



Ensaio com organismo geneticamente modificado

Notificação B/PT/26/01

(Decreto-Lei nº 72/2003, de 10 de abril)

RELATÓRIO FINAL

Mai de 2026

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 **ICON Clinical Research España, S.L.**, em nome do promotor **Miltenyi Biomedicine GmbH**, apresentou, em 5 de fevereiro de 2026, 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 (em Português);
- Formulário de notificação para investigação clínica com células humanas geneticamente modificadas – Ensaios clínicos com OGM (em Português), onde é omitida a informação confidencial (de acordo com o artigo 28º do Decreto-Lei n.º 72/2003) para efeitos de publicação em sede de Consulta Pública;
- 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: o MB-CART2019.1 é um produto de terapia genética que utiliza células T (um tipo de glóbulos brancos) colhidas do sangue do doente e posteriormente, em laboratório, estruturas especiais denominadas recetores quiméricos de antigénio (CAR) são adicionadas às células T. Após serem reintroduzidas no doente, estas células CAR-T conseguem reconhecer alvos específicos nas células cancerígenas através das novas estruturas e atacar as células cancerígenas.

Tendo o ensaio o título: *Estudo fundamental de Fase II, aleatorizado, multicêntrico, em regime aberto para avaliar a eficácia e a segurança do MB-CART2019.1 em comparação com o tratamento padrão em participantes com linfoma difuso de grandes células B recidivante/refratário (LDGCB R-R), não elegíveis para quimioterapia de alta dose nem transplante autólogo de células estaminais.*

2.1. Objetivo

O ensaio apresentado pelo notificador inclui um produto de terapia génica, o MD-CART2019.1, para o tratamento de indivíduos doentes com linfoma difuso de grandes células B recidivante/refratário (LDGCB R-R).

O OGM será administrado em doentes com LDGCB, incluídos no ensaio clínico, com o objetivo de estudar a segurança e avaliar a eficácia do MD-CART2019.1 (produto farmacológico) no tratamento da doença, em comparação com o tratamento padrão.

2.2. OGM utilizado

O medicamento experimental OGM é o seguinte: MD-CART2019.1 é um produto de terapia genética que utiliza células T (um tipo de glóbulos brancos) colhidas do sangue do doente. Em laboratório, estruturas especiais denominados recetores quiméricos de antigénio (CAR) são adicionados às células T. Após serem reintroduzidas no doente, estas células CAR-T conseguem reconhecer alvos específicos nas células cancerígenas através das novas estruturas e atacar as células cancerígenas.

A imunoterapia é um tratamento que utiliza o próprio sistema imunitário da pessoa para combater doenças como o cancro.

2.2.1. Estabilidade genética do OGM

O modo de ação pretendido das células CAR-T consiste na resposta fisiológica das células T ao seu antigénio cognato, ou seja, a eliminação mediada pelo alvo de células CD20+ e/ou CD19+, bem como a libertação de citocinas pró-inflamatórias pelas células do MB-CART2019.1.

A estabilidade genética do MD-CART2019.1 é verificada pelo CAR (anti-) CD20-CD19 que é introduzido na célula T através do Vetor Lentiviral CAR (anti-) CD20-CD19. Assim, a sequência de ADN do CAR (anti-CD20-CD19) é parte integrante do ADN do hospedeiro.

2.2.2. Patogenicidade

O organismo parental do MB-CART2019.1 é uma célula T, não é um agente patogénico humano e não é zoonótico em condições naturais. O MB-CART2019.1 foi apenas modificado para reconhecer seletivamente células B CD20+ e/ou CD19+. Uma vez que as células do MB-CART2019.1 permanecem tão normais como as células T parentais, caso ocorra exposição, tal não conduzirá à replicação nem à eliminação para indivíduos que não se destinem a receber o tratamento.

As células T geneticamente modificadas expressam um recetor quimérico de antigénio (CAR) dirigido contra CD20 e CD19. As células T geneticamente modificadas possuem propriedades convencionais de células T reativas a antígenos, o que significa que, após o contacto com um alvo CD20+ e/ou CD19+, as células T CAR+ recebem sinais de ativação que desencadeiam a resposta normal das células T. A sinalização do CAR CD20 e/ou CD19 conduz à expansão das células T CAR+ e à libertação de citocinas pró-inflamatórias (tais como IFN γ e IL-2). As células-alvo que expressam o antigénio CD20 e/ou CD19 sofrem morte celular, mediada principalmente por degranulação citolítica e libertação de granzimas/perforina, bem como pela interação Fas/Fas-L pelas células T CAR+. O genoma do vetor lentiviral deficiente em replicação é integrado como provírus no genoma das células T. Não podem ser montadas novas partículas virais na célula hospedeira final, uma vez que a maioria das sequências do VIH foi eliminada.

2.2.3. Capacidade de transferência do material genético

A probabilidade de transferência genética do OGM para outros organismos, no ecossistema de libertação, é nula.

Os doentes tratados não eliminam o MB-CART2019.1, nem o vetor lentiviral CAR (anti-) CD20-CD19.

