



Ensaio com organismo geneticamente modificado
Notificação B/PT/23/01
(Decreto-Lei nº 72/2003, de 10 de abril)

RELATÓRIO FINAL

Agosto de 2023

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 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 **Janssen Cilag Farmacêutica, 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 notificação para medicamento experimental para uso humano que contém ou é composto por vetores AAV (*adeno-associated viral vector*) – Ensaios clínicos com OGM;
- 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).

A notificação apresentada corresponde a um ensaio clínico com o OGM: células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um recetor de antigénio quimérico (CAR) sintético.

Tendo o ensaio o título: *Ensaio clínico de Fase 2b, aleatorizado, de dupla ocultação, multicêntrico, de intervalo de dose e controlado por tratamento simulado para avaliar JNJ-81201887 (AAVCAGsCD59) intravítreo em comparação com o procedimento simulado para o tratamento de atrofia geográfica (AG) secundária à degenerescência macular da idade (DMI).*

2.1. Objetivo

O objetivo desta libertação é “*Avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia da terapia génica de AAVCAGsCD59*”.

2.2. OGM utilizado

O medicamento experimental OGM é o seguinte: AAVCAGsCD59 está atualmente a ser desenvolvido como um produto terapêutico genético para proteger as células hospedeiras, inibindo a formação do

complexo de ataque à membrana (MAC), a etapa final da lise celular mediada pelo complemento, no tratamento de pacientes adultos com atrofia geográfica (AG) secundária à degenerescência macular relacionada com a idade (DMI).

De acordo com o notificador, o AAVCAGsCD59 é um produto terapêutico genético derivado de um vetor viral adenoassociado (AAV), recombinante, incompetente para replicação, com um cápside de serotipo 2 (AAV2). O AAVCAGsCD59 é incapaz de se replicar de forma independente, mesmo na presença de um vírus auxiliar, como um adenovírus, devido à inexistência dos genes *rep* e *cap* necessários para a replicação e empacotamento, respetivamente.

2.2.1. Estabilidade genética do OGM

O AAVCAGsCD59 seja altamente estável a nível genético. O AAVCAGsCD59 é gerado pela transfeção transitória de células HEK293 utilizando plasmídeos sequenciados totalmente caracterizados. A produção do vetor no processo de fabrico e a síntese da segunda cadeia do genoma do vetor dependem da polimerase do ADN hospedeiro, caracterizada por uma polimerização de ADN de alta fidelidade e atividade exonuclease de revisão adicional, levando a uma taxa de erro de replicação do ADN muito baixa.

Uma vez administrado ao paciente, a formação de partícula viral competente para replicação que transporta a cassete terapêutica é considerada altamente improvável principalmente porque 1) exigiria uma co-infeção simultânea com um vírus auxiliar e um AAV de tipo selvagem para obter uma partícula viral competente para replicação dentro da mesma célula, e 2) a eficiência do empacotamento será profundamente afetada durante o empacotamento de ADN acima de 5 kb.

2.2.2. Patogenicidade

O OGM não é patogénico, nem o AAV de tipo selvagem, quer para os seres humanos ou outros organismos no ambiente.

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. 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

De acordo como o notificador é altamente improvável a probabilidade de troca de material genético *in vivo*.

2.2.4. Capacidade de sobrevivência, estabelecimento e disseminação

O AAV pode persistir nas células hospedeiras como concatâmeros episomais ou integrados no ADN da célula hospedeira (os genes *rep* são necessários para a integração no genoma das células hospedeiras específicas do local).

A capacidade de sobrevivência do AAV recombinante não deverá ser diferente do vírus de tipo selvagem.

As partículas de AAV são resistentes a um intervalo alargado de pH (pH 3-9) e podem resistir ao aquecimento a 56 °C durante 1 hora. O AAV não forma estruturas de sobrevivência mas pode permanecer infeccioso durante pelo menos um mês à temperatura ambiente, após uma simples dessecação ou liofilização. O AAV é prontamente inativado por desinfetantes como o hipoclorito de sódio a 0,5%, peroximonossulfato de potássio a 0,45%, ácido peracético a 0,5%, ou lixívia a 10%. O AAV é igualmente inativado por autoclave durante 30 minutos a 121 °C. É resistente a desinfetantes à base de álcool.

