

ANEXO, PARTE 1 (DECISÃO DO CONSELHO 2002/813/EC)

MODELO DE RESUMO DE NOTIFICAÇÃO DA LIBERTAÇÃO DE ORGANISMOS
GENETICAMENTE MODIFICADOS, COM EXCEÇÃO DAS PLANTAS SUPERIORES EM
CONFORMIDADE COM O ARTIGO 11 DA DIRETIVA 2001/18/EC

A. Informações de carácter geral

1. Dados relativos à notificação

- | | | |
|-----|---|---------------------------|
| (a) | Estado-Membro da notificação | Portugal |
| (b) | Número da notificação | B/PT/26/01 |
| (c) | Data de receção da notificação | 05/02/2026 |
| (d) | Título do projeto | |
| | MB-CART2019.1 Linfoma (DALY 2-EU) | |
| | 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 | |
| (e) | Período de libertação proposto | 22-jul-2026 a 15-out-2031 |

2. Notificador

Denominação da instituição ou empresa:

Miltenyi Biomedicine GmbH, Friedrich-Ebert-Straße 68, Bergisch Gladbach, Alemanha

3. Caracterização do OGM

(a) Indicar se o OGM é um(a):

- | | |
|----------------|-----|
| Viroide | (.) |
| Vírus com ARN | (.) |
| Vírus com ADN | (.) |
| Bactéria | (.) |
| Fungo | (.) |
| Animal | |
| - Mamífero | (.) |
| - Inseto | (.) |
| - Peixe | (.) |
| - Outro animal | (x) |

Especificar o filo, a classe

Cordados, Mamíferos, Homo sapiens

(b) Identificar o OGM (género e espécie)

Homo sapiens, células T transduzidas com um vetor lentiviral deficiente em replicação que codifica o recetor quimérico de antígeno em tandem para direccionamento de CD20 e CD19.

(c) Estabilidade genética, em conformidade com o ponto II.A.10 do Anexo III
sim

4. Prevê-se a libertação desse mesmo OGM noutro local da Comunidade (em conformidade com o n.º 1 do artigo 6.º), pelo mesmo notificador?

Sim (X) Não (.)

Em caso afirmativo, indicar o(s) código(s) do(s) país(es) FI, CR, PT

5. A libertação desse OGM já foi objeto de notificação noutro local da Comunidade pelo mesmo notificador?

Sim (X) Não (.)

Em caso afirmativo:

- Estado-Membro da notificação AT, BE, CZ, DE, ES, FR, HU, IT, LT, NL, PL, SE

- Número da notificação DE: 3421/01-03 / AT: submissões ao nível do local / BE: submissões ao nível do local / ES: B/ES/21/10 / FR: submissões ao nível do local / HU: EPAPIR-20220714-10018 / IT: submissões ao nível do local / NL: submissões ao nível do local / SE: submissões ao nível do local / LT: submissão ao nível do local / PL: submissões ao nível do local / CZ: MZP/2023/750/143

Utilize os seguintes códigos de país:

Austria AT; Bélgica BE; Alemanha DE; Dinamarca DK; Espanha ES; Finlândia FI; França FR; Reino Unido GB; Grécia GR; Irlanda IE; Islândia IS; Itália IT; Luxemburgo LU; Países Baixos NL; Noruega NO; Portugal PT; Suécia SE

6. Esse OGM já foi objeto de notificação para libertação ou colocação no mercado fora da Comunidade, pelo mesmo ou por outro notificador?

Sim (X) Não (.)

Em caso afirmativo:

- Estado-Membro da notificação Turquia

- Número da notificação E-66175679-514.02.02-1360109

7. Resumo do potencial impacto ambiental da libertação de OGM.

Não se prevê um impacto ambiental, uma vez que o ensaio clínico com o medicamento experimental que contém um OGM (MB-CART2019.1) se limita a doentes tratados em ambiente hospitalar, em condições de aplicação seguras. Os doentes tratados não eliminam o MB-CART2019.1 para o ambiente. De acordo com a avaliação do risco ambiental, o MB-CART2019.1 não compromete a segurança da saúde humana nem a segurança do ambiente.