Em caso de hemorragia acidental, as células do MB-CART2019.1 são inativadas por secagem. A colheita de sangue de indivíduos tratados não requer medidas de segurança adicionais para além das aplicáveis ao manuseamento seguro de sangue humano.

Fora do hospedeiro, o MB-CART2019.1 é sensível e rapidamente eliminado tanto por inativação física (desidratação e calor) como por desinfetantes (solventes lipídicos e detergentes suaves). A modificação genética não afeta a capacidade de sobrevivência num ambiente diferente fora do organismo hospedeiro.

2.2.4. Capacidade de sobrevivência, estabelecimento e disseminação

O potencial para uma disseminação inesperada de MB-CART2019.1 no ambiente não é aplicável, pois não é possível a disseminação de células sanguíneas no ambiente devido à sua rápida inativação.

Fora do hospedeiro, o MB-CART2019.1 é sensível e rapidamente eliminado tanto por inativação física (desidratação e calor) como por desinfetantes (solventes lipídicos e detergentes suaves). A modificação genética não afeta a capacidade de sobrevivência num ambiente diferente fora do organismo hospedeiro.

No caso do MB-CART2019.1 ser injetado em pessoas que não o dador, estas células sanguíneas seriam eliminadas pelo respetivo sistema imunitário.

2.3. Informações sobre o ensaio

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

- Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil E.P.E.
Rua António Bernardino de Almeida
4200-072 Porto

Associada a cada atividade planeada para o ensaio clínico são referidas localizações específicas, a saber:

- Local de conservação do produto: Sala de criopreservação, com acesso controlado;
- Local para a administração do OGM: Sala de tratamento hospitalar onde se vai realizar a administração do medicamento OGM.

A libertação do produto OGM MB-CART2019.1 será realizada no centro clínico, no Serviço de Terapia Celular. O notificador irá dar formação ao pessoal qualificado do centro antes da libertação.

Todos os investigadores que participam no estudo estarão qualificados, pela sua formação académica, treino e experiência, para assumir a responsabilidade pela correta condução do ensaio, de acordo com as orientações estabelecidas na Conferência Internacional de Harmonização (ICH) E6 (R2) — Boas Práticas Clínicas. Adicionalmente, todo o pessoal do centro clínico envolvido no manuseamento ou na administração do MB-CART2019.1 será informado sobre as características do produto no que respeita à sua modificação genética e aos requisitos de manuseamento seguro. Os profissionais de saúde que manuseiam o MB-CART2019.1 seguirão procedimentos adequados de vestuário de proteção (bata, luvas, máscara, óculos de proteção), de modo a prevenir a exposição ao MB-CART2019.1. Nenhuma outra pessoa, para além dos profissionais de saúde envolvidos no ensaio clínico, poderá ser exposta ao MB-CART2019.1, se tal ocorrer, durante a administração do produto.

O pessoal qualificado com formação específica no protocolo será responsável pela receção do material enviado pelo Promotor, armazenamento, documentação de rastreabilidade do produto no centro de investigação, preparação (retirada do produto MB-CART2019.1 do frasco para a seringa de administração) no dia da administração e eliminação.

O OGM MB-CART2019.1 será administrado pelo investigador clínico, em ambiente hospitalar, através de uma única injeção intravenosa. A seringa e a agulha de administração serão eliminadas com material de risco biológico e destruídas de acordo com os requisitos locais de BSL-1.

O notificador prevê que sejam incluídos no ensaio clínico em Portugal, aproximadamente 3 participantes, de modo a receberem o produto OGM MB-CART2019.1.

O estudo clínico terá a duração de cerca de 5 anos.

A data planeada para a libertação é de julho de 2026 a outubro de 2031.

2.4. Medidas propostas para gestão de eventuais riscos

2.4.1. Disseminação no ambiente

O medicamento experimental OGM só será fornecido a centro clínico qualificado, participante a participante, após confirmação da elegibilidade do participante e uma revisão dos documentos de registo/documentos essenciais.

O OGM MB-CART2019.1 será expedido e armazenado no centro clínico, antes da administração, em frio entre 2° e 8° C. Pessoal qualificado com formação específica no protocolo será responsável pela receção do material enviado pelo Promotor, armazenamento, documentação de rastreabilidade do produto no centro de investigação, preparação (retirada do produto MB-CART2019.1 do frasco para a seringa de administração) no dia da administração e eliminação.

O OGM MB-CART2019.1 será administrado aos participantes do estudo sob condições controladas, em ambiente hospitalar por injeção intravenosa única.

Todo o pessoal do centro envolvido vai receber formação sobre as melhores práticas de segurança biológica a aplicar durante a descongelação, transporte para a sala de administração, precauções durante a administração e eliminação de quaisquer resíduos biológicos.

A probabilidade de disseminação do vetor é insignificante fora da farmácia hospitalar, laboratório ou centro clínico. No caso de o medicamento experimental ser derramado ou de outro modo disperso durante a preparação ou administração, devem ser feitos os procedimentos descritos no Manual de farmácia do estudo de acordo com as práticas padrão para a limpeza de derrames de resíduos de risco biológico, como os de tratamento de agentes patogénicos sanguíneos.

