**FORMULARIO DE SOLICITUD PARA ENSAYOS CON MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN, DE USO HUMANO O VETERINARIO, QUE CONSISTEN O CONTIENEN OMG**

Nota 1: En el caso de ensayos con medicamentos de uso humano se utilizará este formulario si no se dispone de un formulario específico.

**INTRODUCCIÓN**

Los ensayos con medicamentos en investigación, de uso humano o veterinario, que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente ("OMG"[[1]](#footnote-1)) realizados en la UE deben cumplir con la legislación que rige la autorización de ensayos clínicos[[2]](#footnote-2).

Los ensayos con medicamentos en investigación que consisten o contienen un OMG también deben cumplir con los requisitos aplicables según la Directiva 2001/18/CE sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente[[3]](#footnote-3) ("marco de liberación intencional").

Este formulario de solicitud implementa los requisitos de la Directiva 2001/18/CE, adaptado a las características específicas de los OMG contenidos en medicamentos en investigación de uso humano y veterinario.

Para los medicamentos de uso humano los formularios de solicitud específicos desarrollados para cierta categoría de medicamentos prevalecen sobre esta solicitud. Por ejemplo, para las células CAR-T se debería usar el *formulario común de solicitud para la investigación clínica con células humanas modificadas genéticamente mediante vectores retrovirales/lentivirales*. En el caso de AAV se debe usar el *formulario de solicitud común para medicamentos en investigación para uso humano que contienen o consisten en vectores de AAV*. Para los vectores virales se debe usar el *Formulario común de solicitud para vectores virales contenidos en medicamentos en investigación de uso humano.* Finalmente, en caso de que la solicitud se refiera a un medicamento en investigación que ya ha recibido una autorización de comercialización, se debe utilizar el formulario *de solicitud de autorización de ensayos clínicos con medicamentos ya autorizados que contienen o consisten en un OMG.*

**INFORMACIÓN REQUERIDA EN LAS SOLICITUDES DE AUTORIZACION DE LIBERACIÓN VOLUNTARIA DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE**

**Sección I: INFORMACIÓN DE CARÁCTER GENERAL**

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 OMG.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nombre de la entidad** |  |
| **Lugar de fabricación** |  |
| **Número de notificación de la instalación (A/ES/../I-.., si se fabrica en una instalación en España.**  **Número de notificación de la actividad de fabricación (A/ES/../..)** |  |