B. Informações relativas aos organismos recetores ou parentais de onde provém o OGM

1. Caracterização do organismo recetor ou parental:

(a) Indicar se o organismo recetor ou parental é um(a):

(selecionar apenas uma opção)

Viroide (.)

Vírus com ARN (.)

Vírus com ADN (.)

Bactéria (.)

Fungo (.)

Animal

- Mamífero (x)

- Inseto (.)
 - Peixe (.)
 - Outro animal (.)
- Especificar o filo, a classe *Mamíferos, Homo sapiens*
- Outra, especificar ...2. Nome
- (i) Ordem e/ou taxon superior (no caso dos animais) Primatas
 - (ii) Género Homo
 - (iii) Espécie Homo sapiens
 - (iv) Subespécie ...
 - (v) Estirpe ...
 - (vi) Patovar (biótipo, ecótipo, raça, etc.) ...
 - (vii) Designação comum Humano

3. Distribuição geográfica do organismo

- (a) Nativo ou estabelecido no país onde foi apresentada a notificação:
- Sim (x) Não (.) Não sabe (.)

- (b) Nativo ou estabelecido noutros países comunitários:

- (i) Sim (.) Não (x),

Em caso afirmativo, indicar o tipo de ecossistema onde pode ser encontrado:

Atlântico	..
Mediterrâneo	..
Ártico	..
Alpino	..
Continental	..
Macaronésia	..

- (ii) Não (.)
- (iii) Não sabe (.)

- (c) O OGM é frequentemente utilizado no país em que é objeto de notificação?
- Sim (.) Não (x)

- (d) O OGM é frequentemente conservado no país em que é objeto de notificação?
- Sim (.) Não (x)

4. Habitat natural do organismo

- (a) No caso dos microrganismos: não aplicável a seres humanos

Água	(.)
Solo, de forma autónoma	(.)
Solo, associado a sistemas radiculares de plantas	(.)
Associado a sistemas foliares/caulinares de plantas	(.)
Outra, especificar	...

- (b) Se o organismo for um animal, qual o habitat natural ou ecossistema agrícola habitual:

não aplicável a seres humanos

5. (a) Técnicas de detecção
Técnicas comuns de análise celular (EP 2.7.24) e detecção da presença de provírus e do transgene (qPCR em tempo real)
- (b) Técnicas de identificação
Técnicas comuns de análise celular (EP 2.7.24) e detecção da presença de provírus e do transgene (qPCR em tempo real)

6. O organismo recetor está classificado de acordo com as normas comunitárias em vigor relativas à proteção da saúde humana e/ou do ambiente?

Sim (.) Não (x),

Em caso afirmativo, especificar

7. O organismo recetor é significativamente patogénico ou de qualquer outra forma nocivo (nomeadamente no que respeita aos seus produtos extracelulares), vivo ou morto?

Sim (.) Não (x) Não sabe (.)

Em caso afirmativo:

- (a) Em relação a que organismos:

Humanos (.)
Animais (.)
Plantas (.)
Outros (.)

- (b) Prestar as informações relevantes nos termos do ponto II. A.11.d) do Anexo III A da Diretiva 2001/18/CE
Os doentes serão testados para VIH, VHB e VHC antes da leucaferese e serão excluídos do estudo clínico se o teste for positivo.

8. Informações relativas à reprodução: não aplicável a células T humanas

- (a) Tempo de geração nos ecossistemas naturais: não aplicável

...

- (b) Tempo de geração no ecossistema onde o organismo vai ser libertado: não aplicável

...

- (c) Forma de reprodução: Sexuada (.) .. Assexuada (.)

