



Ensaio com organismo geneticamente modificado

Notificação B/PT/16/02

(Decreto-Lei nº 72/2003, de 10 de abril)

RELATÓRIO FINAL

Setembro de 2016

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 informações complementares ao notificador e pareceres às entidades

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 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 Alimentação e Veterinária (DGAV).

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:

- um dossier técnico que fornece as informações constantes do Anexo III-A do Decreto-Lei n.º 72/2003, nomeadamente informações relativas ao OGM, condições de libertação, informações relativas às interações do OGM com o ambiente e plano de monitorização;
- a avaliação dos riscos ambientais efetuada em conformidade com o Anexo II;
- informação técnica e científica;
- SNIF – resumo da notificação em Português e Inglês;
- resumo público.

A notificação apresentada corresponde a uma notificação relativa a ensaio clínico com o Pexa-Vec – Ensaio de fase 3 Aleatorizado, em Regime Aberto, de Comparação de Pexa-Vec (vírus *Vaccinia* com GM-CSF / Timidina Cinase Desativada) Seguido de Sorafenib Versus Sorafenib em Doentes com Carcinoma Hepatocelular (CHC) Avançado sem Terapêutica Sistémica Prévia.

2.1. Objetivo

A libertação proposta consistirá na administração do produto experimental, em ambiente hospitalar ou clínico, através de injeções IT (intratumoral) a doentes como parte de um ensaio clínico internacional multicêntrico. Este ensaio clínico é um ensaio de Fase III em doentes com Carcinoma Hepatocelular (CHC) Avançado sem terapêutica sistémica anterior.

Os objetivos deste estudo consistem em determinar a eficácia (através da Sobrevivência Global, Tempo até à Progressão, Sobrevivência Livre de Progressão, Taxa de Resposta Global, Taxa de Controlo da Doença e Tempo até à Progressão Sintomática) e a segurança deste regime de tratamento com Pexa-Vec.

2.2. OGM utilizado

O medicamento experimental OGM é uma suspensão viral do vírus recombinante Pexa-Vec (anteriormente designado como JX-594). O Pexa-Vec é um vírus de *Vaccinia* (VV) oncolítico replicativo, (derivado da estirpe *Wyeth* da vacina contra a varíola *Dryvax*® - vacina comercial administrada à escala mundial) concebido para se replicar seletivamente no interior das células cancerígenas, destruindo-as, e estimulando ao mesmo tempo uma resposta imunitária anti-tumoral sistémica através da expressão do respetivo transgene, o hGM-CSF.

O Pexa-Vec contém três modificações genéticas comparativamente à estirpe *Wyeth* selvagem: 1) disrupção do gene da timidina cinase (TK) vírica através de 2) inserção do gene do fator estimulador de colónias de macrófagos e granulócitos humano (hGM-CSF) e 3) inserção do gene LacZ.

O Pexa-Vec foi gerado por transfeção de células CV-1 (células renais de macaco) que tinham sido inoculadas duas horas antes com o VV parental (estirpe da *Wyeth*, *Dryvax*®) com o plasmídeo pSC65/hGM-CSF, obtido do plasmídeo pSC65, facultado pelo Dr. B. Moss, do Instituto Nacional de

Alergias e Doenças Infecciosas, em Bethesda, Maryland, nos EUA. O pSC65/hGM-CSF é portador dos genes hGM-CSF e LacZ.

O habitat previsto de Pexa-Vec é o ser humano. O OGM foi desenhado para ser dirigido para as células cancerígenas e as experiências mostram que se replica preferencialmente nas células em divisão ativa. A presença do vetor foi documentada no sangue, em esfregaços faríngeos e em exsudados de pústulas de doentes aos quais foi administrado Pexa-Vec. Serão tomadas disposições neste ensaio clínico para minimizar a disseminação e a transmissão inadvertida. As informações clínicas disponíveis até à data sugerem que Pexa-Vec não se propagou às pessoas em contacto com os doentes tratados. Caso ocorra a libertação de partículas, o nível de exposição previsto seria baixo em comparação com as doses recebidas pelos doentes no ensaio proposto, e extremamente baixo em comparação com as doses de vacinas não atenuadas administradas ao público (por ex., vacina contra a varíola). Além disso, os indivíduos expostos com idade superior a 35 anos provavelmente já foram imunizados anteriormente com *Vaccinia*. Na eventualidade improvável de um indivíduo exposto demonstrar toxicidade associada ao vírus, poderia iniciar-se terapêutica com *VIG* e/ou com *cidofovir* para contornar qualquer risco para a saúde pública.

