



Ensaio com organismo geneticamente modificado
Notificação B/PT/22/01
(Decreto-Lei nº 72/2003, de 10 de abril)

RELATÓRIO FINAL

Junho de 2022

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 confinado 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 **CTI - Clinical Trial and Consulting Services Portugal, Unipessoal 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:

- 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: PBFT02, é um serotipo de vírus adeno-associado recombinante não replicante, AAV1, que contém o gene precursor da granulina humana (GRN) que codifica a proteína GRN.

Tendo o ensaio o título: *Estudo de fase 1b aberto, multicêntrico, de escalonamento de dose, para avaliar a segurança, a tolerabilidade e os efeitos farmacodinâmicos de uma dose única de PBFT02 administrado na cisterna magna (ICM) de participantes adultos com demência frontotemporal (DFT) e mutações no gene da progranulina (GRN).*

2.1. Objetivo

Os objetivos desta libertação são: *“Avaliar a segurança, a tolerabilidade e os efeitos farmacodinâmicos de uma dose única de PBFT02. Avaliar o efeito farmacodinâmico do tratamento com PBFT02 nos níveis de PGRN no LCR e plasmáticos e após a administração de uma única dose na ICM. Avaliar o efeito do tratamento com PBFT02 na progressão da FTLD, tal como avaliado com biomarcadores de neuroimagem, líquidos e oculares de neurodegeneração. Avaliar o efeito do tratamento com PBFT02 na progressão clínica da FTD (função cognitiva, comportamento, linguagem, sinais e sintomas motores, e atividades funcionais de qualidade de vida). Avaliar a durabilidade da*

expressão do transgene (PGRN no plasma e LCR) após a administração de uma única dose na ICM. Avaliar o impacto do PBFT02 na sobrevida.”

2.2. OGM utilizado

O medicamento experimental OGM é o seguinte: PBFT02 é um vetor de vírus adeno-associado (AAV) recombinante não replicante. PBFT02 é um serotipo do vetor AAV1 que é composto por uma cápside viral contendo o gene precursor da granulina humana (GRN) que codifica a PGRN.

O PBFT02 não consegue replicar-se pois carece de todos os genes virais AAV do tipo selvagem e, portanto, não se pode replicar sem funções *helper* específicas do AAV e sequências de vírus *helper*.

De acordo com o notificador, o rAAV foi concebido para anular todos os genes virais, com exceção das regiões terminais invertidas (ITR) e da incorporação de uma cassete de expressão genética através da tecnologia do ADN recombinante. Devido à falta de genoma viral, o PBFT02 não tem capacidade de replicação e é, portanto, geneticamente estável por defeito, uma vez que não apresenta qualquer mecanismo interno de variação/alteração no genoma.

O PBFT02 é incapaz de se replicar independentemente, mesmo na presença de um vírus *helper*, uma vez que lhe faltam os genes *rep* e *cap* necessários para o resgate/empacotamento. Ou seja, o rAAV não se irá replicar e produzir partículas virais.

De acordo com o notificador, não são conhecidos efeitos patogénicos do AAV do tipo selvagem, nem do vetor experimental PBFT02 em seres humanos ou no ambiente.

Assim, não se prevê que a introdução da cassete de expressão, que codifica o GRN, resulte no desenvolvimento de patogenicidade. Pelo que não se tem conhecimento nem se prevê que o AAV do tipo selvagem ou o PBFT02 seja patogénico. Espera-se que a remoção de genes virais na criação do vetor reduza ainda mais qualquer risco de patogénese.

A transferência de material genético está portanto limitada ao intercâmbio genético teórico de ADN por recombinação homóloga com AAV tipo selvagem, que só poderia ocorrer se as células humanas fossem simultaneamente infetadas com AAV tipo selvagem e o PBFT02 na presença de um vírus *helper*. No caso do PBFT02, tal recombinação altamente improvável, só poderia resultar na troca da cassete de expressão de PGRN com os genes *rep* e *cap* do AAV tipo selvagem.

