



**Ensaio com organismo geneticamente modificado**  
**Notificação B/PT/21/03**  
**(Decreto-Lei nº 72/2003, de 10 de abril)**

**RELATÓRIO FINAL**

**Janeiro 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 **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: DTX301 é um vetor viral de vírus adeno-associado serotipo 8 (AAV8) recombinante, não replicativo e autocomplementar, que codifica *Ornitina transcarbamilase* humana (OTC) para o tratamento de doentes com deficiência de OTC.

Tendo o ensaio o título: *Estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de transferência genética mediada por Vírus Adeno-Associado do Serotipo 8 (AAV8) da Ornitina Transcarbamilase Humana (OTC) em doentes com deficiência de OTC de início tardio.*

#### 2.1. Objetivo

O objetivo desta libertação é *“Determinar a eficácia e confirmar a segurança de DTX301 em doentes com idade igual ou superior a 12 anos com deficiência OTC tardia. O objetivo primário do estudo é avaliar a eficácia de DTX301 na melhoria da função da ornitina transcarbamilase (OTC), mantendo os níveis seguros de amónia no plasma.”*

## 2.2. OGM utilizado

O medicamento experimental OGM é o seguinte: DTX301 é um vetor viral de vírus adeno-associado serotipo 8 (AAV8) recombinante, não replicativo e autocomplementar, que codifica *Ornitina transcarbamilase* humana (OTC) para o tratamento de doentes com deficiência de OTC.

O genoma viral DTX301 foi significativamente modificado em comparação com o vírus parental, de modo a torná-lo incompetente para a replicação. Os genes AAV rep e cap foram substituídos por uma cassete de expressão eucariótica e apenas as sequências ITR virais, que são sequências de ADN não codificantes, foram retidas. Assim, o DTX301 não contém genes virais nativos.

De acordo com o notificador não é expectável que o gene OTC resulte no desenvolvimento da patogenicidade. Assim, nem o tipo selvagem AAV, nem o DTX301 são conhecidos ou esperados como patogénicos. Não foram inseridos no OGM quaisquer genes codificantes para toxinas, potenciais oncogenes ou outros genes que poderiam ser potencialmente prejudiciais.

O DTX301 é um vetor recombinante não infeccioso de AAV que carece de todos os genes virais de AAV e não se pode replicar sem funções auxiliares específicas de AAV e atividades de vírus auxiliares.

O DTX301, é incompetente para a replicação mesmo na presença de um vírus ajudante devido à remoção dos genes *rep* e *cap* virais.

A replicação do DTX301 só pode ocorrer no caso extremamente improvável de uma célula hospedeira ser infetada por três vírus separados: DTX301, AAV do tipo selvagem e um vírus auxiliar como o adenovírus humano ou o vírus herpes simplex. A probabilidade de ocorrer de acordo com as condições do ensaio clínico proposto é negligenciável.

### 2.2.1. Estabilidade genética do OGM

O AAV é um vírus de ADN isolado que demonstra um elevado grau de estabilidade genética; com base nisto, é expectável que o DTX301 seja geneticamente estável. A integridade da cassete de expressão de OTC será 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 resultaram no desenvolvimento de patogenicidade.

Não são conhecidos efeitos patogénicos de AAV do tipo selvagem em humanos. Não se espera que a introdução da cassete de expressão do OTC resulte no desenvolvimento de patogenicidade. Assim, não se tem conhecimento nem se espera que nem o AAV do tipo selvagem nem o DTX301 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 DTX301 é um vetor recombinante não infeccioso de AAV que carece de todos os genes virais de AAV e não se pode replicar sem funções auxiliares específicas de AAV e atividades de vírus auxiliares.

A replicação DTX301 só poderia ocorrer no caso extremamente improvável de uma célula hospedeira ser infetada por três vírus separados (DTX301, AAV do tipo selvagem e um vírus auxiliar, como o adenovírus humano ou vírus do herpes simplex).

Assim os riscos associados à transferência de genes do AAV do tipo selvagem para o DTX301 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 DTX301 na saliva, urina e fezes é baixa.

Os vírus estáveis que podem persistir no ambiente durante longos períodos de tempo (pensa-se que seja da ordem de várias semanas). As partículas de AAV são resistentes a uma vasta gama de pH (pH 3-9) e podem resistir a temperaturas elevadas (55°C durante 1 hora). O AAV não forma estruturas de

sobrevivência. Contudo, como acontece com todos os vírus, a replicação de AAV não pode ocorrer fora de uma célula hospedeira.

