora. O pessoal médico administrará o axicabtagene ciloleucel por via intravenosa e serão tomadas as precauções médicas padrão para doentes imunocomprometidos. A equipa que manuseia o saco criogénico com axicabtagene ciloleucel irá cumprir o código de vestuário de acordo com as diretrizes de terapêutica celular.

A equipa do centro clínico deve consultar o Manual do Medicamento Experimental (MME) para saber como manusear corretamente o ME.

Na eventualidade de um derrame, devem ser seguidas as diretrizes locais de biossegurança para a limpeza e desinfecção. Os profissionais de saúde estão incumbidos de tomar as precauções apropriadas (usar luvas e óculos) aquando do manuseamento de KTE-C19 para evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas.

Tanto as células T como quaisquer potenciais partículas residuais do vetor retroviral no KTE-C19 são sensíveis aos métodos comuns de inativação aplicados aos agentes microbianos e diversos desinfetantes virucidas, incluindo hipoclorito de sódio a 1%, glutaraldeído a 2%, formaldeído e etanol. O calor ($>50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 minuto), a radiação UV e pH baixo e alto são também virucidas. O KTE-C19 será rapidamente destruído através de métodos padrão de desinfecção ou soluções de limpeza domésticas (por exemplo, soluções de limpeza contendo álcool, lixívia, sabão).

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:

- Quaisquer superfícies contaminadas com o OGM serão desinfetadas de acordo com as diretrizes locais de biossegurança para a limpeza e desinfecção, nomeadamente com desinfetantes virucidas, incluindo hipoclorito de sódio a 1%, glutaraldeído a 2%, formaldeído e etanol;
- Uma vez que este medicamento será administrado por profissionais de saúde qualificados, estes são responsáveis por assegurar a eliminação do produto não utilizado e de todo o material que tenha estado em contacto com o KTE-C19 (resíduos sólidos e líquidos), que, por sua vez, devem ser eliminados como resíduos potencialmente infecciosos de acordo com as diretrizes locais de biossegurança;
- Depois do KTE-C19 ter sido administrado ao doente, os sacos vazios e os componentes utilizados do sistema de administração ou quaisquer outros componentes que tenham estado em contacto com o produto antes e durante a administração, serão eliminados segundo as diretrizes locais de biossegurança conforme os procedimentos hospitalares padrão. Estes componentes não contêm partículas virais e quaisquer células geneticamente modificadas presentes nas amostras pelo que não representam uma preocupação específica em termos de segurança;

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, sendo realizadas avaliações de segurança e eficácia ao longo de toda a duração do estudo, conforme descrito no protocolo de estudo;
- Os doentes devem ser monitorizados diariamente, durante os primeiros 10 dias após a perfusão, para observar quaisquer sinais e sintomas de uma potencial SLC, reações adversas neurológicas/síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS) e outras toxicidades. Após os primeiros 10 dias a seguir à perfusão, a monitorização do doente deve ser realizada conforme o critério do médico. Os doentes devem receber instruções para permanecerem nas proximidades de uma instituição clínica qualificada durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão;

- A monitorização após a introdução no mercado do KTE C19 será realizada no contexto do programa de farmacovigilância de rotina do plano de gestão do risco do KTE C19;
- A utilização de KTE C19 está restringida à aplicação intravenosa a um número relativamente limitado de doentes. Tendo em conta as condições tipo de utilização controlada e confinada segundo as quais ocorre a administração do produto, não se prevê que ocorra qualquer libertação deliberada intencional deste produto para o ambiente;
- O pessoal que manuseia o medicamento experimental tem de seguir as instruções de manuseamento que são fornecidas designadamente quanto à segurança, utilização, armazenamento e destruição do OGM e as medidas de proteção estipuladas;
- O acompanhamento pós-tratamento inicia-se quando o medicamento OGM for administrado e dura até ao fim do estudo. Na fase de acompanhamento pós-tratamento, os indivíduos continuarão a ser monitorizados quanto à eficácia do medicamento e suspeitas de reações adversas.

