



Ensaio clínico com células humanas geneticamente modificadas

Notificação B/PT/26/02

(Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril)

RELATÓRIO FINAL

maio de 2026

ÍNDICE

1. Enquadramento	3
2. Descrição da notificação	4
2.1. Informações sobre o ensaio clínico	4
2.2. Características do OGM	5
2.2.1. Estabilidade	6
2.2.2. Patogenicidade	6
2.2.3. Capacidade de transferência do material genético.....	6
2.2.4. Capacidade de sobrevivência, estabelecimento e disseminação.....	6
2.3. Medidas de controlo.....	6
2.3.1. Prevenção de riscos na administração do produto	6
2.3.2. Disseminação no ambiente	7
2.3.3. Controlo e tratamento de resíduos/plano de monitorização.....	7
3. Tramitação processual.....	8
4. Análise e apreciação da notificação	9

ANEXOS

ANEXO I – Relatório da Consulta Pública

ANEXO II – Pedido de parecer à entidade consultada

ANEXO III – Parecer da DGS

1. Enquadramento

Os ensaios clínicos com terapias genéticas, incluindo aqueles que envolvem a utilização de células humanas geneticamente modificadas, têm contribuído de forma relevante para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas no tratamento de diversos tipos de cancro, doenças neurodegenerativas e doenças autoimunes.

Os ensaios clínicos realizados na União Europeia com medicamentos experimentais que contenham ou consistam em organismos geneticamente modificados (OGM) estão sujeitos ao regime jurídico aplicável à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados, estabelecido pela Diretiva 2001/18/CE, transposta para a ordem jurídica nacional pelo Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril.

Nos termos deste regime, compete à Agência Portuguesa do Ambiente, I.P. (APA) a emissão da autorização, ouvida a Direção-Geral da Saúde (DGS). O procedimento de autorização inclui ainda a realização de Consulta Pública, nos termos previstos no artigo 11.º do diploma, assegurando a disponibilização de informação ao público, com salvaguarda da informação confidencial.

Com a entrada em vigor do Regulamento (UE) 2019/1381, de 20 de junho, a submissão do *Summary Notification Information Format* (SNIF) passou a ser da responsabilidade do notificador, através da plataforma e-Submission Food Chain (ESFC). A informação é disponibilizada para observações dos Estados-Membros por um período de 30 dias, nos termos do n.º 2 do artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 72/2003.

Após a avaliação, a APA comunica a decisão final ao notificador e à Comissão Europeia, nos termos legais aplicáveis, devendo a eventual recusa ser devidamente fundamentada.

2. Descrição da notificação

A Medpace Portugal - Consultadoria, Sociedade Unipessoal Lda., em nome do promotor CRISPR Therapeutics AG, apresentou à APA um pedido de autorização para realização de um ensaio clínico com um medicamento experimental geneticamente modificado, o que configura uma libertação deliberada no ambiente de OGM nos termos do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril.

A notificação apresentada contém os seguintes elementos:

- “Formulário de notificação para investigação clínica com células humanas geneticamente modificadas – Ensaaios clínicos com OGM”, versão confidencial;
- “Formulário de notificação para investigação clínica com células humanas geneticamente modificadas – Ensaaios clínicos com OGM”, versão onde é omitida a informação confidencial (de acordo com o artigo 28.º 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*” - seguindo o modelo de resumo de notificação relativo à libertação deliberada no ambiente de OGM para outros fins que não a colocação no mercado, de acordo com a Decisão do Conselho n.º 2002/813/CE;
- Carta do notificador, dirigida à APA, em nome do promotor CRISPR Therapeutics AG, e que acompanha os restantes elementos da notificação.

2.1. Informações sobre o ensaio clínico

O ensaio clínico (EudraCT 2024-518528-54-00) intitula-se “Estudo de avaliação de dose de fase 1 da segurança e eficácia preliminar de células T alogénicas modificadas por CRISPR-Cas9 (CTX112) anti-CD19, em participantes adultos com doença autoimune refratária”.

O objetivo do estudo é avaliar a segurança e a eficácia preliminar do medicamento experimental CTX112 em participantes adultos com doença autoimune refratária, incluindo lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo, esclerose sistémica ou miopatias inflamatórias idiopáticas.

