|  |
| --- |
| **Aanvraagformulier voor klinisch onderzoek met genetisch gemodificeerde adeno-associated virale vectoren overeenkomstig met artikel 39a van de Regeling ggo[[1]](#footnote-1)*** Dit aanvraagformulier kan alleen worden gebruikt voor genetisch gemodificeerd virale vectoren afgeleid van Adeno-associated dependoparvovirus A of B zonder schadelijke sequenties in gevallen waarin het voorgestelde werk voldoet aan artikel 39a van de Regeling ggo. Het volgt dat er geen risico is voor de formatie van replicatiecompetent virus.
* Dit aanvraagformulier dient om de benodigde informatie conform artikel 40a van de Regeling ggo aan te leveren. In dit aanvraagformulier zijn een aantal vragen die volgen uit het *Common application form for investigational medicinal products for human use that contain or consist of AAV vectors*, niet van toepassing. Deze velden zijn aangegeven met N/A (not applicable, niet toepasbaar). Een aantal vragen is conform Bijlage 10, Deel B, Artikel B:5 – B:8 van de Regeling ggo reeds ingevuld.
* Voor persoonsinformatie wordt conform de AVG ((EU)2016/679) een apart formulier *Algemene persoonsgegevens* gebruikt (zie website Loket Gentherapie).
* De vergunningverlening is een openbare procedure en daarmee zijn alle in de aanvraag verstrekte gegevens openbaar. Informatie over het vertrouwelijk houden van gegevens en op welke wijze dit aangevraagd moet worden vindt u op de website (zie website Loket Gentherapie).
* Voor een toelichting op de benodigde inhoudelijke informatie is er een ‘tips & tricks’ (beschikbaar op de website Loket Gentherapie).
* Het aanvraagformulieren moet samen met een ingevuld deel B Summary Notification Information Format (SNIF B) worden ingediend (online via het E-submission Food Chain platform).
* Contactgegevens:
	+ Internet: [www.ggo-vergunningverlening.nl](http://www.ggo-vergunningverlening.nl) / www.loketgentherapie.nl
	+ Email: bggo@rivm.nl
	+ Telefoon: 088-689 7099
 |
| **Document****geschiedenis** | **Publicatiedatum** | **Beschrijving van de belangrijkste wijzigingen** |
| Versie 1[[2]](#footnote-2) |  Januari 2021 |  |
| Versie 1.1 | September 2021 |  Tekstuele correcties o.a. m.b.t. hantering monsters |
| Versie 1.2 | December 2022 |  Aanpassing werkwijze SNIF indienen |

**AANVRAAGFORMULIER VOOR KLINISCH ONDERZOEK MET GENETISCH GEMODIFICEERDE ADENO-ASSOCIATED VIRALE VECTOREN OVEREENKOMSTIG MET ARTIKEL 39a VAN DE REGELING GGO MILIEUBEHEER 2013**

# ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

* 1. **Identificatie van de aanvrager.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Naam Organisatie:** | *Vul de naam in van de rechtspersoon* |
| **Adresgegevens:** | *Vul het adres in van de rechtspersoon* |
| **Contactpersoon:** | N/A |
| **Telefoonnummer:** | N/A |
| **Emailadres:** | N/A |

* 1. **Identificatie van de sponsor (voor zover deze verschilt van de aanvrager).**

|  |  |
| --- | --- |
| **Naam organisatie:** | N/A |
| **Adresgegevens:** | N/A |
| **Contactpersoon:** | N/A |
| **Telefoonnummer:** | N/A |
| **Emailadres:** | N/A |

* 1. **Identificatie van de fabrikant van de AAV vector.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Naam organisatie:** |   |
| **Productielocatie:** |   |

# INFORMATIE OVER HET ONDERZOEKSGENEESMIDDEL

* 1. **Beschrijving van het productiesysteem.**

*Duidelijke kaarten dienen aangeleverd te worden van de vectoren voor productie van recombinant AAV (bijvoorbeeld plasmiden, baculovirussen) waarin alle onderdelen van de AAV klinische vector worden beschreven (dat wil zeggen naast de “transgen vector”, moeten ook alle andere vectoren worden beschreven zoals helperplasmiden, packinging en pseudotypering vectoren).*

