|  |
| --- |
| **Modulo unico di domanda per vettori virali contenuti in medicinali sperimentali per uso umano[[1]](#footnote-1)****Nota 1: Questo modulo di domanda può essere utilizzato per la presentazione delle domande nelle giurisdizioni di: Austria, Belgio, Croazia, Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Paesi Bassi, Romania, Slovenia e Spagna.****Nota 2: Il modulo di domanda deve essere accompagnato dallo SNIF (modello per la sintesi delle notifiche relative all'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati per scopi diversi dall'immissione in commercio[[2]](#footnote-2)** **nel caso in cui le richieste siano state presentate ai sensi della Direttiva 2001/18/CE.** |
| **Iter del documento** | **Data di pubblicazione** | **Descrizione delle modifiche principali** |
| Versione 1 | Ottobre 2019 |  |
| Versione 2 | Dicembre 2020 | Approvazione da parte di ulteriori Stati Membri (LT, SI) |
|  |  |  |

# Introduzione

Le sperimentazioni cliniche condotte in UE con medicinali sperimentali che contengono o che sono costituiti da microrganismi geneticamente modificati (“OGM”[[3]](#footnote-3)) devono essere conformi alla legislazione che disciplina l’autorizzazione alle sperimentazioni cliniche[[4]](#footnote-4)

Le sperimentazioni cliniche con medicinali sperimentali contenenti OGM o da essi costituiti devono, inoltre, essere conformi ai requisiti applicabili previsti dalla Direttiva 2001/18/CE sull’emissione deliberata nell’ambiente di organismi geneticamente modificati[[5]](#footnote-5) (“quadro normativo riguardante l’emissione deliberata)” e/o dalla Direttiva 2009/41/CE sull’impiego confinato di microorganismi geneticamente modificati (“quadro normativo riguardante l’impiego confinato”)[[6]](#footnote-6).

Questo modulo di domanda implementa le disposizioni della Direttiva 2009/41/CE e della Direttiva 2001/18/CE, in quanto adattato alle caratteristiche specifiche dei vettori virali contenuti nei medicinali in fase di sperimentazione per uso umano.

Questo è un modulo di domanda per medicinali per uso umano che contengono o che sono costituiti da vettori virali (di seguito denominati “vettori clinici”). Moduli di domanda specifici, sviluppati per determinate categorie di medicinali, prevalgono sul presente modulo di domanda. Per esempio, gli sviluppatori di cellule CAR-T devono utilizzare il modulo unico di domanda per ricerca clinica con cellule umane geneticamente modificate mediante vettori retro/lentivirali. Allo stesso modo, gli sviluppatori di AAV devono utilizzare il modulo unico di domanda per medicinali sperimentali che contengono o che sono costituiti da vettori AAV. Infine, nel caso in cui la domanda riguardi medicinali per uso umano che abbiano già ottenuto un’autorizzazione per l’immissione in commercio, deve essere utilizzato il modulo di domanda per impiego in caso di sperimentazioni cliniche con medicinali autorizzati[[7]](#footnote-7).

Il modulo di domanda è stato approvato da Austria, Belgio, Croazia, Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Paesi Bassi, Romania, Slovenia e Spagna e può essere utilizzato per le presentazioni delle domande a questi Stati Membri.

1. **Note esplicative**

Il modulo unico di domanda non pregiudica i requisiti di consultazione che esistono ai sensi della Direttiva 2001/18/CE.

Inoltre, alcune disposizioni nazionali potrebbero dover essere prese in considerazione dagli sviluppatori di medicinali prima che questi presentino il modulo di domanda alle autorità competenti:

# Austria:

I richiedenti devono presentare richieste separate nel caso in cui in Austria vi siano più siti interessati (includendo i siti clinici, i laboratori in cui vengono svolte attività con OGM, i luoghi di stoccaggio del medicinale sperimentale ed il luogo di stoccaggio dei campioni biologici dei soggetti in sperimentazione clinica che contengono OGM).

Ulteriori informazioni sono disponibili su**:**

https://[www.sozialministerium.at/site/Gesundheit/Gentechnik/Rechtsvorschriften\_in\_Oesterreich/](http://www.sozialministerium.at/site/Gesundheit/Gentechnik/Rechtsvorschriften_in_Oesterreich/).

# Belgio:

Il modulo unico di domanda deve far parte di un dossier sulla biosicurezza presentato da ciascuno dei siti clinici in cui sarà somministrato il medicinale sperimentale. Tuttavia, una persona (ad esempio, lo sponsor) può essere autorizzata dai siti interessati a presentare tutte le notifiche necessarie, a condizione che la persona responsabile dell'attività sia chiaramente indicata nel modulo*.*

Maggiori informazioni sui requisiti procedurali e sui moduli per le tre regioni sono disponibili su:

[https://www.biosafety.be/content/contained-use-gmos-andor-pathogenic-organisms-notification-](https://www.biosafety.be/content/contained-use-gmos-andor-pathogenic-organisms-notification-procedures) [procedures](https://www.biosafety.be/content/contained-use-gmos-andor-pathogenic-organisms-notification-procedures).

# Republica Ceca:

Ogni sito clinico, e le altre istituzioni in cui si svolgeranno le attività con OGM (ad esempio, i laboratori che non sono sedi di uno dei siti clinici) devono presentare una notifica separata per l’emissione deliberata o per l'impiego confinato, a seconda dei casi. Tuttavia, una persona (ad esempio, lo sponsor) può essere autorizzata dai siti/istituzioni interessate a presentare tutte le notifiche necessarie.