O OGM (CTX112) consiste em células T humanas alogénicas, derivadas de dadores saudáveis, que são geneticamente modificadas *ex vivo*. As células CTX112 serão perfundidas em participantes com doença autoimune refratária. Uma vez no organismo, espera-se que as células CTX112 eliminem as células B com expressão CD-19, a fim de eliminar as doenças autoimunes mediadas por células B.

De acordo com a notificação:

- a localização prevista para a realização do ensaio é a seguinte: Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE, sito na Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto, Portugal;
- as datas previstas de início e fim do ensaio são 07/08/2026 e 07/08/3031, respetivamente;
- o estudo contará com 3 participantes;

- a libertação do OGM já foi objeto de notificação noutros Estados-Membros, nomeadamente Alemanha (B/DE/24/PEIP03368) e Espanha (B/ES/25/34), e também fora da Comunidade, nos EUA;
- o produto será administrado por via intravenosa em ambiente hospitalar e manuseado de acordo com os requisitos do nível 2 de biossegurança;
- após a perfusão, os participantes serão avaliados de acordo com o calendário definido pelo protocolo para a farmacocinética das células CAR T (OGM), bem como através de várias avaliações adicionais de segurança e eficácia;
- no final do ensaio, os participantes serão convidados a inscrever-se num protocolo de seguimento a longo prazo com visitas anuais durante 10 anos. Em geral, os doentes serão monitorizados durante um total de 15 anos após o tratamento.

2.2. Características do OGM

O medicamento experimental (ME) CTX112 consiste em células T humanas alogénicas, derivadas de dadores saudáveis, que são geneticamente modificadas *ex vivo* utilizando repetições palindrómicas curtas agrupadas e regularmente interespaçadas (CRISPR)/componentes de edição genómica Cas9 e um vetor viral adenoassociado recombinante (rAAV).

O ME é preparado a partir de células mononucleares do sangue periférico de dadores saudáveis, obtidas através de um procedimento de leucaférese padrão. As células mononucleares são enriquecidas em células T e ativadas com microesferas revestidas com anticorpos anti-CD3-CD28, sendo subsequentemente eletroporadas com complexos ribonucleoproteicos de CRISPR/Cas9, constituídos por Cas9 e ARN guia simples e transduzidas com um vetor recombinante de vírus adenoassociado (rAAV) contendo o gene do recetor quimérico de antígeno (CAR). As células T modificadas são expandidas em cultura celular, purificadas, formuladas numa suspensão e criopreservadas. O sistema CRISPR/Cas9, juntamente com um modelo de ADN de dador derivado de AAV, foi utilizado para criar três edições no genoma de células T de dadores saudáveis. As edições genéticas destinam-se a reduzir a probabilidade de doença do enxerto contra o hospedeiro, a melhorar a persistência através da redução da probabilidade de rejeição do hospedeiro, e a direcionar as células T modificadas para as células que expressam CD19.

O notificador demonstra na notificação a ausência de partículas de vírus competente para replicação no produto acabado, confirmada utilizando testes validados como parte do processo de fabrico e da caracterização de rotina do produto.

As células serão utilizadas apenas para fins terapêuticos.

2.2.1. Estabilidade

A integração da sequência CAR e a edição genética num *locus* definido conduzem a modificações genéticas estáveis nas células T alogénicas, ou seja, trata-se de modificações duradouras no genoma das células T. A cassette CAR e as edições genéticas são integradas de forma estável no genoma das células T e são transmitidas à descendência das células T geneticamente modificadas quando estas se dividem.

2.2.2. Patogenicidade

Segundo o notificador, o OGM não é significativamente patogénico ou de qualquer forma nocivo, nomeadamente no que respeita aos seus produtos extracelulares), vivo ou morto.

2.2.3. Capacidade de transferência do material genético

O ME será administrado a participantes de ensaios clínicos num ambiente hospitalar. As células CTX112 contêm modificações genéticas estáveis e, por conseguinte, apresentam modificações duradouras no genoma. A transferência génica para organismos não visados não é expectável e é considerada altamente improvável.

2.2.4. Capacidade de sobrevivência, estabelecimento e disseminação

As células humanas não podem proliferar no ambiente, uma vez que só podem sobreviver no interior do corpo humano ou em condições de cultura *in vitro*. Uma vez que não se prevê a disseminação no ambiente através da urina ou das fezes dos doentes, e que não existem mecanismos de dispersão fora do corpo humano, não é provável que nenhuma espécie vegetal ou animal seja exposta ao OGM.

