



Ensaio com organismo geneticamente modificado
Notificação B/PT/16/03
(Decreto-Lei nº 72/2003, de 10 de abril)

RELATÓRIO FINAL

Novembro de 2016

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 pareceres às entidades

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 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 do Desenvolvimento Rural (DGADR).

2. Descrição da notificação

A empresa AMGEN Biofarmacêutica Lda. apresentou, um pedido de autorização para realização de ensaio clínico com um medicamento experimental geneticamente modificado que se configura como uma libertação deliberada no ambiente de OGM, nos termos do artigo 5º, do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril, tendo para o efeito apresentado uma notificação contendo os seguintes elementos:

- um dossier técnico que fornece as informações constantes do Anexo III-A do Decreto-Lei n.º 72/2003, nomeadamente informações relativas ao OGM, condições de libertação, informações relativas às interações do OGM com o ambiente e plano de monitorização;
- a avaliação dos riscos ambientais efectuada em conformidade com o Anexo II;
- informação técnica e científica;
- SNIF – resumo da notificação em Português e Inglês;
- resumo público.

A notificação apresentada corresponde a uma notificação relativa a ensaio clínico com o OGM *Talimogene Laherparepvec* – Ensaio de Fase 1b/3, multicêntrico de *talimogene laherparepvec* em combinação com *pembrolizumab* (MK-3475) para o tratamento de melanoma irressecável de estadios IIIB a IVM1c (Protocolo n.º 20110265).

2.1. Objetivo

O objetivo da libertação é conduzir *um ensaio clínico de fase 1b/3, multicêntrico e sem ocultação para obter evidência de que um regime com uma imunoterapia oncolítica (talimogene laherparepvec) e um inibidor de um ponto de controlo imunitário pembrolizumab (MK-3475) é seguro e tolerado, e que o tratamento combinado poderá aumentar a eficácia clínica demonstrada quando pembrolizumab é administrado em monoterapia a indivíduos com melanoma irressecável de estadios IIIB a IVM1c, não tratado anteriormente.*

2.2. OGM utilizado

O medicamento experimental OGM *Talimogene laherparepvec* é um vírus criado a partir do genoma HSV-1 (herpes simplex vírus 1) de tipo não mutado (nova estirpe JS1 isolada) para apagar funcionalmente as duas cópias do gene ICP34.5 e do ICP47 do esqueleto viral e para inserir uma casete de expressão que codifica o gene GM-CSF nas duas regiões do ICP34.5. O fator de virulência ICP34.5 e os genes que codificam o ICP47 são apagados funcionalmente do vírus.

O HSV-1 é um vírus integrativo pelo que de acordo com o notificador o tratamento com *Talimogene laherparepvec* não resulta em quaisquer alterações no ADN do doente.

O *Talimogene laherparepvec* é sensível a agentes antivirais tal como o aciclovir.

De acordo com o notificador, o vírus não contém qualquer gene que confira resistência específica aos antibacterianos.

A deleção funcional do ICP34.5 no *Talimogene laherparepvec* diminui significativamente a virulência comparativamente ao HSV-1 de tipo não mutado. Assim, o *Talimogene laherparepvec* é capaz de se replicar em células tumorais mas está significativamente atenuado em células normais.

2.2.1. Estabilidade genética do OGM

A estabilidade genética de *Talimogene laherparepvec* em isolamento (i.e. na ausência de uma estirpe diferente coinfectante de HSV-1) foi demonstrada e continua a ser monitorizada. Foram realizados testes de estabilidade genética por sequenciação repetida de pequenas áreas do genoma de *Talimogene laherparepvec* entre 2001 e 2012. Por exemplo, o GM-CSF do genoma de *Talimogene laherparepvec* foi completamente coberto por projetos de sequenciação em larga escala, tanto de *Talimogene laherparepvec* derivado de células de BHK como de células Vero, tendo sido demonstrada a sua conservação a 100%.

