

## FAQs

### Ensaio Clínicos com medicamentos contendo Organismos Geneticamente Modificados (OGM)

#### Introdução

O presente documento de perguntas e respostas frequentes tem por objetivo clarificar os **requisitos específicos** da autorização de ensaios clínicos com medicamentos experimentais que contenham organismos geneticamente modificados (ME-OGM), em Portugal.

Os requisitos gerais de submissão/autorização de pedidos de ensaios clínicos estão disponíveis nas páginas eletrónicas do INFARMED, I.P e da CEIC. Detalhes sobre a submissão ao Infarmed e à CEIC, bem como da legislação nacional e europeia, podem ser consultados nas respetivas páginas eletrónicas em:

Infarmed - [Ensaio Clínicos](#) - [Submissão ao Infarmed](#)

[CEIC](#)

Este documento não é aplicável aos requisitos de pedidos de autorização de introdução no mercado (AIM) de medicamentos contendo OGM.

#### Perguntas:

1. Quais as entidades envolvidas na avaliação e autorização de ensaios clínicos com ME-OGM?
2. Quais os requisitos legais e as orientações específicas relacionadas com OGM no âmbito dos ensaios clínicos?
3. Que documentos são requeridos para submissão de um ensaio clínico em Portugal com ME-OGM?
4. Que documentos são requeridos para submissão de um ensaio clínico com terapia genética em Portugal?
5. Qual o valor das taxas a aplicar pela apreciação dos pedidos de ensaios clínicos com ME-OGM?
6. É necessário submeter vários pedidos de ensaios clínicos para múltiplos ensaios clínicos com o mesmo ME-OGM?
7. Quanto tempo pode decorrer até à obtenção da autorização de ensaios clínicos com ME-OGM e quais as etapas do processo de avaliação?
8. Quem gere os procedimentos e prazos do processo de autorização no caso de consulta pública?
9. Qual a validade de uma autorização pela APA no âmbito de ensaios clínicos com ME-OGM?
10. Se um determinado medicamento OGM estiver autorizado para comercialização na UE é necessário submeter pedido para a realização de ensaios clínico com o referido medicamento OGM?
11. No caso de o notificador pretender produzir o ME-OGM para utilização em ensaios clínicos?

### **1. Quais as entidades envolvidas na avaliação e autorização de ensaios clínicos com ME-OGM?**

As entidades envolvidas na avaliação de um pedido de realização de ensaio clínico com ME-OGM em Portugal são:

- [INFARMED, I.P.](#) – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
- [CEIC](#) – Comissão de Ética para a Investigação Clínica
- [APA I.P.](#) – Agência Portuguesa do Ambiente

As avaliações do Infarmed, da APA e da CEIC são independentes e uma resposta positiva de todas as partes envolvidas é necessária para o início do ensaio clínico com ME-OGM.

### **2. Quais os requisitos legais e as orientações específicas relacionadas com OGM no âmbito dos ensaios clínicos?**

Os ensaios clínicos com medicamentos experimentais que contenham OGM estão sujeitos a autorização pela APA, na qualidade de autoridade competente nacional para implementação da Diretiva 2001/18/CE, relativa à libertação deliberada no ambiente de OGM e da Diretiva 2009/41/CE, relativa à utilização confinada de microrganismos/organismos geneticamente modificados, transpostas para o direito interno pelo Decreto-Lei nº 72/2003, de 10 de abril, e pelo Decreto-Lei nº 55/2015, de 4 de janeiro, respetivamente.

O enquadramento legal do ensaio clínico com OGM – libertação no ambiente de OGM ou utilização confinada de MGM/OGM – será definido caso-a-caso tendo em conta a especificidade do ensaio clínico com ME-OGM. Caberá ao notificador avaliar o enquadramento. Em caso de dúvida poderá consultar a APA.

A autorização de ensaio clínico com ME-OGM implicará sempre a avaliação de risco relativo à libertação deliberada no ambiente de OGM.