A replicação do vírus parental (AAV do tipo selvagem) só é possível em células hospedeiras que tenham sido co-infetadas com um vírus auxiliar (por exemplo, adenovírus, vírus herpes simplex).

Contudo, o OGM final, DTX301, é incompetente para a replicação mesmo na presença de um vírus auxiliar devido à remoção dos genes de *rep* e *cap* virais.

Como o DTX301 não é replicante, as partículas virais excretadas não se podem multiplicar e a disseminação do OGM, é assim, inerentemente limitada.

Por conseguinte, a disseminação do vetor AAV é considerada de risco insignificante para o ambiente e outras pessoas que entrem em contacto com indivíduos tratados com DTX301.

### **2.3. Informações sobre o ensaio**

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

- Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E.  
Alameda Professor Hernâni Monteiro  
4200-319 Porto

O DTX301 será enviado para o centro de estudo clínico utilizando um contentor de transporte qualificado, gelo seco e um monitor de temperatura para ajudar a garantir que a temperatura de transporte se mantenha  $\leq -60^{\circ}\text{C}$ . Os frascos individuais são embalados em caixas de papelão com um encarte de tamanho adequado para segurar os frascos. Existe um contentor interior e um exterior, tendo que cumprir os requisitos de acordo com as diretrizes locais relativas ao transporte de agentes biológicos perigosos.

O DTX301 será armazenado, preparado e administrado por profissionais médicos formados, num ambiente hospitalar apenas a doentes que cumpram os critérios para inclusão no estudo clínico. O pessoal seguirá as políticas de resíduos e eliminação, de acordo com os requisitos locais para eliminar os consumíveis utilizados na preparação e administração do OGM. Os frascos utilizados e não utilizados de DTX301 serão retidos no local do estudo até que a responsabilidade pelo medicamento em estudo tenha sido executada pela PPD.

Se a destruição não for permitida no local, os frascos não utilizados serão devolvidos às instalações de fabrico que libertaram o produto, de acordo com os requisitos padrão para o medicamento experimental e conforme especificado no Manual de Farmácia

A duração planeada do estudo para cada participante é de, aproximadamente, 324 semanas, incluindo um Período de Seleção de até 8 semanas, um Período Primário de Análise de Eficácia de 64 semanas e um Período de Seguimento de 64 semanas (semanas 64 até 128) e novo Período de Seguimento de 188 semanas (semanas 136 até ao final do ensaio).

A data planeada para a libertação deliberada é de 1 de outubro de 2021 a 31 de dezembro 2028.

### **2.4. Medidas propostas para gestão de eventuais riscos**

#### **2.4.1. Disseminação no ambiente**

O DTX301 é manipulado assepticamente numa câmara de segurança biológica (BSC) ou outro dispositivo de Controlo de Engenharia Primário (PEC) adequado (isto é, câmara de fluxo horizontal ou Isolador Composto). O Equipamento de Proteção Individual (EPI), de acordo com os requisitos locais, será usado durante todo o manuseamento do medicamento experimental.

O OGM será administrado aos participantes do estudo sob condições controladas, em ambiente hospitalar.

As pessoas envolvidas no ensaio clínico seguem as recomendações de segurança e orientações sobre a gestão de incidentes relacionados com o DTX301 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 DTX301 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 DTX301 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 DTX301, 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). Todos os consumíveis usados e resíduos líquidos devem ser tratados como resíduos de 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, 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 DTX301 incluem avaliações de segurança e eficácia;
- A presença de DTX301 em fluidos corporais após a administração de DTX301 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.

### **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](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 DTX301, e de acordo com a informação disponível, verifica-se que foi submetido um pedido de autorização para libertação deliberada num Estado-Membro (EM) – quadro I.

Quadro I- Notificações submetidas para ensaios clínicos com OGM DTX301

Estado-Membro	Notificação	Data da submissão da notificação	Autorização
Espanha	B/ES/21/24	17/09/2021	Sem informação quanto à decisão final de autorização

Fonte: [https://webgate.ec.europa.eu/fip/GMO\\_Registers/GMO\\_Part\\_B\\_Others.php](https://webgate.ec.europa.eu/fip/GMO_Registers/GMO_Part_B_Others.php)

#### 4. Tramitação Processual

Após a receção da notificação, em 2021.09.01, 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/21/03), 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](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 11 de outubro a 22 de novembro 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 2021.11.24, 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/21/03, 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 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, 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 DTX301 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**