A possibilidade de criação de variantes genéticas estáveis com características imprevisíveis é minimizada pelo desenho da construção genética de *Talimogene laherparepvec*. A inserção da sequência de codificação de GM-CSF humano de forma a substituir o gene que codifica o ICP34.5 assegura que um potencial evento de recombinação entre *Talimogene laherparepvec* e um vírus de tipo não mutado não poderia resultar de forma estável num vírus patogénico portador do gene para GM-CSF humano. A reparação apenas da função do ICP47 resultaria numa variante incapaz de replicação em células não tumorais (devido à deleção continuada do ICP34.5). Na hipótese de tanto as funções do ICP47 como do ICP34.5 serem recuperadas, o vírus resultante seria equivalente ao HSV-1 de tipo não mutado (i.e. equivalente ao HSV-1 existente, coinfectante).

A criação de tipos não mutados durante o fabrico não é possível dado que nenhuma das deleções do gene em *Talimogene laherparepvec* exigem complementação para crescimento em cultura de tecidos, o que significa que as células utilizadas para fabricar *Talimogene laherparepvec* não contêm sequências de ADN que codifiquem os genes apagados, evitando a reparação das mutações durante a produção do vírus. Cada lote do medicamento é rigorosamente controlado durante toda a produção e rigorosamente testado para confirmar a sua identidade.

Espera-se que a estabilidade genética de *Talimogene laherparepvec* in vivo seja a mesma do HSV-1 de tipo não mutado. Experimentalmente, demonstrou-se que a recombinação não homóloga (recombinação entre diferentes regiões dos dois genomas virais) não ocorre em níveis detetáveis entre vírus não aptos para replicação e aptos para replicação.

2.2.2. Patogenicidade

O vírus Herpes Simplex de tipo 1 não mutado está classificado no Grupo de Risco 2 na UE, de acordo com a Diretiva 2000/54/EC sobre a proteção de trabalhadores de riscos relacionados com exposição a agentes biológicos no trabalho. Um agente biológico de Grupo de Risco 2 é definido, na UE, como *“aquele que pode provocar doença humana e que pode constituir um perigo para os trabalhadores; é improvável que se propague à comunidade; habitualmente, existem profilaxia ou tratamento eficazes disponíveis”*.

O ser humano é o único hospedeiro natural para a infeção por HSV-1. Este não infeta plantas e raramente infeta animais e não contribui para ecossistemas ou processos ambientais. Não respira e não contribui para qualquer produção primária ou processo de decomposição. Na forma de viriões não exibe qualquer atividade metabólica.

A deleção funcional do ICP34.5 no *Talimogene laherparepvec* diminui significativamente a virulência comparativamente ao HSV-1 de tipo não mutado. Assim, o *Talimogene laherparepvec* é capaz de se replicar em células tumorais mas está significativamente atenuado em células normais.

Em qualquer eventualidade, a toxicidade não seria superior à observada para o HSV-1 de tipo não mutado e *Talimogene laherparepvec* continua sensível a agentes antivirais, tal como o aciclovir.

2.2.3. Capacidade de transferência do material genético

Em condições normais, não se conhecem casos em que HSV-1 transfira material genético a outros organismos além do ser humano. Não se sabe se o vírus é zoonótico ou zoonótico reverso. A replicação de ADN ocorre no núcleo da célula. Não se verifica integração do genoma viral com o genoma celular durante a replicação ou latência.

Os humanos são o único hospede natural do organismo parental, o HSV-1 de tipo não mutado. *Talimogene laherparepvec* é ainda mais atenuado pela deleção funcional do fator de neurovirulência, ICP34.5 pelo que se replica seletivamente em célula tumorais. Não se prevê transferência a outros organismos.

2.2.4. Capacidade de sobrevivência, estabelecimento e disseminação

O HSV-1 de tipo não mutado sobrevive no ambiente no hospedeiro (ser humano) sob a forma de uma infeção persistente ou uma infeção latente no núcleo de algumas células infetadas (especialmente neurónios do gânglio do trigémeo), onde pode permanecer inativo indefinidamente ou ser reativado provocando a secreção de vírus e, por vezes (apesar de nem sempre) sintomas clínicos.