*De kenmerken van alle gebruikte cellijnen en eventuele wijzigingen in het celgenoom moeten worden uitgelegd. Beschrijf het (de) betrokken celtype(n) en hun oorsprong (bv. menselijke nieren, epitheelcellen, insectencellen).*

*De mogelijkheid dat het genetisch materiaal in de cellen / cellijnen een bepaalde interactie met de AAV vector veroorzaakt, bijvoorbeeld door complementatie of recombinatie, moet worden beschreven. In het bijzonder moet worden toegelicht de testen die worden toegepast om mogelijke besmetting van de cellijn door wildtype AAV-virussen en/of elk virus geïdentificeerd als helpervirus voor AAV te identificeren.*

|  |
| --- |
| *Vertrouwelijke informatie moet in een bijlage worden verstrekt, samen met de redenen waarom deze als vertrouwelijk wordt beschouwd. Het gedeelte van het aanvraagformulier waarnaar de informatie verwijst, moet duidelijk worden aangegeven. Wanneer vertrouwelijkheid wordt gevraagd, moet in deze sectie een samenvatting worden gegeven die openbaar kan worden gemaakt.**Beschrijf het productiesysteem van de AAV vector.* |

* 1. **Afwezigheid van replicatiecompetente virusdeeltjes in het eindproduct.**

*Het risico van het genereren van een replicatiecompetent AAV door recombinatie van de samenstellende delen van het virale vectorsysteem moet worden geminimaliseerd. Hiertoe dienen beschreven te worden testmethoden voor de detectie van replicatiecompetent virus, inclusief informatie over de specificiteit en gevoeligheid van de gebruikte testmethoden. Gegevens van RCV-testen tijdens verschillende productiestappen moeten worden aangeleverd (bijv. virus seed bank, eindproduct). Vrijgavecriteria met betrekking tot de RCV-testen moeten worden gespecificeerd.*

|  |
| --- |
| *Vertrouwelijke informatie moet in een bijlage worden verstrekt, samen met de redenen waarom deze als vertrouwelijk wordt beschouwd. Het gedeelte van het aanvraagformulier waarnaar de informatie verwijst, moet duidelijk worden aangegeven. Wanneer vertrouwelijkheid wordt gevraagd, moet in deze sectie een samenvatting worden gegeven die openbaar kan worden gemaakt.**Lever informatie aan waaruit blijkt dat er geen replicatiecompetent AAV aanwezig is in het medisch product dat aan de proefpersoon wordt toegediend.* |

* 1. **Kaart van het construct.**

|  |
| --- |
| *Vertrouwelijke informatie moet in een bijlage worden verstrekt, samen met de redenen waarom deze als vertrouwelijk wordt beschouwd. Het gedeelte van het aanvraagformulier waarnaar de informatie verwijst, moet duidelijk worden aangegeven. Wanneer vertrouwelijkheid wordt gevraagd, moet in deze sectie een samenvatting worden gegeven die openbaar kan worden gemaakt.**Beschrijf het virale vectorgenoom en de moleculaire karakterisatie van de AAV vector*. |

* 1. **Moleculaire karakterisering van de AAV vector.**

*Een geannoteerde sequentie van het genoom dient aangeleverd te worden (dwz geef de locatie aan van de sequenties die coderen voor de transgene expressiecassette (s) en de regulerende elementen ervan).*

*Beschrijf op welke manier de klinische vector afwijkt van het oudervirus op het niveau van moleculaire karakterisering.*

*Er moeten beschikbare gegevens worden verstrekt over de genetische stabiliteit van de AAV vector. Beschrijf hierbij eventuele afwijkingen en in het bijzonder de biologische betekenis ervan.*

|  |
| --- |
| *Vertrouwelijke informatie moet in een bijlage worden verstrekt, samen met de redenen waarom deze als vertrouwelijk wordt beschouwd. Het gedeelte van het aanvraagformulier waarnaar de informatie verwijst, moet duidelijk worden aangegeven. Wanneer vertrouwelijkheid wordt gevraagd, moet in deze sectie een samenvatting worden gegeven die openbaar kan worden gemaakt.**Beschrijf de moleculaire karakterisering van de AAV vector en de wijze waarmee de identiteit van de vector wordt vastgesteld.* |

