**Formulario común de solicitud para vectores virales contenidos en medicamentos en investigación DE uso humano[[1]](#footnote-1)**

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

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

ver 1 enero 2020

1. **INTRODUCCIÓN**

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

Los ensayos clínicos con medicamentos que contienen o consisten en 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[[5]](#footnote-5) ("marco de liberación intencional").

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

Este es un formulario de solicitud de medicamentos de uso humano que contienen o consisten en vectores virales (en adelante denominados "vectores clínicos"). 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*. Del mismo modo, 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*. 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[[6]](#footnote-6).*

**FORMULARIO COMÚN DE SOLICITUD PARA VECTORES CLÍNICOS CONTENIDOS EN MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN DE USO HUMANO**

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

* 1. **Información sobre el solicitante**

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

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

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

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

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

**SECCIÓN 2: INFORMACIÓN RELACIONADA CON EL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN**

1. **Virus del que deriva el vector clínico (virus parental).**
   1. **Caracterización**
   2. **¿Qué virus se utilizó como virus parental en la construcción del vector clínico?**

Nombre científico:………………………………………………………………

Cepa y aislado:…………………………………………………………………..

Otros nombres (por ejemplo, nombre comercial): ………………………………

Clasificación de bioseguridad[[7]](#footnote-7):…………………………………………………..

Virus parental atenuado: Sí  No

* 1. **Marcadores fenotípicos y genéticos.**

Describa brevemente los marcadores fenotípicos y genéticos más relevantes del virus parental, incluida la información sobre el tamaño del genoma viral y el límite de empaquetamiento del virus parental.

* 1. **¿Cuál es la gama de huéspedes del virus parental?**

Describa los hospedadores naturales del virus parental, incluyendo también los hospedadores que sirven como reservorio. Para cada posible huésped, indique el tropismo celular y tisular.

Si entre los huéspedes naturales del virus parental se incluyen los seres humanos, proporcione información disponible sobre la seroprevalencia en la UE.

* 1. **Potencial zoonótico del virus parental[[8]](#footnote-8).**

Si los seres humanos no son huéspedes naturales del virus parental, proporcione información sobre el potencial zoonótico del virus parental. Describa también la distribución geográfica natural del virus parental e indique si el virus parental es endémico en la UE.

* 1. **Características replicativas del virus parental.**

Proporcione información sobre la replicación del virus parental. Indique dónde tiene lugar la replicación (núcleo celular, citoplasma). ¿Es el virus parental capaz de establecer latencia en el huésped natural? ¿Qué elementos de la secuencia están involucrados en el proceso de reactivación?

Proporcione también cualquier información disponible sobre el potencial de recombinación genómica homóloga/no homóloga que ocurre en la naturaleza entre los genomas virales del virus parental y las cepas relacionadas o miembros de la misma (sub) familia viral.

* 1. **Patogenicidad**
  2. **¿Cuáles son las propiedades patogénicas del virus parental y cuáles son los métodos de tratamiento disponibles?**

Describa cualquier propiedad patogénica del virus parental. Cuando corresponda, aporte información sobre las propiedades patogénicas del virus parental en grupos vulnerables como individuos inmunodeprimidos, mujeres embarazadas y niños. Describa los síntomas causados por el virus parental. Indique también si existen tratamientos terapéuticos/profilácticos para tratar/prevenir dicha infección.

* 1. **Proporcione datos relevantes sobre atenuación y restricciones biológicas del virus parental.**

Si el virus parental es un virus atenuado/restringido, se debe describir la base para la atenuación/restricción. Describa las condiciones (pasos) necesarias para la reversión de la atenuación/restricción y los factores que pueden afectar la reversión.

* 1. **Capacidad de colonización**
  2. **¿Cuáles son las rutas de transmisión del virus parental?**

Describa las posibles rutas de transmisión del virus. Proporcione información sobre la excreción viral, incluida la excreción asintomática del virus parental. En el caso de los virus transmitidos por vectores (por ejemplo, arbovirus), indique la ubicación geográfica del vector.

* 1. **¿Puede el virus parental sobrevivir fuera del huésped?**

Describa todas las opciones de supervivencia y el tiempo de supervivencia del virus parental en condiciones ambientales óptimas, y describa los factores que pueden influir.

