|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Aanvraagformulier voor klinisch onderzoek met menselijke cellen die genetisch gemodificeerd zijn door middel van retro-/lentivirale vectoren overeenkomstig met artikel 39b van de Regeling ggo[[1]](#footnote-1)**   * Dit aanvraagformulier kan alleen worden gebruikt voor menselijke cellen die genetisch gemodificeerd zijn door middel van retro-/lentivirale vectoren in gevallen waarin het voorgestelde werk voldoet aan artikel 39b van de Regeling ggo. Het volgt dat:   + Er geen risico is op de vorming van replicatiecompetent virus, en   + Het eindproduct vrij is van infectieuze virale vectordeeltjes die in staat zijn in het milieu vrij te kunnen komen * Dit aanvraagformulier dient om de benodigde informatie conform artikel 40b van de Regeling ggo aan te leveren. In dit aanvraagformulier zijn een aantal vragen die volgen uit het *Common application form for clinical research with human cells genetically modified by means viral vectors*, niet van toepassing. Deze velden zijn aangegeven met N/A (not applicable, niet toepasbaar). Een aantal vragen is conform Bijlage 10, Deel C, Artikel C:5 – C: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 aanvraagformulier 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](mailto: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 en toevoeging m.b.t. monsterafname |
| Versie 1.2 | December 2022 | Vervallen exclusie HIV-positieve proefpersonen en aanpassing werkwijze SNIF indienen |

**AANVRAAGFORMULIER VOOR KLINISCH ONDERZOEK MET MENSELIJKE CELLEN DIE GENETISCH GEMODIFICEERD ZIJN DOOR MIDDEL VAN RETRO/LENTIVIRALE VECTOREN OVEREENKOMSTIG MET ARTIKEL 39b VAN DE REGELING GGO MILIEUBEHEER 2013**

# SECTIE 1 ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

**1.1 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. **Informatie over de klinische proef:**

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

|  |  |
| --- | --- |
| **EudraCT-numner (Waar beschikbaar):** | N/A |
| **Referentienummer opzettelijke introductie (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 aan het onderzoek zal deelnemen:** | 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 |

# 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 |
| **Imperkingsniveau:** | N/A |
| **Naam en contactgegevens van de verantwoordelijke persoon:** | N/A |

# Logistiek voor transport:

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

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

# SECTIE 2 INFORMATIE OVER HET TE ONDERZOEKEN MEDISCHE PRODUCT

* 1. **Karakterisering van het voltooide te onderzoeken medische product.**

1. **Algemene informatie:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Beschrijving van het voltooide medische product** | Autoloog □  Allogeen □ |
| Specificeer het celtype (bijvoorbeeld hematopoietische stamcellen…):  ………………………………………………………………………. |
| **Virale vector die gebruikt is**: Retrovirus   Lentivirus  |
| **Farmaceutisch formulier:** | N/A |
| **Wijze van toediening:** | *Vul de wijze van toediening in.* |

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

De aanvrager moet aantonen dat er geen replicatiecompetent virus wordt gevormd op het niveau van het virale productiesysteem of, als alternatief, het ontbreken van replicatiecompetent virus in de getransduceerde cellen in overeenstemming met de “Good Practice” voor de beoordeling van GGO-gerelateerde aspecten in de context van klinische proeven met menselijke cellen die genetisch gemodificeerd zijn door middel van retro/lentivirale vectoren.

|  |
| --- |
| 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 geclaimd, moet in deze sectie een samenvatting worden gegeven die openbaar gemaakt kan worden.  *Lever informatie aan waaruit blijkt dat er geen replicatiecompetent retrovirus dan wel replicatiecompetent lentivirus aanwezig is in het medisch product dat aan de proefpersoon wordt toegediend.* |

1. **Afwezigheid van resterende infectieuze virale vectordeeltjes in de getransduceerde cellen:**

De aanvrager moet aantonen dat de resterende infectieuze retro/lentivirale deeltjes zijn teruggebracht tot verwaarloosbare concentraties in overeenstemming met de goede praktijk voor de beoordeling van ggo-gerelateerde aspecten in de context van klinische proeven met menselijke cellen die genetisch gemodificeerd zijn met behulp van retro/lentivirale vectoren.

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 geclaimd, moet in deze sectie een samenvatting worden gegeven die openbaar gemaakt kan worden.

Lever informatie aan waaruit blijkt dat er geen residuele infectieuze retrovirale dan wel lentivirale partikels aanwezig zijn in het medisch product dat aan de proefpersoon wordt toegediend.

# 2.2 Moleculaire karakterisering van de toegepaste vectoren.

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 geclaimd, moet in deze sectie een samenvatting worden gegeven die openbaar gemaakt kan worden.  Beschrijf het virale vectorgenoom en de moleculaire karakterisatie van de vector. |

1. **Beschrijving van alle componenten van de vector:**

De aanvrager moet een gedetailleerde beschrijving geven van alle componenten van de gebruikte vector.

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 geclaimd, moet in deze sectie een samenvatting worden gegeven die openbaar gemaakt kan worden.