# Francia:

Per i medicinali sperimentali che sono valutati secondo il quadro normativo sull’impiego confinato, i richiedenti devono inviare richieste separate nel caso in cui ci siano più siti interessati in Francia.

# Italia:

Per i medicinali sperimentali che sono valutati secondo il quadro normativo dell’impiego confinato, ogni sito clinico (compresi i locali clinici, i laboratori in cui si svolgono attività con OGM, i luoghi di stoccaggio del medicinale in sperimentazione ed il luogo di stoccaggio dei campioni dei soggetti in sperimentazione clinica che contengono OGM) deve presentare una notifica separata. Tuttavia, una persona (ad esempio, lo sponsor) può essere autorizzata dai siti/istituzioni interessate a presentare tutte le notifiche necessarie.

Si sottolinea che, nel caso in cui la presentazione sia effettuata da una terza parte per conto del sito, le responsabilità dei titolari dei siti clinici e degli utilizzatori interessati (come stabilito dal D. Lgs. n. 206/2001) rimangono invariate.

# Paesi Bassi:

Ulteriori informazioni sui requisiti procedurali nazionali e sui moduli sono disponibili su: <https://www.loketgentherapie.nl/en/viral-vectors>

**MODULO UNICO DI DOMANDA PER VETTORI VIRALI CONTENUTI IN MEDICINALI SPERIMENTALI PER USO UMANO**

# SEZIONE 1 – INFORMAZIONI GENERALI

* 1. **Identificazione del richiedente**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nome dell'Organizzazione:** |  |
| **Indirizzo:** |  |
| **Persona da contattare:** |  |
| **Numero di telefono:** |  |
| **Indirizzo e-mail:** |  |

* 1. **Identificazione dello sponsor (se diverso dal richiedente)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nome dell'Organizzazione:** |  |
| **Indirizzo:** |  |
| **Persona da contattare:** |  |
| **Numero di telefono:** |  |
| **Indirizzo e-mail:** |  |

* 1. **Identificazione del produttore del vettore clinico.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nome dell'Organizzazione** |  |
| **Luogo di produzione:** |   |

|  |  |
| --- | --- |
| **Autorizzazione AIFA alla produzione:** |  |

# SEZIONE 2 –INFORMAZIONI SUL MEDICINALE SPERIMENTALE

1. **Virus da cui è stato derivato il vettore clinico (virus parentale).**
	1. ***Caratterizzazione***

**2.1 Quale virus è stato utilizzato come virus parentale per la costruzione del vettore clinico?**

|  |  |
| --- | --- |
| Nome scientifico: |  |
| Ceppo e virus isolato: |  |
| Altri nomi (ad esempio, nomecommerciale): |  |
| Classe di rischio[[8]](#footnote-8):  |  |

 Virus parentale attenuato: Si [ ]  No [ ]

**2.2 Marcatori fenotipici e genetici.**

*Descrivere brevemente i marcatori fenotipici e genetici del virus parentale maggiormente rilevanti, comprese le informazioni sulle dimensioni del genoma virale e il limite di packaging del virus parentale.*

**2.3 Qual’é la gamma di ospiti del virus parentale?**

Descrivere gli ospiti naturali del virus parentale, compresi anche gli ospiti che rappresentano la riserva naturale del virus. Per ogni ospite probabile, specificare il tropismo cellulare e tissutale.

Se gli ospiti naturali del virus parentale comprendono l’uomo, fornire le indicazioni disponibili in merito all’indice di sieroprevalenza in UE.

**2.4 Potenziale zoonosi indotta dal virus parentale[[9]](#footnote-9)**

Se gli uomini non rappresentano gli ospiti naturali del virus parentale, fornire informazioni sul potenziale zoonotico del virus parentale. Descrivere anche la distribuzione geografica naturale del virus parentale ed indicare se il virus parentale è endemico in UE.

# 2.5 Caratteristiche replicative del virus parentale.

Fornire informazioni sul ciclo replicativo del virus parentale. Indicare dove avviene la replicazione (nucleo cellulare, citoplasma). Il virus parentale è in grado di stabilire latenza nell’ospite naturale? Quali sono le sequenze geniche responsabili del processo di riattivazione?

Fornire anche ogni informazione disponibile sulle potenzialità naturali di ricombinazione genomica omologa/non omologa tra i genomi del virus parentale e quelle di ceppi correlati o appartenenti alla stessa (sotto)famiglia di virus.

## A.2. Patogenicità

* 1. **Quali sono le caratteristiche patogenetiche del virus parentale ed i trattamenti terapeutici disponibili?**

Descrivere tutte le caratteristiche patogenetiche del virus parentale. Qualora rilevanti, fornire informazioni sulle caratteristiche patogenetiche del virus parentale in gruppi vulnerabili, come soggetti immunodepressi, donne in gravidanza e bambini piccoli. Descrivere i sintomi indotti dal virus parentale. Indicare anche se esistono trattamenti terapeutici/profilattici per curare/prevenire tale infezione.

# Fornire dati rilevanti sull’attenuazione e le restrizioni biologiche del virus parentale.

Se il virus parentale è un virus attenuato/ristretto, devono essere descritte le modalità di attenuazione/restrizione. Descrivere le condizioni (fasi) necessarie per la reversione dell’attenuazione/restrizione ed i fattori che possono influire sulla reversione.