2.2.1. Estabilidade genética do OGM

Os vírus DNA de cadeia dupla, como o VV, apresentam tipicamente taxas de mutação muito baixas de uma passagem para a outra (Nalca A. and Zumbrun E., 2010). A vacina *Dryvax*[®], a partir do qual se preparou o vírus Pexa-Vec, é uma população mista de clones de *Vaccinia*. Durante o processo de fabrico do vírus Pexa-Vec, foi selecionado um clone (LVB Clone 1). Foram sequenciados os elementos genéticos da cassete de expressão do Pexa-Vec, que mostraram ser idênticos às sequências GenBank para os genes hGM-CSF e lacZ, para os promotores associados e para o gene VV TK, com as seguintes exceções: diferença de um nucleótido na região TKR (que não é expressa no Pexa-Vec) e um nucleótido adicional (G, posição 48) numa parte não crítica do promotor p7.5E/L.

Os atuais estudos de estabilidade genética realizados no Pexa-Vec não detetaram reverts espontâneos de Pexa-Vec.

A estabilidade genética de Pexa-Vec pode verificar-se em placas isoladas com a deteção da expressão de galactosidade. A β -galactosidase de *E. coli* é facilmente detetada através de kits laboratoriais comerciais comuns, que já se encontram disponíveis e rotineiramente em stock nos hospitais.

2.2.2. Patogenicidade

Em termos da classificação de perigo, o VV é considerado como sendo um agente biológico do Grupo 2, segundo a Diretiva 2000/54/CE. A designação de Grupo 2 aplica-se aos agentes que podem causar doença humana e podem constituir um perigo para os trabalhadores, de propagação improvável para a comunidade e para os quais estão habitualmente disponíveis profilaxia ou tratamento eficazes. Exemplos de outros agentes biológicos do Grupo 2 incluem o vírus do sarampo, as salmonelas e os vírus influenza (tipos A, B e C). O VV é ainda classificado como sendo uma substância infecciosa no Nível 2 de Segurança Biológica (BSL-2) pelos Centros para o Controlo e Prevenção de Doenças nos EUA (CDC, 2009) e como um organismo de risco do Grupo 2 pelas orientações NIH dos EUA.

Existem múltiplas estirpes de VV, que têm diferentes níveis de virulência para o ser humano e para outros animais. A estirpe da Direção de Saúde da Cidade de Nova Iorque (NYCBOH), a partir da qual a vacina *Dryvax*[®] foi derivada, tem uma baixa patogenicidade no ser humano (Fenner F. et al., 1988).

Não há deleção no genoma do VV para produzir Pexa-Vec. As sequências de interesse (i.e. os genes hGM-CSF e LacZ) são inseridas no interior do gene TK do VV, levando à inativação da atividade da TK.

Estão disponíveis vários agentes antivirais aprovados ou experimentais para tratar as infeções por poxvírus no caso de uma resposta adversa. A imunoglobulina de *Vaccinia* (*VIG*) e *cidofovir* são terapêuticas eficientes recomendadas pelos CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) nos EUA para determinadas reações graves à vacina da varíola.

Na eventualidade improvável de um indivíduo exposto demonstrar toxicidade associada ao vírus, poderia iniciar-se terapêutica com *VIG* e/ou com *cidofovir* para contornar qualquer risco para a saúde pública.

2.2.3. Capacidade de transferência do material genético

Uma vez que o VV não se encontra no meio ambiente, não há nenhum perigo óbvio de recombinação com o vírus de tipo selvagem. O VV é capaz de recombinação com sequências homólogas de DNA; no entanto, não surgiu nenhuma preocupação em especial durante a campanha de vacinação contra a varíola, durante a qual se administrou o vírus de tipo selvagem a centenas de milhões de pessoas.

A replicação do VV ocorre exclusivamente no citoplasma, eliminando-se assim qualquer risco de integração do DNA viral no genoma do hospedeiro.

