

# Wegleitung zur Erstellung der Dokumentation zu den möglichen Risiken für Mensch und Umwelt (Umweltdaten) im Rahmen von Bewilligungsgesuchen für klinische Versuche der somatischen Gentherapie und mit Heilmitteln, die gentechnisch veränderte Mikroorganismen enthalten

Nach Artikel 22, 35 und Anhang 4 KlinV

erarbeitet von dem/der  
Schweizerischen Heilmittelinstitut (Swissmedic),  
Bundesamt für Gesundheit (BAG),  
Bundesamt für Umwelt (BAFU),  
Eidgenössischen Fachkommission für Biologische Sicherheit (EFBS)

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Entscheidungsgrundlage zur Zusammenstellung der Dokumentation der Umweltdaten .....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Vorbemerkungen / Gesetzliche Grundlagen .....</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Definition gentechnisch veränderte Mikroorganismen (GVO).....</b>	<b>5</b>
<b>5</b>	<b>Dokumentation der Umweltdaten .....</b>	<b>5</b>
5.1	Generelle Informationen .....	5
5.2	Ermittlung und Bewertung des Risikos für Mensch und Umwelt (Risikobeurteilung).....	6
5.2.1	Hinweise zur Risikobeurteilung .....	6
5.2.1.1	Risikobewertung für Gentherapieprodukte mit Antibiotikaresistenzgenen.....	7
5.2.2	Dokumentation der Risikobeurteilung im Fall A .....	7
5.2.2.1	Informationen zur Bioverteilung und Ausscheidung .....	7
5.2.2.2	Beschreibung des Risikos für Mensch und Umwelt .....	8
5.2.2.3	Beschreibung der erforderlichen Sicherheitsmassnahmen.....	8
5.2.3	Dokumentation der Risikobeurteilung im Fall B1 .....	8
5.2.3.1	Informationen zu den Aufenthaltsbedingungen der Versuchspersonen .....	8
5.2.3.2	Beschreibung des Risikos für Mensch und Umwelt .....	8
5.2.3.3	Beschreibung der erforderlichen Sicherheitsmassnahmen.....	8
5.2.4	Dokumentation der Risikobeurteilung im Fall B2 .....	8
5.2.4.1	Detailinformationen zu den Eigenschaften des Versuchspräparates .....	8
5.2.4.2	Beschreibung des Risikos für Mensch und Umwelt .....	9
5.2.4.3	Beschreibung der erforderlichen Sicherheitsmassnahmen.....	9
<b>6</b>	<b>Anhang 1 .....</b>	<b>10</b>
<b>7</b>	<b>Anhang 2 .....</b>	<b>11</b>
<b>8</b>	<b>Anhang 3 .....</b>	<b>12</b>
<b>9</b>	<b>Anhang 4 .....</b>	<b>13</b>
<b>10</b>	<b>Anhang 5 .....</b>	<b>15</b>
<b>11</b>	<b>Anhang 6 .....</b>	<b>17</b>
<b>12</b>	<b>Anhang 7 .....</b>	<b>18</b>

## 1 Zusammenfassung

Die Wegleitung Gentherapie/GVO Umweltdaten beschreibt, welche Informationen der zuständigen Bewilligungsbehörde (Swissmedic) zwecks Prüfung des Risikos für Mensch und Umwelt bei klinischen Versuchen der somatischen Gentherapie und mit Heilmitteln, die gentechnisch veränderte Mikroorganismen (GVO) enthalten, zuzustellen sind. Dem Gesuchsteller soll durch die Wegleitung transparent gemacht werden, welche Informationen hinsichtlich Umweltdaten mit dem Bewilligungsgesuch einzureichen sind.

Die vorliegende Wegleitung trägt dem Umstand Rechnung, dass es sich bei den Versuchspräparaten in der Regel um virale Vektoren, Plasmide oder Bakterien handelt und richtet den Fokus deshalb auf die Risiken einer möglichen Ausscheidung des Versuchspräparates durch die Versuchspersonen und somit einer potentiellen Freisetzung in die Umwelt.

In diesem Zusammenhang weist die Wegleitung Gentherapie/GVO Umweltdaten insbesondere auf die Berücksichtigung einer allfälligen Replikationskompetenz, bzw. Reversion zur Replikationskompetenz des Versuchspräparates in der Risikobewertung hin.

Diese Wegleitung unterscheidet bei der Risikobeurteilung folgende Fälle:

- Im Teil „Dokumentation der Risikobeurteilung im Fall A“ wird eine Anleitung für den Fall gegeben, dass das Versuchspräparat von Versuchspersonen nicht ausgeschieden wird;
- In Teil B wird davon ausgegangen, dass das Versuchspräparat von Versuchspersonen ausgeschieden wird. Dabei erfasst die „Dokumentation der Risikobeurteilung im Fall B1“ den Fall, dass das Versuchspräparat zwar ausgeschieden, aber nicht in die Umwelt freigesetzt wird;
- Die „Dokumentation der Risikobeurteilung im Fall B2“ erfasst den Fall, dass das Versuchspräparat in die Umwelt freigesetzt wird.

In der Wegleitung Gentherapie/GVO Umweltdaten nicht berücksichtigt sind die Anforderungen bezüglich des Herstellungsprozesses und für eine eventuelle Marktzulassung des Versuchspräparates sowie die Beurteilung des Risikos für Versuchspersonen.

## 2 Entscheidungsgrundlage zur Zusammenstellung der Dokumentation der Umweltdaten

Entscheidungswege	Erforderliche Dokumentation
<p>Einstufung des klinischen Versuchs nach Verhalten des Versuchspräparates nach der Anwendung an den Versuchspersonen</p> <pre> graph TD     Q1{Ausscheidung durch Versuchspersonen?}     Q2{Freisetzung in die Umwelt?}     Q1 -- ja --&gt; Q2     Q1 -- nein --&gt; D1[5.2.2 Dokumentation nach A]     Q2 -- ja --&gt; D2[5.2.4 Dokumentation nach B2]     Q2 -- nein --&gt; D3[5.2.3 Dokumentation nach B1]                     </pre>	<p>5.2.2 Dokumentation nach A</p> <p>5.2.3 Dokumentation nach B1</p> <p>5.2.4 Dokumentation nach B2</p> <p>Beschreibung der Sicherheitsmassnahmen nach A, B1 oder B2.</p> <p>Zusätzlich für jedes Gesuch sind einzureichen:</p> <p>Zusammenstellung der Angaben für die generellen Informationen nach 5.1 und für die übrigen Tätigkeitsschritte mit dem Versuchspräparat (Lagerung, Transport, Vorbereitung, Anwendung, Entsorgung)</p>

### 3 Vorbemerkungen / Gesetzliche Grundlagen

Die Wegleitung Gentherapie/GVO Umweltdaten stützt sich auf das Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG <sup>1</sup>), das Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG) vom 30. September 2011 (Stand am 1. Januar 2014 <sup>2</sup>) und deren Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung (Verordnung über klinische Versuche, KlinV) vom 20. September 2013 (Stand am 1. Januar 2014 <sup>3</sup>) sowie das Bundesgesetz vom 21. März 2003 über die Gentechnik im Ausserhumanbereich (Gentechnik-Gesetz, GTG <sup>4</sup>). Artikel 35 Absatz 7 KlinV beauftragt Swissmedic, das BAG und das BAFU, für Versuche nach Artikel 22 KlinV gemeinsame Richtlinien zur Beurteilung des Risikos für Mensch und Umwelt zu erlassen (vgl. den Wortlaut von Art. 35 KlinV in Anhang 1).