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 clínicos

Relativamente à realização na UE de ensaios clínicos experimentais com medicamento OGM *axicabtagene ciloleucel*, e de acordo com a informação disponível, verifica-se que foram submetidos pedidos de autorização para libertação deliberada em diversos Estados-Membros (EM) – quadro I.

Quadro I- Notificações submetidas para ensaios clínicos com OGM *axicabtagene ciloleucel*

Estado-Membro	Notificação	Data da submissão da notificação	Autorização
Alemanha	B/DE/22/PEI4937	20/06/2022	Sem informação quanto à decisão final de autorização
Alemanha	B/DE/18/PEI3320	22/01/2018	Autorizado em 08/06/2018
Espanha	B/ES/18/01	07/03/2018	Autorizado em 21/06/2018

Fonte: https://webgate.ec.europa.eu/fip/GMO_Registers/GMO_Part_B_Others.php e *E-Submission Food Chain Platform*

4. Tramitação Processual

Após a receção da notificação, em 2023.03.06, 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/23/02), tendo sido solicitado parecer técnico à DGS.

De acordo com o Regulamento (UE) 2019/1381, de 20 de junho, passou a ser da competência do notificador a submissão do resumo da notificação - "Summary notification information format" (SNIF), no sistema *E-submission Food Chain platform* (ESFC) em <https://webgate.ec.europa.eu/esfc>. Nesta sequência, o notificador procedeu à respetiva submissão, em 2023.06.19, na plataforma definida para o efeito, tendo sido atribuído por esta plataforma o "Application number" - GMOB-2023-17153.

Assim, a notificação ficou disponível para os Estados-Membros, durante 30 dias, apresentarem eventuais comentários via plataforma ESFC.

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 1 de junho a 13 de julho de 2023), por via da respetiva publicitação no Portal Participa em <http://participa.pt> e no site da APA.

Nesta sequência, não foi recebida nenhuma exposição do público relativamente à realização do ensaio clínico com OGM (vide relatório da Consulta Pública no anexo I deste relatório).

Em 2023.08.03, a DGS submeteu o respetivo parecer técnico (vide Anexo III).

5. 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.

Da análise das informações submetidas pelo notificador na notificação B/PT/23/02, 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 (as modificações do OGM não aumentaram a patogenicidade e não são conhecidos efeitos patogénicos de KTE-C19 (axicabtagene ciloleucel). O OGM KTE-C19 consiste em células T humanas autólogas transduzidas com um vetor retroviral incompetente para replicação que codifica um recetor de antigénio quimérico anti-CD19. O habitat previsto do KTE-C19 são os seres humanos. As células humanas não conseguem proliferar-se no ambiente, uma vez que só conseguem sobreviver dentro do corpo humano ou em condições de cultura in vitro. As próprias células T dos doentes não são libertadas do doente após a administração de KTE-C19.
- 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 nos centros de estudo aprovados para saber como manusear corretamente o OGM;
 - 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 é patogénico e as células humanas não conseguem proliferar-se no ambiente;
 - procedimento de gestão dos resíduos que prevê a eliminação de todos os resíduos associados à libertação do OGM, sendo eliminados como resíduos potencialmente infecciosos de acordo com as diretrizes locais de biossegurança;
 - 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, 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, designadamente administração num ambiente clínico, por pessoal médico qualificado, de acordo com a Diretiva sobre Terapia Genética e tomadas as precauções médicas padrão para doentes imunocomprometidos, de um produto genético - axicabtagene ciloleucel (KTE-C19), não se antecipa haver riscos para a saúde humana associados à realização deste ensaio clínico de fase 3. No entanto, por forma a otimizar a gestão do risco para a saúde humana, a DGS sugere que o nível de contenção das várias atividades planeadas seja harmonizado para nível de contenção 2 (BSL 2).

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;
- à harmonização do nível de contenção, para a realização das várias atividades planeadas, para o nível de contenção 2 (BSL 2), por forma a otimizar a gestão do risco para a saúde humana.

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