



Ensaio com organismo geneticamente modificado

Notificação B/PT/24/02

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

RELATÓRIO FINAL

Março de 2025

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 MGM, deve ser considerado um caso particular a realização de ensaios clínicos com terapia genética. Neste sentido, foram estabelecidos formulários específicos para os referidos ensaios clínicos - formulário de pedido comum para investigação clínica com células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores virais e formulário de pedido comum para medicamento experimental para uso humano que contém ou é composto por vetores AAV (*adeno-associated viral vector*).

2. Descrição da notificação

A empresa **Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.** apresentou, em 21 de novembro de 2024, 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 11º 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);
- Carta do Promotor - Celgene Corporation, que autoriza a **Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.** a comunicar com as Autoridades Reguladoras em Portugal, em nome do Promotor.

A notificação apresentada corresponde a um ensaio clínico com o OGM: BMS-986393 (também conhecido como CC-95266) consiste em células T autólogas de *Homo sapiens* transduzidas com um vetor lentiviral (VLV) que codifica um recetor de antigénio quimérico (chimeric antigen receptor - CAR) específico para o recetor acoplado à proteína G, classe C, grupo 5, membro D (GPRC5D) e dirigido contra células que exprimem GPRC5D.

Tendo o ensaio o título: *Estudo de Fase 3, aleatorizado, aberto e multicêntrico para comparar a eficácia e segurança de BMS-986393, uma Terapia com células CAR-T dirigida ao GPRC5D versus tratamentos convencionais em doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída ou refratário, ambos resistentes à lenalidomida.*

2.1. Objetivo

O ensaio apresentado pelo notificador inclui um produto de terapia génica, o BMS-986393, para o tratamento de indivíduos doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratário, e refratário à lenalidomida.

O OGM será administrado num doente incluído no ensaio clínico, com o objetivo de reconhecer e atingir células que exprimem proteína G, classe C, grupo 5, membro D (GPRC5D), incluindo células malignas. O BMS-986393 foi concebido para ativar, proliferar, excretar citocinas pró-inflamatórias e matar seletivamente células-alvo que exprimem GPRC5D.

Os objetivos específicos desta libertação são:

- Comparar a eficácia do BMS-986393 com os regimes de cuidados convencionais (*standard of care* - SOC) (daratumumab-pomalidomida-dexametasona ou carfilzomib mais dexametasona) em participantes com MMRR refratário à lenalidomida (LEN) que receberam 1-3 linhas de terapêutica (LOT) anteriores;
- Comparar a resposta completa (*complete response* - CR) com doença residual mínima (*minimal residual disease* - MRD) negativa ao fim de 9 meses entre o BMS-986393 e os regimes de SOC em participantes com MMRR refratário à LEN, que receberam 1-3 LOT anteriores.

2.2. OGM utilizado

O medicamento experimental OGM é o seguinte: BMS-986393 (também conhecido como CC-95266) consiste em células humanas T autólogas de *Homo sapiens* transduzidas com um vetor lentiviral (VLV) que codifica um recetor de antígeno quimérico (chimeric antigen receptor - CAR) específico para o recetor acoplado à proteína G, classe C, grupo 5, membro D (GPRC5D) e dirigido contra células que exprimem GPRC5D.

2.2.1. Estabilidade genética do OGM

As sequências que codificam o CAR dirigido contra o GPRC5D são introduzidas nas células T por transdução *ex vivo* com um vetor lentiviral de terceira geração, incompetente para replicação, autoinativante (self-inactivating - SIN). As sequências que codificam o CAR específico para o GPRC5D são introduzidas nas células T humanas por transdução com este vetor lentiviral, que lhe confere estabilidade quando no genoma do hospedeiro.

O transgene CAR inserido codifica apenas os genes necessários para a expressão do CAR específico para o GPRC5D e não possui os genes necessários para a replicação ou patogenicidade do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Por conseguinte, o provírus não consegue formar a descendência de viriões que resultaria na disseminação de um vírus replicante ou que aumentaria a probabilidade de recombinação com outros retrovírus.