2.2.4. Capacidade de sobrevivência, estabelecimento e disseminação

Não existe um hospedeiro natural conhecido do VV. Já foram infetados pelo VV seres humanos, vacas, búfalos, camelos, raposas, texugos, porcos, entre outros. Contudo, acredita-se que o VV não produz infeção latente e que, após o aparecimento da infeção, o vírus é rapidamente eliminado do hospedeiro.

O VV tem a história mais longa e extensa de utilização no ser humano. Após a injeção na pele, o vírus tipicamente estabelece apenas uma infeção subcutânea (SC) breve e limitada. Dado que o VV contém antígenos que estimulam uma resposta imunitária e que têm reação cruzada com os antígenos da varíola, a vacina confere assim proteção contra a doença da varíola no ser humano.

As características replicativas e propagativas do VV foram atenuadas no Pexa-Vec com a interrupção do gene da timidina cinase, que deixa o organismo modificado dependente de células em divisão acelerada, como é o caso das células cancerígenas.

Há um potencial mínimo para a transferência de genes para outras espécies no âmbito da libertação proposta do OGM. O OGM irá ser libertado para ser administrado a doentes em blocos operatórios no hospital e é improvável que entre em contacto com outras espécies animais. Além disso, Pexa-Vec permanece localizado no citoplasma celular até à lise da célula infetada. Não há trocas genéticas possíveis com outros poxvírus humanos, dado que estes não são endémicos no ser humano.

2.3. Informações sobre o ensaio

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

- Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António
Largo Prof. Abel Salazar, Porto 4099-001
- Instituto Português de Oncologia Do Porto Francisco Gentil EPE
Rua Dr. António Bernardino de Almeida, Porto 4200-072
- Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E. – Hospital de Santo António dos Capuchos
Alameda de Santo António dos Capuchos, Lisboa 1169-050
- Centro Hospitalar E Universitário de Coimbra EPE – Hospitais da Universidade de Coimbra
Av. Afonso Romão, Santo António dos Olivais Coimbra, Coimbra, 3000-602
- Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil Centro Regional de Oncologia de Coimbra EPE
Avenida Bissaya Barreto - Praceta Prof. Mota Pinto Coimbra, Coimbra, 3000-075

Os investigadores, farmacêuticos, todo o pessoal envolvido no manuseamento do produto, os doentes e as respetivas famílias irão receber instruções detalhadas sobre como prevenir a disseminação do vírus nas Recomendações específicas para o manuseamento de Pexa-Vec, também vão ser facultadas às partes interessadas recomendações para a Gestão dos Doentes.

Todos os doentes do estudo irão receber instruções detalhadas (semelhantes às descritas acima) como parte do processo de consentimento informado. Conforme referido anteriormente, estas recomendações baseiam-se, de forma conservadora, nas orientações dos CDC dos EUA para a vacina padronizada com *Vaccinia* (não atenuada). De recordar, conforme a informação prestada anteriormente neste documento, que Pexa-Vec é uma vacina mais fraca, atenuada, de *Vaccinia*.

O medicamento Pexa-Vec será libertado exclusivamente para uso clínico, será colocado em frascos para injetáveis e adequadamente rotulado. A administração será feita sob a responsabilidade do investigador, segundo o protocolo clínico e em conformidade com as Boas Práticas Clínicas.

A dose máxima administrada por doente será de 1×10^9 UFP/ml (9,0 log UFP) por injeção, sendo o número máximo de injeções de Pexa-Vec por doente de 3 injeções.

Os ensaios clínicos têm duração de 4 anos. A data planeada para a libertação deliberada é de dezembro de 2016 a dezembro de 2020. O notificador prevê que cerca de 100 doentes na UE irão receber Pexa-Vec através de injeções intratumorais (IT), não prevendo um específico número de doentes no ensaio clínico em Portugal.