Assim, especificamente no que diz respeito a ensaios clínicos com medicamento experimental que contenha OGM, poderão aplicar-se os seguintes diplomas:

#### A) Libertação deliberada no ambiente de OGM

- [Decreto/Lei n.º 72/2003, de 10 de abril](#), regula a libertação deliberada no ambiente de OGM, transpondo para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2001/18/CE, do Parlamento Europeu e Conselho, de 12 de março
- [Diretiva 2001/18/CE, de 12 de março](#), relativo à libertação deliberada no ambiente de OGM

B) Utilização confinada de MGM/OGM

- [Decreto-Lei n.º 55/2015, de 17 de abril](#), estabelece as medidas para a utilização confinada de MGM/OGM, tendo em vista a proteção da saúde humana e do ambiente
- [Diretiva 2009/41/CE, de 6 de maio](#), relativa à utilização confinada de MGM

**3. Que documentos são requeridos para submissão de um ensaio clínico em Portugal com ME-OGM?**

Para obtenção de autorização de ensaios clínicos com ME-OGM, os procedimentos a tomar são os mesmos que para outros ensaios clínicos, conforme orientações disponibilizadas pelo Infarmed e pela CEIC (*vide Introdução*).

Adicionalmente, no âmbito destes ensaios clínicos deverá ser submetida a seguinte informação à APA e ao Infarmed:

- Notificação à APA nos seguintes moldes:

A) Libertação deliberada no ambiente de OGM

No caso de se tratar de uma libertação deliberada no ambiente de OGM a notificação deve conter os seguintes documentos:

- *Dossier* técnico que forneça as informações especificadas no anexo III-A, do Decreto-Lei n. 72/2003, relativo à libertação de OGM com exceção das plantas superiores;  
(ver formulário de notificação disponibilizado no website da APA: [www.apambiente.pt](http://www.apambiente.pt))
- Avaliação dos riscos ambientais em conformidade com o anexo II do Decreto-Lei n. 72/2003;
- Resumo do *dossier* a elaborar de acordo com a Decisão do Conselho nº 2002/813/CE, de 3 de outubro - parte 1 do anexo.

B) Utilização confinada de MGM/OGM

No caso de se tratar de uma utilização confinada de MGM/OGM os documentos a submeter são os seguintes:

- *Dossier* técnico que forneça as informações especificadas no anexo V, do Decreto-Lei n. 55/2015, relativo à utilização confinada de MGM/OGM  
(ver formulário de notificação disponibilizado no website da APA: [www.apambiente.pt](http://www.apambiente.pt))
- Avaliação dos riscos para a saúde humana e para o ambiente em conformidade com o anexo III do Decreto-Lei n. 55/2015.

Caso o notificador entenda requerer a salvaguarda da confidencialidade de informações contidas no processo de notificação, cuja divulgação considere, fundamentadamente, suscetível de prejudicar a sua posição em termos de concorrenciais, deverá apresentar uma notificação com a totalidade da informação e uma notificação expurgada da informação considerada confidencial, no sentido de assegurar a consulta pública.

- Ao Infarmed, não obstante os requisitos gerais de submissão de ensaios clínicos, no sentido da agilização de um pedido com ME-OGM, deverá adicionalmente ser integrado um documento de autorização emitido pela APA, ou prova de que esta autorização tenha sido solicitada a esta Agência, constituindo este um pré-requisito limitativo para a validação do processo no Infarmed.

#### **4. Que documentos são requeridos para submissão de um ensaio clínico com terapia genética em Portugal?**

Para obtenção de autorização de ensaios clínicos com terapia genética, e embora constituam uma libertação deliberada no ambiente de OGM e/ou uma utilização confinada de MGM, devem ser considerados como um caso partícula, designadamente quando se trata de:

- Ensaio clínico que compreende investigação clínica com células humanas geneticamente modificadas;
- Ensaio clínico com medicamento experimental para uso humano que contém ou é composto por vetores AAV (*adeno-associated viral vector*).