Die vorliegende Wegleitung gilt für klinische Versuche, bei denen genetische Information in somatische Zellen eingebracht wird (somatische Gentherapie nach Art. 22 Abs. 1 KlinV), für klinische Versuche mit Heilmitteln, die gentechnisch veränderte Mikroorganismen enthalten (Art. 22 Abs. 2 KlinV) und für klinische Versuche mit Arzneimitteln, die pathogene Organismen im Sinne der Freisetzungsverordnung enthalten (Art. 22 Abs. 3 KlinV). Nachfolgend werden diese Versuchsarten kurz als klinische Versuche bezeichnet.

Bei der Wegleitung Gentherapie/GVO Umweltdaten handelt es sich um eine Verwaltungsverordnung, die nicht unmittelbar Rechte und Pflichten von Privaten festlegt. Die Wegleitung hat zum Ziel, den Bewilligungsbehörden eine rechtsgleiche Risikobeurteilung der klinischen Versuche zu ermöglichen. Privaten soll durch die Publikation der Wegleitung transparent gemacht werden, welche Informationen den Bewilligungsbehörden hinsichtlich Umweltdaten in einem Gesuchsverfahren nach Artikel 35 KlinV einzureichen sind. Die Wegleitung soll ermöglichen, Gesuche um Bewilligung klinischer Versuche möglichst rasch und effizient behandeln zu können. Für weitere Dokumente, die dem Bewilligungsgesuch beizulegen sind, ist Anhang 4 Ziffer 4 KlinV und die Checkliste I-315.AA.01-A12 Unterlagen für klinische Versuche TpP/GT/GVO der Swissmedic zu beachten.

Anhang 4 Ziffer 4 KlinV verlangt, dass das Bewilligungsgesuch des Sponsors insbesondere Angaben zur Beurteilung der möglichen Risiken für Mensch und Umwelt enthalten müsse (sog. Umweltdaten, siehe Anhang 1 dieser Wegleitung). Umweltdaten sind all diejenigen Informationen, die erforderlich sind, um hinreichend aufzuzeigen, dass Mensch und Umwelt vor Gefährdungen oder Beeinträchtigungen durch klinische Versuche geschützt sind.

Weil nach Artikel 21 Absatz 1 GTG jeglicher Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen einer Zustimmung der beteiligten Bundesstellen bedarf, müssen das BAG, das BAFU und die EFBS einer Bewilligungserteilung durch Swissmedic zustimmen. Die Zustimmung erfordert eine Bewertung der biologischen Sicherheit des Präparates in Bezug auf die teilnehmenden Personen sowie in Bezug auf Mensch und Umwelt durch die EFBS und der Umweltdaten (Art. 35 Abs. 4 Bst. a und b KlinV) durch das BAG und BAFU. Swissmedic ist die zuständige Leitbehörde und führt die zur Bewilligungserteilung erforderlichen Verfahrensschritte mit dem Sponsor durch.

Für Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer, die mit dem Versuchspräparat in Kontakt kommen, gelten die Bestimmungen der Verordnung vom 25. August 1999 über den Schutz der Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer vor Gefährdung durch Mikroorganismen (SAMV <sup>5</sup>).

Anzumerken ist, dass auch die Europäische Union dem GTG, der Verordnung vom 25. August 1999 über den Umgang mit Organismen in geschlossenen Systemen (Einschliessungsverordnung, ESV <sup>6</sup>) sowie der SAMV entsprechende Normen kennt, die im Wesentlichen dem in der Schweiz geltenden

<sup>1</sup> [Heilmittelgesetz, HMG](#)

<sup>2</sup> [Humanforschungsgesetz, HFG](#)

<sup>3</sup> [Verordnung über klinische Versuche, KlinV](#)

<sup>4</sup> [Gentechnikgesetz, GTG](#)

<sup>5</sup> [SAMV](#)

<sup>6</sup> [Einschliessungsverordnung, ESV](#)

Recht entsprechen (vgl. EU-Richtlinie 98/81/EG <sup>7</sup> über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen, EU-Richtlinie 2000/54/EG <sup>8</sup> über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit, vgl. ferner EU-Richtlinie 2001/18/EG <sup>9</sup> über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt). Nicht Bestandteil der Umweltdaten und damit nicht Gegenstand der vorliegenden Wegleitung sind die Informationen zur Beurteilung des Risikos für die Versuchspersonen (vgl. Checkliste I-315.AA.01-A12 Unterlagen für klinische Versuche TpP/GT/GVO <sup>10</sup>). Nicht Gegenstand der vorliegenden Wegleitung sind schliesslich die Anforderungen an den Herstellungsprozess und an eine eventuelle Marktzulassung des Versuchspräparates.

#### **4 Definition gentechnisch veränderte Mikroorganismen (GVO)**

Nach Artikel 22 Absatz 2 KlinV gilt für die Begriffe GVO und pathogene Organismen die Definitionen gemäss Verordnung über den Umgang mit Organismen in der Umwelt (Freisetzungsverordnung, FrSV) vom 10. September 2008 (Stand am 1. Januar 2014 <sup>11</sup>) (Art. 3 Bst. a [Organismen], b [Mikroorganismen], d [gentechnisch veränderte Organismen] und e [pathogene Organismen]).

Mikroorganismen sind zelluläre und nichtzelluläre mikrobiologische Einheiten, die fähig sind, sich zu vermehren oder genetisches Material zu übertragen, insbesondere Bakterien, Algen, Pilze, Protozoen, Viren und Viroide. Ihnen gleichgestellt sind Zellkulturen, Parasiten, Prionen und biologisch aktives genetisches Material, sowie Gemische und Gegenstände, die obige Einheiten enthalten.

Als pathogene Organismen gelten Organismen, die beim Menschen, bei domestizierten Tieren und Pflanzen, bei der Wildflora oder -fauna oder bei anderen Organismen Krankheiten verursachen können, sowie gebietsfremde Organismen, die zugleich pathogen sind.

Mikroorganismen gelten als gentechnisch verändert, wenn deren genetisches Material durch gentechnische Verfahren verändert worden ist, wie dies unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommt (für die Definition von genetischen Verfahren vgl. den Verordnungstext in Anhang 2 dieser Wegleitung).

