**Formulario común de solicitud para medicamentos en investigación DE uso humano que consistan o contengan vectores AAV[[1]](#footnote-1)**

Nota 1: El formulario de solicitud debe ir acompañado del SNIF (resumen del expediente de liberación voluntaria en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente con fines distintos de su comercialización)[[2]](#footnote-2) de acuerdo a la Directiva 2001/18/CE.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Histórico del documento** | **Fecha de publicación** | **Descripción de los principales cambios**  |
| Versión 1 | 1 Enero 2020 |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

ver 1 enero 2020

1. **Introducción**

Los ensayos clínicos realizados en la UE con medicamentos en investigación que consisten o contienen organismos modificados genéticamente ("OMG"[[3]](#footnote-3)) deben cumplir con la legislación que rige la autorización de ensayos clínicos[[4]](#footnote-4).

Los ensayos clínicos con medicamentos que consisten o contienen un OMG también deben cumplir con los requisitos aplicables de acuerdo a la Directiva 2001/18/CE sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente[[5]](#footnote-5) ("marco de liberación intencional").

Este formulario de solicitud implementa los requisitos de la Directiva 2001/18/CE, adaptada a las características específicas de los vectores virales adenoasociados ("AAV") contenidos en medicamentos en investigación para uso humano.

Este es un formulario de solicitud para medicamentos en investigación de uso humano que consisten o contienen AAV (en lo sucesivo denominados "vectores clínicos"). Sin embargo, si la solicitud se refiere a un medicamento en investigación que consiste o contiene un AAV al que ya se le ha otorgado una autorización de comercialización, se debe utilizar el formulario de solicitud de autorización con medicamentos ya autorizados que consisten o contienen un OMG.

**Formulario común de solicitud para medicamentos en investigación DE uso humano que consitan o contengan vectores AAV**

**Sección 1-** **INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA**

* 1. **Información sobre el solicitante**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nombre de la entidad** |  |
| **Dirección postal** |  |
| **Persona de contacto** |  |
| **Teléfono** |  |
| **Correo electrónico** |  |

* 1. **Información sobre el promotor (si es distinto del solicitante)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nombre de la entidad** |  |
| **Dirección postal** |  |
| **Persona de contacto** |  |
| **Teléfono** |  |
| **Correo electrónico** |  |

* 1. **Información sobre el fabricante del vector clínico**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nombre de la entidad** |  |
| **Lugar de fabricación** |  |

**SECCIÓN 2: INFORMACIÓN RELATIVA AL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN**

* 1. **Descripción del sistema de producción.**

Se deben proporcionar mapas claros de los vectores utilizados para la producción del AAV recombinante (recAAV) (por ejemplo, plásmidos, baculovirus) que muestren todas las partes constituyentes del vector clínico AAV (es decir, además del "vector transgénico", se deben describir todos los demás vectores tales como vectores auxiliares, de empaquetamiento y seudotipaje).

Se deben explicar las características de todas las líneas celulares utilizadas y las posibles modificaciones del genoma celular. Describa los tipos de células en cuestión, así como su origen (por ejemplo, riñón humano, células epiteliales, células de insectos).

Debe discutirse la posibilidad de que el material genético en las células/líneas celulares provoque una cierta interacción con el vector clínico, como por complementación o recombinación. En particular, se deben explicar las pruebas utilizadas para identificar la posible contaminación de la línea celular por virus AAV de tipo silvestre y/o cualquier virus identificado como virus auxiliar para AAV.

* 1. **Demostración de ausencia de formación de virus competentes para la replicación (RCV).**

Debe minimizarse el riesgo de generación de un AAV competente para la replicación a través de la recombinación de las partes constituyentes del sistema del vector viral. Deben describirse los métodos para la detección de virus competentes para la replicación, incluida la información sobre su especificidad y sensibilidad. Se deben proporcionar datos de los análisis de RCV en diferentes etapas de fabricación (por ejemplo, banco de virus semilla, producto final). Se deben especificar los criterios de liberación con respecto a los análisis de RCV.

* 1. **Proporcione un diagrama ("mapa") del vector clínico.**
	2. **Caracterización molecular del vector clínico.**

Proporcione la secuencia anotada del genoma (es decir, indique la ubicación de las secuencias que codifican los casetes de expresión transgénica y sus elementos reguladores).

Describa de qué manera el vector clínico se desvía del virus parental a nivel de caracterización molecular.

Se deben proporcionar los datos disponibles que respaldan la estabilidad genética del vector clínico. Deben discutirse las desviaciones, en particular la importancia biológica de las mismas.