2.3. Informações sobre o ensaio

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

- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. – Coimbra
Praceta de Mota Pinto, 3000-075 Coimbra

- Espaço Médico de Coimbra – Coimbra
Rua Câmara Pestana, nº 37, 3030-163 Coimbra

- Centro Hospitalar Universitário São João - Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro 4200-319 Porto

O OGM será preparado e administrado por profissionais médicos treinados (existindo um manual de preparação do medicamento experimental) a pacientes que tenham cumprido os critérios de entrada no estudo e que tenham sido incluídos no estudo. O transporte interno (ou seja, no centro clínico) é realizado em conformidade com as diretrizes locais. Todos os resíduos clínicos do procedimento serão eliminados de acordo com a política local.

O produto investigacional ficará armazenado nos Serviços Farmacêuticos, com acesso restrito, cabendo à equipa da farmácia receber o produto investigacional e armazená-lo.

O produto investigacional será dispensado dos Serviços Farmacêuticos por um farmacêutico delegado e preparado na sala de administração por médico qualificado, também com acesso restrito.

O pessoal médico seguirá as medidas normais de higiene hospitalar, será utilizado equipamento padrão de proteção individual hospitalar, tais como vestuário de proteção e luvas.

As sobras do produto acabado serão tratadas de acordo com as leis e/ou políticas locais. O produto que sobrar do procedimento será tratado de acordo com as medidas de biossegurança e com as leis e políticas locais. Os resíduos que contenham o vetor AAV geneticamente modificado ou que tenham estado em contacto com o vetor AAV geneticamente modificado durante a sua preparação e administração serão eliminados como resíduos hospitalares ou OGM específicos.

O excedente de medicamento experimental não utilizado será devolvido ao Promotor no final do ensaio clínico.

O ensaio clínico tem a duração de 2 anos.

A data planeada para a libertação deliberada é de 1 de agosto de 2023 a 31 de julho de 2025.

O notificador prevê que 300 doentes sejam incluídos no ensaio clínico em Portugal.

2.4. Medidas propostas para gestão de eventuais riscos

2.4.1. Disseminação no ambiente

De acordo com a avaliação de riscos ambientais, o OGM não chegará ao ambiente em geral. Além disso, não se prevê a libertação no ambiente uma vez que o OGM será administrado num ambiente hospitalar controlado. Com base na via de administração intraocular, não se prevê qualquer libertação ou prevê-se uma libertação mínima sob a forma de excreção (por exemplo, em lágrimas) em quantidades incapazes de causar uma infeção significativa.

O OGM será administrado num ambiente clínico e é deficiente em termos de replicação, pelo que é altamente improvável que o OGM entre em contacto com outros organismos ou com o ambiente. Como o vetor AAV não se pode replicar, o traço genético inserido não pode ser transferido para o ambiente em geral.

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 centros/locais de administração dos OGM serão limpos de acordo com métodos de limpeza padrão relativos ao manuseamento de materiais biologicamente perigosos;

- Qualquer superfície contaminada com o OGM será descontaminada de acordo com as políticas e procedimentos específicos aplicáveis do centro, utilizando um desinfetante com eficácia validada contra AAV;
- Os resíduos que contenham o vetor AAV geneticamente modificado ou que tenham estado em contacto com o vetor AAV geneticamente modificado durante a sua preparação e administração serão eliminados como resíduos hospitalares ou OGM específicos;
- A eliminação ou inativação do remanescente do OGM é realizada de forma consistente com a política local e a prática padrão da instituição para materiais com potencial risco biológico;
- Todos os resíduos gerados (material em contacto com o OGM durante a preparação e administração do OGM) serão eliminados de acordo com a política local. Os procedimentos operacionais padrão para a eliminação na instituição médica serão consistentes com as orientações dadas no Manual de Biossegurança Laboratorial da OMS. Nos centros/locais de administração dos OGM vai ocorrer um armazenamento temporário em contentores de material cortante ou sacos claramente assinalados (por exemplo, risco biológico, resíduos médicos) antes da autoclavagem e/ou incineração, dentro ou fora do centro, de acordo com as diretrizes institucionais locais para o manuseamento de materiais com potencial risco biológico.