Als biologisch aktives genetisches Material werden für diese Wegleitung DNA- und RNA-Sequenzen bezeichnet, die nicht fähig sind, sich selbständig zu vermehren (z.B. Plasmide), die aber weitergegeben und infektiös werden können oder so konstituiert sind, dass sie fähig sind, in einem Organismus bzw. im Menschen eine Wirkung hervorzurufen, wie beispielsweise eine gezielte Proteinexpression, Immunantwort oder Zellteilungshemmung.

In Zusammenhang mit klinischen Versuchen sind gentechnisch veränderte Mikroorganismen oder biologisch aktives genetisches Material in der Regel:

- virale Vektoren;
- nackte Nukleinsäuren (z. B. Plasmide);
- komplexierte Nukleinsäuren (z. B. mit der Substanz DEAE-Dextran) oder
- Bakterien.

Im Weiteren werden diese zusammengefasst und abgekürzt als Versuchspräparate bezeichnet.

### **5 Dokumentation der Umweltdaten**

#### **5.1 Generelle Informationen**

Zur Charakterisierung des Versuchspräparates und zur Durchführung des Versuchs müssen die allgemeinen Informationen nach Anhang 3 dieser Wegleitung für eine Bewilligung eines Gesuchs eingereicht werden.

<sup>7</sup> [Richtlinie 98/81/EG des Rates vom 26. Oktober 1998 zur Änderung der Richtlinie 90/219/EWG über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen](#)

<sup>8</sup> [Richtlinie 2000/54/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. September 2000 über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit \(Siebte Einzelrichtlinie im Sinne von Artikel 16 Absatz 1 der Richtlinie 89/391/EWG\)](#)

<sup>9</sup> [Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates - Erklärung der Kommission](#)

<sup>10</sup> <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/documents/transplantatprodukte.html>

<sup>11</sup> [Freisetzungsverordnung, FrSV](#)

Diese Informationen müssen im Rahmen der Dokumentation der Umweltdaten nicht wiederholt werden, wenn sie bereits an anderer Stelle im Bewilligungsgesuch vorhanden sind und auf diese Stellen verwiesen wird.

In die Dokumentation der Umweltdaten sind die folgenden Tätigkeitsschritte, die mit dem Versuchspräparat durchgeführt werden, einzubeziehen:

- Lagerung;
- Transport;
- Vorbereitung zur Anwendung an den Versuchspersonen;
- Anwendung an den Versuchspersonen;
- Verfolgen des Verhaltens nach Anwendung an den Versuchspersonen;
- Entsorgung des Versuchspräparates.

Für die oben genannten Tätigkeitsschritte sind die Sicherheitsmassnahmen zu dokumentieren, die eingehalten werden, um zu verhindern, dass das Versuchspräparat in die Umwelt gelangt und Mensch und Umwelt gefährdet.

## **5.2 Ermittlung und Bewertung des Risikos für Mensch und Umwelt (Risikobeurteilung)**

### **5.2.1 Hinweise zur Risikobeurteilung**

Die Risikobeurteilung beinhaltet für jeden Tätigkeitsschritt die Ermittlung:

- der möglichen schädlichen Auswirkungen des Versuchspräparates (Schädigungspotential);
- des Ausmasses der Schäden durch das Versuchspräparat;
- der Eintretenswahrscheinlichkeit der Schäden und der möglichen Exposition von Mensch und Umwelt gegenüber dem Versuchspräparat;
- des Risikos für Mensch und Umwelt (ermittelt aus den 3 oberen Punkten);
- der erforderlichen Sicherheitsmassnahmen (Massnahmen zur Minimierung des ermittelten Risikos);
- des schlussendlichen Risikos bei Einhalten der erforderlichen Sicherheitsmassnahmen.

Das Ziel einer Risikobeurteilung ist es, mögliche direkte, indirekte, sofortige oder spätere schädliche Auswirkungen des Versuchspräparates, die bei dessen potentieller Freisetzung auf Mensch und Umwelt auftreten können, zu ermitteln und zu evaluieren.

In die Risikobeurteilung sind insbesondere die kumulativen langfristigen Auswirkungen sowie die Replikationskompetenz bzw. Reversion zur Replikationskompetenz des Versuchspräparates mit einzubeziehen.

Umfang und Detaillierungsgrad der Informationen zur Risikobeurteilung richten sich nach den Eigenschaften des Versuchspräparates und hängen in erster Linie davon ab, ob das Versuchspräparat von den Versuchspersonen ausgeschieden wird oder nicht.

Die Risikobeurteilung ist von Fall zu Fall und auf der Basis von neusten wissenschaftlichen und technischen Methoden und Daten durchzuführen.

Die Risikobeurteilung ist zu wiederholen, sobald neue Informationen über das Versuchspräparat und dessen Auswirkungen auf Mensch und Umwelt vorliegen.

Erkenntnisse hinsichtlich des Risikos für Mensch und Umwelt aus früheren klinischen Versuchen mit denselben Versuchspräparaten sind aufzuführen.

Detaillierte Ausführungen über die Risikobeurteilung finden sich im Anhang 4 dieser Wegleitung.

Wie nachfolgend dargestellt wird, hat die Dokumentation der Risikobeurteilung unterschiedlichen Anforderungen zu genügen, je nachdem, ob eine Ausscheidung des Versuchspräparats durch die Versuchspersonen stattfindet oder nicht. Wird angenommen, dass das Versuchspräparat von den Versuchspersonen nicht ausgeschieden wird, erfolgt die Risikobeurteilung nach Fall A. Wird angenommen, dass das Versuchspräparat von den Versuchspersonen ausgeschieden wird, erfolgt die Risikobeurteilung nach den Fällen B1 resp. B2.

#### 5.2.1.1 Risikobewertung für Gentherapieprodukte mit Antibiotikaresistenzgenen

Von der Verwendung von Antibiotikaresistenzgenen in Gentherapieprodukten wird generell abgeraten, insbesondere wenn deren Verwendung den Erfolg klinischer Therapien in der Zielbevölkerung gefährden kann. Die seltene Anwendung und der begrenzte Indikationsbereich kann nicht mit einer geringen klinischen Bedeutung gleichgesetzt werden, da mit der globalen Zunahme an Antibiotikaresistenten Bakterien die Bedeutung spezifischer Antibiotika zunehmen kann.

Falls die Antibiotikaresistenzgene nicht aus den Versuchsprodukten entfernt werden können, sind für eine Bewilligung die folgenden Voraussetzungen zu erfüllen:

- es ist zu begründen, warum kein alternatives dem Zweck entsprechendes Selektionsverfahren ohne Antibiotikaresistenzgene verwendet wird;
- das Versuchsprodukt darf nicht in die Umwelt ausgeschieden werden (Fall A oder B1);
- das Versuchsprodukt und der klinische Versuch hat von grosser Bedeutung zu sein.