Uit artikel 39b van de Regeling ggo volgt dat:

* De gebruikte productiecellen zijn vrij van HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, en andere relevante retrovirussen en lentivirussen die kunnen leiden tot complementatie dan wel recombinatie van de retrovirale dan wel lentivirale vector.
* De genetisch gemodificeerde retrovirale dan wel lentivirale partikels en de genetisch gemodificeerde humane cellen zijn geproduceerd onder (current) Good Manufacturing Practice (GMP) dan wel onder de principes van (current) GMP.
* Het gebruikte transgen codeert niet voor sequenties die in staat zijn de replicatiedeficiënte retro- of lentivirale vector te complementeren.
* De LTR’s in het virale vectorgenoom zijn zelf-inactiverend (SIN) voor studies waarbij lentivirale vectoren worden toegepast.

*Beschrijf het productiesysteem van de retrovirale dan wel lentivirale vector.*

# SECTIE 3- CONTROLE MAATREGELEN

* 1. **Maatregelen ter voorkoming van risico’s van onbedoelde overdracht tijdens toediening aan medewerkers in de gezondheidszorg en ander personeel dat betrokken is bij het transport/hantering/toediening van het product:**

De aanvrager moet een overzicht verstrekken van relevante (ziekenhuishygiënische) maatregelen die zullen worden genomen, inclusief persoonlijke beschermmiddelen en een beschrijving van de maatregelen die moeten worden genomen in geval van accidentele zelftoediening van het geneesmiddel voor onderzoek (bijvoorbeeld bij een prikaccident).

|  |
| --- |
| *De genetisch gemodificeerde humane cellen worden opgeslagen in een gesloten, breukvaste, lekdichte dubbele houder in een ruimte met beperkte toegang.*  *Preparatie en toediening van de genetisch gemodificeerde humane cellen vinden plaats conform standaard ziekenhuishygiënische maatregelen*.  *Medisch personeel hanteert de standaard ziekenhuishygiënische maatregelen.*  *Afnemen van monsters van de proefpersonen die de genetisch gemodificeerde humane cellen kunnen bevatten en verwerking van die monsters vinden plaats conform standaard ziekenhuis-hygiënische maatregelen.*  *Monsters afkomstig van de proefpersonen die de genetisch gemodificeerde humane cellen kunnen bevatten, worden opgeslagen conform de opslag van reguliere patiëntenmonsters.* |

# Risicominimalisatie strategieën met betrekking tot patiënten:

De aanvrager moet uitleggen of er wordt voorkomen dat patiënten bloed/cellen/weefsels/organen kunnen doneren nadat zij de genetisch gemodificeerde menselijke cellen hebben toegediend.

|  |
| --- |
| N/A |

# Maatregelen om verspreiding in het milieu te voorkomen:

|  |  |
| --- | --- |
| **Decontaminatie-/reinigingsmaatregelen na toediening:** | *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.* |
| **Eliminatie of inactivering van restanten van het eindproduct aan het einde van de klinische proef:** | *Afval dat de genetisch gemodificeerde humane cellen bevat dan wel in aanraking is geweest met de genetisch gemodificeerde humane cellen gedurende preparatie en toediening, wordt afgevoerd als specifiek ziekenhuisafval dan wel als afval dat ggo’s bevat.* |
| **Afvalverwerking:** | *Afval dat de genetisch gemodificeerde humane cellen bevat dan wel in aanraking is geweest met de genetisch gemodificeerde humane cellen 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 humane cellen kunnen bevatten, wordt afgevoerd als specifiek ziekenhuisafval dan wel als afval dat ggo’s bevat.* |

* 1. **Andere risicobeperkende maatregelen:**

Dit gedeelte moet alleen worden ingevuld als de aanvrager van mening is dat er aanvullende risicobeperkende maatregelen moeten worden genomen.

|  |  |
| --- | --- |
| **Geïdentificeerde risico’s** | **Risicobeperkende maatregel(en)** |
|  | In overeenstemming met Bijlage 10, Deel C, van de Regeling ggo wordt de volgende maatregel in acht genomen:   * *Monsters afkomstig van proefpersonen uit studies waarbij humane cellen getransduceerd met retrovirale vectoren worden toegepast, die de genetisch gemodificeerde humane cellen kunnen bevatten, worden niet in kweek gebracht.* |

# SECTIE 4- 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 39b van de Regeling ggo, en dat de gestandaardiseerde milieurisicobeoordeling zoals beschreven in de Bijlage bij de toelichting van de regeling tot wijziging van de Regeling ggo[[3]](#footnote-3) en de daarbij behorende voorwaarden beschreven in Bijlage 10, Deel C (Artikel C:1 – C:10) van de Regeling ggo 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 clinical research with human cells genetically modified by means of retro/lentiviral vectors*, Versie 3, 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. [stcrt-2022-33100.pdf (officielebekendmakingen.nl)](https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2022-33100.pdf) [↑](#footnote-ref-3)
4. Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 [↑](#footnote-ref-4)