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, conforme definido no protocolo de tratamento;
- A monitorização dos doentes incluirá a recolha de amostras de lágrimas, humor aquoso e amostras de saliva serão coletadas em sala específica com acesso restrito, onde serão coletadas e geridas pelo centro, conforme os seus procedimentos internos, e analisadas num laboratório central. Adicionalmente, amostras de sangue total e soro serão coletadas em sala separada, também com acesso restrito, e enviadas para análise no laboratório central. O transporte das amostras será sempre realizado em recipientes fechados para evitar o risco de disseminação em caso de derramamento accidental. Serão utilizadas transportadoras qualificadas para transportar amostras de doentes dos centros até o laboratório central, onde será realizada a análise final;
- O pessoal que manuseia o medicamento experimental tem de seguir as instruções de manuseamento e as medidas de proteção estipuladas nas instruções escritas do ensaio clínico, além de seguir as normas hospitalares (por exemplo, necessidade de usar vestuário específico, luvas ou máscara cirúrgica, seguir os procedimentos padrão de desinfeção);
- A excreção viral de pacientes que recebem o OGM no âmbito do ensaio clínico será avaliada até 6 meses após a administração. Serão colhidas amostras de acordo com o protocolo do estudo clínico.

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 JNJ-81201887 (AAVCAGsCD59), e de acordo com a informação disponível, verifica-se a empresa Janssen Cilag S.A. submeteu pedidos de autorização para libertação deliberada em diversos Estados-Membros (EM) – quadro I.

Quadro I- Notificações submetidas para ensaios clínicos com OGM *JNJ-81201887*

Estado-Membro	Notificação	Data da submissão da notificação	Autorização
Espanha	B/ES/23/02 GMOB-2023-13290	08/02/2022	Sem informação quanto à decisão final de autorização
Alemanha	B/DE/23/PEI/PB00260 GMOB-2023-14059	14/03/2023	Autorizado em 03/05/2023
Hungria	B/HU/23/01 GMOB-2023-14060	03/03/2023	Autorizado em 15/06/2023
Bélgica	B/BE/23/BVW2 GMOB-2023-14058	20/03/2023	Sem informação quanto à decisão final de autorização

Fonte: https://webgate.ec.europa.eu/fip/GMO_Registers/GMO_Part_B_Others.php e *E-Submission Food Chain Platform*

4. Tramitação Processual

Após a receção da notificação, em 2023.02.27, 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/23/01), 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 2023.04.06, na plataforma definida para o efeito, tendo sido atribuído por esta plataforma o "*Application number*" - GMOB-2023-14061.

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 1 de junho a 13 de julho de 2023), por via da respetiva publicitação no Portal Participa em <http://participa.pt> e no *site* da APA.

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 2023.08.03, 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/23/01, 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, não é patogénico, quer para os seres humanos ou outros organismos no ambiente. Não infeta plantas e animais, e não contribui para ecossistemas ou processos ambientais. O OGM, enquanto vírus AAV apresenta capacidade de sobrevivência semelhante ao vírus selvagem;
- 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 preparação do medicamento experimental, e instruções de manuseamento e as medidas de proteção estipuladas nas instruções escritas do ensaio clínico;
 - 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, o OGM é administrado a seres humanos inscritos num ensaio clínico em meio hospitalar controlado e não se destina a ser libertado. Com base na via de administração intraocular, não se prevê qualquer libertação ou prevê-se uma libertação mínima sob a forma de excreção (por exemplo, em lágrimas) em quantidades incapazes de causar uma infeção significativa;
 - 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 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, considerando as condições de utilização no ensaio clínico proposto, designadamente administração num ambiente clínico, por profissionais qualificados, de um produto terapêutico genético (AAVCAGsCD59) derivado de um vetor viral adenoassociado (AAV), para tratar pacientes com degenerescência macular da idade (DMI), considera que não se prevê haver risco para a saúde humana associado à realização deste ensaio clínico de fase 2b.

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