In Ergänzung zur Ermittlung und Bewertung des Risikos für Mensch und Umwelt sind zusätzlich zu den Abschnitten 5.2.2 oder 5.2.3 die Risiken zu beurteilen, welche insbesondere in Hinblick auf eine Gefährdung der tier- und humanmedizinischen Anwendbarkeit der entsprechenden Antibiotika von Bedeutung sind. Dabei ist gemäss den Anweisungen nach Anhang 6 vorzugehen.

### 5.2.2 Dokumentation der Risikobeurteilung im Fall A

Es wird davon ausgegangen, dass keine Versuchspräparate von Versuchspersonen ausgeschieden werden.

#### 5.2.2.1 Informationen zur Bioverteilung und Ausscheidung

Die Risikobeurteilung nach A basiert auf:

- Informationen aus früheren klinischen Studien, welche die Annahme bestätigen, dass die Versuchspersonen das Versuchspräparat oder ein vergleichbares Versuchspräparat nicht ausscheiden;
- Präklinische Bioverteilungs-Studien mit dem Versuchspräparat (inklusive Daten zur Ausscheidung und dem Potential des Versuchspräparates, in die Keimbahn zu integrieren);
- Bioverteilungs-Studien mit vergleichbaren Versuchspräparaten (inklusive Daten zur Ausscheidung und dem Potential der Versuchspräparate in die Keimbahn zu integrieren);
- Evaluation der Empfindlichkeit der Analysemethoden dieser Studien;
- Anderweitige Begründung der Annahme, falls noch keine Bioverteilungs-Studien zum Versuchspräparat verfügbar sind, wie:
  - vorteilhaftes Nebenwirkungsprofil - beispielsweise ein rascher Abbau - für bestimmte Versuchspräparate;
  - Versuchspräparat ist replikationsdefizient mit geringer Wahrscheinlichkeit der Reversion sowie fehlender Rekombinationsfähigkeit mit Wildtyp (in Versuchsperson);
  - erhöhter Abbau bzw. geringeres Gewebe-Verteilungsmuster je nach Art und Ort der Verabreichung;
  - geringere Stabilität bzw. erhöhter Abbau des Versuchspräparates in Versuchspersonen im Allgemeinen;
- Weitere relevante Informationen.

### 5.2.2.2 *Beschreibung des Risikos für Mensch und Umwelt*

Kann hinreichend belegt werden, dass keine Ausscheidung des Versuchspräparates durch die Versuchspersonen erfolgt und dass kein Integrationspotential in die Keimbahn besteht, so wird das Risiko des klinischen Versuches für Mensch und Umwelt als vernachlässigbar gering angesehen. Falls die Ausscheidung des Versuchspräparates nicht mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, ist eine Risikobeurteilung nach B1 bzw. B2 durchzuführen.

### 5.2.2.3 *Beschreibung der erforderlichen Sicherheitsmassnahmen*

Aus der Beschreibung der Sicherheitsmassnahmen hat hervorzugehen, dass diese eine Freisetzung von GVO in die Umwelt verhindern. Zu beschreiben sind somit die Art der erzeugten Abbauprodukte, deren voraussichtliche Menge, die geplanten Entsorgungsverfahren sowie die Schutzvorkehrungen für Personen, die mit den Versuchspersonen in Kontakt stehen (vgl. Anhang 4 Ziffer 4.3 KlinV).

## 5.2.3 Dokumentation der Risikobeurteilung im Fall B1

Es wird davon ausgegangen, dass Versuchspräparate von Versuchspersonen ausgeschieden werden, eine Freisetzung in die Umwelt jedoch verhindert werden kann.

### 5.2.3.1 *Informationen zu den Aufenthaltsbedingungen der Versuchspersonen*

Die Risikobeurteilung nach B1 basiert auf Resultaten von Bioverteilungs-Studien, die auf eine Ausscheidung des Versuchspräparates hinweisen. Zusätzlich einbezogen werden:

- Bedingungen, unter denen sich die Versuchspersonen aufhalten, damit eine Freisetzung des Versuchspräparates in die Umwelt verhindert wird (z.B. Räumlichkeiten, Beschaffenheit von WC/Dusche im Patientinnen- und Patientenzimmer, etc.);
- Massnahmen zur Vermeidung der Freisetzung des Versuchspräparates über Kontaktpersonen;
- Immunstatus von Kontaktpersonen gegenüber dem Versuchspräparat (falls notwendig).

### 5.2.3.2 *Beschreibung des Risikos für Mensch und Umwelt*

Ist davon auszugehen, dass das Versuchspräparat über einen begrenzten Zeitraum von den Versuchspersonen ausgeschieden wird, diese sich aber während der Dauer der Ausscheidung unter Bedingungen aufhalten, die eine Freisetzung des Versuchspräparates in die Umwelt verhindern, kann ebenfalls davon ausgegangen werden, dass das Risiko des klinischen Versuches für Mensch und Umwelt vernachlässigbar gering ist. Das verbleibende Risiko für die Kontaktpersonen ist zu bestimmen.

### 5.2.3.3 *Beschreibung der erforderlichen Sicherheitsmassnahmen*

Die Dokumentation umfasst die Beschreibung:

- der Sicherheitsmassnahmen, die getroffen werden, um die Freisetzung der Ausscheidungsprodukte in die Umwelt zu verhindern;
- der Methoden, mit welchen die Versuchspersonen überwacht werden, um den Zeitpunkt festzustellen, ab welchem keine Ausscheidung mehr stattfindet;
- der Massnahmen, zum Schutz der Kontaktpersonen.

## 5.2.4 Dokumentation der Risikobeurteilung im Fall B2

Es wird davon ausgegangen, dass Versuchspräparate von Versuchspersonen ausgeschieden werden und eine Freisetzung in die Umwelt nicht ausgeschlossen werden kann.

### 5.2.4.1 *Detailinformationen zu den Eigenschaften des Versuchspräparates*

Die Risikobeurteilung nach B2 basiert auf präklinischen und klinischen Studien der Bioverteilung und Ausscheidung. Zusätzlich zu diesen sind die folgenden Informationen einzubeziehen und gegebenenfalls einzureichen:



- Informationen nach Anhang 5 dieser Wegleitung. Besonders zu gewichten sind dabei die Ausscheidungswege, die Anzahl ausgeschiedener aktiver biologischer Einheiten, die Dauer der Ausscheidung sowie die Persistenz der Ausscheidungsprodukte in der Umwelt (Stabilität).