1. **Modificación genética y fabricación del vector clínico.**
   1. **Proporcione una breve descripción del proceso de fabricación del vector clínico.**

Responda esta pregunta preferiblemente utilizando un diagrama que describa los diversos pasos de producción.

Cuando se usen plásmidos para la fabricación del vector clínico, se deben proporcionar mapas claros de los plásmidos que muestren todas las partes constituyentes del vector (es decir, además del "plásmido transgénico", todos los demás plásmidos como plásmidos auxiliares, de empaquetamiento y de seudotipaje deberían ser descritos). Explique si hay secuencias superpuestas en los plásmidos.

* 1. **Describa las características de las líneas celulares en las que se produce el vector clínico. Indique también cuál de los componentes genéticos de la célula podría causar complementación o recombinación.**

Se deben explicar las características de todas las líneas celulares utilizadas y las modificaciones del genoma celular. Describa los tipos de células en cuestión, así como su origen (por ejemplo, riñón humano, células epiteliales). Debe discutirse la posibilidad de que el material genético en las células/líneas celulares provoque una cierta interacción con el vector clínico, como por complementación o recombinación.

Explique si existe un riesgo de modificación del vector clínico por secuencias transcomplementarias. Proporcione también una descripción de la identidad de estas secuencias. Esto puede hacerse sobre la base de análisis bioinformáticos, como análisis de secuencia, alineamientos o análisis filogenético.

* 1. **Virus contaminantes competentes en replicación.**

Para los vectores clínicos deficientes de replicación y los de replicación condicionada, se deben describir las estrategias para evitar la generación de virus competentes para la replicación (VCR). Se deben describir los métodos de análisis para la detección de virus competentes para la replicación, incluida la información sobre la especificidad y sensibilidad de los mismos. Se deben proporcionar datos de los análisis de VCR en diferentes etapas de fabricación (por ejemplo, banco de virus semilla, producto final). Se deben especificar los criterios de liberación con respecto a los análisis de VCR.

1. **Vector clínico**
   1. **Proporcione un diagrama ("mapa") del vector clínico.**
   2. **Caracterización molecular de los vectores clínicos.**

Proporcione la secuencia anotada del genoma completo (es decir, indique la ubicación de las secuencias que codifican el o los casetes de expresión transgénica y sus elementos reguladores). Como mínimo, se debe proporcionar la secuencia de los elementos que podrían afectar la capacidad de replicación, la gama de huéspedes, el tropismo, la capacidad de sobrevivir fuera del huésped, la ruta de transmisión o el potencial patogénico del vector clínico.

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

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

* 1. **Describa los genes codificantes y las secuencias reguladoras presentes en el esqueleto del vector clínico y en el ADN insertado.**

Se debe proporcionar una descripción completa del material genético insertado o eliminado, indicando las funciones de las secuencias, por ejemplo:

* Casete de expresión, que incluye secuencias promotoras, terminadoras y potenciadoras.
* Transgén: por ejemplo, ¿El producto expresado es tóxico o dañino para los seres humanos (aparte del sujeto del ensayo clínico) u otros huéspedes? ¿El transgén proporciona una ventaja para la replicación/supervivencia del vector clínico (frente al virus parental) o altera la vía de transmisión?
* Si el ADN insertado en el vector clínico contiene elementos cuyo origen o función se desconoce.
* Si el vector clínico contiene elementos que no están destinados específicamente a las funciones terapéuticas.
  1. **Diferencias entre el perfil biológico del vector clínico y el virus parental.**

Indique si las partículas del vector clínico están seudotipadas y si la envoltura se proporciona en *trans*.

Explique las diferencias que existen entre el vector clínico y el virus parental con respecto a:

* Gama de hospedadores, incluida la especificidad del hospedador y el tropismo de tejidos y células.
* Vía de transmisión.
* Propiedades patogénicas. Cuando sea relevante, considere los posibles efectos en la población general y en grupos vulnerables, como las personas inmunodeprimidas, las mujeres embarazadas, los niños o cualquier otro grupo con un riesgo más alto.
* Capacidad para sobrevivir fuera del hospedador. Si está disponible, proporcione datos sobre la pérdida de infectividad del vector clínico en diferentes materiales o en líquidos (por ejemplo, aguas residuales).
  1. **Potencial de recombinación con el virus parental *in vivo* y descripción de posibles recombinantes.**

Argumente el potencial de recombinación homóloga *in vivo* y describa todos los recombinantes que podrían generarse por recombinación homóloga con por ejemplo el virus parental.