## A.3. Capacità di colonizzare

* 1. **Quali sono le vie di trasmissione del virus parentale?**

Descrivere le possibili vie di trasmissione del virus. Fornire informazioni sulla disseminazione del virus, compresa disseminazione asintomatica del virus parentale. Nel caso di virus trasmessi da vettori (ad esempio, Arbovirus), indicare l’ubicazione geografica del vettore.

#  Il virus parentale può sopravvivere al di fuori dell’ospite?

Descrivere tutte le possibilità di sopravvivenza e il tempo di sopravvivenza del virus parentale in condizioni ambientali ottimali e descrivere i fattori che possono influenzarli.

# Modificazioni genetiche e produzione del vettore clinico.

* 1. **Descrivere brevemente il processo di produzione del vettore clinico.**

Rispondere a questo quesito preferibilmente utilizzando un diagramma che descriva le diverse fasi di produzione.

Quando si usano plasmidi per la produzione del vettore clinico, si devono fornire chiare mappe dei plasmidi che indichino tutte le parti costitutive del vettore (cioè, oltre al "plasmide del transgene", si devono descrivere tutti gli altri plasmidi come i plasmidi helper, di packaging e di pseudotipizzazione). Spiegare se ci sono sequenze sovrapposte nei plasmidi.

|  |
| --- |
| Le informazioni riservate devono essere fornite in allegato, insieme ai motivi per cui sono considerate riservate. La sezione del modulo di domanda a cui si riferiscono le informazioni deve essere chiaramente identificata. Quando si richiede la riservatezza, deve essere fornita in questa sezione una sintesi che può essere messa a disposizione del pubblico. |

# Descrivere le caratteristiche delle linee cellulari in cui viene prodotto il vettore clinico. Indicare anche quali, fra i componenti genetici della cellula, potrebbero dare origine a complementazione o ricombinazione.

Devono essere indicate le caratteristiche di tutte le linee cellulari utilizzate ed eventuali modifiche del genoma cellulare. Descrivere la tipologia dei tipi cellulari interessati come anche la loro origine (ad esempio, cellule di rene umano, cellule epiteliali). Deve essere discussa la possibilità che il materiale genetico nelle cellule/linee cellulari possa interagire con il vettore clinico, ad esempio, mediante complementazione o ricombinazione.

Spiegare se esiste un rischio di modificazione del vettore clinico mediante sequenze trans-complementanti. Fornire anche una descrizione dell’identità di queste sequenze. Questa può essere effettuata sulla base di analisi bioinformatica, come analisi di sequenza, allineamenti o analisi filogenetica.

|  |
| --- |
| Le informazioni riservate devono essere fornite in allegato, insieme ai motivi per cui sono considerate riservate. La sezione del modulo di domanda a cui si riferiscono le informazioni deve essere chiaramente identificata. Quando si richiede la riservatezza, deve essere fornita in questa sezione una sintesi che può essere messa a disposizione del pubblico. |

# Virus contaminanti competenti per la replicazione.

Devono essere descritte le strategie per evitare la generazione di virus competenti per la replicazione (RCV) nei casi di vettori clinici deficenti per la replicazione e condizionatamente competenti per la replicazione

Devono essere descritti i metodi analitici utilizzati per l’identificazione di virus competenti per la replicazione, comprese le informazioni sulla relativa specificità e sensibilità. Devono essere spiegati i dati ottenuti dai test per gli RCV nelle diverse fasi di produzione (ad esempio, banca del seme del virus, prodotto finale). Devono essere spiegati i criteri di rilascio in riferimento ai test per gli RCV.

|  |
| --- |
| Le informazioni riservate devono essere fornite in allegato, insieme ai motivi per cui sono considerate riservate. La sezione del modulo di domanda a cui si riferiscono le informazioni deve essere chiaramente identificata. Quando si richiede la riservatezza, deve essere fornita in questa sezione una sintesi che può essere messa a disposizione del pubblico. |

# Vettore clinico

* 1. **Allegare un diagramma (‘mappa’) del vettore clinico.**

|  |
| --- |
| Le informazioni riservate devono essere fornite in allegato, insieme ai motivi per cui sono considerate riservate. La sezione del modulo di domanda a cui si riferiscono le informazioni deve essere chiaramente identificata. Quando si richiede la riservatezza, deve essere fornita in questa sezione una sintesi che può essere messa a disposizione del pubblico. |

* 1. **Caratterizzazione molecolare del vettore/i clinico/i.**

Fornire la sequenza commentata del genoma (cioè indicare la posizione delle sequenze che codificano per la/e cassetta/e di espressione transgenica e i suoi relativi elementi regolatori). Devono essere indicati almeno la sequenza degli elementi che potrebbero influire sulla capacità replicativa, sullo spettro d’ospite, sul tropismo, sulla capacità di sopravvivere al di fuori dell’ospite, sulla via di trasmissione o sulla patogenicità potenziale del vettore clinico.

Descrivere in che modo il vettore clinico si discosta dal virus parentale a livello di caratterizzazione molecolare.