- (c) Fatores que afetam a reprodução:
não aplicável

9. Capacidade de sobrevivência

- (a) Capacidade para formar estruturas de sobrevivência ou dormência: não aplicável a células T humanas

- | | | |
|--------|-----------------------------|--------------------|
| (i) | Endósporos | (.) |
| (ii) | Cistos | (.) |
| (iii) | Esclerócios | (.) |
| (iv) | Esporos assexuados (fungos) | (.) |
| (v) | Esporos sexuados (fungos) | (.) |
| (vi) | Ovos | (.) |
| (vii) | Pupas | (.) |
| (viii) | Larvas | (.) |
| (ix) | Outra, especificar | Sim, não aplicável |

- (b) Fatores que afetam a capacidade de sobrevivência:
Não aplicável

10. (a) Formas de disseminação
Não é possível a disseminação de células sanguíneas no ambiente devido à sua rápida inativação.
- (b) Fatores que afetam a disseminação
Se forem injetadas em pessoas que não o dador, estas células sanguíneas seriam eliminadas pelo respetivo sistema imunitário.
11. Modificações genéticas anteriores do organismo recetor ou parental que já tenham sido notificadas no país onde é apresentada a notificação (indicar números de notificação)
Não aplicável

C. Informações relativas à modificação genética

1. Tipo de modificação genética

- | | | |
|-------|-------------------------------|-----|
| (i) | Inserção de material genético | (x) |
| (ii) | Deleção de material genético | (.) |
| (iii) | Substituição de bases | (.) |
| (iv) | Fusão celular | (.) |
| (v) | Outras, especificar | ... |

2. Resultado esperado da modificação genética

O modo de ação pretendido das células CAR-T consiste na resposta fisiológica das células T ao seu antígeno 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 eliminação celular e a libertação de citocinas são mediadas pela ativação da cascata de sinalização do recetor quimérico de antígeno após reconhecimento e ligação a células que expressam CD20 e/ou CD19.

3. (a) Foi usado um vetor no processo de modificação?
Sim (x) Não (.)

Em caso negativo, passar diretamente para a pergunta 5.

(b) Em caso afirmativo, o vetor está parcial ou integralmente presente no organismo modificado?

Sim (x) Não (.)

Em caso negativo, passar diretamente para a pergunta 5.

4. No caso de a resposta à pergunta 3.b) ser afirmativa, complementar com as informações seguintes

(a) Tipo de vetor

Plasmídeo	(.)
Bacteriófago	(.)
Vírus	(x)
Cosmídeo	(.)
Elemento transponível	(.)
Outro, especificar	...

(b) Identificar o vetor

Vetor lentiviral derivado do VIH-1, de terceira geração, deficiente em replicação.

(c) Variedade de hospedeiros do vetor

Pseudotipado com VSV-G e, assim, capaz de transduzir muitas células humanas e animais, dividindo-se ou não.

(d) Presença no vetor de sequências capazes de apresentar fenótipos suscetíveis de seleção ou identificação

Sim (x) Não (.)

Resistência aos antibióticos (.)

Outras (x.), especificar As células CAR-T são identificadas por citometria de fluxo para a expressão da proteína CAR e por qPCR para detetar o transgene CAR.

Indicar o gene resistente aos antibióticos inserido

...

(e) Fragmentos constitutivos do vetor

Vetor lentiviral autoinativante, deficiente em replicação, que inclui uma cassette de expressão para a expressão de um recetor quimérico de antígeno dirigido contra CD20-CD19.

(f) Método de introdução do vetor no organismo recetor

(i) Transformação	(.)
(ii) Eletroporação	(.)
(iii) Macroinjeção	(.)
(iv) Microinjeção	(.)
(v) Infecção	(.)
(vi) Outro, especificar	Transdução

5. No caso de ter respondido negativamente à pergunta B.3(a) e (b), qual foi o método utilizado no processo de modificação?