2.4. Medidas propostas para gestão de eventuais riscos

2.4.1. Disseminação no ambiente

De forma a controlar o risco de disseminação no ambiente, a empresa propõe-se efetuar as seguintes diligências:

- Todas os locais nos quais Pexa-Vec irá ser manuseado e administrado aos doentes, e nos quais os doentes serão hospitalizados após a administração de Pexa-Vec terão de ser de acesso restrito (i.e. o acesso a estas zonas será controlado e limitado à equipa hospitalar autorizada que recebeu formação sobre as medidas para controlar a infeção). Será afixado o símbolo internacional de perigo biológico em cada uma das entradas para as zonas restritas.
- A preparação de soluções virais deve fazer-se numa câmara de segurança biológica de tipo IIA (por ex., uma câmara de fluxo laminar de quimioterapia padronizada, equipada com um filtro de alta eficiência para partículas no ar [HEPA] com manutenção adequada).
- Utilizar equipamento de proteção individual padronizado - luvas, óculos, máscara e bata ao preparar o agente (por ex., como com as precauções padronizadas para a quimioterapia)
- A câmara de segurança biológica de fluxo laminar na qual o produto irá ser preparado para injeção será descontaminada antes e após a manipulação com álcool isopropílico a 70% ou com qualquer outro desinfetante ativo.
- Todos os doentes que tenham recebido Pexa-Vec serão observados durante um mínimo de 20 horas após a administração. O doente ficará hospitalizado durante esse período. Todas as consultas restantes do estudo (i.e. consultas do estudo nas quais não será administrado Pexa-Vec) serão conduzidas em ambulatório.

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:

- Todo o material contaminado (por ex., seringas, cateteres, agulhas, tubos, luvas, recipientes, ligaduras, etc.) deve ser eliminado num contentor claramente identificado para resíduos biomédicos e/ou eliminado em conformidade com o procedimento habitual da instituição para os resíduos infecciosos, i.e.: autoclavagem, incineração ou tratamento com uma solução de hipoclorito de sódio. Os materiais têxteis e tecidos podem ser descontaminados através da lavagem utilizando os protocolos de rotina para instituições de cuidados de saúde (por ex., lavagem em água quente com detergente e secagem com ar quente).
- Após o doente ter alta para ir para casa, o local do hospital (superfícies e chão) e a casa de banho serão limpas de forma padronizada utilizando um desinfetante de tipo hospitalar.
- Os investigadores, farmacêuticos, todo o pessoal envolvido no manuseamento do produto, os doentes e as respetivas famílias irão receber instruções detalhadas sobre como prevenir a disseminação do vírus nas Recomendações específicas para o manuseamento de Pexa-Vec.

Relativamente à monitorização o notificador propõe o seguinte:

- A monitorização dos efeitos diretos e indiretos de Pexa-Vec irá consistir na monitorização e avaliação da segurança, da eficácia e também da resposta imunológica nos doentes. A segurança irá ser avaliada através de exames físicos, de notificação de acontecimentos adversos e de avaliações laboratoriais clínicas ao longo do estudo para todos os doentes. A eficácia será determinada através da medição da não progressão do cancro ou da melhor resposta objetiva dos doentes. Isso será feito através da imagiologia radiográfica dos tumores dos doentes.
- Os doentes serão monitorizados quanto à ocorrência de acontecimentos adversos e de acontecimentos adversos graves em conformidade com o protocolo clínico. Cada acontecimento

adverso grave será registado e avaliado pela equipa hospitalar e pelo promotor do estudo, notificando-se as autoridades de saúde quando relevante.

3. Situação Comunitária

3.1. Colocação no mercado

O medicamento OGM Pexa-Vec é um vírus de *Vaccinia* (VV) oncolítico replicativo, (derivado da estirpe *Wyeth* da vacina contra a varíola *Dryvax*[®] - vacina comercial administrada à escala mundial).

3.2 Ensaio clínicos

Relativamente à realização na UE de ensaios clínicos experimentais com medicamento OGM Pexa-Vec (anteriormente designado como JX-594 em submissões anteriores realizadas pela Transgene S.A. em países da UE), e de acordo com a informação disponível, verifica-se que foram submetidos diversos pedidos de autorização para libertação deliberada em diversos Estados-membros (EM) – quadro I.

Quadro I- Notificações submetidas para ensaios clínicos com OGM Pexa-Vec

Estado-membro	Notificação	Data da submissão da notificação	Autorização
França	B/FR/16/GT02	29/07/2016	Em avaliação
Portugal	B/PT/16/02	09/06/2016	Em avaliação
França	B/FR/12/GT06	07/12/2012	Sem informação quanto à decisão final de autorização
Alemanha	B/DE/11/PEI1491	08/11/2011	Autorizado em 21/06/2012
Espanha	B/ES/12/11	2/11/2011	Autorizado em 23/12/2011

Fonte: http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/gmo_browser.aspx

4. Tramitação Processual

Após a receção da notificação, em 2016.04.29, 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/16/02), tendo sido solicitado parecer técnico à DGS.