Se a replicação tivesse ocorrido, apenas resultaria na produção de mais AAV tipo selvagem e mais partículas do vetor PBFT02 (que ainda careceriam de genes *rep* e *cap* e, conseqüentemente, não poderiam ser auto-sustentáveis).

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, prevê-se que o PBFT02 seja geneticamente estável. A estabilidade genética do PBFT02 foi confirmada.

2.2.2. Patogenicidade

O OGM não é significativamente patogénico ou nocivo de qualquer forma. As modificações que levaram à criação do OGM não resultaram no desenvolvimento de patogenicidade.

Não são conhecidos efeitos patogénicos de AAV do tipo selvagem em humanos. Não se prevê que a introdução da cassete de expressão, que codifica o PGRN, resulte no desenvolvimento de patogenicidade. Assim, não se tem conhecimento nem se prevê que o AAV do tipo selvagem ou o PBFT02 seja patogénico.

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. Conseqüentemente, 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 PBFT02 é um vetor AAV recombinante e não tem capacidade de replicação, uma vez que o transgene não contém o gene *rep* e *cap*. As modificações genéticas do PBFT02 não afetam o seu hospedeiro natural e o tropismo de tecidos. Não se prevê qualquer transferência de material genético entre o OGM e outros organismos.

A replicação do PBFT02 só poderia ocorrer no caso extremamente improvável de uma célula hospedeira ser infetada por três vírus separados: AAV recombinante, AAV do tipo selvagem e um vírus *helper* como o adenovírus humano ou o vírus do herpes *simplex*. Este cenário resultaria apenas na produção de mais AAV de tipo selvagem e de mais partículas do vetor PBFT02 (que ainda careceriam de genes *rep* e *cap* e, conseqüentemente, não poderiam ser auto-sustentáveis)

Assim os riscos associados à transferência de genes do AAV do tipo selvagem para o PBFT02 são assim considerados negligenciáveis.

2.2.4. Capacidade de sobrevivência, estabelecimento e disseminação

De acordo com o notificador, foi demonstrado através de estudos clínicos anteriores, que a carga viral do PBFT02 na urina e fezes é baixa. Um estudo de extrusão vetorial do PBFT02 realizado em primatas não humanos que mostrou que o ADN do vetor PBFT02 era detetável na urina e nas fezes após 5 dias e era indetetável tanto na urina como nas fezes após 28 dias e 60 dias, respetivamente.

O PBFT02 não forma estruturas de sobrevivência, contudo, como acontece com todos os vírus, a replicação do AAV não pode ocorrer fora de uma célula hospedeira. Os AAV são capazes de entrar nas células de muitas espécies animais. Os AAV são vírus de ADN sem envelope que são relativamente estáveis e resistentes à desidratação. Poderiam potencialmente sobreviver durante períodos prolongados no ambiente e permanecer infecciosos, o que se pensa ser na ordem de várias semanas. O AAV, sendo um vírus sem envelope, pode tolerar uma vasta gama de pH (3-9) e temperaturas elevadas (55 °C durante 1 hora). O AAV não forma estruturas de sobrevivência. No entanto, tal como com todos os vírus, a replicação do AAV não pode ocorrer fora de uma célula hospedeira.

No entanto, não possuem essa capacidade por natureza e não poderão reproduzir-se na ausência de vírus *helper* ou outras funções *helper*.

A replicação do PBFT02 só poderia ocorrer na eventualidade extremamente improvável de uma célula hospedeira transduzida ser coinfetada por AAV do tipo selvagem e um vírus auxiliar, como o adenovírus humano ou vírus do herpes *simplex*.

Contudo, o OGM final, PBFT02, é incompetente para a replicação mesmo na presença de um vírus auxiliar devido à remoção dos genes de *rep* e *cap* virais.

Como o PBFT02 não é replicativo, as partículas virais excretadas não conseguem multiplicar-se e, assim, a disseminação do OGM é inerentemente limitada.

Além dos potenciais hospedeiros humanos, não se prevê que a exposição ao PBFT02 afete quaisquer organismos não-alvo, direta ou indiretamente. O risco para os humanos e para o ambiente associado à excreção viral do PBFT02 é, portanto, insignificante.