Devono essere forniti i dati disponibili a sostegno della stabilità genetica del vettore clinico. Devono essere discusse le deviazioni, in particolare il loro significato biologico.

|  |
| --- |
| Le informazioni riservate devono essere fornite in allegato, insieme ai motivi per cui sono considerate riservate. La sezione del modulo di domanda a cui si riferiscono le informazioni deve essere chiaramente identificata. Quando si richiede la riservatezza, deve essere fornita in questa sezione una sintesi che può essere messa a disposizione del pubblico. |

* 1. **Descrivere i geni codificanti e le sequenze regolatrici presenti nella struttura del vettore clinico e nel DNA inserito*.*** *Deve essere fornita una descrizione completa del materiale genetico inserito o deleto, descrivendo anche le funzioni delle sequenze, per esempio:*
		+ *La cassetta di espressione, comprese le sequenze del promotore, del terminatore e dell’enhancer*.
		+ *Il transgene: ad esempio, il prodotto espresso è tossico o in qualche modo dannoso per l’uomo (al di là del soggetto in sperimentazione clinica) o per altri ospiti? Il transgene apporta un vantaggio per la replicazione/sopravvivenza del vettore clinico (rispetto al virus parentale) o altera la via di trasmissione?*
		+ *Se il DNA inserito nel vettore clinico contiene elementi la cui origine e funzione sono sconosciute.*
		+ *Se il vettore clinico contiene elementi che non sono correlati specificatamente con i fini terapeutici.*

|  |
| --- |
| Le informazioni riservate devono essere fornite in allegato, insieme ai motivi per cui sono considerate riservate. La sezione del modulo di domanda a cui si riferiscono le informazioni deve essere chiaramente identificata. Quando si richiede la riservatezza, deve essere fornita in questa sezione una sintesi che può essere messa a disposizione del pubblico. |

# Differenze tra il profilo biologico del vettore clinico e quello del virus parentale.

Indicare se le particelle del vettore clinico sono pseudotipizzate e se l’envelope è fornito in trans.

Spiegare le differenze esistenti tra il vettore clinico ed il virus parentale, con riferimento a:

* + - *Gamma di ospiti, compresi la specificità d’ospite ed il tropismo tissutale e cellulare.*
		- *Via di trasmissione.*
		- *Proprietà patogene. Se del caso, considerare gli effetti potenziali nella popolazione in generale e nei gruppi vulnerabili, come soggetti immunodepressi, donne in gravidanza, sbambini piccoli ed ogni altro gruppo con un rischio maggiore.*
		- *Capacità di sopravvivere al di fuori dell’ospite. Se disponibili, fornire dati sulla perdita di infettività del vettore clinico su materiali diversi o nei liquidi i (ad esempio, acque reflue).*

|  |
| --- |
| Le informazioni riservate devono essere fornite in allegato, insieme ai motivi per cui sono considerate riservate. La sezione del modulo di domanda a cui si riferiscono le informazioni deve essere chiaramente identificata. Quando si richiede la riservatezza, deve essere fornita in questa sezione una sintesi che può essere messa a disposizione del pubblico. |

# Capacità potenziale di ricombinazione con il virus parentale *in vivo* e descrizionedi potenziali ricombinanti.

Discutere le possibilità di ricombinazione omologa in vivo e descrivere tutti i ricombinanti che potrebbero essere generati da ricombinazione omologa con, ad esempio, il virus parentale. Discutere i potenziali effetti biologici (inclusi quelli patogeni) di ogni possibile ricombinazione per la popolazione (compresi i gruppi vulnerabili). Indicare se i ricombinanti descritti sono stati monitorati ed individuati in esperimenti precedenti o dopo somministrazione ad esseri umani.

|  |
| --- |
|  |

# Biodistribuzione e diffusione.

Devono essere forniti dati dettagliati sulla disseminazione del vettore clinico (comprese le informazioni sulla dose somministrata, via di somministrazione e, se disponibili, sullo stato immunitario dei soggetti trattati) provenienti da precedenti studi clinici con il vettore clinico. Se disponibili e se pertinenti per la valutazione del rischio ambientale, devono essere forniti dati sulla biodistribuzione.

Se non vi sono precedenti esperienze cliniche con lo stesso vettore clinico, dovrebbe essere discusso il potenziale di disseminazione sulla base di dati non clinici e/o dell'esperienza clinica derivante dai vettori clinici correlati. Se il richiedente si basa su dati provenienti da vettori clinici correlati, deve essere spiegata la rilevanza dei dati per il prodotto oggetto della presente domanda considerando, in particolare, la dose e la via di somministrazione.

Quando si verifica la disseminazione deve essere specificata una stima della sua durata.

Devono essere forniti i metodi utilizzati per il rilevamento della disseminazione virale, comprese le informazioni sulla loro specificità (compresa la capacità di identificare i revertanti) e sensibilità.

|  |
| --- |
|  |

# SEZIONE 3 –INFORMAZIONI SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

* 1. **Informazioni generali sulla sperimentazione clinica.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Numero EudraCT****(se disponibile):** |  |
| **Numero di riferimento dell’emissione deliberata****(se disponibile ed applicabile):** |  |
| **Titolo della sperimentazione clinica:** |  |
| **Nome del ricercatore principale:** | *Questa informazione può essere inserita nell’allegato, unitamente alle informazioni riservate.*  |
| **Obiettivo dello studio:** |  |
| **Date previste di inizio e fine:** |  |
| **Numero dei soggetti che prenderanno parte allo studio:** |  |
| **Indicare se è stata presentata o se è prevista la presentazione di una domanda relativa allo stesso medicinale sperimentale in altri Stati Membri del SEE.****In caso affermativo, specificare i paesi interessati:** |  |

**Informazioni aggiuntive richieste dall’autorità competente italiana per l’impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati (Direttiva 2009/41/CE) in merito all’autorizzazione della sperimentazione clinica rilasciata dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA):**

|  |  |
| --- | --- |
| **Estremi e data di rilascio dell’autorizzazione alla sperimentazione rilasciata da AIFA (se disponibile):** |  |
| **Estremi e data di rilascio della richiesta di autorizzazione alla sperimentazione clinica presentata ad AIFA:** |  |

* 1. **Luogo (o luoghi) previsto dello studio**.

