



Ensaio com organismo geneticamente modificado
Notificação B/PT/21/02
(Decreto-Lei nº 72/2003, de 10 de abril)

RELATÓRIO FINAL

Dezembro de 2021

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. como autoridade competente, à qual compete a autorização prévia de qualquer libertação deliberada no ambiente de OGM para qualquer fim diferente da colocação no mercado, ouvidas a Direção Geral da Saúde (DGS) e, no caso de se tratar de plantas superiores geneticamente modificadas, a Direção-Geral de Agricultura e Veterinária (DGAV).

Com a evolução da biotecnologia tem vindo a ser desenvolvidos novos produtos médicos que usam terapia genética, terapia celular e engenharia de tecidos.

Nesta sequência, a Comissão Europeia, entendeu, em conjunto com as autoridades competentes dos Estados-Membros responsáveis pelos ensaios clínicos com medicamentos e autoridades competentes responsáveis pelos OGM, considerar que embora a totalidade dos ensaios clínicos com medicamentos OGM constituam uma libertação deliberada no ambiente de OGM e/ou uma utilização confinada de OGM, deve ser considerado um caso particular a realização de ensaios clínicos com terapia genética. Neste sentido, foram estabelecidos formulários específicos para os referidos ensaios clínicos - formulário de pedido comum para investigação clínica com células humanas geneticamente modificadas por meio de vetores virais e formulário de pedido comum para medicamento experimental para uso humano que contém ou é composto por vetores AAV (*adeno-associated viral vector*).

2. Descrição da notificação

A empresa **PPD Global LTD** 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:

- Formulário de pedido comum para medicamento experimental para uso humano que contém ou é composto por vetores AAV (por se tratar de um caso particular de ensaio clínico com terapia genética);
- Resumo da notificação em Português e Inglês (SNIF – modelo de resumo de notificação relativo à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados para outros fins que não a colocação no mercado, de acordo com a Decisão do Conselho n.º 2002/813/CE)

A notificação apresentada corresponde a um ensaio clínico com o OGM: DTX401 consiste num vetor do serotipo 8 do vírus adeno-associado (*adeno-associated virus serotype 8, AAV8*) recombinante, não replicável, que codifica o gene humano da glicose-6-fosfatase (glucose-6- phosphatase, G6PC) para o tratamento de doentes com GSDIa.

Tendo o ensaio o título: *Estudo randomizado, de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo sobre transferência genética de glicose-6-fosfatase mediada pelo sorotipo 8 do vírus adeno-associado em participantes com doença de armazenamento de glicogénio tipo Ia.*

2.1. Objetivo

O objetivo desta libertação é *“Reduzir ou eliminar a dependência da terapêutica de substituição da glicose exógena para manter a euglicemia e manter ou melhorar a qualidade do controlo da glicose”.*

2.2. OGM utilizado

O medicamento experimental OGM é o seguinte: DTX401 consiste num vetor do serotipo 8 do vírus adeno-associado (*adeno-associated virus serotype 8, AAV8*) recombinante, não replicável, que codifica o gene humano da glicose-6-fosfatase (glucose-6- phosphatase, G6PC).

O vetor viral não contém nenhuma sequência viral, exceto as ITR, que facilitam a expressão do transgene e não levam à produção de partículas virais ou replicação do ADN.

De acordo com o notificador não é expectável que o gene G6PC confira quaisquer propriedades patogénicas ou tóxicas ao DTX401. O vetor viral não é uma toxina, não tendo sido identificado como um oncogene e não se espera que confira uma vantagem de crescimento às células transduzidas com DTX401.

O DTX401 não tem genes *rep* e *cap* virais que estejam presentes no AAV de tipo selvagem. Como estes genes são necessários para replicação, o DTX401 está em desvantagem competitiva em comparação com o organismo recetor não modificado, pois não se consegue replicar mesmo na presença de um vírus auxiliar. Assim, a replicação do DTX401 só pode ocorrer no evento extremamente improvável de uma célula hospedeira ser infetada com três vírus separados: o DTX401, o AAV de tipo selvagem e um vírus auxiliar, como o adenovírus ou o vírus do herpes simplex. A probabilidade de ocorrer de acordo com as condições do ensaio clínico proposto é insignificante.

2.2.1. Estabilidade genética do OGM

O AAV é um vírus de ADN de cadeia única que demonstra um elevado grau de estabilidade genética; com base nisto, é expectável que o DTX401 seja geneticamente estável. A integridade da cassete de expressão G6PC é confirmada por sequenciação direta.

2.2.2. Patogenicidade

O OGM não é significativamente patogénico ou nocivo de qualquer forma. As modificações que levaram à criação do OGM não aumentaram a patogenicidade.

Não são conhecidos efeitos patogénicos de AAV do tipo selvagem em humanos. Não se espera que a introdução da cassete de expressão do G6PC resulte no desenvolvimento de patogenicidade. Assim, não se tem conhecimento nem se espera que nem o AAV do tipo selvagem nem o DTX401 sejam patogénicos.