#### 5.2.4.2 Beschreibung des Risikos für Mensch und Umwelt

Im Fall B2 ist davon auszugehen, dass das Risiko des klinischen Versuches für Mensch und Umwelt nicht vernachlässigbar gering ist, wenn das Versuchspräparat von den Versuchspersonen über eine längere Dauer hinweg ausgeschieden wird. Diese Annahme ist gegeben, wenn:

- a) sich diese Versuchspersonen über den Zeitraum der möglichen Ausscheidung nicht unter Bedingungen aufhalten können, welche die Freisetzung des Versuchspräparates in die Umwelt verhindern und
- b) das Versuchspräparat soweit stabil ist, dass sein Vorhandensein in der Umwelt über eine gewisse Zeitspanne zu erwarten ist und zudem beispielsweise:
  - einen ausgedehnten Wirtsbereich, einen erweiterten Zelltropismus oder einen veränderten Übertragungsweg aufweist;
  - eine erhöhte Infektiosität oder Pathogenität besitzt, oder eine geringere Empfindlichkeit gegenüber dem Immunsystem des Wirtes;
  - replikationskompetent ist oder mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit durch Reversion die Replikationskompetenz wieder erlangen kann;
  - mit Wildtypen rekombinieren kann; oder
  - Inserts besitzt, die für ein Toxin, ein Zytokin, einen Wachstumsfaktor oder anderweitige Faktoren kodieren, die in die Zellzykluskontrolle eingreifen und einem starken Promoter nachgestellt sind (z.B. Onko- und Protoonkogene <sup>12</sup>).

Dies erfordert eine detaillierte Risikobeurteilung nach Anhang 4 dieser Wegleitung.

#### 5.2.4.3 Beschreibung der erforderlichen Sicherheitsmassnahmen

Erfolgt eine Ausscheidung des Versuchspräparates durch die Versuchspersonen in die Umwelt, hat die einzureichende Dokumentation insbesondere die Sicherheitsmassnahmen zu umfassen, die zu treffen sind, um den Schutz von Mensch und Umwelt zu gewährleisten; dazu zählen auch die:

- Methoden zur Minimierung oder gegebenenfalls Verhinderung der Ausscheidung;
- Massnahmen zum Schutz der Kontaktpersonen;
- Massnahmen zum Schutz von Mensch und Umwelt im weiteren Sinne (Massnahmen zur Bekämpfung und Behebung einer unabsichtlichen Verbreitung);
- Methoden zum Nachweis des Versuchspräparates in der Umwelt und zur Überwachung seiner Wirkung;
- Spezifität zur Identifizierung des Versuchspräparates, Empfindlichkeit und Verlässlichkeit der Überwachungsverfahren.

<sup>12</sup> Als mögliche Unterstützung bei der Ausführung der Risikobewertung kann ebenfalls die Stellungnahme der Eidgenössischen Fachkommission für biologische Sicherheit (<https://www.efbs.ch>) zur Risikobewertung und zu den Sicherheitsmassnahmen für Tätigkeiten mit Zytokin- und Onkogen-kodierenden Sequenzen beigezogen werden (<https://www.efbs.admin.ch/de/empfehlungen/empfehlungen-der-efbs/>).

## 6 Anhang 1

Artikel 22 KlinV <sup>13</sup> Klinische Versuche der Gentherapie und klinische Versuche mit gentechnisch veränderten oder mit pathogenen Organismen:

- <sup>1</sup> Als klinische Versuche der Gentherapie nach dieser Verordnung gelten Versuche, bei denen gentechnische Information in somatische Zellen eingebracht wird (somatische Gentherapie).
- <sup>2</sup> Als klinische Versuche mit gentechnisch veränderten Organismen nach dieser Verordnung gelten Versuche mit Arzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen im Sinne der Freisetzungsverordnung vom 10. September 2008 enthalten, insbesondere mit replikationskompetenten Viren.
- <sup>3</sup> Als klinische Versuche mit pathogenen Organismen nach dieser Verordnung gelten Versuche mit Arzneimitteln, die pathogene Organismen im Sinne der Freisetzungsverordnung enthalten.
- <sup>4</sup> Auf klinische Versuche der Gentherapie sowie auf klinische Versuche mit gentechnisch veränderten oder mit pathogenen Organismen finden die Vorschriften dieser Verordnung zu klinischen Versuchen mit Arzneimitteln sinngemäss Anwendung.

Artikel 35 KlinV Klinische Versuche der Gentherapie und klinische Versuche mit gentechnisch veränderten oder mit pathogenen Organismen:

- <sup>1</sup> Bei klinischen Versuchen der Kategorien B und C der Gentherapie und bei klinischen Versuchen mit gentechnisch veränderten oder mit pathogenen Organismen nach Artikel 22 müssen Swissmedic die Dokumente nach Anhang 4 Ziffer 4 eingereicht werden.
- <sup>2</sup> Vor der Erteilung der Bewilligung holt Swissmedic die Stellungnahme der Eidgenössischen Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS), des Bundesamtes für Umwelt (BAFU) und des BAG ein.
- <sup>3</sup> Es prüft zusätzlich zu den Prüfbereichen nach Artikel 32, ob die Qualität und die biologische Sicherheit des Präparates in Bezug auf die teilnehmenden Personen sowie in Bezug auf Mensch und Umwelt gewährleistet sind.
- <sup>4</sup> Es erteilt die Bewilligung, wenn:
  - a die EFBS die Qualität und die biologische Sicherheit des Präparates in Bezug auf die teilnehmenden Personen sowie in Bezug auf Mensch und Umwelt bestätigt hat; und
  - b das BAG und das BAFU gestützt auf die Beurteilung der Umweltdaten keine Einwände gegen den klinischen Versuch vorgebracht haben.
- <sup>5</sup> Swissmedic erteilt die Bewilligung innerhalb von 60 Tagen nach der Bestätigung des Eingangs der formal korrekten Gesuchsunterlagen. Swissmedic teilt seinen Entscheid den zuständigen Behörden des Bundes und der Kantone mit.
- <sup>6</sup> Die Bewilligung bleibt für die Dauer des klinischen Versuchs, höchstens jedoch während 5 Jahren nach Erteilung, gültig.
- <sup>7</sup> Swissmedic, das BAG und das BAFU erlassen gemeinsam Richtlinien zur Beurteilung des Risikos für Mensch und Umwelt.

Anhang 4, Ziffer 4 KlinV Zusätzliche Gesuchsunterlagen für klinische Versuche der Kategorien B und C der Gentherapie sowie mit gentechnisch veränderten oder mit pathogenen Organismen:

- 4.1 Angaben zu den Risiken des Prüfprodukts mit gentechnisch veränderten oder pathogenen Organismen;
- 4.2 Risikobewertung der Durchführung des klinischen Versuchs bezüglich des Schutzes von Mensch und Umwelt;
- 4.3 eine Beschreibung der für den Schutz von Mensch, Tier und Umwelt notwendigen Sicherheitsmassnahmen, namentlich der Massnahmen zur Verhinderung einer Freisetzung von Mikroorganismen in die Umwelt während und nach der Transplantation, beim Transport, bei der Lagerung und der Entsorgung.