Assim, no âmbito destes ensaios clínicos com terapia genética deverá ser submetida a seguinte informação à APA e ao Infarmed:

- Notificação à APA nos seguintes moldes:

##### **A) Libertação deliberada no ambiente de OGM**

No caso de se tratar de uma libertação deliberada no ambiente de OGM a notificação deve conter os seguintes documentos:

- Formulário de notificação para medicamento experimental para uso humano que contém ou é composto por vetores AAV (*adeno-associated viral vector*)
- Formulário de notificação para investigação clínica com células humanas geneticamente modificadas  
(ver formulários de notificação disponibilizados no website da APA: [www.apambiente.pt](http://www.apambiente.pt))
- Resumo do *dossier* a elaborar de acordo com a Decisão do Conselho nº 2002/813/CE, de 3 de outubro - parte 1 do anexo.

##### **B) Utilização confinada de MGM/OGM**

No caso de se tratar de uma utilização confinada de MGM/OGM os documentos a submeter são os seguintes:

- Formulário de notificação para medicamento experimental para uso humano que contém ou é composto por vetores AAV (*adeno-associated viral vector*)
- Formulário de notificação para investigação clínica com células humanas geneticamente modificadas  
(ver formulário de notificação disponibilizado no website da APA: [www.apambiente.pt](http://www.apambiente.pt))

Caso o notificador entenda requerer a salvaguarda da confidencialidade de informações contidas no processo de notificação, cuja divulgação considere, fundamentadamente, suscetível de prejudicar a sua posição em termos de concorrenciais, deverá apresentar uma notificação com a totalidade da informação e uma notificação expurgada da informação considerada confidencial, no sentido de assegurar a consulta pública.

- Ao Infarmed, não obstante os requisitos gerais de submissão de ensaios clínicos, no sentido da agilização de um pedido com ME-OGM, deverá adicionalmente ser integrado um documento de autorização emitido pela APA, ou prova de que esta autorização tenha sido solicitada a esta Agência, constituindo este um pré-requisito limitativo para a validação do processo no Infarmed.

Para mais informação sobre ensaios clínicos com terapia genética pode consultar [https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies_en)

#### **5. Qual o valor das taxas a aplicar pela apreciação dos pedidos de ensaios clínicos com ME-OGM?**

Os ensaios clínicos com medicamentos experimentais que contenham OGM estão sujeitos à aplicação de uma taxa de apreciação dos pedidos, a saber:

- Libertação deliberada no ambiente de OGM

Taxa a cobrar de acordo com a Portaria nº 384/2006, de 19 de abril, que fixa as taxas a cobrar nos processos de notificação para libertação deliberada no ambiente de OGM e colocação no mercado de OGM.

- Utilização confinada de MGM;

Taxa a cobrar de acordo com Portaria n.º 295/2018, de 2 de novembro, que estabelece o valor das taxas a cobrar aos utilizadores pela apreciação dos processos de notificação no âmbito do procedimento para utilização confinada de MGM e de OGM, bem como o procedimento de liquidação e a afetação da respetiva receita.

O valor das taxas pode ser consultado em <https://apambiente.pt/apa/taxas-e-servicos>

#### **6. É necessário submeter vários pedidos de ensaios clínicos para múltiplos ensaios clínicos com o mesmo ME-OGM?**

A APA, em casos justificáveis, pode aceitar que ensaios clínicos com um ME-OGM em locais diferentes, mas para o mesmo efeito, possam ser objeto de uma única notificação.

## 7. Quanto tempo pode decorrer até à obtenção da autorização de ensaios clínicos com ME-OGM e quais as etapas do processo de avaliação?

O processo na APA deverá ser concluído dentro dos seguintes prazos estabelecidos na legislação aplicável, ou seja:

A) Libertação deliberada no Ambiente de OGM

No prazo de 90 + 30 dias (para consulta pública) (úteis), a contar da receção da notificação.

B) Utilização confinada de MGM/OGM

No prazo de 45 +  $\cong$ 30 dias (na eventualidade da APA realizar consulta pública) (úteis).

Sempre que exista lugar ao pedido de informações complementares é suspenso o prazo até receção dos elementos solicitados.