**SECCIÓN II: INFORMACIÓN RELACIONADA CON EL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN**

1. **Organismo receptor de la modificación genética**
2. Nombre científico.
3. Cepa o aislado
4. Otros nombres (nombre común o comercial).
5. Modificaciones genéticas anteriores.
6. Características fenotípicas y genéticas.
7. Descripción de las técnicas de identificación y detección. Sensibilidad, fiabilidad (en términos cuantitativos) y especificidad de las técnicas de detección e identificación.
8. Descripción de la distribución geográfica y del hábitat natural del organismo.
9. Organismos con los que se sabe que la transferencia de material genético se da en condiciones naturales.
10. Estabilidad genética y factores que influyen en la misma.
11. Rasgos patológicos, ecológicos y fisiológicos de los organismos:
    1. Asignación de grupo de riesgo de conformidad con las normas comunitarias vigentes relativas a la protección de la salud humana y/o el medio ambiente (Directiva 90/679/ CEE).
    2. Período de generación en ecosistemas naturales, ciclo reproductivo sexual y asexual.
    3. Información sobre la supervivencia, incluidas la estacionalidad y la capacidad para formar estructuras de supervivencia.
    4. Patogenicidad: infectividad, toxigenicidad, virulencia, alergenicidad, portador (vector) de patógeno, gama de huéspedes incluidos los organismos que no sean objeto de la investigación. Capacidad para colonizar otros organismos.
    5. Resistencia a los antibióticos y uso potencial de dichos antibióticos en seres humanos y organismos domésticos con fines profilácticos y terapéuticos.
    6. Participación en procesos ambientales: producción primaria, ciclos de nutrientes, descomposición de la materia orgánica, respiración, etc.
12. **Organismo donante**
13. Nombre científico.
14. Cepa o aislado.
15. Otros nombres (nombre común o comercial).
16. Rasgos patológicos, ecológicos y fisiológicos de los organismos:
17. Asignación de grupo de riesgo de conformidad con las normas comunitarias vigentes relativas a la protección de la salud humana y/o el medio ambiente (Directiva 90/679/ CEE).
18. Patogenicidad: infectividad, toxigenicidad, virulencia, alergenicidad, portador (vector) de patógeno, gama de huéspedes incluidos los organismos que no sean objeto de la investigación. Capacidad para colonizar otros organismos.
19. **Modificación genética y fabricación**
20. Secuencia(s) o gen(es) insertado(s), delecionado(s) o modificado(s). Función(es). En el caso de que el inserto contenga distintas partes de genes o secuencias génicas, función de cada una de ellas.
21. Características del vector:
22. Esquema o mapa de restricción del vector.
23. Naturaleza y procedencia del vector.
24. Secuencia de transposones, vectores y demás fragmentos genéticos no codificadores empleados para producir los organismos modificados genéticamente y para hacer funcionar en ellos el vector y el fragmento de inserción introducidos.
25. Frecuencia de movilización del vector insertado y/o capacidad de transmisión genética, así como los métodos para su determinación.
26. Información sobre el grado en que el vector está limitado al ADN necesario para realizar la función deseada.
27. Métodos de modificación empleados:
28. Métodos y criterios utilizados en la selección.
29. Breve descripción del proceso de fabricación.
30. **Información sobre el organismo modificado genéticamente final**
31. Nombre del OMG.
32. Descripción de los rasgos genéticos o características fenotípicas y en especial de todos aquellos rasgos y características nuevas que puedan expresarse o los que ya no puedan ser expresados.
33. Estructura y cantidad de todo vector y/o ácido nucleico donante que quede en la composición final del OMG.
34. Estabilidad del OMG desde el punto de vista de los rasgos genéticos.
35. Coeficiente y nivel de expresión del nuevo material genético. Métodos y sensibilidad de medición.
36. Actividad de la proteína o proteínas expresadas.
37. Descripción de las técnicas de identificación y detección, incluidas las técnicas de identificación y detección de la secuencia y del vector insertado. Sensibilidad, fiabilidad (en términos cuantitativos) y especificidad de las técnicas de identificación y detección.
38. Efectos alergénicos o tóxicos del OMG y/o sus productos metabólicos.
39. Grado de parentesco entre el organismo donante y receptor o, si procede, entre el organismo parental. Comparación de la patogenicidad del organismo modificado con la del organismo donante, receptor o (si procede) parental.
40. Historial de las liberaciones o usos anteriores del OMG.
41. **Información relativa a la interacción entre el organismo modificado genéticamente y el medio ambiente**
42. Características que afecten a la supervivencia, a la multiplicación y a la diseminación:
43. Características biológicas que afecten a la supervivencia, a la multiplicación y a la diseminación.
44. Condiciones ambientales conocidas o previstas que puedan afectar a la supervivencia, a la multiplicación y a la diseminación (viento, agua, suelo, temperatura, pH, etc.).
45. Sensibilidad a agentes específicos.
46. Interacciones con el medio ambiente:
47. Hábitat previsto del OMG.
48. Estudios sobre el comportamiento y características del OMG y sobre su impacto ecológico, llevados a cabo en ambientes naturales simulados.
49. Capacidad de transmisión genética:
50. Transmisión de material genético del OMG a los organismos de los ecosistemas afectados, con posterioridad a la liberación.
51. Transmisión de material genético de los organismos propios del ecosistema OMG, con posterioridad a la liberación.
52. Probabilidad de que después de la liberación se produzca una selección que se manifieste en la expresión de rasgos inesperados y/o indeseables en el OMG.
53. Rutas de dispersión biológica, modelos conocidos o posibles de interacción con el agente de diseminación: entre ellos la inhalación, la ingestión, el contacto superficial, la penetración a través de la piel, etc.
54. Descripción de los ecosistemas en los que podrían ser diseminados el OMG.
55. Posibilidad de un incremento excesivo de la población en el medio ambiente.
56. Ventaja competitiva del OMG en relación con el organismo u organismos receptores o parentales no modificados.
57. Interacciones conocidas o previstas con organismos del medio ambiente que no sean objeto de la investigación como, por ejemplo, competidores, presas, huéspedes, simbiontes, predadores, parásitos y agentes patógenos.
58. Implicaciones conocidas o previstas en procesos biogeoquímicos.
59. Otras posibles interacciones con el medio ambiente.

**SECCIÓN iii: INFORMACIÓN RELACIONADA CON EL ENSAYO**

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Número EudraCT**  **(si está disponible)** |  |
| **Número de notificación** |  |
| **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 clínicos establecidos en España. Debe proporcionar la siguiente información para cada centro:

* Lugar de almacenamiento (departamento, unidad, sección o laboratorio, etc.).
* Lugar de preparación del OMG (departamento, unidad, sección o laboratorio, etc.).
* Lugar de administración del OMG (departamento, unidad, sección o laboratorio, etc.).
* Laboratorio en el que se analizarán las muestras de los pacientes una vez administrado el OMG.

|  |  |
| --- | --- |
| **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**[[4]](#footnote-4)**.** |  |

**(El solicitante debe completar tantas tablas como sea necesario).**

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 OMG desde el lugar de almacenamiento al sitio de administración y, cuando corresponda, al sitio donde se prepara la dosis).