O AAV de tipo selvagem é não patogénico e não foi classificado ao abrigo da Diretiva 2000/54/CE, de 18 de setembro, sobre a proteção de trabalhadores contra riscos associados a exposição a agentes biológicos durante o trabalho. O AAV não tem efeitos patogénicos conhecidos, embora a seroprevalência estimada de alguns serotipos humanos frequentes seja de até 80%. Consequentemente, o AAV cumpre a definição de agente biológico do grupo 1 de acordo com a referida Diretiva (um agente biológico com baixa probabilidade de causar doença humana).

2.2.3. Capacidade de transferência do material genético

O DTX401 é um vetor AAV recombinante não infeccioso que não tem todos os genes virais AAV e não consegue replicar-se sem funções auxiliares específicas do AAV e atividades do vírus auxiliares. A replicação do DTX401 só poderia ocorrer no evento extremamente improvável de uma célula hospedeira transduzida ser co-infetada por três vírus separados (DTX401, AAV do tipo selvagem e um vírus auxiliar, como o adenovírus humano ou vírus do herpes simplex). Se a replicação tivesse ocorrido, os únicos produtos esperados seriam o DTX401 e o AAV do tipo selvagem, ambos vírus intrinsecamente não patogénicos. Este risco de ocorrência é insignificante.

2.2.4. Capacidade de sobrevivência, estabelecimento e disseminação

De acordo com o notificador, foi demonstrado que o ADN do vetor AAV é espalhado na saliva, urina e fezes de primatas não humanos após administração sistémica.

Os AAV são vírus estáveis que podem persistir no ambiente durante períodos de tempo prolongados, sendo resistentes a uma ampla gama de pH (pH 3-9) e a temperaturas elevadas (55 °C durante 1 hora). O AAV não forma estruturas de sobrevida. No entanto, tal como com todos os vírus, a replicação do AAV não pode ocorrer fora de uma célula hospedeira.

A replicação do vírus só é possível em células hospedeiras que tenham sido co-infetadas com um vírus auxiliar (por exemplo, adenovírus, vírus do herpes simplex). Contudo, o OGM final, DTX401, é incompetente para replicação mesmo na presença de um vírus auxiliar devido à remoção dos genes *rep* e *cap* virais.

Assim, como o DTX401 não é replicativo, as partículas virais espalhadas não conseguem multiplicar-se e a sua disseminação é, assim, inerentemente limitada.

2.3. Informações sobre o ensaio

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

- Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE
Av. Professor Egas Moniz 1649-035 Lisboa

O DTX401 será enviado para os centros do estudo de acordo com as recomendações padrão para o transporte de materiais com risco biológico. O DTX401 vai ser armazenado, preparado e administrado por profissionais qualificados, em ambiente hospitalar e administrado apenas a doentes que cumpram os critérios de inclusão no estudo clínico DTX401-CL301. O pessoal seguirá as políticas de resíduos e eliminação de acordo com os requisitos locais do local para eliminar os consumíveis utilizados na preparação e administração do OGM. Os frascos usados e não usados de DTX401 serão retidos no centro do estudo até que a contabilização do medicamento do estudo tenha sido realizada pelo monitor. Se a destruição no centro não for permitida, os frascos não utilizados serão devolvidos à unidade de fabrico que libertou o produto de acordo com os requisitos padrão para o ME e conforme especificado no Manual de Farmácia.

A duração planeada do estudo para cada participante é de, aproximadamente, 104 semanas, incluindo um Período de Seleção de até 8 semanas, um Período Primário de Análise de Eficácia de 48 semanas e um Período de Seguimento de 48 semanas.

A data planeada para a libertação deliberada é de 1 de junho de 2021 a 31 de julho de 2022.

2.4. Medidas propostas para gestão de eventuais riscos

2.4.1. Disseminação no ambiente

O DTX401 é um agente do Grupo de Risco 1 e será preparado de forma assética, para administração numa câmara de segurança biológica (CSB) ou noutro dispositivo de Controlo de Engenharia Primário (PEC) adequado (ou seja, exaustor de fluxo horizontal ou isolador de composição) por profissionais médicos. O OGM será administrado aos participantes do estudo sob condições controladas, em ambiente hospitalar.

Para reduzir o risco de exposição inadvertida durante o manuseamento do DTX401, a equipa do centro e todos os elementos presentes durante a preparação e administração devem usar equipamento de proteção individual (EPI) padrão, em conformidade com os requisitos locais.

As pessoas envolvidas no ensaio clínico seguem as recomendações de segurança e orientações sobre a gestão de incidentes relacionados com o DTX401 que são fornecidas nas instruções de segurança para investigadores e equipas incluídas nesta submissão.

Todos os doentes serão cuidadosamente monitorizados para deteção de quaisquer reações adversas durante este estudo.