2.2.2. Patogenicidade

O transgene CAR inserido codifica apenas os genes necessários para a expressão do CAR específico para o GPRC5D e não possui os genes necessários para a replicação ou patogenicidade do HIV. Por conseguinte, o provírus não consegue formar a descendência de viriões que resultaria na disseminação de um vírus replicante ou que aumentaria a probabilidade de recombinação com outros retrovírus. Assim, não é possível a constituição de novas partículas virais, nem a libertação das mesmas a partir da célula hospedeira final devido à ausência no provírus, de todas as proteínas acessórias que conferem infecciosidade e potencial replicativo ao lentivírus.

As células T não são patogénicas e não conseguem persistir ou replicar-se fora do doente, no meio ambiente ou em outros organismos não humanos. Mais se acrescenta que com base nas condições e passos de lavagem do processo de fabrico, o notificador prevê que não estejam presentes quaisquer partículas infecciosas residuais do vetor lentiviral no OGM BMS-986393. No entanto, os doentes são testados para despiste do VIH durante a seleção e excluídos do ensaio clínico se testarem positivo, eliminando assim o risco de recombinação com qualquer VLV que pudesse potencialmente permanecer no produto farmacológico final.

2.2.3. Capacidade de transferência do material genético

A probabilidade de trocas genéticas *in vivo* do OGM BMS-986393 para outros organismos, no ecossistema de libertação, é extremamente baixa, tendo em consideração que o OGM inclui um vetor incompetente em termos de replicação que insere, de forma estável, o ADN proviral que codifica o CAR no genoma de células T autólogas. O transgene do CAR anti-GPRC5D não é capaz de mobilização ou amplificação.

As características inerentes à construção do OGM contribuem assim para a redução significativa do risco:

- O risco de lentivírus competente para replicação (RCL) é negligenciável, uma vez que não é possível a constituição de novas partículas virais, nem a libertação destas a partir da célula hospedeira final devido à ausência nesta forma proviral, de todas as proteínas acessórias que conferem infecciosidade e potencial replicativo ao lentivírus.
- O risco de recombinação das sequências provirais inseridas com o VIH é igualmente negligenciável, devido à exclusão do estudo de participantes HIV+ antes da exposição ao OGM BMS-986393. No que se refere à probabilidade de trocas genéticas *in vivo* de outros organismos para o OGM é muito baixa, uma vez que, este irá existir na forma de células T diferenciadas e não codifica quaisquer genes virais ou patogénicos.

2.2.4. Capacidade de sobrevivência, estabelecimento e disseminação

O OGM BMS-986393 irá existir na forma de células T humanas, que requerem condições especiais e complexas para sobreviverem fora do corpo humano. Sem as devidas condições, no ambiente em geral (temperatura, CO₂ e outras), as células T humanas não conseguem sobreviverem.

O BMS-986393 (produto farmacológico) não é viável no meio ambiente fora do corpo do doente tratado. Não é possível ao produto farmacológico disseminar-se no meio ambiente.

O único risco de disseminação a apontar será a exposição dos profissionais de saúde ao OGM. Contudo, a via de administração teria de ser uma perfusão direta na corrente sanguínea para que pudessem ocorrer quaisquer acontecimentos adversos relacionados com a modificação genética. Mesmo considerando o risco de perfusão direta na corrente sanguínea, o BMS-986393 é uma população de células T humanas que se destina a utilização autóloga, pelo que não é provável que quaisquer células perfundidas persistam no recetor. É possível que o sistema imunitário do recetor rejeitasse de imediato os linfócitos T alogénicos. Em adição a este ponto o notificador refere que os profissionais de saúde responsáveis pela administração do OGM aos doentes, têm experiência e formação apropriada quanto aos procedimentos de administração e normas relacionadas com a higiene, segurança e manuseamento de materiais infecciosos.