O processo no Infarmed deverá ser concluído dentro do prazo legal para este tipo de ensaios, ou seja, em 30 + 20 (se necessária prorrogação) + 50 dias (se necessária prorrogação para consulta de peritos) (úteis).

O prazo é suspenso caso exista lugar a pedido de informações complementares, até receção dos elementos solicitados.

O processo na CEIC deverá ser concluído dentro do prazo legal para este tipo de ensaios de acordo com o artigo 17.º da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, na sua redação atual, que segue prazo similar ao mencionado pelo Infarmed.

## 8. Quem gere os procedimentos e prazos do processo de autorização no caso de consulta pública?

A APA é responsável pelo processo de aprovação de libertação deliberada no ambiente de OGM e de autorização de utilização confinada de MGM/OGM, assumindo a gestão dos procedimentos inerentes, incluindo a consulta às entidades relevantes e a consulta pública (quando aplicável).

A) Libertação deliberada no Ambiente de OGM

De acordo com o Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de abril, a APA emite a decisão de autorização num prazo de 90 dias após submissão da notificação (*vide* FAQ 6), sendo este prazo acrescido de um prazo adicional de 30 dias para efeitos de consulta pública.

Para efeitos desta autorização, a APA consulta a Direcção-Geral da Saúde (DGS).

B) Utilização confinada de MGM/OGM

De acordo com o Decreto-Lei n.º 55/2015, de 17 de abril, a APA emite a decisão de autorização da utilização confinada de MGM/OGM num prazo de 45 dias após submissão da notificação (*vide* FAQ 6), sendo este prazo acrescido de aproximadamente 30 dias, caso exista lugar a consulta pública. Para efeitos desta autorização, a APA consulta a Direcção-Geral da Saúde (DGS) e o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA). Previamente à autorização para utilização confinada de MGM/OGM a APA pode promover a consulta pública.

Em qualquer dos casos, sempre que exista lugar ao pedido de informações complementares é suspenso o prazo até receção dos elementos solicitados.

#### **9. Qual a validade de uma autorização pela APA no âmbito de ensaios clínicos com ME-OGM?**

A validade de uma autorização para libertação deliberada no ambiente de OGM/uso confinado de MGM/OGM pode compreender vários anos, dependendo do período proposto pelo notificador para a realização do ensaio clínico e desde que mantidas as condições previstas na notificação, e caso seja dado cumprimento às obrigações previstas ao abrigo da legislação em vigor /ou da autorização, designadamente:

A) Libertação deliberada no Ambiente de OGM

No caso de se tratar de uma libertação deliberada no ambiente são necessários, nomeadamente, reportes periódicos, monitorização e relatório final.

B) Utilização confinada de MGM/OGM

No caso de se tratar de uma utilização confinada é necessário o reporte periódico (anual) da atividade desenvolvida

Se as condições correspondentes ao ME-OGM forem alteradas, esta situação pode implicar outra notificação. A análise destas situações deve ser feita caso-a-caso.

#### **10. Se um determinado medicamento OGM estiver autorizado para comercialização na UE é necessário submeter pedido para a realização de ensaio clínico com o referido medicamento OGM?**

No caso do ensaio clínico com o medicamento OGM consistir na aplicação de modo diferente dos termos da autorização da comercialização concedida (diferente indicação terapêutica, diferente formas de administração do medicamento, alterações à composição do medicamento, entre outros) é necessário submeter um pedido de autorização para a realização do ensaio clínico, pois a avaliação de riscos ambientais do ensaio clínico não foi abrangida pela avaliação de riscos ambientais da autorização para colocação no mercado do medicamento OGM.

Em caso de dúvida poderá consultar a APA.

#### **11. No caso de o notificador pretender produzir o ME-OGM para utilização em ensaios clínicos?**

Se o notificador pretender produzir o ME-OGM para utilização em ensaios clínicos deve submeter um pedido para utilização confinada de MGM/OGM, de acordo com o Decreto-Lei n.º 55/2015, de 17 de abril.