

Sicherheitsmassnahmen für klinische Versuche der Gentherapie sowie für Arzneimittel mit gentechnisch veränderten oder pathogenen Organismen

Erarbeitet von:

- Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic)
- Bundesamt für Umwelt (BAFU)
- Bundesamt für Gesundheit (BAG)
- Eidgenössische Fachkommission für Biologische Sicherheit (EFBS)

Einführung

Anlässlich mehrerer Good Clinical Practice (GCP) Inspektionen, welche Swissmedic in den letzten 5 Jahren durchgeführte, wurde festgestellt, dass an Prüfzentren im Rahmen von klinischen Versuchen mit Gentherapie / GVO Produkten das Bewusstsein bezüglich der biologischen Sicherheit des klinischen Personals sowie Mensch und Umwelt unzureichend ist und die Biosicherheitsverantwortlichen (BSO) oft nicht oder nicht ausreichend über den Umgang mit den angewendeten Gentherapie / GVO Produkten informiert sind.

Biosicherheitsverantwortliche sind für die biologische Sicherheit in Diagnostik- und Forschungslaboratorien gemäss der Verordnung über den Umgang mit Organismen in geschlossenen Systemen (ESV) zuständig. Es muss jedoch festgehalten werden, dass die ESV aus juristischer Sicht nicht für klinische Versuche gilt, da diese in Art. 2 „Gegenstand und Geltungsbereich“ ausgenommen sind.

Informationsbedarf besteht ausser für klinische Versuche auch seit das erste medizinische Produkte mit gentechnisch veränderten Organismen (GVO) in der Schweiz auf dem Markt ist. Es existiert zurzeit keine gesetzliche Grundlage um BSOs vor der Anwendung eines zugelassenen Gentherapie / GVO Produktes bzw. vor der Durchführung von klinischen Versuchen mit Gentherapie / GVO Produkten über die biologischen Risiken des Produktes und die mit der Bewilligung angeordneten Sicherheitsmassnahmen zu informieren.

Mit diesem Merkblatt wollen die zuständigen Behörden (Swissmedic, EBFS, BAG, BAFU) BSOs auf die Gentherapie / GVO Produkte aufmerksam machen und einen Weg vorschlagen, wie der Informationsaustausch zwischen Behörden, Sponsor, ZulassungsinhaberIn, Prüfarzt und BSO sichergestellt werden kann.

Wichtigste Gesetzliche Grundlagen bezüglich Gentherapie / GVO Produkte

Klinische Versuche der Gentherapie sowie mit gentechnisch veränderten oder pathogenen Organismen fallen unter den Geltungsbereich der Verordnung für klinische Versuche in der Humanforschung (KlinV) vom 20. September 2013 (Stand am 1. Januar 2014)¹, und umfassen gemäss Art. 22:

- 1) Versuche bei denen genetische Information in somatische Zellen eingebracht wird (somatische Gentherapie).
- 2) Versuche mit Arzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen im Sinne der Verordnung über den Umgang mit Organismen in der Umwelt (Freisetzungsverordnung) vom 10. September 2008 (Stand am 1. Februar 2016)² enthalten, insbesondere mit rekombinanten Viren.

¹ <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20121176/index.html>

² <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20062651/index.html>

Merkblatt für Biosicherheitsverantwortliche (BSO) an Prüfzentren in der Schweiz

- 3) Versuche mit Arzneimitteln, die pathogene Organismen im Sinne der Freisetzungsverordnung enthalten.

Ebenfalls der KlinV unterstehen klinische Versuche der Transplantation menschlicher Organe, Gewebe und Zellen, wenn diese gentechnisch verändert sind (Art. 26 der Verordnung über die Transplantation von menschlichen Organen, Geweben und Zellen vom 16. März 2007, Stand am 1. Mai 2016³).

Für die auf dem Schweizer Markt zugelassenen GVO Produkte gilt gemäss Art. 4 und 7 der Arzneimittelverordnung (VAM⁴) die Freisetzungsverordnung (FrSV⁵).