2.3. Informações sobre o ensaio

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

- Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil EPE (IPO Porto)
Rua Dr. 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 eletrónico controlado, um método de limpeza validado, um sistema de temperatura do tanque de azoto ligado à gestão central, uma percentagem de oxigénio controlada e um sistema de alarme para alterar esta percentagem, sistemas de substituição de azoto líquido automático e manual, fornecimento de ar e sistema de ar condicionado HVAC que funciona em modo padrão e em modo de emergência;
- Local para a preparação do OGM: Laboratório de criobiologia, como zona limpa com sistema HVAC e filtração do ar através de filtros HEPA – eficiência H14 – e pressão positiva do exterior, duas caixas de passagem para receber e entregar produtos, banho-maria e banho seco, câmara de segurança biológica de classe II tipo A, acesso controlado;

- Local para a administração do OGM: Serviço de hematologia. Os doentes serão hospitalizados em internamento com nível de contenção 1;
- Laboratórios de processamento de amostras de doentes aos quais foi administrado um OGM: Laboratório de Patologia Clínica ou Serviço de Imunoterapia (para amostras serológicas), ambos com nível de contenção 1.

O notificador refere que o nível 1 de segurança biológica é aplicado nas atividades, do presente ensaio clínico, a jusante do fabrico (após a transdução) de acordo com a orientação “*Boa Prática na avaliação de aspetos relacionados com OGM no contexto de ensaios clínicos com células humanas geneticamente modificadas por meio de um vetor retro/lentiviral [Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified by means of retro/lentiviral vector]*”.

O manuseamento do OGM BMS-986393 nas condições de BSL1 para atividades a jusante do fabrico do produto é justificada pelo notificador, com base no cumprimento dos pontos estabelecidos no documento orientador acima referido para este nível de contenção.

Os profissionais de saúde do centro clínico vão receber formação quanto ao manuseamento e administração, descongelamento e procedimentos de inventariação do produto, de acordo com o Manual de Administração do Produto de BMS-986393 e com os procedimentos locais em relação a produtos e medicamentos à base de OGM e de células com potencial risco biológico.

Estes profissionais de saúde possuem experiência, com formação apropriada quanto aos procedimentos de higiene e normas relacionadas com a segurança e manuseamento de materiais infecciosos.

O notificador prevê que sejam incluídos e aleatorizados, no ensaio clínico em Portugal, aproximadamente 440 participantes (doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída ou refratário, ambos resistentes à lenalidomida) numa razão de 1:1, de modo a receberem BMS-986393 (o OGM) ou terapia *standard-of-care* (SOC)/tratamento de referência.

O estudo clínico terá a duração de cerca de 7 anos.

A data planeada para a libertação é de fevereiro de 2025 (primeiro doente, primeira visita) a julho de 2032 (último doente, última visita).

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 está limitada à administração no doente num contexto hospitalar.

Por fim, as células T não conseguem sobreviver fora do doente. As células não são patogénicas e não conseguem persistir ou replicar-se no meio ambiente ou noutros organismos.

Assim, pode-se concluir que risco global do OGM BMS-986393 para as pessoas e para o ambiente é negligenciável.

O OGM BMS-986393 é administrado por via intravenosa no doente sob condições padrão controladas para transplante celular no centro hospitalar.

O BMS-986393 será expedido para o centro num contentor de expedição validado antes da administração planeada. O BMS-986393 será descongelado no centro, numa zona de perfusão do hospital. O transporte interno do OGM, do OGM residual e das amostras dos doentes no estudo, é efetuado num recipiente passível de desinfeção, corretamente rotulado, à prova de fugas, inquebrável. O pessoal do centro irá receber formação sobre os procedimentos de manuseamento, administração, descongelamento e inventariação do OGM. Quaisquer manipulações do OGM serão feitas de acordo com o nível adequado de contenção de risco biológico.