* 1. **Beschrijving van de insertie.**

*De expressiecassette, bijv. het transgen, inclusief regulerende en coderende sequenties, moet worden beschreven. In het bijzonder moet worden beschreven of het tot expressie gebrachte product toxisch of anderszins schadelijk is voor mensen (anders dan de proefpersoon van de klinische proef) of andere gastheren. Als de aanvrager van mening is dat het transgen enig voordeel zou kunnen bieden voor replicatie / overleving van de klinische vector (ten opzichte van het oudervirus), moet dit worden toegelicht.*

|  |
| --- |
| *Vertrouwelijke informatie moet in een bijlage worden verstrekt, samen met de redenen waarom deze als vertrouwelijk wordt beschouwd. Het gedeelte van het aanvraagformulier waarnaar de informatie verwijst, moet duidelijk worden aangegeven. Wanneer vertrouwelijkheid wordt gevraagd, moet in deze sectie een samenvatting worden gegeven die openbaar kan worden gemaakt.**Beschrijf de insertie.* |

* 1. **Biodistributie en shedding.**

*Gedetailleerde gegevens over shedding van de klinische vector (inclusief informatie over de toegediende dosis, de toedieningswijze en, indien beschikbaar, de immuunstatus van de behandelde proefpersonen) uit eerdere klinische onderzoeken met de AAV vector moeten worden aangeleverd. Indien beschikbaar en indien relevant voor de milieurisicobeoordeling, moeten gegevens over de biologische distributie worden verstrekt.*

*Als er geen eerdere klinische ervaring is met dezelfde AAV vector, moet de mogelijkheid van shedding worden besproken op basis van niet-klinische gegevens en / of klinische ervaring met gerelateerde klinische vectoren. Als de aanvrager zich baseert op gegevens van verwante klinische vectoren, moet de relevantie van de gegevens voor het product waarop deze aanvraag betrekking heeft, worden toegelicht, in het bijzonder rekening houdend met de dosis en de wijze van toediening.*

*Indien shedding optreedt dient de geschatte duur te worden gespecificeerd.*

*De methoden die worden gebruikt voor de detectie van shedding, met inbegrip van informatie over de specificiteit en gevoeligheid daarvan, moeten worden verstrekt.*

|  |
| --- |
| *Geef een korte beschrijving over wat bekend is over biodistributie en shedding (referentie naar bronnen is niet noodzakelijk).* |

# INFORMATIE MET BETREKKING TOT DE KLINISCHE PROEF

* 1. **Algemene informatie over de klinische proef.**

|  |  |
| --- | --- |
| **EudraCT-numner (Waar beschikbaar):** | N/A |
| **Referentienummer introductie in het milieu (indien beschikbaar en van toepassing):** |  |
| **Titel van de klinische studie:** | *Geef een titel die het voorgestelde werk dekt.* |
| **Naam van de hoofdonderzoeker:** | Deze informatie kan in de vertrouwelijke bijlage worden verstrekt. |
| **Doelstelling van de studie:** | *Geef de doelstelling(en) van het voorgestelde werk.* |
| **Beoogde begin- en einddatum:** | N/A |
| **Aantal proefpersonen dat zal deelnemen aan het onderzoek:** | N/A |
| **Geef aan of een aanvraag met betrekking tot hetzelfde geneesmiddel voor onderzoek is ingediend of gepland is om te worden ingediend bij andere EER-lidstaten. Geef zo ja, de betrokken landen aan:** | N/A |

* 1. **Beoogde locatie(s) van de studie.**

De aanvrager moet informatie verstrekken over de locaties in het land van indiening van de aanvraag. Naast de locatie van de klinische activiteiten dient of dienen de locatie(s) van laboratoria te worden vermeld waar activiteiten met het ggo worden uitgevoerd onder de voorwaarden van deze aanvraag (bijvoorbeeld: locatie van opslag van het geneesmiddel voor onderzoek, locatie van opslag van monsters van proefpersonen die ggo’s bevatten).