A ausência de partículas virais no produto final é confirmada pelo notificador como parte do processo de fabrico.

2.3. Medidas de controlo

2.3.1. Prevenção de riscos na administração do produto

A administração ocorrerá na unidade de transplante de células estaminais do centro, com acesso restrito do pessoal. A equipa do centro responsável pela perfusão do medicamento terá experiência com as melhores práticas de administração de terapia celular. Dadas as condições de administração e as medidas tomadas durante a administração, o risco de libertação acidental é considerado negligenciável.

A preparação e administração do CTX112 e a recolha de amostras de doentes para efeitos de seguimento serão limitadas a instalações hospitalares que tenham sido objeto de auditoria no que respeita ao tratamento de materiais biológicos perigosos e infecciosos, incluindo o armazenamento e a gestão de resíduos. O medicamento experimental será administrado por via intravenosa no participante, em ambiente hospitalar, e a equipa seguirá procedimentos semelhantes aos da administração de células T CAR autólogas normais, segundo as Boas Práticas Clínicas e os requisitos do nível 2 de biossegurança.

De acordo com o notificador, todas as atividades planeadas serão realizadas de acordo com o protocolo do estudo e o Manual de Laboratório. Todo o pessoal envolvido no centro tem formação sobre as melhores práticas de biossegurança a aplicar durante a preparação do ME, a administração e a eliminação de quaisquer resíduos biológicos.

O nível de contenção para atividades a jusante do fabrico (após a transdução), será o nível 1 de Biossegurança de acordo com o documento de orientação "*Boas Práticas sobre avaliação de aspetos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com células humanas geneticamente modificadas*".

A equipa do centro que manusear o produto tomará medidas de precaução gerais, estando também previstas medidas de primeiros socorros. O transporte interno do medicamento experimental, dos resíduos e das amostras dos participantes do estudo será efetuado em recipientes desinfetáveis, devidamente rotulados, à prova de fugas e inquebráveis.

2.3.2. Disseminação no ambiente

As células humanas não podem proliferar no ambiente, uma vez que só podem sobreviver no interior do corpo humano ou em condições de cultura *in vitro*. Segundo o notificador, não é possível que o CTX112 se dissemine no ambiente, uma vez que as condições ambientais fora do hospedeiro (organismo) são substancialmente diferentes e não sustentarão a sobrevivência das células (temperatura, pH, UV e uma alteração das condições biofísicas e bioquímicas). Não é assim possível a disseminação no ambiente devido à rápida inativação e à ausência de uma via de entrada natural no organismo.

Não é provável que nenhuma espécie vegetal ou animal seja exposta ao OGM, uma vez que não se prevê a disseminação no ambiente através da urina ou das fezes dos doentes e que não existem mecanismos de dispersão fora do corpo humano.

A ausência de partículas virais no produto final é confirmada como parte do processo de fabrico.

2.3.3. Controlo e tratamento de resíduos/plano de monitorização

A preparação e administração do CTX112 e a recolha de amostras de doentes para efeitos de seguimento serão limitadas a instalações hospitalares que tenham sido objeto de auditoria no que respeita ao tratamento de materiais biológicos perigosos e infecciosos, incluindo o armazenamento e a gestão de resíduos.

Os derrames acidentais serão limpos com material absorvente, e a zona será descontaminada com um desinfetante, como uma solução de lixívia com cloro a 10% ou equivalente.

O ME será perfundido por administração intravenosa no participante como tratamento terapêutico. No centro de administração do OGM ao participante, são gerados resíduos, tais como: frascos para injetáveis contendo resíduos de CTX112, tubos, luvas, toalhas de papel, agulhas, seringas, bolas de algodão, adesivos secos e vestuário descartável. Os objetos cortantes (agulhas, etc.) que serão armazenados em contentores específicos diferentes, devidamente rotulados. As sobras do produto acabado no final do ensaio serão eliminadas ou inativadas. Todo o material em contacto com o produto, incluindo ME não utilizado, será eliminado como resíduos com risco biológico.

Os resíduos e detritos gerados durante o manuseamento do ME serão mínimos serão eliminados de forma segura, de acordo com os regulamentos locais/nacionais. Os resíduos contaminados são destruídos como resíduos com risco biológico.