*Il richiedente deve fornire informazioni sui siti clinici ubicati nel paese di presentazione della domanda.*

In alcune giurisdizioni, devono essere fornite le seguenti informazioni aggiuntive:

* *deve essere dichiarata l'ubicazione (o le ubicazioni) dei laboratori (nel paese di presentazione) in cui sono condotte le attività con l'OGM ai sensi del quadro normativo della domanda della sperimentazione clinica[[10]](#footnote-10)*.
* *informazioni sul luogo in cui il medicinale sperimentale viene conservato (qualora il luogo si trovi nel paese di presentazione, ma al di fuori del sito clinico)[[11]](#footnote-11)*.
* *informazioni sul luogo in cui sono conservati i campioni dei pazienti che contengono OGM (qualora il luogo si trovi nel paese di presentazione, ma al di fuori del sito clinico)[[12]](#footnote-12).*

|  |  |
| --- | --- |
| **Nome dell’Organizzazione:** |  |
| **Indirizzo:** |  |
| **Persona da contattare:** |  |
| **Numero di telefono:** |  |
| **Indirizzo e-mail:** |  |
| **Attività programmate:** |  |
| **Livello di contenimento dell’impiego:** |  |
| **Nome e recapito del responsabile:[[13]](#footnote-13)** |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **Nome dell'Organizzazione:** |  |
| **Indirizzo:** |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **Persona da contattare:** |  |
| **Numero di telefono:** |  |
| **Indirizzo e-mail:** |  |
| **Attività programmate:** |  |
| **Livello di contenimento dell’impiego:** |  |
| **Nome e recapito del responsabile:** |  |

(Il richiedente deve compilare tutte le tabelle pertinenti)

# Conservazione del vettore clinico presso il sito clinico.

*Il richiedente deve fornire informazioni sul luogo di conservazione, sulle condizioni di conservazione (comprese le restrizioni di accesso) e sulla durata massima di conservazione.[[14]](#footnote-14)*

|  |
| --- |
|  |

# Logistica per il trasporto nel sito del vettore clinico.

*Il richiedente deve fornire informazioni sulla logistica per il trasporto interno (ad esempio, il trasferimento del vettore clinico dal luogo di conservazione al sito di somministrazione e – se del caso - al sito dove viene preparata la dose). Il richiedente deve fornire informazioni sulle caratteristiche dei contenitori utilizzati, indicando anche le procedure di disinfezione applicate e l'etichettatura dei contenitori.*

|  |
| --- |
|  |

# Informazioni sulla ricostituzione, sul medicinale finito e sulla somministrazione ai pazienti.

|  |  |
| --- | --- |
| **Ricostituzione (se applicabile, riassumere, le fasi di ricostituzione):** |  |
| **Forma farmaceutica e dosaggio:** |  |
| **Via di somministrazione:** |  |
| **Informazioni sul dosaggio e sullo schema di somministrazione (in caso di dosaggio ripetuto):** |  |
| **Informazioni su cure concomitanti che possono influire sulla disseminazione del vettore clinico/rischi ambientali (ad esempio, somministrazione di lassativi, somministrazione di un medicinale che potrebbe aumentare l’attività di replicazione del vettore clinico, somministrazione di un medicinale a base di plasmide):** |  |

# 3.6 Misure per prevenire la disseminazione nell’ambiente.

1. **Misure di controllo durante la ricostituzione (se applicabile), la manipolazione e la somministrazione.**

|  |
| --- |
|  |

1. **Dispositivi di protezione individuale.**

|  |
| --- |
|  |

1. **Misure di decontaminazione/pulizia dopo la somministrazione o in caso di fuoriuscita accidentale (ad esempio, misure di decontaminazione/pulizia di materiali, superfici e aree potenzialmente contaminate). Inoltre, le procedure di disinfezione applicate devono essere giustificate fornendo la prova che il metodo scelto è sufficientemente attivo contro il vettore clinico.**

|  |
| --- |
|  |

1. **Eliminazione o inattivazione dei residui di prodotto finito, al termine della sperimentazione clinica.**

|  |
| --- |
|  |

1. **Trattamento dei rifiuti (compresi, ove applicabili, la decontaminazione e lo smaltimento dei rifiuti potenzialmente contaminati che si accumulano all’esterno del sito di sperimentazione clinica). Ove applicabile, identificare anche la ditta responsabile della gestione dei rifiuti.**

|  |
| --- |
|  |

1. **Ci sono criteri di esclusione applicati all'arruolamento dei soggetti in sperimentazione clinica per affrontare i rischi ambientali? I pazienti trattati sono soggetti a restrizioni dopo la somministrazione del prodotto?**

|  |
| --- |
|  |

1. **Raccomandazioni fornite ai soggetti in sperimentazione clinica per prevenire la disseminazione.**

|  |
| --- |
|  |

1. **Raccomandazioni sulla donazione di sangue/cellule/tessuti da parte dei soggetti in sperimentazione clinica.**

|  |
| --- |
|  |

1. **Altre misure.**

**3.7. Campionamento e ulteriori analisi di campioni dai soggetti dello studio.**

|  |
| --- |
|  |

Questa sezione deve essere compilata qualora vengano prelevati da pazienti, nel contesto della sperimentazione clinica, campioni che possono contenere OGM e qualora la domanda venga presentata nelle seguenti giurisdizioni: Croazia, Repubblica Ceca, Germania, Irlanda, Paesi Bassi, Spagna.