Na eventualidade de um derrame acidental de MB-CART2019.1, a descontaminação é efetuada com um desinfetante. Eliminar todos os materiais usados no manuseamento do produto MB-CART2019.1 como resíduos de risco biológico, de acordo com os procedimentos institucionais locais e políticas/leis nacionais.

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:

- Todos os materiais descartáveis (incluindo, entre outros, luvas, máscaras, seringas, agulhas e frasco para injetáveis) que tenham contacto com o medicamento experimental são eliminados como materiais de risco biológico de acordo com os requisitos e as práticas e políticas institucionais individuais;
- O MB-CART2019.1 não utilizado ou danificado, será eliminado de forma segura como outros produtos sanguíneos de acordo com as práticas hospitalares de eliminação de resíduos para potencialmente infeccioso e em conformidade com as orientações locais de segurança biológica.

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;
- Todos os participantes vão ser monitorizados para segurança no centro clínico ou no hospital logo a seguir à administração do MB-CART2019.1 e posteriormente em intervalos periódicos.

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 Ensaios clínicos

Relativamente à realização na UE de ensaios clínicos experimentais com medicamento OGM MB-CART2019.1, e de acordo com a informação disponível, verifica-se que foram submetidos dez pedidos de autorização para libertação deliberada em diversos Estados-Membros (EM) – quadro I.

Quadro I- Notificações submetidas para ensaios clínicos com OGM MB-CART2019.1

Estado-Membro	Notificação	Data da submissão da notificação	Autorização
Espanha	B/ES/21/10	18/02/2021	Sem informação quanto à decisão final

			de autorização
Suécia	B/SE/20/003908-14	05/02/2021	Sem informação quanto à decisão final de autorização
Hungria	B/HU/22/02	16/08/2022	Sem informação quanto à decisão final de autorização
Chéquia	B/CZ/23/05	11/07/2023	Autorizado em 19/10/2023
Áustria	B/AT/11/23	28/11/2023	Autorizado em 08/11/2024
Áustria	B/AT/01/22	27/05/2024	Autorizado em 08/11/2024
Alemanha	B/DE/24/PEIP02413	19/07/2024	Autorizado em 16/09/2024
Áustria	B/AT/01/24	04/07/2024	Autorizado em 08/11/2024
Alemanha	B/DE/25/PEIP03599	13/02/2025	Autorizado em 30/07/2025
Chéquia	B/CZ/25/08	19/12/2025	Autorizado em 18/02/2026

Fonte: <https://ec.europa.eu/food/food-feed-portal/screen/gmob/search> e E-Submission Food Chain Platform

4. Tramitação Processual

Após a receção da notificação, em 2026.02.05, 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/26/01), 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 2026.02.18, na plataforma definida para o efeito, tendo sido atribuído por esta plataforma o "Application number" - GMOB-2026-37985.

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 19 de março a 30 de abril de 2026), por via da respetiva publicitação no Portal Participa em <http://participa.pt> e no site da APA.

Nesta sequência, foi recebida uma exposição do público relativamente à realização do ensaio clínico com OGM (vide relatório da Consulta Pública no anexo I deste relatório), no sentido de não concordar com a realização de estudos sem haver informação sobre os possíveis danos para a população.

Em 2026.05.13, 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/26/01, 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);
- O medicamento OGM MB-CART2019.1 é um produto de terapia genética que utiliza células T (um tipo de glóbulos brancos) colhidas do sangue do doente. Em laboratório, estruturas especiais denominados recetores quiméricos de antigénio (CAR) são adicionados às células T. Após serem reintroduzidas no doente, estas células CAR-T conseguem reconhecer alvos específicos nas células cancerígenas através das novas estruturas e atacar as células cancerígenas.
- O notificador prevê a implementação de um conjunto de práticas e procedimentos, consideradas adequadas, designadamente:
 - boas práticas de administração do medicamento OGM no local proposto para o ensaio clínico, com acesso restrito e condições específicas, incluindo formação do pessoal do centro clínico envolvido no estudo 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 ou nulo;
 - 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 os procedimentos de eliminação de resíduos de risco biológico do hospital;
 - 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, não tem nada a opor à libertação deliberada no ambiente deste OGM, sendo de parecer favorável, tendo em conta a informação prestada na notificação, nomeadamente, que o lentivírus modificado é deficiente em replicação e que o seu manuseamento reúne as condições necessárias para minimizar a exposição dos profissionais de saúde e participantes do estudo, sendo assegurada a descontaminação dos respetivos resíduos como material infeccioso e em conformidade com as orientações locais de biossegurança.

No âmbito da Consulta Pública foi recebida pela APA uma exposição do público, relativamente à realização do ensaio clínico com OGM, no sentido de não concordar com a realização de estudos sem haver informação sobre os possíveis danos para a população.

Face ao exposto, consideram-se estar reunidas as condições para autorização do pedido em apreço, nas condições de utilização e local proposto, 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 do ensaio 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