2.3. Informações sobre o ensaio

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

- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra

O PBFT02 será enviado para o centro do estudo de acordo com as recomendações padrão para o transporte de materiais com risco biológico. O PBFT02 vai ser armazenado, preparado e administrado por profissionais médicos qualificados, em ambiente hospitalar e administrado apenas a doentes que cumpram os critérios de inclusão no estudo clínico PBFT02.

O PBFT02 será enviado para o centro de estudo clínico, utilizando um contentor de transporte qualificado, gelo seco e um dispositivo de monitorização da temperatura para confirmar e garantir que a temperatura de envio permanece ≤ -60 °C.

O PBFT02 é armazenado em frascos para injetáveis de vidro.

Os profissionais hospitalares seguirão as políticas de resíduos e eliminação de acordo com os requisitos locais do centro hospitalar de forma a eliminar os consumíveis utilizados na preparação e administração do OGM.

Os frascos para injetáveis usados e não usados do PBFT02 serão mantidos no centro de investigação até que a pessoa designada para o estudo tenha contabilizado os medicamentos. Todos os frascos para injetáveis não utilizados serão mantidos nas condições de conservação necessárias (≤ -60 °C). Os

frascos para injetáveis não utilizados/parcialmente utilizados só podem ser eliminados no centro, seguindo os requisitos locais, apenas após a conclusão da contabilização.

O pessoal do centro de estudo seguirá diretrizes locais e procedimentos institucionais para o manuseamento e a eliminação de organismos geneticamente modificados.

Os participantes no ensaio clínico serão monitorizados durante 5 anos após a administração do medicamento experimental OGM, de acordo com o protocolo do ensaio clínico. Os eventuais acontecimentos adversos serão registados e avaliados por investigadores de ensaios clínicos e serão notificados às autoridades competentes quando forem relevantes.

A data planeada para a libertação deliberada no ambiente é de 31 de dezembro 2021 a 31 de dezembro 2028.

2.4. Medidas propostas para gestão de eventuais riscos

2.4.1. Disseminação no ambiente

O PBFT02 será fornecido à farmácia do centro Hospitalar em frascos para injetáveis (recipiente primário), cada frasco para injetáveis embalado numa embalagem individual do doente com selos invioláveis. Cada dose do doente será preparada na farmácia do centro por pessoal com formação. Após a preparação da dose final, a seringa selada será devidamente rotulada (indicando material OGM) e transportada para o bloco operatório numa caixa de transporte apropriada à temperatura ambiente, seguindo os procedimentos de transporte institucional. A administração de OGM ocorrerá no bloco operatório durante um procedimento cirúrgico que envolve procedimentos de esterilidade e médicos padrão. A libertação de OGM será limitada à administração no participante. Todos os materiais contaminados utilizados durante a preparação e administração da dose serão eliminados corretamente, seguindo as orientações locais e os procedimentos institucionais.

Todo o pessoal médico será previamente informado sobre a presença de um OGM em todas as amostras biológicas e instruído sobre o seu manuseamento adequado. O pessoal médico seguirá os procedimentos do equipamento de proteção individual (EPI) institucionais, incluindo o uso de máscaras e luvas.

O centro de investigação utilizará equipamento e materiais descartáveis para o processo de administração do medicamento em estudo. Em caso de derrame, será seguido o procedimento operacional estabelecido do centro de investigação, para a limpeza e desinfeção das superfícies de contacto.

Todos os resíduos serão eliminados de acordo com os regulamentos locais e procedimentos específicos do centro. De referir que todos os resíduos são recolhidos por empresa certificada.