A administração do OGM ocorrerá no serviço de hematologia, onde os doentes serão hospitalizados em internamento com nível de contenção 1; e o processamento de amostras de doentes também será restrito a laboratórios com nível de contenção 1. As medidas de limpeza e desinfeção do ambiente clínico após a utilização, não são necessárias quaisquer medidas adicionais uma vez que não existe um risco adicional em comparação com qualquer outro quarto de doente. Será utilizado etanol a 70% para a desinfeção normal nas superfícies usadas. Ainda, qualquer material que possa ter estado em contacto com o OGM, será eliminado de acordo com os regulamentos sobre OGM e de acordo com os procedimentos de eliminação de resíduos de risco biológico do hospital.

Na eventualidade de um derrame accidental de BMS-986393 (produto farmacológico), a descontaminação é efetuada de acordo com os procedimentos em caso de derrame do hospital, tais como utilizar equipamento de proteção individual, cobrir o derramamento com um produto absorvente, aplicar um desinfetante aprovado pelo hospital durante o tempo de contacto apropriado e eliminar os resíduos como sendo de risco biológico.

A equipa de estudo no centro que estará envolvida na administração do produto farmacológico em estudo, receberá formação total de acordo com os requisitos do estudo e os procedimentos do hospital.

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:

- Para as medidas de limpeza e desinfeção do ambiente clínico após a utilização, não são necessárias quaisquer medidas adicionais uma vez que não existe um risco adicional em comparação com qualquer outro quarto de doente. Assim, será utilizado etanol a 70% para a desinfeção normal nas superfícies usadas. Em caso de derramamento, a superfície será tratada com cloro 1000 ppm;
- 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 BMS-986393 (resíduos sólidos e líquidos), que, por sua vez, devem ser eliminados como resíduos potencialmente infecciosos de acordo com a política de eliminação de resíduos de risco biológico da instituição;
- Depois do BMS-986393 ter sido administrado ao doente, os sacos, as compressas absorventes de barreira, quaisquer consumíveis utilizados na preparação e no processo de administração, incluindo o conjunto de administração IV, têm de ser eliminados de acordo com a política de eliminação de resíduos de risco biológico da instituição para tecidos com agentes patogénicos transmitidos pelo sangue ou material de doentes potencialmente infeccioso. Os sacos de transfusão usados e o equipamento protetor serão recolhidos num saco selável, que será colocado num contentor dedicado e corretamente rotulado, o qual será depois levado para a sala de resíduos das instalações médicas. Os resíduos e materiais contaminados serão autoclavados ou inativados por outros meios validados.

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 indivíduos que recebem BMS-986393 serão seguidos em termos de segurança e eficácia durante um máximo de 5 anos após a aleatorização do último participante. Com a descontinuação prematura ou a conclusão do estudo, todos os indivíduos que recebem BMS-986393 irão continuar a ser monitorizados para despistar toxicidades retardadas relacionadas com o BMS-986393, a segurança do vetor viral, estado da doença, estado de sobrevivência e terapêuticas subsequentes para o mieloma múltiplo, sob um protocolo de seguimento a longo prazo, separado (*long-term follow-up* - LTFU), o GC-LTFU-001, durante um máximo de 15 anos após a perfusão do BMS-986393.
- Para todos os indivíduos que receberem BMS-986393, irá efetuar-se a monitorização do OGM por ddPCR no Dia (D)1 (antes da perfusão), D8 (+/- 1 dia), D11 (+/- 1 dia), D15 (+/- 2 dias), mês 2

dia 1 (M2D1) (+/- 3 dias), e M7D1 (+/- 3 dias) após a perfusão de BMS-986393. A partir do Mês 7 após a perfusão, irá efetuar-se a monitorização do OGM em intervalos de 6 meses até ao EOS.