- (i) Transformação (.)
- (ii) Microinjeção (.)
- (iii) Microencapsulação (.)
- (iv) Macroinjeção (.)
- (v) Outro, especificar ...

6. Informações relativas à inserção

(a) Composição da sequência inserida

Para gerar a construção alvo CAR (anti-)CD20-CD19, foram utilizadas sequências de scFv derivadas de um anticorpo monoclonal murino, ligadas por um ligador intracadeia. Os domínios de direcionamento resultantes foram ligados entre si por um ligador intercadeia, e toda a construção foi depois ligada em fase aos domínios de dobradiça e transmembranar (TM) humanos, ao domínio coestimulatório humano e à sequência do domínio de sinalização humano. Foi incluída uma sequência líder humana para facilitar a expressão do CAR na superfície celular mediada pela via secretora. A sequência de ADN codificante do CAR foi otimizada quanto a códons.

(b) Origem das partes constituintes da sequência inserida

VIH (LTRs do vetor lentiviral, principal dador de splicing 5' (SD), sequência de empacotamento, elemento de resposta a Rev, trato central de polipurinas e SIN, promotor/enhancer hCMV, transgene murino e humano, conforme indicado acima.

(c) Função prevista de cada parte constituinte da sequência inserida no OGM
Consultar 6b

(d) Localização da sequência inserida no organismo hospedeiro

- Num plasmídeo, na sua forma livre (.)
- Integrado num cromossoma (x)
- Outra, especificar ...

(e) A sequência inserida contém partes cujo produto ou função sejam desconhecidos?

Sim (.) Não (x)
Em caso afirmativo, especificar ...

D. Informações relativas ao(s) organismo(s) de onde provém a inserção

1. Indicar se se trata de um(a):

- Viroide (.)
- Vírus com ARN (x)
- Vírus com ADN (.)
- Bactéria (.)
- Fungo (.)
- Animal
- Mamífero (.)

- Inseto (.)
- Peixe (.)
- Outro animal (.)
- Especificar o filo, a classe ...
- Outra, especificar ...

2. Nome completo

- (i) Ordem e/ou taxon superior (no caso dos animais) ...
- (ii) Família (no caso das plantas) Retroviridae
- (iii) Género Lentivírus
- (iv) Espécie Vírus de imunodeficiência humana
- (v) Subespécie Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
- (vi) Estirpe Não aplicável
- (vii) Cultivar/linhagem Não aplicável
- (viii) Patovar Não aplicável
- (ix) Designação comum Não aplicável

3. O organismo é significativamente patogénico ou de qualquer outra forma nocivo (nomeadamente no que respeita aos seus produtos extracelulares), vivo ou morto?

Sim (x) Não (.) Não sabe (.)

Em caso afirmativo, especificar o seguinte: causando a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)

(b) Em relação a que organismos:

Humanos (x)
 Animais (.)
 Plantas (.)
 Outros ...

(b) As sequências doadas estão envolvidas, de alguma forma, nas propriedades patogénicas ou nocivas do organismo?

Sim (.) Não (x) Não sabe (.)

Em caso afirmativo, prestar as informações relevantes nos termos do ponto II.A.11.d) do Anexo III A:

Não aplicável

4. O organismo dador está classificado de acordo com as normas comunitárias em vigor relativas à proteção da saúde humana e do ambiente, por exemplo, a Diretiva 90/679/CEE relativa à proteção dos trabalhadores contra os riscos ligados à exposição a agentes biológicos durante o trabalho?

Sim (x) Não (.)

Em caso afirmativo, especificar O VIH de tipo selvagem é classificado como agente biológico do grupo 3, de acordo com a classificação da Comunidade Económica Europeia relativa à proteção dos trabalhadores contra os riscos ligados à exposição a agentes biológicos (Diretiva 2000/54/CE). No entanto, o vetor lentiviral deficiente em replicação utilizado para a

transdução de células T já não é patogénico, uma vez que, após a transdução, não podem ser produzidas partículas virais infecciosas.