Na eventualidade do conteúdo dos frascos DTX401 ou de o medicamento diluído para perfusão ser acidentalmente libertado e entrar em contacto com materiais de envio, farmácia/superfícies hospitalares, o derramamento deve ser descontaminado e removido de acordo com a prática institucional.

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:

- Quaisquer superfícies contaminadas com DTX401 serão desinfetadas de acordo com as leis locais e procedimentos institucionais relacionados com a gestão de substâncias biológicas e utilizando um desinfetante eficaz contra o AAV (ex: hipoclorito de sódio a 1%, glutaraldeído a 2% ou dodecil sulfato de sódio a 0,25%);
- A eliminação ou inativação das sobras de produto finalizado, no final do ensaio clínico, compreende a devolução e destruição de frascos usados e não usados de DTX401, devendo ser retidos no centro do estudo até que a contabilização do medicamento do estudo tenha sido realizada pelo monitor. Se a destruição no centro não for permitida, os frascos não utilizados serão devolvidos à unidade de fabrico que libertou o produto de acordo com os requisitos padrão para o ME e conforme especificado no Manual de Farmácia;
- Os consumíveis (incluindo mas não limitados a luvas, máscaras, seringas, agulhas e tubos) e todos os materiais descartáveis que entrem em contacto com o medicamento experimental

devem ser eliminados de acordo com as políticas e práticas institucionais individuais (ex.: os materiais são eliminados em sacos de risco biológico e descontaminados por autoclave ou incineração, ou ambos). Os materiais não descartáveis serão descontaminados em conformidade com os requisitos institucionais locais (ex.: por tratamento com um desinfetante apropriado e/ou autoclave).

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;
- Os métodos para monitorizar os efeitos do DTX401 incluem avaliações de segurança e eficácia;
- A presença de DTX401 em fluidos corporais após a administração de DTX401 será determinada por qPCR;
- O pessoal que manuseia o medicamento experimental tem de seguir as instruções de manuseamento que são fornecidas designadamente quanto à segurança, utilização, armazenamento e destruição do OGM e as medidas de proteção estipuladas;
- De acordo com o protocolo clínico, os indivíduos serão monitorizados de perto para avaliação da segurança e da doença durante o período do estudo;
- O acompanhamento pós-tratamento inicia-se quando o medicamento OGM for administrado e dura até ao fim do estudo. Na fase de acompanhamento pós-tratamento, os indivíduos continuarão a ser monitorizados quanto à eficácia do medicamento;
- Após a conclusão deste estudo (Semana 96 ou Retirada antecipada), espera-se que todos os participantes que recebam DTX401 sejam incluídos num estudo de seguimento a longo prazo para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do DTX401 através do Programa de Monitorização do Doente (PMD) durante pelo menos 10 anos após a administração do DTX401.

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 DTX401, e de acordo com a informação disponível, verifica-se que foram submetidos vários pedidos de autorização para libertação deliberada em diversos Estados-Membros (EM) – quadro I.

Quadro I- Notificações submetidas para ensaios clínicos com OGM DTX401

Estado-Membro	Notificação	Data da submissão da notificação	Autorização
Espanha	B/ES/21/23	11/08/2021	Em avaliação
Holanda	B/NL/18/003	15/05/2018	Sem informação quanto à decisão final de autorização
Espanha	B/ES/18/02	26/04/2018	Autorizado em 10/09/2018

Fonte: https://webgate.ec.europa.eu/fip/GMO_Registers/GMO_Part_B_Others.php

4. Tramitação Processual

Após a receção da notificação, em 2021.07.23, 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/21/02), tendo sido solicitado parecer técnico à DGS.

A APA procedeu ainda ao envio do resumo da notificação recebida (SNIF) à Comissão Europeia, de acordo com artigo 14º do diploma supra referido, tendo em vista a disponibilização em https://webgate.ec.europa.eu/fip/GMO_Registers/GMO_Part_B_Others.php 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 13 de setembro a 25 de outubro de 2021), por via da respetiva publicitação no Portal Participa em <http://participa.pt>.

Nesta sequência, não foi recebida nenhuma exposição do público relativamente à realização do ensaio clínico com OGM (vide relatório da Consulta Pública no anexo I deste relatório).

Em 2021.11.25, 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/21/02, 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 de AAV do tipo selvagem em humanos). O OGM é um vetor AAV recombinante não infeccioso que não tem todos os genes virais AAV e não consegue replicar-se sem funções auxiliares específicas do AAV e atividades do vírus auxiliares.
- 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. O risco de disseminação é muito baixo, uma vez que o OGM não é patogénico nem replicativo;
 - procedimento de gestão dos resíduos que prevê a eliminação de todos os resíduos associados à libertação do OGM, havendo descontaminação por autoclave e/ou incineração;
 - 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 de acordo com as práticas padrão para a farmacovigilância, 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, considerando as condições de utilização no ensaio clínico proposto, considera que não existe risco potencial de exposição para além dos hospedeiros humanos que irão receber o DTX401 no ensaio clínico, e como tal, informa que não tem objeções no que respeita à sua libertação no ambiente.

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.

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