# Descrivere come i campioni saranno manipolati/conservati/trasportati.

Nei casi in cui, durante la manipolazione/conservazione/trasporto, i campioni vengano trattati con le stesse procedure adottate per il vettore clinico, è possibile fare dei riferimenti crociati ove opportuno.

|  |
| --- |
|  |

# Indicare se e a quali punti temporali i campioni che possono contenere il vettore clinico somministrato vengono prelevati dai soggetti dello studio.

|  |
| --- |
|  |

#  Se i campioni sono conservati nel sito clinico, descrivere il luogo e le condizioni di conservazione.

|  |
| --- |
|  |

1. **Spiegare se ci sono dei test non di *routin*e[[15]](#footnote-15) dei campioni e indicare se il vettore clinico è generato *de novo* durante il test.**

|  |
| --- |
|  |

# 3.8 Piani di risposta alle emergenze.[[16]](#footnote-16)

|  |  |
| --- | --- |
| **Piani di risposta alle emergenze per l'auto-somministrazione accidentale durante la manipolazione o la somministrazione del vettore clinico:** |  |
| **Piani di risposta alle emergenze per il rilascio accidentale nell'ambiente del vettore clinico:** |  |

**SEZIONE 4 – ALTRI REQUISITI RELATIVI AI DATI**

**4.1. Planimetria/e della/e sede/i**

I richiedenti devono fornire una copia della planimetria del sito in cui si svolge lo studio clinico se la domanda viene presentata nelle seguenti giurisdizioni: Austria, Belgio, Croazia, Repubblica Ceca, Finlandia, Francia, Ungheria, Irlanda e Italia.

# Altre informazioni

## Richieste in Austria:

Oltre alla planimetria del sito, deve essere fornita una descrizione dell'ubicazione dell'autoclave - come opportuno - nell'ambito della descrizione delle misure per prevenire la diffusione nell'ambiente di cui al punto 3.6, lettere d) ed e).

## Richieste in Belgio:

Oltre alla planimetria del sito, deve essere fornita una descrizione dell'ubicazione dell'autoclave e della cappa di biosicurezza - come opportuno - nell'ambito della descrizione delle misure per prevenire la diffusione nell'ambiente di cui al punto 3.6, lettere d) ed e).

Il richiedente è inoltre invitato a fornire una panoramica (tabella) dei locali coinvolti nell'attività di sperimentazione clinica indicando, per ciascuno di essi, il numero del locale, il tipo di manipolazione effettuata (ad esempio, stoccaggio, somministrazione del medicinale in fase di sperimentazione, ricostituzione del medicinale in fase di sperimentazione) e il livello di contenimento.

## Richieste nella Repubblica Ceca:

Oltre alla planimetria del sito, deve essere fornita una descrizione dell'ubicazione dell'autoclave - come opportuno - come parte della descrizione delle misure per prevenire la diffusione nell'ambiente di cui al punto 3.6, lettere d) ed e).

## Richieste in Francia:

La planimetria del sito deve indicare chiaramente la posizione di un PSMII, o di un dispositivo equivalente.

## Richieste in Germania:

* + - *Il richiedente non è tenuto a fornire ulteriori informazioni nella Sezione 3(6)(c), se conferma che il disinfettante e la procedura di decontaminazione sono inclusi nell'elenco dei disinfettanti e delle procedure di disinfezione attualmente approvati dall'Istituto Robert Koch o nell'elenco dei disinfettanti VAH (Verbund für Angewandte Hygiene e.V.).*
		- *Il richiedente deve spiegare se gli scarti sono conservati nel sito clinico e, in caso affermativo, per quanto tempo, come parte delle informazioni presentate nella Sezione 3(6)(d).*
		- *Il richiedente deve fornire le seguenti informazioni sul trattamento dei rifiuti di cui alla Sezione 3(6)(e):*
* *Se e per quanto tempo i rifiuti saranno stoccati (o la frequenza dello smaltimento dei rifiuti),*
* *Luogo di stoccaggio,*
* *Logistica per il trasporto nel sito dei rifiuti (simile a quella richiesta per il vettore clinico nella Sezione 3.4), e*
* *In caso di decontaminazione chimica, se il disinfettante ed il metodo scelti sono sufficientemente attivi contro il vettore clinico (simile a quello della Sezione 3.6.c)*
	+ - *Se i campioni sono conservati nel sito clinico, deve essere indicata nella sezione 3.7 (c) la durata massima della conservazione.*

## Richieste in Irlanda:

* + - *Oltre alla planimetria del sito, deve essere fornita una descrizione dell'ubicazione dell'autoclave - come appropriato - nell'ambito della descrizione delle misure per prevenire la diffusione nell'ambiente di cui al punto 3.6, lettere d) ed e).*
		- *Se i campioni sono conservati nel sito clinico, deve essere indicata nella Sezione 3.7(c) la durata massima della conservazione.*

## Richieste in Italia:

* + - *Oltre alla planimetria del sito, deve essere fornita una descrizione dell'ubicazione dell'autoclave - come appropriato - nell'ambito della descrizione delle misure per prevenire la diffusione nell'ambiente di cui al punto 3.6, lettere d) ed e).*

*Se il produttore del vettore clinico si trova in Italia, l'autorizzazione rilasciata al sito deve essere dichiarata al punto 1.3.*

# SEZIONE 5 – VALUTAZIONE DEL RISCHIO AMBIENTALE

Questa sezione deve essere compilata per le domande ai sensi della Direttiva 2001/18/CE.[[17]](#footnote-17)

# Analisi del rischio

Nel compilare questa sezione, i richiedenti possono riferire i dati della letteratura scientifica di maggior rilievo ed i risultati di precedenti studi preclinici e/o clinici.