<sup>13</sup> [Verordnung über klinische Versuche, KlinV](#)

## 7 Anhang 2

Definition gentechnische Verfahren (nach Anhang 1 FrSV <sup>14</sup>, (ESV <sup>15</sup>) sowie SAMV <sup>16</sup>):

- <sup>1</sup> Als gentechnische Verfahren gelten insbesondere:
  - a. Nukleinsäuren-Rekombinationstechniken, bei denen durch die Insertion von Nukleinsäuremolekülen, die ausserhalb eines Organismus erzeugt wurden, in Viren, bakteriellen Plasmiden oder anderen Vektorsystemen neue Kombinationen von genetischem Material gebildet und in einen Empfängerorganismus eingesetzt werden, in dem sie unter natürlichen Bedingungen nicht vorkommen, aber vermehrungsfähig sind;
  - b. Verfahren, bei denen in einen Organismus direkt genetisches Material eingeführt wird, das ausserhalb des Organismus hergestellt wurde, insbesondere Mikroinjektion, Makroinjektion und Mikroverkapselung, Elektroporation oder Verwendung von Mikroprojektilen;
  - c. Zellfusion oder Hybridisierungsverfahren, bei denen Zellen mit neuen Kombinationen von genetischem Material durch die Verschmelzung zweier oder mehrerer Zellen mit Hilfe von Methoden erzeugt werden, die unter natürlichen Bedingungen nicht vorkommen.
- <sup>2</sup> Den gentechnischen Verfahren gleichgestellt ist die Selbstklonierung pathogener Organismen. Diese besteht in der Entfernung von Nukleinsäuresequenzen aus einer Zelle eines Organismus und einer vollständigen oder teilweisen Insertion dieser Nukleinsäuren oder eines synthetischen Äquivalents (allenfalls nach einer vorausgehenden enzymatischen oder mechanischen Behandlung) in Zellen derselben Art oder in Zellen, die phylogenetisch eng verwandt sind und untereinander genetisches Material über natürliche physiologische Prozesse austauschen können.
- <sup>3</sup> Nicht als gentechnische Verfahren gelten die Selbstklonierung nicht pathogener Organismen sowie die nachstehenden Verfahren, wenn sie nicht mit dem Einsatz von rekombinanten Nukleinsäuremolekülen oder von gentechnisch veränderten Organismen verbunden sind:
  - a. Mutagenese;
  - b. Zell- und Protoplastenfusion von prokaryontischen Mikroorganismen, die untereinander genetisches Material über natürliche physiologische Prozesse austauschen;
  - c. Zell- und Protoplastenfusion von eukaryontischen Zellen, einschliesslich der Erzeugung von Hybridomen-Zellen und der Fusion von Pflanzenzellen;
  - d. In-vitro-Befruchtung;
  - e. natürliche Prozesse wie Konjugation, Transduktion oder Transformation;
  - f. Veränderung des Ploidie-Niveaus, einschliesslich der Aneuploidie, und Elimination von Chromosomen.

<sup>14</sup> [Freisetzungsverordnung, FrSV](#)

<sup>15</sup> [Einschliessungsverordnung, ESV](#)

<sup>16</sup> [SAMV](#)

## 8 Anhang 3

Generelle Informationen:

Generelle Informationen müssen im Rahmen der Umweltdaten nicht aufgeführt werden, wenn sie bereits an anderer Stelle im Bewilligungsgesuch vorhanden sind und auf diese Stellen verwiesen wird. Diese generellen Informationen umfassen:

- Name und Adresse der Gesuchstellerin oder des Gesuchstellers;
- Name, Adresse und Qualifikation der Versuchsausführenden;
- Titel und Beschreibung des Projektes, einschliesslich der Zielsetzung;
- Anzahl der Versuchspersonen und Dauer des Versuches;
- Name des Versuchspräparates;
- Detaillierte Beschreibung der Eigenschaften des Versuchspräparates und dessen Herstellung.

Die Angaben zu den Eigenschaften des Versuchspräparates sollten insbesondere die folgenden Punkte abdecken:

1. Spender- und Empfängerorganismus
  - wissenschaftliche Bezeichnung und taxonomische Daten;
  - Eigenschaften des Mikroorganismus:
    - Pathogenität und andere schädliche Einflüsse;
    - Beschreibung des Phänotyps und allfällige genetische Veränderungen im Vergleich zum Ausgangsmaterial (insbesondere Antibiotikaresistenzen);
    - genetische Stabilität;
  - Nachweis- und Identifikationsverfahren.
2. Vektorsysteme
  - zur Herstellung des Versuchspräparates verwendete Vektoren;
  - Art und Herkunft der Vektoren;
  - Eigenschaften der Vektor-Sequenz Kombination;
  - verwendete Transfermethoden.
3. Insert bzw. verwendete Nukleinsäuresequenz
  - kodierende Sequenz(en), geno- und phänotypische Marker;
  - Expressionsgrad der eingeführten Sequenz, Eigenschaften und Aktivität des zur Expression gebrachten Proteins (schädliche Einflüsse);
  - Lokalisation der eingeführten oder veränderten Sequenz;
  - Reinheit des Inserts in Bezug auf unbekannte Sequenzen und Informationen darüber, inwieweit die eingeführte Sequenz auf die DNS beschränkt ist, die zur Erfüllung der geplanten Funktion erforderlich ist.
4. Beschreibung des Versuchspräparates, insbesondere die genetischen Merkmale, deren Stabilität und die neuen phänotypischen Eigenschaften (Reversion zur Replikationskompetenz, Rekombination mit Wildtyp, Komplementation) sowie eine Beschreibung der Identifizierungs- und Nachweisverfahren.
5. Als Bestandteil der generellen Informationen sind ausserdem die Erkenntnisse hinsichtlich des Risikos für Mensch und Umwelt früherer Versuche mit denselben oder vergleichbaren Versuchspräparaten aufzuführen.

## 9 Anhang 4

Grundlagen für die Durchführung der Risikobeurteilung von klinischen Versuchen der somatischen Gentherapie und mit Heilmitteln, die gentechnisch veränderte Mikroorganismen enthalten:

Die untenstehenden Informationen sind in Anlehnung an die Verordnung vom 10. September 2008 (Stand am 1. Januar 2014) über den Umgang mit Organismen in der Umwelt (Freisetzungsverordnung, FrSV<sup>17</sup>) zusammengestellt worden. Dabei wurden auch die EU-Richtlinie 2001/18/EG sowie die EU-Guideline "Environmental Risk Assessment for Human Medicinal Products Containing or Consisting of GMOs" (Referenz in Anhang 7) berücksichtigt.

### 1 Ermittlung der möglichen schädlichen Auswirkungen durch das Versuchspräparat (Schädigungspotential)

Alle Merkmale des Versuchspräparates, die mit der genetischen Veränderung in Verbindung stehen und potentiell schädliche Auswirkungen auf Mensch oder Umwelt haben können, sind zu ermitteln (siehe dazu Anhänge 3 und 5).

Es sollten dabei keine möglichen schädlichen Auswirkungen auf Mensch und Umwelt ausser Acht gelassen werden, weil deren Auftreten als unwahrscheinlich angesehen wird. Informationen über frühere klinische Versuche mit ähnlichen gentechnisch veränderten Mikroorganismen resp. ähnlichen biologisch aktiven genetischen Materialien sowie deren Wechselwirkungen mit ähnlichen Bedingungen in Mensch resp. Umwelt sind bei der Risikobeurteilung zu berücksichtigen.