Argumente los posibles efectos biológicos (incluidos los patogénicos) de cualquier posible recombinación para la población (incluidos los grupos vulnerables). Indique si los recombinantes descritos han sido monitorizados y detectados en experimentos previos o después de la administración a humanos.

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

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

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

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

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Número EudraCT**  **(si está disponible)** |  |
| **Número de notificación**  **(si está disponible** |  |
| **Título del ensayo clínico** |  |
| **Nombre del investigador principal** | ***Esta información se puede proporcionar en el anexo con información confidencial.*** |
| **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 adicional:

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Nombre de la entidad:** |  |
| **Dirección postal** |  |
| **Persona de contacto** |  |
| **Número de teléfono** |  |
| **Correo electrónico** |  |
| **Actividades planificadas** |  |
| **Nivel de contención** |  |
| **Nombre y datos de contacto de la persona responsable**[[9]](#footnote-9)**.** |  |

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

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

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

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

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Reconstitución (donde corresponda, resuma los pasos de reconstitución)** |  |
| **Concentración y forma farmacéutica** |  |
| **Vía de administración** |  |
| **Información sobre la dosis y el calendario de administración (en caso de dosis repetidas)** |  |
| **Información sobre medicación concomitante que pueda afectar la 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). Además, los procedimientos de desinfección aplicados deben justificarse proporcionando evidencia de que el método elegido es suficientemente activo contra el vector clínico.**
  5. **Eliminación o inactivación de los restos del producto terminado al final del ensayo clínico.**
  6. **Tratamiento de residuos (incluyendo también, donde proceda, descontaminación y eliminación de residuos potencialmente contaminados acumulados fuera del sitio del ensayo clínico). En su caso, identifique también la empresa responsable de la gestión de residuos.**
  7. **¿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[[10]](#footnote-10) de las muestras e indique si se genera vector clínico de *novo* durante el análisis.**

**SECCIÓN 4 - 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 vector clínico, o potenciales revertientes a terceros (incluidos los grupos vulnerables) a través de su excreción (como se describe en la Sección 2.18).
  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 3.6.
  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. Estos deben estar listados en la Sección 3.6.
  13. **Evaluación general del riesgo y conclusiones**

Evaluar el riesgo general del vector clínico 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 3.6.

1. Este documento no ha sido adoptado por la Comisión Europea y, por lo tanto, no contiene la posición oficial de la Comisión Europea. [↑](#footnote-ref-1)
2. Decisión 2002/813 / CE del Consejo por la que se establece, de conformidad con la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, el formato de información de notificación resumida para notificaciones relativas a la liberación voluntaria en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente con fines distintos a su comercialización(DO L 280 de 18.10.2002, p.62). [↑](#footnote-ref-2)
3. A lo largo de este documento, el término "OMG" debe entenderse que abarca tanto los organismos genéticamente modificados como se definen en el Artículo 2 (2) de la Directiva 2001/18/CE, como los microorganismos genéticamente modificados en el sentido del Artículo 2 (b) de Directiva 2009/41/CE. [↑](#footnote-ref-3)
4. Reglamento (UE) 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). [↑](#footnote-ref-4)
5. Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de marzo de 2001, sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva 90/220/CEE del Consejo (DO L 106 de 17.4.2001, p. 1 ). [↑](#footnote-ref-5)
6. Los formularios de solicitud específicos a los que se hace referencia en este párrafo solo son aplicables en los países que los han respaldado. [↑](#footnote-ref-6)
7. Indicar si la clasificación varía entre las diferentes zonas en los que se realizará el ensayo clínico. [↑](#footnote-ref-7)
8. No es necesario completar esta sección en caso de vectores clínicos incompetentes en replicación. [↑](#footnote-ref-8)
9. 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-9)
10. 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-10)