|  |  |
| --- | --- |
| **Naam organisatie:** | *Vul in de gegevens over de plaats(en) van uitvoering. Ofwel de locatie(s) (dat wil zeggen locatienaam en bezoekadres) waar de werkzaamheden, onder verantwoordelijkheid van de aanvrager, zullen worden uitgevoerd.* |
| **Adresgegevens:** |  |
| **Contactpersoon:** | N/A |
| **Telefoonnummer:** | N/A |
| **Emailadres:** | N/A |
| **Geplande activiteiten:** | N/A |
| **Inperkingsniveau:** | N/A |
| **Naam en contactgegevens van de verantwoordelijke persoon:** | N/A |

* 1. **Opslag van de klinische vector op de klinische locatie.**

De aanvrager dient informatie te verstrekken over de opslaglocatie, opslagcondities (inclusief toegangsbeperkingen) en de maximale opslagduur.

|  |
| --- |
| *De genetisch gemodificeerde AAV vector wordt opgeslagen in een gesloten, breukvaste, lekdichte dubbele houder in een ruimte met beperkte toegang.*  |

* 1. **Logistiek voor transport.**

De aanvrager moet informatie verstrekken over de logistiek voor intern transport.

|  |
| --- |
| *Intern transport van de genetisch gemodificeerde AAV vector vindt plaats in een gesloten, breukvaste, lekdichte verpakking.**Intern transport van monsters afkomstig van de proefpersonen die de genetisch gemodificeerde AAV vector kunnen bevatten, vindt plaats conform het transport van reguliere patiëntenmonsters.* |

* 1. **Informatie over reconstitutie, afgewerkt geneesmiddel en toediening aan patiënten.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Reconstitutie (indien van toepassing, vat samen de reconstitutie-stappen):** |   |
| **Farmaceutische vorm en sterkte:** |   |
| **Wijze van toediening:** |   |
| **Informatie over dosering en toedieningsschema (in geval van herhaalde dosering):** |   |
| **Informatie over gelijktijdige medicatie die shedding van de AAV vector dan wel milieurisico's kan beïnvloeden (*bijv.* Toediening van laxeermiddelen, toediening van een geneesmiddel dat de replicatieactiviteit van de AAV vector kan versterken, toediening van een op plasmide gebaseerd geneesmiddel):** |   |

* 1. **Maatregelen om verspreiding in het milieu te voorkomen.**

1. **Beheersmaatregelen tijdens reconstitutie (indien van toepassing), hantering en toediening.**

|  |
| --- |
| *Preparatie en toediening van de genetisch gemodificeerde AAV vector vinden plaats conform standaard ziekenhuishygiënische maatregelen*. |

1. **Persoonlijke beschermingsmiddelen.**

|  |
| --- |
| *Medisch personeel hanteert de standaard ziekenhuishygiënische maatregelen.* |

1. **Maatregelen voor decontaminatie / schoonmaken na toediening of bij accidenteel morsen (*bijv.* decontaminatie / schoonmaken maatregelen van potentieel besmette materialen, oppervlakken en gebieden).Bovendien moeten de toegepaste desinfectieprocedures worden onderbouwd dat de gekozen methode voldoende actief is tegen de AAV vector.**

|  |
| --- |
| *Niet wegwerpbare materialen worden gedesinfecteerd met een geschikt gevalideerd desinfectans, dan wel geautoclaveerd. In geval van morsen worden besmette oppervlakken gedesinfecteerd met een geschikt gevalideerd desinfectans.* |

1. **Inactivatie of afdoding van restanten van het eindproduct aan het einde van de klinische proef.**

|  |
| --- |
| *Afval dat de genetisch gemodificeerde klinische vector bevat dan wel in aanraking is geweest met de genetisch gemodificeerde AAV vector gedurende preparatie en toediening, wordt afgevoerd als specifiek ziekenhuisafval dan wel als afval dat ggo’s bevat.* |

1. **Afvalbehandeling (inclusief - waar van toepassing - ook decontaminatie en verwijdering van mogelijk besmet afval dat zich ophoopt buiten de klinische proeflocatie). Geef indien van toepassing ook het bedrijf aan dat verantwoordelijk is voor afvalbeheer.**

|  |
| --- |
| *Afval dat de genetisch gemodificeerde AAV vector bevat dan wel in aanraking is geweest met de genetisch gemodificeerde AAV vector gedurende preparatie en toediening, wordt afgevoerd als specifiek ziekenhuisafval dan wel als afval dat ggo’s bevat.**Afval van monsters, van monsterafname en van verwerking van monsters afkomstig van de proefpersonen die de genetisch gemodificeerde AAV vector kunnen bevatten, wordt afgevoerd als specifiek ziekenhuisafval dan wel als afval dat ggo’s bevat.* |