5. O intercâmbio de material genético entre os organismos dador e hospedeiro processa-se naturalmente?

Sim (.) Não (x) Não sabe (.)

E. Informações relativas ao organismo geneticamente modificado

1. Traços genéticos ou características fenotípicas do organismo recetor ou parental que foram alterados com a modificação genética

- (a) O OGM difere do recetor no que respeita à capacidade de sobrevivência?

Sim (.) Não (x) Não sabe (.)

Especificar ...

- (b) O OGM difere de alguma forma do recetor no que se refere ao modo e/ou taxa de reprodução?

Sim (.) Não (x) Não sabe (.)

Especificar ...

- (c) O OGM difere de alguma forma do recetor no que se refere à disseminação?

Sim (.) Não (x) Não sabe (.)

Especificar ...

- (d) O OGM difere de alguma forma do recetor no que se refere à patogenicidade?

Sim (.) Não (x) Não sabe (.)

Especificar ...

2. Estabilidade genética do organismo geneticamente modificado

O CAR (anti-)CD20-CD19 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.

3. O OGM é significativamente patogénico ou de alguma forma nocivo (nomeadamente no que respeita aos seus produtos extracelulares), vivo ou morto?

Sim (.) Não (x) Não sabe (.)

- (a) Em relação a que organismos?

Humanos (.)

Animais (.)

Plantas (.)

Outros ...

- (b) Prestar as informações relevantes nos termos dos pontos II.A.11.d) e II.C.2.i) do Anexo III A

As células T geneticamente modificadas expressam um recetor quimérico de antígeno (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 antígeno 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.

4. Descrição dos métodos de identificação e deteção

(a) Técnicas de deteção do OGM no ambiente

As células transduzidas com o vetor lentiviral não são libertadas para o ambiente e não são estáveis em condições ambientais não controladas. A monitorização dos doentes quanto à persistência do MB-CART19.1 será realizada utilizando técnicas comuns de análise celular por citometria de fluxo e qPCR.

(b) Técnicas de identificação do OGM

A integração do transgene nas células transduzidas é confirmada por qPCR. A expressão de MB-CART19.1 será determinada utilizando técnicas comuns de análise celular por citometria de fluxo com um reagente de deteção específico.

F. Informações relativas à libertação

1. Objetivo da libertação (incluindo potenciais benefícios esperados no domínio ambiental)

Este é um estudo de Fase II, aleatorizado, multicêntrico e em regime aberto e o principal objetivo desta Parte II é determinar a eficácia de MB-CART2019.1 (EM) em doentes com LDGCB recidivante ou refratário. Este estudo irá também avaliar a segurança de MB-CART2019.1 e se este afeta a qualidade de vida e a ocorrência de sintomas do linfoma. O MB-CART2019.1 é um tipo de imunoterapia que utiliza células T (um tipo de glóbulos brancos) colhidas do sangue do doente. Em laboratório, estruturas especiais denominadas recetores quiméricos de antígeno (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. A imunoterapia é um tratamento que utiliza o próprio sistema imunitário da pessoa para combater doenças como o cancro.

Os doentes incluídos neste estudo têm opções terapêuticas limitadas, apesar dos progressos recentes no desenvolvimento de medicamentos, que incluem também outras terapias com células CAR-T. Um estudo anterior com o MB-CART2019.1 demonstrou uma tolerabilidade razoavelmente boa e indicações iniciais de que a terapêutica poderá ser benéfica. Ao contrário de outras células CAR-T já disponíveis no mercado, o MB-CART2019.1 reconhece e ataca não apenas um, mas dois tipos diferentes de alvos nas células cancerígenas. Assim, este produto de células CAR-T poderá ser mais eficaz.

Em Portugal, planeia-se ativar 1 centro, com possibilidade de recrutar aproximadamente 3 doentes.