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 diseminación 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).
5. Eliminación o inactivación de los restos del producto en investigación 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).
7. ¿Existen criterios de exclusión aplicados al reclutamiento de pacientes en el ensayo clínico para abordar riesgos ambientales? ¿Los pacientes tratados están sujetos a restricciones después de la administración del producto?
8. Recomendaciones dadas a sujetos de ensayos clínicos para prevenir la diseminación.
9. Recomendaciones sobre donación de sangre/células/tejidos/órganos por el sujeto del ensayo clínico.
10. Otras medidas.
11. **Muestreo y análisis adicionales de muestras de los sujetos de estudio.**

Esta sección debe completarse cuando se tomen muestras de pacientes que puedan 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 traten 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 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[[5]](#footnote-5) de las muestras e indique si se genera vector clínico de *novo* durante el análisis.

**SECCIÓN iv: EVALUACIÓN DEL RIESGO AMBIENTAL**

1. **Análisis de riesgos**

Al completar esta sección, los solicitantes pueden aportar datos relevantes de la literatura y resultados de estudios preclínicos y/o clínicos anteriores.

1. Riesgos para los profesionales de la salud y/o contactos cercanos del sujeto del ensayo clínico (incluidos los grupos vulnerables).
2. Identificación de peligros: proporcione una lista de los posibles efectos adversos (por ejemplo, respuesta inmune, integración en el genoma de las células expuestas, efectos adversos relacionados con la expresión del gen terapéutico, etc.) si ocurre transmisión del OMG, o potenciales revertientes a terceros (incluidos los grupos vulnerables) a través de su excreción.
3. Caracterización del peligro: proporcione una estimación de la magnitud de cada uno de los efectos adversos potenciales identificados (se debe suponer que ocurrirá cada uno de los peligros). Cuando no sea posible una estimación cuantitativa, se debe asignar una categoría ("alta", "moderada", "baja" o "insignificante").
4. Caracterización de la exposición: proporcione una estimación de la probabilidad de que ocurra cada uno de los peligros identificados. Cuando no sea posible una estimación cuantitativa, se debe asignar una categoría ("alta", "moderada", "baja" o "insignificante").
5. Caracterización del riesgo: teniendo en cuenta la magnitud de cada uno de los efectos identificados y la probabilidad de que ocurran, caracterice el riesgo. Cuando no sea posible una estimación cuantitativa, se debe asignar una categoría ("alta", "moderada", "baja" o "insignificante").
6. Estrategias de gestión de riesgos: el solicitante debe explicar las medidas implementadas para reducir los riesgos potenciales para terceros y/o el medio ambiente asociados con el uso del vector clínico. Esto incluye, pero no se limita a, las medidas implementadas para evitar los riesgos de transferencia accidental durante la reconstitución, manipulación, administración del producto o durante la manipulación de las muestras del paciente (después de la administración del vector clínico). El solicitante también debe explicar las recomendaciones que se proporcionarán al sujeto del ensayo clínico y/o contactos cercanos para prevenir la diseminación/contaminación accidental. Por último, el solicitante debe considerar si se debe evitar que los sujetos del ensayo clínico donen sangre/células/tejidos/órganos después de recibir el vector clínico. Esta información debe figurar en la sección 13.
7. Riesgos para el medio ambiente
8. Identificación de peligros: proporcione una lista de los posibles efectos adversos. Según corresponda, considere las condiciones ambientales específicas que pueden afectar a la supervivencia, la replicación o la capacidad de colonizar (viento, agua, suelo, temperaturas, pH, etc.).
9. Caracterización del peligro: proporcione una estimación de la magnitud de cada uno de los posibles efectos adversos identificados (se debe suponer que ocurrirá cada uno de los peligros). Cuando no sea posible una estimación cuantitativa, se debe asignar una categoría ("alta", "moderada", "baja" o "insignificante").
10. Caracterización de la exposición: proporcione una estimación de la probabilidad de que ocurra cada uno de los peligros identificados. Cuando no sea posible una estimación cuantitativa, se debe asignar una categoría ("alta", "moderada", "baja" o "insignificante").
11. Caracterización del riesgo: teniendo en cuenta la magnitud de cada uno de los efectos identificados y la probabilidad de que ocurran, caracterice el riesgo. Cuando no sea posible una estimación cuantitativa, se debe asignar una categoría ("alta", "moderada", "baja" o "insignificante").
12. Estrategias de gestión de riesgos: el solicitante debe implementar medidas adecuadas para evitar su excreción al medio ambiente. Esta información debe figurar en la sección 13.
13. **Evaluación general del riesgo y conclusiones**

Evaluar el riesgo general del OMG para los seres humanos (profesionales de la salud y contactos cercanos del paciente) y el medio ambiente considerando, según corresponda, las estrategias de gestión de riesgos descritas en la Sección 13.

1. 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-1)
2. Reglamento (UE) no 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).

   Reglamento (UE) 2019/6, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE (en lo sucesivo, Reglamento (UE) 2019/6), cuya aplicación dará comienzo el 28 de enero de 2022. [↑](#footnote-ref-2)
3. 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-3)
4. 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-4)
5. No es necesario mencionar los análisis estándar de atención clínica, ni los análisis requeridos para realizar un seguimiento a largo plazo de los sujetos de los ensayos clínicos. [↑](#footnote-ref-5)