Mögliche direkte oder indirekte (z.B. infolge der Ausbreitung des Versuchspräparates in der Umwelt) schädliche Auswirkungen sind beispielsweise:

- Krankheit beim Menschen, Tier und Pflanzen einschliesslich allergener und toxischer Wirkung (inkl. Aktivierung von zellulären Onkogenen durch Insertion eines Vektors ins Genom);
- veränderte Empfänglichkeit für Pathogene, wodurch die Verbreitung von ansteckenden Krankheiten und/oder die Entstehung neuer Reservoirs oder Vektoren begünstigt wird (z.B. aufgrund von Veränderungen des Wirtsspektrums, der Gewebespezifität oder der Interaktion mit dem Immunsystem);
- Gefährdung der Prophylaxe oder Therapie in den Bereichen Human- und Tiermedizin sowie Pflanzenschutz (z.B. Entwicklung einer Antibiotikaresistenz);
- Wiedererlangung der Virulenz durch genetische Instabilität (z.B. Reversion zu Replikationskompetenz oder Rekombinationsfähigkeit mit Wildtyp);
- Verbreitung und Vermehrung des Versuchspräparates in der Umwelt;
- möglicher Gentransfer auf Nicht-Zielorganismen.

### 2 Ermittlung des Ausmasses der Schäden des Versuchspräparates

Neben der Ermittlung des Schädigungspotentials ist das Ausmass der möglichen schädlichen Auswirkungen auf Mensch und Umwelt zu bewerten. Es sollte insbesondere berücksichtigt werden, ob:

- einzelne Personen oder grössere Teile der Bevölkerung resp. die Umwelt betroffen sind;
- die Einwirkung zeitlich begrenzt oder langfristig sind;
- die Schäden reversibel oder irreversibel sind.

Die Einschätzung des Schadensausmasses ist als vernachlässigbar, gering, mittel, oder schwer einzustufen.

<sup>17</sup> [Freisetzungsverordnung, FrSV](#)

### 3 Ermittlung der Eintretenswahrscheinlichkeit der Schäden und der möglichen Exposition gegenüber dem Versuchspräparat

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der einzelnen möglichen schädlichen Auswirkungen ist zu ermitteln und nach Möglichkeit zu bewerten (unwahrscheinlich, tief, mittel, hoch).

Die Art der möglichen Freisetzung (z.B. Verabreichung oder Ausscheidung des Versuchspräparates) und Eigenschaften der Umwelt, in die das Versuchspräparat freigesetzt werden könnte, spielen eine wichtige Rolle bei der Bewertung der Eintretenswahrscheinlichkeit des möglichen Schadens. Die Eintretenswahrscheinlichkeit wird ausserdem vom Verhalten der Kontaktpersonen beeinflusst, welche mit dem Versuchspräparat sowie allfälligen Ausscheidungsprodukten der Versuchspersonen in Kontakt kommen können. Dabei sind mögliche Auswirkungen auf immunkompromittierte oder besonders empfängliche Individuen zu berücksichtigen.

### 4 Einschätzung des Risikos für Mensch und Umwelt bei einer möglichen Freisetzung des Versuchspräparates

Unter dem Begriff Risiko ist das Produkt aus Eintretenswahrscheinlichkeit und Schadensausmass zu verstehen. Die möglichen sofortigen oder späteren Auswirkungen auf Mensch und Umwelt infolge direkter oder indirekter Wechselwirkungen mit dem Versuchspräparat sollen ermittelt werden. Im Speziellen sind die Personen zu berücksichtigen, die am klinischen Versuch beteiligt sind oder mit dem Versuchspräparat möglicherweise in Kontakt kommen, sowie die Umwelt, die von einer Ausscheidung betroffen werden könnte. Dabei sollen zuerst die einzelnen Risiken ermittelt und anschliessend das Gesamtrisiko bewertet werden. Als Hilfe für die Ermittlung des Risikos kann die folgende Tabelle verwendet werden.

		Eintretenswahrscheinlichkeit			
		Hoch	Mittel	Tief	Unwahrscheinlich
Ausmass	Schwer	Hoch	Hoch	Mittel	Kein
	Mittel	Hoch	Mittel	Mittel/Tief	Kein
	Gering	Mittel/Tief	Tief	Tief	Kein
	Vernachlässigbar	Kein	Kein	Kein	Kein

### 5 Ermittlung der erforderlichen Sicherheitsmassnahmen (Massnahmen zur Minimierung des ermittelten Risikos)

Die zum Schutz des Menschen und der Umwelt erforderlichen Sicherheitsmassnahmen sind anhand des ermittelten Schädigungspotentials, des ermittelten Ausmasses möglicher Schäden, deren ermittelten Eintretenswahrscheinlichkeit und dem daraus resultierenden Risiko zu bestimmen.

Insbesondere sind die Massnahmen zur zeitlichen und räumlichen Begrenzung der allfälligen Freisetzung in die Umwelt zu bestimmen (Überwachungs- und Kontrollmassnahmen, Abfallentsorgung und Notfallpläne).

### 6 Abschliessende Bewertung des Risikos für Mensch und Umwelt

Abschliessend soll das Risiko für Mensch und Umwelt, unter der Berücksichtigung des Ausmasses und der Wahrscheinlichkeit der möglichen Schäden, sowie der getroffenen Sicherheitsmassnahmen bewertet und zusammengefasst werden.

## 10 Anhang 5

Informationen zur Beurteilung des Risikos für Mensch und Umwelt, falls das Versuchspräparat ausgetrennt wird und das Risiko des Entweichens in die Umwelt erhöht ist:

In Anlehnung an Anhang III A der EU-Richtlinie 2001/18/EG<sup>18</sup> und der Dokumentation, Data Sheet for Clinical Trials Involving Gene Therapy Products (GTP) For Human Use' der Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Referenz in Anhang 7) sind folgende Informationen vorzulegen.

### I Eigenschaften des Versuchspräparates in Bezug auf mögliche Auswirkungen auf Mensch resp. Umwelt

1. Pathogenität für Mensch, Tier oder Pflanze:
  - verursachte Krankheiten;
  - Mechanismus der Pathogenität;
  - Invasivität, Virulenz, Übertragbarkeit, Infektionsdosis;
  - Verfügbarkeit geeigneter Therapien;
  - Resistenz/Empfindlichkeit gegenüber antibiotischen Reagenzien;
  - Effekte durch Stoffwechselprodukte;
  - toxische oder allergene Wirkungen.
2. Wirtsbereich, Tropismus, Kolonisierungskapazität;
3. Möglichkeit des Überlebens ausserhalb des menschlichen Wirtes;
4. mögliche Interaktion mit Nicht-Wirtsorganismen (Tiere und Pflanzen);
5. Abgabe von Virulenzgenen;
6. Vergleich/Verwandtschaft zu natürlich vorkommenden Mikroorganismen;
7. kompetitiver Vorteil gegenüber natürlich vorkommender Mikroorganismen;
8. genetische Stabilität, z.B.:
  - Möglichkeit der genetischen Modifikation in der Umwelt;
  - Aufnahme und Integration genetischen Materials (inkl. Rekombinationsfähigkeit mit Wildtyp);
  - Replikationskompetenz, Wahrscheinlichkeit der Reversion zur Replikationskompetenz.
9. sonstige relevante Eigenschaften.