Não se prevê que o ensaio clínico com o MB-CART2019.1 tenha quaisquer efeitos no ambiente, em geral, nem negativos nem positivos.

2. O local de libertação é diferente do habitat natural ou do ecossistema em que o organismo recetor é habitualmente utilizado, conservado ou encontrado?
 Sim (.) Não (x)
 Em caso afirmativo, especificar ...

3. Informações relativas à libertação e à zona circundante
 - (a) Localização geográfica (região administrativa e, quando aplicável, coordenadas):
 O ensaio clínico terá lugar em centros hospitalares em Portugal. A dimensão dos centros não é aplicável. O medicamento é administrado ao doente por perfusão intravenosa em ambiente clínico hospitalar. Não se antecipa que o OGM seja libertado para o ambiente.
 - (b) Dimensão do local (m²): O local de administração é uma sala hospitalar
 - (i) Local exato da libertação (m²): ... m²
 - (ii) Zona de libertação mais alargada (m²): ... m²
 - (c) Proximidade de biótipos internacionalmente reconhecidos ou de zonas protegidas (incluindo reservatórios de água potável) suscetíveis de serem afetados:
 Não serão afetados locais ambientais fora da sala hospitalar. O manuseamento seguro do MB-CART2019.1, incluindo a proteção individual dos profissionais de saúde, as medidas de descontaminação e a eliminação segura, evita a exposição de pessoas ao EM para além do doente e a libertação do EM para o ambiente.
 - (d) Flora e fauna, incluindo culturas, animais de criação e espécies migratórias suscetíveis de interagir com o OGM
 Não aplicável

4. Método de libertação e quantidade libertada
 - (a) Quantidade de OGM a libertar: O MB-CART2019.1 é fornecido fresco após o fabrico e administrado por via intravenosa (i.v.) como dose única, com um volume final adaptado ao peso dos doentes, durante um período de aproximadamente 15 minutos.
 - Formulação fresca de MB-CART2019.1
 - Formulação criopreservada de MB-CART2019.1
 Perfusão única de $2,5 \times 10^6$ células T autólogas transduzidas com CAR por kg de peso corporal (com uma dose máxima equivalente a 100 kg para participantes com peso corporal >100 kg). O EM será administrado durante aproximadamente 15 minutos (perfusão intravenosa [i.v.] lenta através de uma veia periférica de grande calibre / linha central por gravidade). O EM só deve ser administrado após quimioterapia linfodepletora com fludarabina e ciclofosfamida.
 - (b) Duração da operação:
 A administração através de uma linha de perfusão intravenosa (i.v.) terá a duração aproximada de 15 minutos, dependendo do volume final.
 - (c) Métodos e processos para prevenir e/ou minimizar a disseminação dos OGM fora do local de libertação
 Estão implementados procedimentos de manuseamento seguro, descontaminação e eliminação comparáveis aos aplicáveis em utilizações confinadas.

5. Breve descrição das condições ambientais médias (condições meteorológicas, temperatura, etc.)

Os locais de administração serão salas estritamente controladas, como todos os locais de tratamento de indivíduos imunocomprometidos, com acesso restrito aos profissionais de saúde envolvidos no tratamento dos doentes.

6. Dados relevantes relativos a libertações anteriores do mesmo OGM, quando aplicável, designadamente relacionados com os potenciais impactos ambientais e na saúde humana decorrentes dessa libertação.