* 1. **Descripción del inserto**

Se debe describir el casete de expresión, es decir el transgén, incluidas las secuencias reguladoras y la codificante. En particular, debe explicarse si el producto expresado es tóxico o dañino para los seres humanos (que no sean el sujeto del ensayo clínico) u otros huéspedes. Además, debería explicarse si el solicitante considera que el transgén podría conferir alguna ventaja para la replicación/supervivencia del vector clínico (frente al virus parental).

* 1. **Biodistribución y excreción del vector clínico (Shedding).**

Se deben proporcionar datos detallados sobre la excreción del vector clínico (incluida la información sobre la dosis administrada, la vía de administración y, cuando esté disponible, el estado inmune de los sujetos tratados) de ensayos clínicos previos con el vector clínico. Cuando esté disponible y sea relevante para la evaluación de riesgos ambientales, se deben proporcionar datos de biodistribución.

Si no hay experiencia clínica previa con el mismo vector clínico, el potencial de eliminación debe discutirse en base a datos no clínicos y / o experiencia clínica de vectores clínicos relacionados. Si el solicitante se basa en datos de vectores clínicos relacionados, debe explicarse la relevancia de los datos para el producto objeto de esta solicitud, teniendo en cuenta, en particular, la dosis y la vía de administración.

Si se produce excreción, se debe especificar la duración estimada.

Se deben proporcionar los métodos utilizados para la detección de la excreción viral, incluida la información sobre la especificidad y sensibilidad de los mismos.

**SECCIÓN 3: INFORMACIÓN RELACIONADA CON EL ENSAYO CLÍNICO**

* 1. **Información general sobre el ensayo clínico.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Número EudraCT****(si está disponible)** |  |
| **Número de notificación****(si está disponible)** |  |
| **Título del ensayo clínico** |  |
| **Nombre del investigador principal** |  |
| **Objetivo del estudio** |  |
| **Fecha prevista de inicio y finalización** |  |
| **Número de voluntarios que participarán en el estudio** |  |
| **Indique si se ha presentado una solicitud relacionada con el mismo medicamento en investigación, o se prevé que se presente, a otros Estados miembros. En caso afirmativo, identifique los países afectados** |  |

* 1. **Ubicación prevista del estudio.**

El solicitante debe proporcionar información sobre los centros ubicados en España. Se debe proporcionar la siguiente información adicional:

* información sobre la ubicación de los laboratorios (en España) en los que se realizan actividades con el OMG en el marco de la solicitud del ensayo clínico.
* información sobre la ubicación donde se almacena el medicamento en investigación (en la medida en que la ubicación se encuentre en España pero fuera del centro clínico).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nombre de la entidad:** |  |  |
| **Dirección postal** |  |  |
| **Persona de contacto** |  |  |
| **Número de teléfono** |  |  |
| **Correo electrónico** |  |  |
| **Actividades planificadas** |  |  |
| **Nivel de contención** |  |  |
| **Nombre y datos de contacto de la persona responsable**[[6]](#footnote-6) |  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **Nombre de la entidad:** |  |
| **Dirección postal** |  |
| **Persona de contacto** |  |
| **Número de teléfono** |  |
| **Correo electrónico** |  |
| **Actividades planificadas** |  |
| **Nivel de contención** |  |
| **Nombre y datos de contacto de la persona responsable** |  |

**(El solicitante debe rellenar tantas tablas como sean necesarias).**

* 1. **Almacenamiento del vector clínico en el centro clínico.**

El solicitante debe proporcionar información sobre la ubicación del lugar de almacenamiento, las condiciones de almacenamiento (incluidas las restricciones de acceso) y la duración máxima del almacenamiento.

* 1. **Logística para el transporte del vector clínico dentro del centro clínico.**

El solicitante debe proporcionar información sobre la logística para el transporte interno (es decir, la transferencia del vector clínico desde el lugar de almacenamiento al sitio de administración y, cuando corresponda, al sitio donde se prepara la dosis). El solicitante debe proporcionar información sobre las características de los envases utilizados, los procedimientos de desinfección aplicados y el etiquetado de los envases.