### II Wechselwirkungen zwischen dem Versuchspräparat und dem Menschen

1. Wege der Freisetzung, bekannte oder mögliche Formen der Interaktion mit dem Versuchspräparat einschliesslich Einatmen, Einnehmen, Oberflächenkontakt, sexueller Kontakt, intravenöse Injektion, Administration von Blutprodukten;
2. Immunstatus Kontaktpersonen (insbes. Klinikpersonal) gegenüber dem Versuchspräparat;
3. Verhalten des Versuchspräparates in Versuchspersonen, deren Kontaktpersonen sowie im Klinikpersonal (Urin, Faezes, nasale Sekretion, Sperma, Sputum, Blut);
4. mögliche Persistenz des Versuchspräparates unter spezifischen Gegebenheiten in Versuchspersonen und deren Kontaktpersonen.

### III Wechselwirkungen zwischen dem Versuchspräparat und der Umwelt

1. Potential für eine Vermehrung oder Verbreitung in der Umwelt;
2. Kapazität zum Gentransfer durch Aufnahme des genetischen Materials durch Mikroorganismen oder Rekombination mit anderen Mikroorganismen, Trans-Komplementation, Reaktivierung, Interferenz;
3. erwarteter Mechanismus und Resultat der Interaktion mit Wirtsorganismen und den ökologischen Auswirkungen, insbesondere
  - Fähigkeit zum Gentransfer;
  - Wahrscheinlichkeit einer Selektion;

<sup>18</sup> [Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates - Erklärung der Kommission](#)

4. Beschreibung der genetischen Merkmale, die die Verbreitung genetischen Materials verhüten oder auf ein Minimum beschränken können;
5. Beschreibung der betroffenen Ökosysteme;
6. Wahrscheinlichkeit von Änderungen in den biologischen Wechselwirkungen oder im Bereich der Wirtsorganismen bei der Freisetzung;
7. bekannte oder vorhersehbare Wirkungen auf biogeochemische Prozesse.



## 11 Anhang 6

Risikobeurteilung für Gentherapieprodukte, die Antibiotikaresistenzgene enthalten:

Für die Beurteilung der Risiken von Gentherapieprodukten, die Antibiotikaresistenzgene enthalten, sind zusätzlich zu den Informationen gemäss den Abschnitten 5.2.2, 5.2.3 oder 5.2.4 die folgenden Informationen erforderlich:

### Informationen zu den Eigenschaften der Gensequenzen

- Funktionalität: Entspricht die Gensequenz einem funktionellen Antibiotikaresistenzprodukt?
- Möglichkeit zur homologen Rekombination: Ist horizontaler Gentransfer zu erwarten?
- Prokaryontischer/eukaryontischer Promoter vorangestellt: Mit welcher Wahrscheinlichkeit kann die Gensequenz in Mikroorganismen und in den Zellen der Versuchsperson exprimiert werden?
- Stabilität: Wird die Gensequenz in nicht-funktionelle Einheiten abgebaut? Wie schnell und wie vollständig ist der Abbau?

### Informationen zur medizinischen Anwendung der entsprechenden Antibiotika

- Finden die Antibiotika in der Humanmedizin / Tiermedizin Anwendung?
- Sind die Antibiotika gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen, respektive eine spezifische Mikroorganismenart wirksam?
- Sind Resistenzbildungen bekannt?
- Sind bei Resistenzbildung Ersatzantibiotika derselben oder anderer Substanzklassen vorhanden?
- Wird für den Fall der Resistenzbildung die Wirkung anderer Antibiotika kompromittiert (Kreuzresistenzen)?
- Gelten die Antibiotika für gewisse Infektionskrankheiten als ‚last resort‘ Antibiotika (multiple resistente Mikroorganismen) oder besteht die Vermutung, dass sie es mit fortschreitender Bildung multipler Resistenzen werden könnten?

### Informationen zur Ausscheidung

- Kann mittels experimentellen Versuchen oder präklinischen Studien gezeigt werden, dass das Versuchsprodukt nach Anwendung von den Versuchspersonen im Rahmen der klinischen Studie oder nach seiner allfälligen Marktzulassung nicht ausgeschieden und in die Umwelt freigesetzt wird, bzw. kann eine Ausscheidung und Freisetzung in die Umwelt mit dem Treffen entsprechender Massnahmen bei Behandlung der Versuchspersonen oder nach Marktzulassung der Patienten verhindert werden?

### Informationen zum Vorhandensein in der Umwelt

- Sind die Antibiotikaresistenzgene natürlich in der Umwelt vorhanden bzw. in der Umwelt weit verbreitet?

Die nach diesem Abschnitt zusammengestellten Informationen und Schlussfolgerungen bezüglich der Risiken und Sicherheitsmassnahmen sind, je nach Typ der Gentherapie (A, B1) in die Beurteilungen im Rahmen der Abschnitte 5.2.2 und 5.2.3 zu integrieren.

## 12 Anhang 7

Interessierende ausländische Rechtsquellen, die zur Information herangezogen werden können.

**1. ACGM UK:** Guidance from the Health and Safety Commission's Advisory Committee on Genetic Modification

<http://www.shef.ac.uk/safety/genereg/acgm.html>

**2. Commission de Génie Génétique, Commission d'étude de dissémination de produits issus de Génie Biomoléculaire, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé:**

Data Sheet for Clinical Trials Involving Gene Therapy Products (GTP) For Human Use

**3. EMA:** Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products (Effective 13.01.2019)

<https://www.ema.europa.eu/en/quality-preclinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products>

**4. EMA-Leitlinie:** Guideline on Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003964.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003964.pdf)

**5. Euregenethy:** Opinion paper on the current status of gene therapy regulation in Europe

<http://test.euregenethy.org/PDF/GT2002.pdf>

**6. ICH:** ICH Considerations - General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors

<http://www.ich.org/products/consideration-documents.html>

**7. NIH:** NIH guideline for research involving recombinant or synthetic nucleic acid molecules

<https://osp.od.nih.gov/biotechnology/biosafety-and-recombinant-dna-activities/>

**8. Empfehlung der EFBS** zum sicheren Umgang mit menschlichen und tierischen Zellen und Zellkulturen

[http://www.imls.uzh.ch/static/CMS\\_service/Bio\\_Sicherheit/doc/Zellkulturen\\_EFBS\\_D\\_01.pdf](http://www.imls.uzh.ch/static/CMS_service/Bio_Sicherheit/doc/Zellkulturen_EFBS_D_01.pdf)