## Rischi per il personale sanitario e per i contatti stretti dei soggetti in sperimentazione clinica (compresi i gruppi vulnerabili)

* 1. **Identificazione dei pericoli potenziali:** *Fornire un elenco dei potenziali eventi avversi (ad. esempio, reazioni immunitarie, integrazione nel genoma delle cellule esposte, eventi avversi correlati con l’espressione del gene terapeutico, ecc.) nei casi in cui verifichi la trasmissione per disseminazione di potenziali revertanti del vettore clinico a terzi, compresi i gruppi vulnerabili (come descritto nella Sezione 2.18).*

|  |
| --- |
|  |

* 1. **Caratterizzazione del pericolo potenziale:** *Fornire una stima dell’entità di ogni potenziale evento avverso identificato (basata sull’assunzione che ognuno dei pericoli si possa verificare).**Qualora non sia possibile una stima quantitativa, deve essere assegnata una categoria (“alto”, “moderato”, “basso” o “trascurabile”).*

|  |
| --- |
|  |

* 1. **Caratterizzazione dell’esposizione:** *Fornire una stima della possibilità (probabilità) che ogni pericolo potenziale identificato si possa verificare. Qualora non sia possibile una stima quantitativa, deve essere assegnata una categoria (“alto”, “moderato”, “basso” o “trascurabile”).*

|  |
| --- |
|  |

* 1. **Caratterizzazione del rischio:** *Caratterizzare il rischio, considerando l’entità di ogni evento avverso identificato e la possibilità che si possa verificare. Qualora non sia possibile una stima quantitativa, dovrebbe essere assegnata una categoria (“alto”, “moderato”, “basso” o “trascurabile”)*

|  |
| --- |
|  |

* 1. **Strategie di gestione del rischio:** *Il richiedente deve spiegare le misure adottate per ridurre i rischi potenziali nei confronti di terzi e/o dell’ambiente associati con l’uso clinico del vettore clinico. Questo include - ma non è limitato a - le misure adottate per prevenire i rischi di trasferimento accidentale durante ricostituzione, manipolazione, somministrazione del prodotto, o durante la manipolazione di campioni dei pazienti (dopo la somministrazione del vettore clinico). Il richiedente deve anche spiegare le raccomandazioni che verranno fornite ai soggetti in sperimentazione clinica e/o ai loro contatti stretti per prevenire la disseminazione/contaminazione accidentale. Infine, il richiedente deve anche considerare se i soggetti in sperimentazione clinica, dopo somministrazione del vettore clinico, debbano subire restrizioni in merito a donazione di sangue/cellule/tessuti/organi. Queste informazioni devono essere elencate nella Sezione 3.6.*

|  |
| --- |
|  |

## A.2. Rischi per l’ambiente

* 1. **Identificazione del pericolo potenziale**: *Fornire un elenco di potenziali effetti avversi. Se del caso, considerare condizioni ambientali specifiche che possono influenzare la sopravvivenza, la replicazione o la capacità di colonizzare (vento, acqua, terreno, temperature,**pH, ecc).*

|  |
| --- |
|  |

* 1. **Caratterizzazione del pericolo potenziale:** *Fornire una stima sull’entità di ogni evento avverso potenziale identificato (si deve presumere che ciascun pericolo si verificherà). Qualora non sia possibile una stima quantitativa, dovrebbe essere assegnata una categoria (“alto”, “moderato”, “basso” o “trascurabile”).*

|  |
| --- |
|  |

* 1. **Caratterizzazione dell’esposizione:** *Fornire una stima sulla possibilità (probabilità) che ciascuno dei pericoli identificati si verifichi. Qualora non sia possibile una stima quantitativa, dovrebbe essere assegnata una categoria (“alto”, “moderato”, “basso” o “trascurabile”).*

|  |
| --- |
|  |

* 1. **Caratterizzazione del rischio:** *Caratterizzare il rischio, considerando l’entità di ogni evento avverso identificato e la possibilità che si verifichi*. *Qualora non sia possibile una stima quantitativa, dovrebbe essere assegnata una categoria (“alto”, “moderato”, “basso” o “trascurabile”).*

|  |
| --- |
|  |

* 1. **Strategie di gestione del rischio:** *Il richiedente deve adottare misure adeguate a prevenire la disseminazione nell’ambiente. Queste devono essere elencate nella Sezione 3.6.*

|  |
| --- |
|  |

## A3 Valutazione del rischio complessivo e conclusioni

* 1. *Valutare il rischio complessivo del vettore clinico per gli esseri umani (personale sanitario e contatti stretti dei pazienti) e per l’ambiente considerando, se del caso, le strategie di gestione del rischio descritte nella Sezione 3.6.*

|  |
| --- |
|  |

 **Firma dell’utilizzatore[[18]](#footnote-18), [[19]](#footnote-19)**

 ........................................................................