O seu modo de transmissão é através de contacto direto com secreções infetadas ou membranas mucosas/lesões cutâneas a partir de um doente assintomático ou sintomático que dissemina o vírus. A transmissão do HSV-1 também pode ocorrer através de gotículas respiratórias.

Fora do hospedeiro, o HSV-1 é um vírus com envelope, sensível e rapidamente inativado por inativação física (desidratação, calor ou pH baixo) e desinfetantes (solventes lipídicos e detergentes suaves). Não forma estruturas de sobrevivência e a sua sobrevivência fora do organismo hospedeiro está limitada a curtos períodos de tempo.

2.3. Informações sobre o ensaio

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

- Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE – Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa
- Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE
Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto
- Hospital Garcia de Orta, EPE
Avenida Torrado da Silva, 2801-951 Almada
- Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE
Rua Professor Lima Basto, 1099-023 Lisboa

Todo o pessoal dos centros selecionados que esteja envolvido receberá formação nas melhores práticas de segurança biológica a aplicar em termos de conservação, durante a preparação na farmácia, transporte para a sala de administração, precauções durante a administração e eliminação de possíveis resíduos biológicos.

O OGM será disponibilizado aos centros de estudo em frascos para injetáveis com 1,15 ml de *Talimogene laherparepvec* em duas dosagens de 10^6 UFP/ml ou 10^8 UFP/ml. A dose máxima total de OGM administrado aos participantes é de 4,0 ml por tratamento.

Os ensaios clínicos do estudo da fase 3 tem a duração de 6 anos, tendo em consideração que a fase de recrutamento dos doentes demora 11 meses e que o período de tratamento para cada doente é de 24 meses. A data planeada para a libertação deliberada é de janeiro de 2017 a outubro de 2019.

O notificador prevê que um máximo de 12 doentes sejam incluídos no ensaio clínico em Portugal.

2.4. Medidas propostas para gestão de eventuais riscos

2.4.1. Disseminação no ambiente

De forma a controlar o risco de disseminação no ambiente, a empresa propõe-se efetuar as seguintes diligências:

- O *Talimogene laherparepvec* será administrado ao doente por um médico qualificado, em um centro do estudo aprovado. Antes da administração, o produto deverá ser conservado num congelador seguro, à temperatura controlada de -70°C ou inferior na farmácia ou em outro local seguro adequado. Após a injeção, o local das injeções devem ser cobertos por um penso oclusivo antes de os doentes abandonarem as instalações do ensaio clínico. Dado a natureza da administração do produto diretamente nos tumores do doente, a utilização de um penso oclusivo de forma a proporcionar uma barreira física à fuga do vírus e a ausência/níveis baixos de disseminação observados, o risco de exposição a *Talimogene laherparepvec* para os funcionários do centro do estudo envolvidos nos cuidados ao doente e aos familiares do doente quando do seu regresso a casa, são insignificantes.

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:

- Os resíduos produzidos pela administração de *talimogene laherparepvec* estão limitados a: Frascos para injetáveis e seringas usados; Esfregãos e outros artigos usados para limpar os locais da injeção; Pensos usados aplicados aos locais da injeção; Equipamento protetor individual utilizado no ponto de administração e ao substituir ou retirar o penso usado;
- Uma vez que *talimogene laherparepvec* será administrado num centro aprovado do estudo, todos os resíduos que lhe estão associados serão eliminados de acordo com as práticas correntes para resíduos hospitalares;
- O folheto informativo disponibilizado a todos os participantes informa que a eliminação de pensos usados deve ser feita através do centro do estudo, na visita seguinte agendada. O participante recebe pensos adicionais, luvas descartáveis e sacos de plástico com abertura fácil, assim como instruções específicas a seguir para minimizar o risco de exposição ambiental não intencional.