As células CAR-T têm sido utilizadas com sucesso em ensaios clínicos há vários anos. A maioria dos ensaios clínicos atuais e já concluídos que utilizam células CAR-T foi realizada com células CAR-T direcionadas contra o marcador de superfície das células B CD19. Em todos os ensaios com células CAR-T CD19 foram reportadas toxicidades semelhantes nos doentes: síndrome de libertação de citocinas, toxicidades neurológicas e aplasia de células B. De maior interesse clínico é a persistência e a manutenção da funcionalidade das células CAR-T no organismo. Verificou-se que células CAR-T que expressam construções de CAR de segunda geração persistem no organismo durante, pelo menos, 11 meses até vários anos em doentes com resposta completa. Não existem casos descritos na literatura que demonstrem transformação maligna de uma célula T madura geneticamente modificada com CAR. Adicionalmente, Carl June e colaboradores da Universidade da Pensilvânia (UPenn) analisaram o potencial maligno de células T CD4 maduras modificadas com CAR e acompanharam mais de 500 anos-doente após a introdução de células T geneticamente modificadas com vetores gamarretrovirais, não tendo encontrado qualquer evidência de imortalização de células T induzida pelo vetor.

G. Interações do OGM com o ambiente e impacto ambiental potencial, quando significativamente diferente do impacto do organismo recetor ou parental

1. Designação dos organismos-alvo (quando aplicável)

(i)	Ordem e/ou taxon superior (no caso dos animais):	Primatas
(ii)	Família (no caso das plantas)	Hominídeos...
(iii)	Género	Homo
(iv)	Espécie	Homo sapiens
(v)	Subespécie	...
(vi)	Estirpe	...
(vii)	Cultivar/linhagem	...
(viii)	Patovar	...
(ix)	Designação comum	Humano

2. Mecanismo previsto e resultado da interação entre os OGM libertados e o organismo-alvo (quando aplicável)

O MB-CART2019.1 comporta-se como uma célula T convencional, sem seletividade tecidual ou tropismo definido. O EM será capaz de circular pelo organismo e pelos tecidos de forma comparável às células T não modificadas. A presença do alvo CD20 e/ou CD19 nas células B conduzirá à acumulação de células T transduzidas com CAR CD20-CD19 nas áreas onde as células-alvo estão presentes (por exemplo, em órgãos linfoides secundários onde existem células B). Verificou-se que células CAR-T que expressam construções de CAR de segunda geração persistem no organismo durante pelo menos 11 meses até vários anos em doentes com resposta completa. As células T têm a vantagem de se disseminar por todo o organismo para procurar e destruir alvos que expressam o seu antígeno cognato.

3. Outras interações potencialmente significativas com outros organismos presentes no ambiente
Não se prevê nenhuma.
4. Prevê-se uma seleção pós-libertação do OGM, por exemplo, maior competitividade, maior capacidade invasiva, etc.?
Sim (.) Não (x) Não sabe (.)
Especificar
...
5. Tipo de ecossistemas em que o OGM poderá ser disseminado a partir do local de libertação e em que poderá implantar-se
Os doentes tratados não eliminam o MB-CART2019.1, nem o vetor lentiviral CAR (anti-CD20-CD19, nem RCL. São aconselhados a adotar medidas de controlo de infeção por VIH e a não doar sangue, tecidos ou órgãos. Em caso de hemorragia accidental, 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.
6. Nome completo dos organismos não-alvo suscetíveis de serem afetados, de forma accidental e significativa, pela libertação dos OGM (tendo em conta a natureza do ambiente recetor)
Não aplicável (todos)
- | | |
|---|-----|
| (i) Ordem e/ou taxon superior (no caso dos animais) | ... |
| (ii) Família (no caso das plantas) | ... |
| (iii) Género | ... |
| (iv) Espécie | ... |
| (v) Subespécie | ... |
| (vi) Estirpe | ... |
| (vii) Cultivar/linhagem | ... |
| (viii) Patovar | ... |
| (ix) Designação comum | ... |
7. Capacidade de transferência de material genético *in vivo*
- (a) Do OGM para outros organismos presentes nos ecossistemas de libertação:
nenhuma
- (b) De outros organismos para o OGM:
nenhuma
- (c) Eventuais consequências da transmissão de genes:
não aplicável