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 BMS-986393, 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 BMS-986393

| Estado-Membro | Notificação | Data da submissão da notificação | Autorização |
|---------------|-------------------|----------------------------------|--|
| Holanda | B/NL/24/020 | 15/01/2025 | Sem informação quanto à decisão final de autorização |
| Alemanha | B/DE/24/PEIP03266 | 27/11/2024 | Autorizado em 14/01/2025 |
| Áustria | B/AT/14/24 | 11/11/2024 | Autorizado em 17/03/2025 |
| Roménia | B/RO/24/02 | 29/11/2024 | Autorizado em 05/02/2025 |
| Chéquia | B/CZ/24/03 | 19/09/2024 | Autorizado em 20/11/2024 |
| Hungria | B/HU/25/01 | 24/01/2025 | Sem informação quanto à decisão final de autorização |
| Espanha | B/ES/24/44 | 05/12/2024 | Autorizado em 14/02/2025 |

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 2024.11.21, 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/24/02), 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 2024.12.09, na plataforma definida para o efeito, tendo sido atribuído por esta plataforma o "Application number" - GMOB-2024-33151.

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 5 de fevereiro a 18 de março de 2025), por via da respetiva publicitação no Portal Participa em <http://participa.pt> e no site da APA.

Nesta sequência, foram recebidas duas exposições do público relativamente à realização do ensaio clínico com OGM (vide relatório da Consulta Pública no anexo I deste relatório), sendo ambas no sentido de apoio à realização do ensaio clínico.

Em 2025.03.19, 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/24/02, 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 do BMS-986393). O OGM BMS-986393 (também conhecido como CC-95266) consiste em células T autólogas de Homo sapiens transduzidas com um vetor lentiviral (VLV) que codifica um recetor de antigénio quimérico (chimeric antigen receptor - CAR) específico para o recetor acoplado à proteína G, classe C, grupo 5, membro D (GPCR5D) e dirigido contra células que exprimem GPCR5D. O habitat previsto do BMS-986393 são os seres humanos. As células humanas T geneticamente modificadas não conseguem não sobreviverem fora do corpo humano sem as devidas condições, pelo que, o risco de disseminação no ambiente, em outros animais que não humanos ou plantas não se aplica para este OGM. As próprias células T dos doentes não são libertadas do doente após a administração do BMS-986393.
- 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 um manual de instruções para administração do 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 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, em especial, tendo em conta os seguintes fatores:

1. A estabilidade genética do OGM BMS 986393, em que as sequências que codificam o CAR dirigido contra o GPRC5D são introduzidas nas células T por transdução com um lentivírus de terceira geração, não sendo competente em termos de replicação e não codificando quaisquer genes patogénicos (autoinativante).
2. Não estão presentes quaisquer genes de resistência a antibióticos no vetor lentiviral CAR anti-GPRC5D.
3. A nível ocupacional, a contenção do risco biológico de disseminação do BMS-986393 para além do local de libertação, está assegurada através da implementação do Nível de Biossegurança 1 (Biosafety Level 1 - BSL1), sendo que não estão previstas quaisquer atividades em que terceiras entidades ou pessoal médico, possam entrar em contacto direto com o mesmo.
4. A administração do BMS-986393 irá decorrer em ambiente clínico, por via IV no doente, em condições controladas padrão para transplante celular, por funcionários com experiência e formação apropriada em procedimentos de higiene e normas relacionadas com a segurança e manuseamento de materiais infecciosos. O BMS-986393 será expedido para o centro médico num contentor de expedição validado antes da administração planeada.
5. O controlo de qualidade efetuado em 40 dos 142 lotes clínicos (fabricados até julho 2024) do vector lentiviral CAR anti-GPRC5D demonstrou ausência de sequências homólogas entre o provírus e o WT-HIV 1/2 e o HTLV 1/2, o que minimiza a recombinação homóloga para a geração de replication competent lentivirus – RCL.

No âmbito da Consulta Pública foram recebidas pela APA duas exposições do público, relativamente à realização do ensaio clínico com OGM, sendo ambas no sentido de apoio à realização do ensaio clínico.

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 dos ensaios e das medidas de controlo implementadas.

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

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

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

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

ANEXOS:

ANEXO I – Relatório da Consulta Pública

ANEXO II – Pedido de parecer à entidade consultada

ANEXO III – Parecer da DGS