Relativamente à monitorização o notificador propõe o seguinte:

- A monitorização dos efeitos diretos e indiretos de *talimogene laherparepvec* em indivíduos será obtida através das avaliações clínicas definidas no protocolo do ensaio clínico. Os investigadores do estudo irão monitorizar os indivíduos durante todo o tratamento e notificar os efeitos adversos à Amgen Global Safety em conformidade com os requisitos estipulados no protocolo do ensaio clínico proposto (20130232), o que inclui sinais ou sintomas de infeção herpética em contactos próximos ou prestadores de cuidados de saúde.
- A monitorização regular e a revisão de dados recebidos para sinais de segurança serão feitos de acordo com as práticas padrão para farmacovigilância. As exigências de notificação regular às Autoridades Competentes serão cumpridas pela Amgen de acordo com os regulamentos farmacêuticos da UE.
- A Amgen irá levar a cabo um programa de vigilância para ajudar a avaliar riscos potenciais a terceiros após o tratamento de indivíduos com *talimogene laherparepvec*. A vigilância para a possibilidade de *talimogene laherparepvec* ser transmitido a terceiros será avaliada através de uma entrevista durante a qual serão feitas perguntas ao participante relativamente a possíveis sinais ou sintomas entre os seus contactos que possam ser atribuíveis à sua participação num ensaio clínico com a *talimogene laherparepvec*. Será pedido aos participantes que os seus contactos próximos que possam ter sido afetados contactem o pessoal da Amgen envolvido no estudo para facultar mais informações. Adicionalmente, será também pedido aos prestadores de cuidados de saúde e a outros funcionários em contacto com *talimogene laherparepvec* que relatem qualquer contacto com *talimogene laherparepvec* ou sintomas que possam estar relacionados com a exposição a *talimogene laherparepvec*;
- A informação será reunida pelos funcionários do estudo e enviada para a Amgen. Qualquer potencial exposição ou exposição não intencional reconhecida deve ser notificada à Amgen no prazo de 24 horas após o investigador ter conhecimento do evento de exposição. A Amgen procurará seguir o indivíduo exposto, se necessário, para recolher mais informação acerca do contacto do indivíduo exposto com o participante no ensaio clínico, sinais e/ou sintomas relacionados com a exposição, antecedentes médicos e/ou resultado da exposição. Se o indivíduo exposto relatar sinais ou sintomas suspeitos de estarem relacionados com *talimogene laherparepvec*, poderá ser pedido ao indivíduo exposto que permita que lhe seja feito um esfregaço para avaliar a presença de ADN de *talimogene laherparepvec* na lesão.

3. Situação Comunitária

3.1. Colocação no mercado

O medicamento OGM *Talimogene laherparepvec* (com designação comercial Imlygic) encontra-se autorizado na União Europeia (UE) para colocação no mercado no tratamento de adultos com melanoma (um tipo de cancro da pele) que não podem ser removidos cirurgicamente e que se espalhou para outras partes do corpo (mas não ao osso, pulmão, cérebro e outros órgãos internos).

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002771/human_med_001941.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

O medicamento Keytruda que contém a substância ativa *pembrolizumab* encontra-se autorizado na UE para colocação no mercado no tratamento do cancro em adultos com melanoma (um tipo de cancro da pele) que alastrou para outras partes do corpo ou que não pode ser removido cirurgicamente.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human_med_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

3.2 Ensaio clínico

Relativamente à realização na UE de ensaios clínicos experimentais com medicamento OGM *Tamilogene laherparepvec* e especificamente para o ensaio com Protocolo n.º 20110265, e de acordo com a informação disponível, verifica-se a empresa AMGEN submeteu pedidos de autorização para libertação deliberada em diversos Estados-membros (EM) – quadro I.

Quadro I- Notificações submetidas para ensaios clínicos com OGM *Tamilogene laherparepvec*

Estado-membro	Notificação	Data da submissão da notificação	Autorização
Portugal	B/PT/16/03	01/08/2016	Em avaliação
Bélgica	B/BE/15/BVW1	10/08/2015	Sem informação quanto à decisão final de autorização
Espanha	B/ES/14/06	29/08/2014	Sem informação quanto à decisão final de autorização
Suécia	B/SE/14/EU-2014-000185-22	07/08/2014	Sem informação quanto à decisão final de autorização

Fonte: http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/gmo_browser.aspx

4. Tramitação Processual

Após a receção da notificação, em 2016.06.09, 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/16/03), tendo sido solicitado parecer técnico à DGS.