Tendo o notificador identificado um conjunto de informações confidenciais, a APA solicitou, em 2016.05.27, o envio de nova versão da documentação expurgada das informações passíveis de serem consideradas confidenciais, para efeitos de disponibilização de documentação para a consulta pública. (Anexo II), ficando o prazo suspenso até à respetiva submissão.

A APA procedeu ainda ao envio do resumo da notificação recebida (SNIF) à Comissão, de acordo com artigo 14º do diploma supra referido, tendo em vista a disponibilização em http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/gmo_browser.aspx e auscultação dos EM. Refira-se a este propósito que não foi recebida qualquer observação relativamente ao processo em apreço.

Após receção dos elementos solicitados ao notificador, em 2016.06.03, 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 27 de junho a 5 de agosto de 2016), por via da respetiva publicitação no Portal Participa em <http://participa.pt>.

Nesta sequência, não foi recebida nenhuma exposição do público (vide relatório da Consulta Pública no anexo I deste relatório).

Em 2016.08.23, 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 aos locais de libertação (centros de estudo aprovados), 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/16/02, 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 superior à observada na vacina contra a varíola *Dryvax*[®] (vacina comercial administrada à escala mundial) da qual foi derivado. Não infeta plantas e raramente infeta animais, e não contribui para ecossistemas ou processos ambientais. Nos seres humanos, o Pexa-Vec pode disseminar-se a partir dos fluidos biológicos, do local de injeção e de pústulas vacinais. Fora do hospedeiro o vírus é rapidamente inativado por inativação física e desinfetantes, não formando estruturas de sobrevivência.

- O notificador prevê a implementação de um conjunto de práticas e procedimentos, consideradas adequadas, designadamente:

- os investigadores, farmacêuticos, todo o pessoal envolvido no manuseamento do produto, os doentes e as respetivas famílias irão receber instruções detalhadas sobre como prevenir a disseminação do vírus nas Recomendações específicas para o manuseamento de Pexa-Vec;
- procedimentos de prevenção que permitem prevenir a disseminação no ambiente e mitigar os efeitos de uma possível disseminação, incluindo instruções específicas aos participantes para minimizar o risco de exposição ambiental não intencional;
- medidas de atuação em caso de emergência para eliminar o risco de disseminação;
- procedimento de gestão dos resíduos que prevê a eliminação de todos os resíduos associados à libertação do OGM como resíduos hospitalares e/ou eliminado em conformidade com o procedimento habitual da instituição para os resíduos infecciosos, i.e.: autoclavagem, incineração ou tratamento com uma solução de hipoclorito de sódio;
- todos os doentes que tenham recebido Pexa-Vec serão observados durante um mínimo de 20 horas após a administração. O doente ficará hospitalizado durante esse período;
- a monitorização dos efeitos diretos e indiretos de Pexa-Vec irá consistir na monitorização e avaliação da segurança, da eficácia e também da resposta imunológica nos doentes. A segurança irá ser avaliada através de exames físicos, de notificação de acontecimentos adversos e de avaliações laboratoriais clínicas ao longo do estudo para todos os doentes.

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, não é previsível que o OGM Pexa-Vec possa representar um risco acrescido para a saúde pública. Contudo, reconhecendo que a experiência adquirida nos ensaios clínicos com este OGM é relevante para definição de medidas corretas para mitigação do risco, e considerando que a comunicação dos potenciais efeitos de exposição secundária a indivíduos, nomeadamente crianças ou outros grupos vulneráveis em ambiente doméstico, deve constituir uma prioridade, sugere que a criação de uma linha de apoio aos doentes e familiares nos centros de estudo, para esclarecimento e orientação de eventuais questões que possam ocorrer.

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;
- à criação de uma linha de apoio aos doentes e familiares nos centros de estudo para esclarecimento e orientação de eventuais questões que possam ocorrer.

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 informações complementares ao notificador e pareceres às entidades

ANEXO III – Parecer da DGS