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:

- Todos os materiais descartáveis que entrem em contacto com o PBFT02 e fluidos biológicos dos participantes serão eliminados de acordo com práticas e políticas institucionais individuais para a eliminação e descontaminação de resíduos com perigo biológico. Em geral, os materiais descartáveis serão eliminados em recipientes para objetos perfurocortantes ou sacos de perigo biológico e descontaminados por autoclavagem ou incineração ou ambos. Os materiais não descartáveis serão descontaminados de acordo com práticas e procedimentos institucionais, por exemplo, através de tratamento com um desinfetante e/ou autoclavagem adequados;
- Os frascos para injetáveis, usados e não usados, do PBFT02 serão mantidos no centro de investigação até que a pessoa designada para o estudo tenha contabilizado os medicamentos. Todos os frascos para injetáveis não utilizados serão mantidos nas condições de conservação necessárias (≤ -60 °C). Os frascos para injetáveis não utilizados/parcialmente utilizados só podem ser eliminados no centro, seguindo os requisitos locais, apenas após a conclusão da contabilização. Serão fornecidas instruções para expedição ou destruição dos frascos para injetáveis não utilizados;
- Todos os materiais descartáveis (incluindo mas não limitado a luvas, máscaras, seringas, agulhas e tubos) que entrem em contacto com o PBFT02 durante os procedimentos de preparação e

administração da dose ou a colheita de amostras biológicas serão eliminados de acordo com as práticas e políticas institucionais individuais. Por exemplo, os materiais são eliminados em recipientes para objetos perfurocortantes ou sacos de perigo biológico e descontaminados por autoclavagem ou incineração, ou ambos. Os resíduos líquidos serão descontaminados e eliminados de acordo com a prática institucional;

- Todos os resíduos são recolhidos por empresa certificada.

Relativamente à monitorização o notificador propõe o seguinte:

- A monitorização dos efeitos diretos e indiretos do PBFT02 nos participantes será obtida através do acompanhamento dos doentes, a intervalos regulares, sendo realizadas avaliações clínicas definidas no protocolo do ensaio clínico. Os investigadores do estudo monitorizarão os participantes durante todo o tratamento e comunicarão os efeitos adversos de acordo com os requisitos estipulados no protocolo;
- A extrusão do vetor para cada participante será monitorizada em vários pontos temporais após a administração;
- 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 tem a duração de 5 anos. Na fase de acompanhamento pós-tratamento, os indivíduos continuarão a ser monitorizados quanto à eficácia do medicamento. Os eventuais acontecimentos adversos serão registados e avaliados por investigadores de ensaios clínicos e serão notificados às autoridades competentes quando forem relevantes.

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 PBFT02, e de acordo com a informação disponível, verifica-se que não foi submetido nenhum pedido de autorização para libertação deliberada num Estado-Membro (EM), de acordo com https://webgate.ec.europa.eu/fip/GMO_Registers/GMO_Part_B_Others.php

4. Tramitação Processual

Após a receção da notificação, em 2022.01.05, 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/22/01), 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 18 de fevereiro a 31 de março de 2022), 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).

Da análise da notificação, verificou-se ser necessário o envio de informações complementares. Nesse sentido, solicitou-se, em 2022.05.05, o envio de informações adicionais relativamente ao que respeita à descrição do sistema de produção, demonstração da ausência de formação de vírus com capacidade de replicação, descrição do inserto, biodistribuição e extrusão e medidas para impedir a disseminação no ambiente.

O notificador procedeu ao envio das informações complementares solicitadas em 2022.05.25.

Em 2022.05.05, 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/22/01, designadamente as informações sobre o OGM utilizado – PBFT02, 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. Todo o pessoal médico será previamente informado sobre a presença de um OGM em todas as amostras biológicas e instruído sobre o seu manuseamento adequado. O pessoal do centro de estudo seguirá diretrizes locais e procedimentos institucionais para o manuseamento e a eliminação de 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 nem replicativo;
 - procedimento de gestão dos resíduos que prevê a eliminação de todos os resíduos associados à libertação do OGM, nomeadamente 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 e pós-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, considerando as condições de utilização no ensaio clínico proposto, medidas de contenção previstas e o grau de estabilidade genética do OGM PBFT02, esta considera que não prevê que haja risco para a saúde humana associado à realização do ensaio clínico com o medicamento OGM PBFT02.

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