A APA procedeu ainda ao envio do resumo da notificação recebida (SNIF) à Comissão, de acordo com artigo 14º do diploma supra referido, tendo em vista a disponibilização em http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/gmo_browser.aspx e auscultação dos EM. Refira-se a este propósito que não foi recebida qualquer observação relativamente ao processo em apreço.

A APA desencadeou o procedimento de consulta pública, em cumprimento do preceituado no n.º 1, do artigo 11.º, por um período de 30 dias úteis (de 1 de agosto a 12 de setembro de 2016), por via da respetiva publicitação no Portal Participa em <http://participa.pt>.

Nesta sequência, foi recebida uma exposição parcialmente dentro do âmbito do ensaio clínico com OGM, indicando que os documentos para consulta pública deveriam ser de fácil compreensão, pois considera que torna-se complicado que um leigo na matéria tomar qualquer posição que seja. (vide relatório da Consulta Pública no anexo I deste relatório).

Em 2016.11.28, 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 aos locais de libertação (centros de estudo aprovados), 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/16/03, 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 superior à observada no HSV-1 de tipo não mutado, sendo o ser humano é o único hospedeiro natural para a infeção deste vírus. Não infeta plantas e raramente infeta animais, e não contribui para ecossistemas ou processos ambientais. O vírus sobrevive no hospedeiro (ser humano) sendo a sua transmissão por contato direto com secreções infetadas ou membranas mucosas. Fora do hospedeiro o vírus é rapidamente inativado por inativação física e desinfetantes, não formando estruturas de sobrevivência.
- O notificador prevê a implementação de um conjunto de práticas e procedimentos, consideradas adequadas, designadamente:
 - boas práticas de administração do medicamento OGM, incluindo um manual de instruções para o medicamento experimental a disponibilizar nos centros de estudo aprovados;
 - procedimentos de prevenção que permitem prevenir a disseminação no ambiente e mitigar os efeitos de uma possível disseminação, incluindo instruções específicas aos participantes para minimizar o risco de exposição ambiental não intencional;
 - medidas de atuação em caso de emergência para eliminar o risco de disseminação;
 - procedimento de gestão dos resíduos que prevê a eliminação de todos os resíduos associados à libertação do OGM como resíduos hospitalares;
 - um sistema de monitorização dos efeitos diretos e indiretos da libertação deliberada no ambiente do *Talimogene laherparepvec*, através de avaliações clínicas e acompanhamento dos participantes durante todo o tratamento, bem como de monitorização regular dos participantes de acordo com as práticas padrão para a farmacovigilância, para deteção, avaliação e prevenção de reações adversas ao medicamento OGM;
 - um programa de vigilância para avaliação dos riscos potenciais a terceiros, decorrente da possibilidade do OGM ser transmitido pelo participante.

Assim, conclui-se que a libertação deliberada no ambiente em apreço constitui um risco baixo e aceitável no que respeita ao ambiente.

De acordo com o parecer emitido pela DGS, considerando as condições de libertação deliberada no ambiente associadas ao ensaio clínico proposto do OGM *Talimogene laherparepvec*, não se prevê que o mesmo possa representar um risco acrescido para a saúde pública.

Face ao exposto, consideram-se estar reunidas as condições para autorização do pedido em apreço, nas condições de utilização e locais propostos, embora condicionada:

- à apresentação de relatórios trimestrais, à APA sobre o progresso dos ensaios;
- à apresentação de um relatório anual, à APA, contendo o progresso dos ensaios e informação sobre eventuais efeitos verificados na saúde humana e no ambiente, incluindo os resultados da monitorização pós-libertação, bem como sobre a adequação das condições dos ensaios e das

medidas de controlo implementadas (modelo de relatório anual a disponibilizar brevemente no website da APA).

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 pareceres às entidades

ANEXO III – Parecer da DGS