1. **Aanbevelingen voor proefpersonen van klinische proeven om verspreiding te voorkomen (indien van toepassing):**

|  |
| --- |
|   |

1. **Aanbevelingen over donatie van bloed / cellen / weefsels / organen door de proefpersoon:**

|  |
| --- |
|  N/A |

1. **Andere maatregelen (indien van toepassing):**

|  |
| --- |
|   |

* 1. **Bemonstering en verdere analyse van monsters van proefpersonen:**

*Dit deel moet worden ingevuld als er monsters worden genomen van patiënten die mogelijk ggo’s bevatten binnen de context van de klinische proef:*

1. **Beschrijf hoe monsters worden behandeld / opgeslagen / vervoerd:**

*In geval de hantering, opslag en transport van monsters op eenzelfde wijze worden behandeld als de AAV vector, kan waar nodig hier naar verwezen worden..*

|  |
| --- |
| *Standaard ziekenhuishygiënische maatregelen zullen afdoende zijn tijdens bemonstering en verdere analyses. Intern transport van monsters afkomstig van de proefpersonen die de genetisch gemodificeerde AAV vector kunnen bevatten, vindt plaats conform het transport van reguliere patiëntenmonsters. Monsters afkomstig van de proefpersonen die de genetisch gemodificeerde AAV vector kunnen bevatten, worden opgeslagen conform de opslag van reguliere patiëntenmonsters.* |

1. **Geef aan of en op welke tijdstippen monsters die de toegediende AAV vector kunnen bevatten, zijn genomen van proefpersonen:**

|  |
| --- |
| *Beschrijf de range van tijdstippen waarop monsters worden afgenomen.* |

1. **Indien monsters worden opgeslagen op de klinische locatie, dient de opslaglocatie en opslagomstandigheden beschreven te worden:**

|  |
| --- |
|  *Monsters afkomstig van de proefpersonen die de genetisch gemodificeerde AAV vector kunnen bevatten, worden opgeslagen conform de opslag van reguliere patiëntenmonsters.* |

1. **Geef aan of sprake is van niet-routinematige testen van de monsters en geef daarbij aan of de AAV vector *de novo* wordt gegenereerd tijdens het testen:** *Standaard klinische tests die nodig zijn voor de langdurige opvolging van de proefpersonen bij klinische proeven hoeven hier niet vermeld te worden*

|  |
| --- |
|   |

# MILIEURISICOBEOORDELING

**Specifieke milieurisicobeoordeling:**

Gezien de specifieke kenmerken van het geneesmiddel voor onderzoek (zoals beschreven in sectie 2), is de aanvrager van mening dat het geneesmiddel voor onderzoek valt onder hetgeen bedoeld in artikel 39a van de Regeling ggo, en dat de gestandaardiseerde milieurisicobeoordeling zoals beschreven in Bijlage 1 bij de toelichting van de regeling tot wijziging van de Regeling ggo[[3]](#footnote-3) en de daarbij behorende voorschriften beschreven in Bijlage 10, Deel B (Artikel B:1 – B:10) van toepassing zijn:

Ja □

Nee □

Indien het antwoord op het bovenstaande ”nee” is, kan het werk niet aangevraagd worden op grond van artikel 3.26a van het Besluit ggo [[4]](#footnote-4) en dient de aanvrager een ggo-vergunning aan te vragen conform de reguliere procedure voor ggo’s onder artikel 3.10 van het Besluit ggo.

1. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 [↑](#footnote-ref-1)
2. Dit formulier volgt de opbouw van de vragen zoals vastgesteld in het *Common application form for investigational medicinal products for human use that contain or consist of AAV vectors*, Versie 1, Oktober 2019. Dit formulier is van toepassing op aanvragen die vallen onder artikel 3.26a van het Besluit ggo en de afhandeling geschiedt conform artikel 3.24 van het Besluit ggo. [↑](#footnote-ref-2)
3. [Staatscourant 2020 nr. 63350 14 december 2020](https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2020-63350.pdf) [↑](#footnote-ref-3)
4. Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 [↑](#footnote-ref-4)