8. Mencionar os resultados pertinentes (quando disponíveis) dos estudos do comportamento, das características dos OGM e do seu impacto ecológico, realizados em ambiente natural simulado (por exemplo, microcosmos, etc.):
Foram realizados ensaios clínicos conforme descrito acima e não foi detetado qualquer impacto ecológico.
9. Eventuais interações significativas no plano ambiental com os processos biogeoquímicos (caso se verifiquem diferenças relativamente ao organismo recetor ou parental)
Nenhum

H. Informações relativas à monitorização

1. Métodos de monitorização dos OGM
Não estão previstos procedimentos para controlo do MB-CART2019.1. 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. Os doentes serão instruídos a não doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante. Não se prevê a eliminação destes vetores virais por doentes tratados. A monitorização de vetores lentivirais, por conseguinte, não é necessária.
2. Métodos de monitorização dos efeitos no ecossistema
Consultar a Secção H1
3. Métodos de deteção da transferência de material genético doado para outros organismos
Não aplicável
4. Dimensão do local (m²)
Não aplicável
5. Duração da monitorização
Consultar a Secção H1
6. Frequência da monitorização
Consultar a Secção H1

I. Informações relativas ao período pós-libertação e ao tratamento de resíduos

1. Tratamento pós-libertação do local
As superfícies de trabalho serão descontaminadas utilizando um desinfetante químico. Pode ser utilizado qualquer desinfetante hospitalar habitual à base de etanol. Não será necessário qualquer outro tratamento do local de administração após a administração do MB-CART2019.1. Em caso de derrame accidental, serão aplicadas as mesmas medidas de descontaminação. Uma vez que os profissionais de saúde que administram o MB-CART2019.1 estão protegidos para prevenir a exposição, e não são utilizados materiais perfurocortantes no contexto da aplicação do MB-CART2019.1, não são necessárias quaisquer medidas para além da descontaminação da área afetada e da eliminação conforme indicado acima.

2. Tratamento pós-libertação dos OGM
O MB-CART2019.1 não deve ser libertado para o ambiente. Todos os resíduos médicos, bem como qualquer material que tenha entrado em contacto com o EM, serão inativados ou destruídos de acordo com os procedimentos próprios do centro e em conformidade com os regulamentos institucionais locais e as políticas/leis nacionais. Os resíduos médicos devem ser descontaminados e enviados para eliminação fora do centro. O tratamento dos resíduos encontra-se detalhado na secção 3, alínea b). As células modificadas *ex vivo* dos doentes não são eliminadas através de excreções para o ambiente. Não são tomadas precauções adicionais.
3. (a) Tipo e quantidade de resíduos produzidos
Sacos de perfusão, linhas de perfusão, cateter de perfusão, adesivos secos, luvas e vestuário descartável. Estima-se que a quantidade total de resíduos seja mínima.
3. (b) Tratamento dos resíduos
O MB-CART2019.1 não utilizado ou danificado, bem como materiais que tenham estado em contacto com o EM, serão eliminados de forma segura como outros produtos sanguíneos, de acordo com as práticas hospitalares de eliminação de resíduos para material potencialmente infeccioso e em conformidade com as orientações locais de biossegurança. Os materiais não descartáveis são desinfetados com detergentes desinfetantes apropriados validados ou autoclavados.

J. Informações relativas aos planos de emergência

1. Métodos e procedimentos para monitorização da disseminação dos OGM em caso de propagação accidental
As medidas de manuseamento seguro, conforme indicado acima, impedirão um derrame do MB-CART2019.1. No entanto, caso ocorra um derrame, serão seguidos procedimentos de descontaminação e eliminação para evitar a libertação do MB-CART2019.1 para o ambiente.
2. Métodos de eliminação dos OGM das zonas eventualmente afetadas
Descontaminação com desinfetantes.
3. Métodos de eliminação ou saneamento de plantas, animais, solos, etc., suscetíveis de terem sido expostos durante ou após a propagação
Não aplicável.
4. Planos de proteção da saúde humana e do ambiente em caso de efeitos indesejáveis
Não aplicável.