3. Tramitação processual

A Medpace Portugal - Consultadoria, Sociedade Unipessoal Lda. apresentou à APA, em 27/02/2026, um pedido de autorização para realização de um ensaio clínico com um medicamento experimental geneticamente modificado, que se configura como uma libertação deliberada no ambiente de OGM, nos termos do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril.

Concluída a verificação preliminar do seu conteúdo, foi atribuída a referência B/PT/26/02, tendo o notificador sido informado que iria ser dado início à respetiva avaliação após boa cobrança da taxa aplicável, através do ofício S014094-202603-DGA.DAREA, de 10/03/2026.

Foi emitido o Documento Único de Cobrança (DUC) com a referência 51680001096411, de 04/03/2026, no valor de 2.898,49 € (80% para a APA e 20% para a DGS). A Medpace Portugal - Consultadoria, Sociedade Unipessoal Lda. efetuou o pagamento da taxa no dia 12/03/2026.

A APA solicitou o parecer técnico à DGS, por via do ofício S014133-202603-DGA.DAREA de 16/03/2026, e deu início à avaliação ambiental da notificação (ver anexo II).

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 do SNIF, em 18/02/2026, na plataforma, tendo sido atribuído o "*Application number*" - GMOB-2026-38592. Assim, a notificação ficou disponível para os Estados-Membros, durante 30 dias, apresentarem eventuais comentários. 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 disposto no n.º 1 do artigo 11.º, por um período de 30 dias (de 19/03/2026 a 30/04/2026), 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 manifestando discordância relativamente à realização do estudo em análise, sem, contudo, apresentar quaisquer elementos que sustentem essa posição (ver anexo I).

A DGS apresentou o parecer técnico favorável a 13/05/2026 através de e-mail - E053512-202605-DGA (ver anexo III).

4. Análise e apreciação da notificação

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

Na sequência de todas as informações reunidas, nomeadamente sobre o OGM utilizado, o ensaio clínico, e as boas práticas e procedimentos instituídos, verifica-se o seguinte:

- o OGM é composto por células T humanas alogénicas de dadores saudáveis, geneticamente modificadas *ex vivo* por CRISPR/Cas9 com vetor rAAV;
- o notificador demonstra na notificação a ausência de partículas de vírus competente para replicação no produto acabado, confirmada utilizando testes validados como parte do processo de fabrico e da caracterização de rotina do produto;
- o OGM apresenta estabilidade genética comprovada e a sua patogenicidade não é significativa, não sendo de qualquer forma nocivo, vivo ou morto;
- as células CTX112 contêm modificações genéticas estáveis, pelo que a transferência génica para organismos não visados é considerada altamente improvável;
- não se prevê a disseminação do OGM no ambiente, uma vez que as células humanas apenas sobrevivem no organismo ou em cultura *in vitro*, sendo assim improvável a exposição de espécies vegetais ou animais;
- a preparação e administração do CTX112 e a recolha de amostras de doentes para efeitos de seguimento serão limitadas a instalações hospitalares que tenham sido objeto de auditoria no que respeita ao tratamento de materiais biológicos perigosos e infecciosos, incluindo o armazenamento e a gestão de resíduos;
- o pessoal envolvido no procedimento clínico tem uma vasta experiência na administração de células T CAR autólogas normais e seguirá as regras das Boas Práticas Clínicas;
- todo o pessoal envolvido no centro tem formação sobre as melhores práticas de biossegurança a aplicar durante a preparação do ME, a administração e a eliminação de quaisquer resíduos biológicos.

Assim, e tendo em conta o risco, a envolvente e a adequabilidade das medidas implementadas, face ao estado atual do conhecimento, conclui-se que a libertação deliberada no ambiente em apreço constitui um risco baixo e aceitável no que respeita ao ambiente.

No que respeita à saúde humana, a DGS emitiu parecer favorável tendo em conta a estabilidade genética das células modificadas e as boas práticas de biossegurança previstas para o manuseamento e administração do CTX112 nos participantes, por via intravenosa em ambiente hospitalar, cumprindo com as necessárias medidas de proteção em relação aos profissionais de saúde, assim como o tratamento dos respetivos resíduos como resíduos biológicos (ver Anexo III).

No âmbito da Consulta Pública foi recebida pela APA uma participação de uma cidadã contra o estudo em análise, sem apresentar justificações (ver anexo I).

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