* 1. **Información sobre reconstitución, medicamento final y administración a pacientes.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Reconstitución** **(donde corresponda, resuma los pasos de reconstitución)** |  |
| **Concentración y forma farmacéutica** |  |
| **Vía de administración** |  |
| **Información sobre la dosis y el calendario de administración (en caso de dosis repetidas)** |  |
| **Información sobre medicación concomitante que pueda afectar la excreción del vector clínico/riesgos ambientales (por ejemplo, administración de laxantes, administración de un medicamento que podría mejorar la actividad de replicación del vector clínico, administración de un medicamento basado en plásmidos)** |  |

* 1. **Medidas para prevenir la diseminación al medio ambiente.**
	2. **Medidas de control durante la reconstitución (si procede), manejo y administración.**
	3. **Equipo de protección personal.**
	4. **Medidas de descontaminación/limpieza después de la administración o en caso de derrame accidental (es decir, medidas de descontaminación/limpieza de materiales, superficies y áreas potencialmente contaminadas). Además, los procedimientos de desinfección aplicados deben justificarse proporcionando evidencia de que el método elegido es suficientemente activo contra el vector clínico.**
	5. **Eliminación o inactivación de los restos del producto terminado al final del ensayo clínico.**
	6. **Tratamiento de residuos (incluyendo también, donde proceda, descontaminación y eliminación de residuos potencialmente contaminados acumulados fuera del sitio del ensayo clínico). En su caso, identifique también la empresa responsable de la gestión de residuos.**
	7. **Recomendaciones dadas a sujetos de ensayos clínicos para prevenir la diseminación (si corresponde).**
	8. **Recomendaciones sobre donación de sangre/células/tejidos/órganos por el sujeto del ensayo clínico.**
	9. **Otras medidas (si procede).**
	10. **Muestreo y análisis adicionales de muestras de los sujetos de estudio.**

Esta sección debe completarse cuando se toman muestras de pacientes que pueden contener OMG en el contexto del ensayo clínico.

* 1. **Describa cómo se manejarán/almacenarán/transportarán las muestras.**

En la medida en que el manejo/almacenamiento y el transporte de muestras se tratan bajo los mismos procedimientos que el vector clínico, se puede hacer una referencia cruzada según corresponda.

* 1. **Indique si se toman muestras de los sujetos del estudio que puedan contener el vector clínico administrado, se toman y en qué momento.**
	2. **Si las muestras se almacenan en el centro clínico, describa la ubicación y las condiciones de almacenamiento.**
	3. **Explique si hay algún análisis no rutinario[[7]](#footnote-7) de las muestras e indique si se genera vector clínico de *novo* durante el análisis.**

**SECCIÓN 4 - EVALUACIÓN DEL RIESGO AMBIENTAL**

* 1. **Evaluación específica de riesgos ambientales.**

Teniendo en cuenta las características específicas del medicamento en investigación (como se describe en la Sección 2 del formulario de solicitud), el solicitante considera que es aplicable la evaluación específica del riesgo ambiental prevista en la Sección 2 de las Buenas Prácticas sobre la evaluación de los aspectos relacionados con los OMG en el contexto de los ensayos clínicos con vectores clínicos AAV:

SI [ ]

No [ ]

Si la respuesta a lo anterior es NO, se debe proporcionar la siguiente información:

* Para las presentaciones realizadas de conformidad con la Directiva 2001/18/CE: se requiere una evaluación del riesgo ambiental de conformidad con el Anexo II de la misma.
1. Este documento no ha sido adoptado por la Comisión Europea y, por lo tanto, no contiene la posición oficial de la Comisión Europea. [↑](#footnote-ref-1)
2. Decisión 2002/813/CE del Consejo por la que se establece, de conformidad con la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, el formato de información de notificación resumida para notificaciones relativas a la liberación voluntaria en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente con fines distintos a su comercialización (DO L 280 de 18.10.2002, p.62). [↑](#footnote-ref-2)
3. A lo largo de este documento, el término "OMG" debe entenderse que abarca tanto los organismos genéticamente modificados como se definen en el Artículo 2 (2) de la Directiva 2001/18/CE, como los microorganismos genéticamente modificados en el sentido del Artículo 2 (b) de Directiva 2009/41/CE. [↑](#footnote-ref-3)
4. Reglamento (UE) n.o 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre ensayos clínicos de medicamentos para uso humano y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (DO L158 de 27.5.2014, p.1). Hasta que se aplique el Reglamento, es aplicable la Directiva 2001/20/CE (Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros relativas a implementación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos sobre medicamentos para uso humano, DO L121,1.5.2001, p.34). [↑](#footnote-ref-4)
5. Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de marzo de 2001, sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva 90/220/CEE del Consejo (DO L 106 de 17.4.2001, p. 1 ). [↑](#footnote-ref-5)
6. La persona responsable de la supervisión y la seguridad según lo dispuesto en la V de la Directiva 2009/41/CE, o el científico responsable según lo dispuesto en el Anexo IIIA de la Directiva 2001/18/CE. [↑](#footnote-ref-6)
7. No es necesario mencionar las pruebas estándar de atención clínica, así como las pruebas requeridas para realizar un seguimiento a largo plazo de los sujetos de los ensayos clínicos. [↑](#footnote-ref-7)