**Codice identificativo dell’impianto autorizzato presso cui ha luogo la sperimentazione clinica e data di autorizzazione:**

Codice identificativo: ../IC/IMP./../… Data: gg/mm/aaaa

Per presa visione della notifica di impiego: **Timbro e firma del titolare dell’impianto[[20]](#footnote-20)**

 ..................................................................

1. Questo documento non è stato adottato dalla Commissione europea e, pertanto, non costituisce la sua posizione ufficiale. [↑](#footnote-ref-1)
2. Decisione 2002/813/CE del Consiglio che stabilisce, ai sensi della Direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, il modello per la sintesi delle notifiche sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati per scopi diversi dall'immissione in commercio (GU L 280 del 3.10.2002, pag. 62). [↑](#footnote-ref-2)
3. Nel presente documento, per "OGM" si intendono sia gli organismi geneticamente modificati definiti all'articolo 2, paragrafo 2, della Direttiva 2001/18/CE, sia i microrganismi geneticamente modificati ai sensi dell'articolo 2, lettera b), della Direttiva 2009/41/CE. [↑](#footnote-ref-3)
4. Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE, (GU L 158 del 27.5.2014, pag.1). Fino all'entrata in vigore del regolamento, si applica la Direttiva 2001/20/CE (Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, dei regolamenti e delle disposizioni amministrative degli Stati Membri relativi all’applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34. [↑](#footnote-ref-4)
5. Direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 marzo 2001, sull’emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la Direttiva 90/220/CEE del Consiglio (GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1). [↑](#footnote-ref-5)
6. Direttiva 2009/41/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati (GU L 125 del 21.5.2009, pag. 75). [↑](#footnote-ref-6)
7. Gli specifici moduli di domanda/proposta di cui al presente paragrafo sono applicabili solo nei paesi che li hanno approvati. [↑](#footnote-ref-7)
8. Spiegare se la classificazione varia tra i diversi territori in cui si svolgerà la sperimentazione clinica. [↑](#footnote-ref-8)
9. Questa sezione non deve essere compilata in caso di vettori virali clinici incompetenti per la replicazione. [↑](#footnote-ref-9)
10. Le informazioni sull’ubicazione dei laboratori sono necessarie per le domande presentate in Austria, Belgio, Croazia, Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda e Spagna. In caso di domande presentate in queste giurisdizioni, compilare la relativa tabella solo per i laboratori che effettuano analisi specialistiche di cui al protocollo della sperimentazione clinica; i laboratori che eseguono analisi diagnostiche di laboratorio standard non devono essere elencati. [↑](#footnote-ref-10)
11. Queste informazioni devono essere fornite per le domande presentate in Croazia, Germania, Irlanda e Spagna. Tali informazioni devono essere fornite per le domande presentate in Belgio, nella Repubblica Ceca e in Finlandia, a meno che non vi sia una notifica di impiego confinato relativa alla conservazione del prodotto. [↑](#footnote-ref-11)
12. Queste informazioni devono essere fornite per le domande presentate in Croazia, Irlanda e Germania.

Per le domande presentate in Belgio, Repubblica Ceca e Finlandia, queste informazioni devono essere fornite solo nei casi in cui i campioni dei pazienti contengano virus nelle forme replicative ed infettanti (tranne nei casi in cui non vi sia una notifica di impiego confinato relativa alla conservazione del prodotto). [↑](#footnote-ref-12)
13. Il responsabile è la persona incaricata della supervisione e della sicurezza, conformemente all'allegato V della Direttiva 2009/41/CE, oppure il ricercatore responsabile di cui all'allegato III A della Direttiva 2001/18/CE. [↑](#footnote-ref-13)
14. Per le domande presentate in Austria, Belgio, Croazia, Repubblica Ceca, Finlandia, Francia, Irlanda, Italia, Paesi Bassi e Spagna, il notificante deve specificare se la dose verrà preparata nella farmacia dell’ospedale. Se la dose clinica viene preparata in una sede diversa dalla farmacia dell’ospedale, questo deve essere spiegato. [↑](#footnote-ref-14)
15. Non è necessario menzionare i test clinici standard e i test necessari per il *follow-up* a lungo termine dei soggetti dello studio clinico. [↑](#footnote-ref-15)
16. Per le domande presentate in Austria, Finlandia, Francia ed Irlanda, le informazioni sui piani di risposta alle emergenze sono richieste esclusivamente per i vettori clinici appartenenti alle classi di rischio 3 o 4. Per le domande presentate in Italia, non è necessario allegare un piano di risposta alle emergenze, anche se tale piano può, comunque, essere richiesto, qualora ritenuto necessario, dalle autorità competenti. [↑](#footnote-ref-16)
17. Per le domande presentate in Italia, questa sezione deve essere sempre compilata. [↑](#footnote-ref-17)
18. L’utilizzatore è il responsabile scientifico e gestionale dell’impiego confinato. [↑](#footnote-ref-18)
19. Presentare il *Curriculum Vitae* dell'Utilizzatore. Il CV deve essere presentato ai sensi del Regolamento (UE) 2016/679, "Relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la Direttiva 95/46/CE (Regolamento generale sulla protezione dei dati)". Pertanto, detto *Curriculum Vitae* deve riportare l'autorizzazione al suo utilizzo ai fini della procedura per la quale è presentato e, altresì, luogo, data e firma autografa del dichiarante. [↑](#footnote-ref-19)
20. Il titolare dell’impianto è il datore di lavoro così come definito all’art. 2, comma 1, lettera b) del D.lgs. 81/08 e successive modifiche e integrazioni. [↑](#footnote-ref-20)