Im Rahmen von Bewilligungsgesuchen zur Durchführung von klinischen Versuchen, müssen für diese Produkte nach Anhang 4 Ziffer 4 (KlinV) Informationen eingereicht werden zu:

- 4.1 Angaben zu den Risiken des Prüfprodukts mit gentechnisch veränderten oder pathogenen Organismen;
- 4.2 Risikobewertung zur 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 ‚Anwendung an den Versuchspersonen‘ (Transplantation), beim (innerbetrieblichen) Transport, bei der Lagerung und bei der Entsorgung.

Zu Ziffer 4.1 (Risiken des Prüfprodukts) und 4.2 (Risikobewertung der Durchführung des klinischen Versuchs), Anhang 4 KlinV, hat die Swissmedic zusammen mit dem BAFU, dem BAG und der EFBS eine Anleitung zur Erstellung der Dokumentation zu den möglichen Risiken für Mensch und Umwelt (Umweltdaten)⁶ publiziert. Diese Daten sind erforderlich, weil das Risiko eines Prüfproduktes für Mensch und Umwelt nicht dasselbe sein muss wie für die Versuchspersonen. Die Bewertung der Risiken für Mensch und Umwelt kann zwar auf den Sicherheitsdaten für die Versuchspersonen aufbauen, muss aber spezifisch auf die Empfindlichkeit möglicherweise exponierter Populationen und Lebensräume eingehen. Angepasst an diese Risiken, sind dann auch die Sicherheitsmassnahmen zu bestimmen.

Die Sicherheitsmassnahmen für einen klinischen Versuch (Anhang 4 Ziffer 4.3 KlinV) können, dort wo sie sinnvoll sind, gemäss Anhang 4 der Einschliessungsverordnung (ESV) bestimmt werden. Diese Sicherheitsmassnahmen bezwecken die Minimierung einer Freisetzung von Organismen aus einem geschlossenen System in die Umwelt im Rahmen von Forschungs-, Diagnostik- und Produktionstätigkeiten. Auch die Räumlichkeiten, in welchen bei einem klinischen Versuch Prüfprodukte gelagert, zur Anwendung vorbereitet, innerbetrieblich transportiert, angewandt und entsorgt werden, können als geschlossenes System betrachtet werden. Entsprechende Sicherheitsmassnahmen können ebenfalls aus dem Anhang 4 der ESV entnommen werden. Alle Sicherheitsmassnahmen sollen dem Risiko des Prüfproduktes für Mensch und Umwelt entsprechend gewählt und sinngemäss angewendet werden.

³ <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20051806/index.html>

⁴ <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20011787/index.html>

⁵ <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20062651/index.html>

⁶ <https://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00155/00242/00328/index.html?lang=de>

Merkblatt für Biosicherheitsverantwortliche (BSO) an Prüfzentren in der Schweiz

Information für Biosicherheitsverantwortliche (BSO)

Im Rahmen von Bewilligungsgesuchen zur Durchführung von klinischen Versuchen mit Gentherapie / GVO Prüfpräparaten reicht der Sponsor die Gesuchsunterlagen bei Swissmedic ein. Gemeinsam mit der EFBS, dem BAG und dem BAFU beurteilt Swissmedic das Gesuch und entscheidet mittels einer Verfügung über die Versuchsdurchführung. Unabhängig davon wird das Gesuch auch von der zuständigen kantonalen Ethikkommission beurteilt. In der Swissmedic Verfügung werden die wichtigsten Sicherheitsmassnahmen betreffend des Umgangs mit dem Prüfpräparat aufgeführt. Details zu den Anforderungen und zu dem Bewilligungsprozess der Gesuchsbeurteilung können auf der Swissmedic Website entnommen werden⁷.

Bislang wurde in der Verfügung nicht kommuniziert, dass der BSO (sofern vorhanden) des Prüfzentrums durch den Sponsor / Prüfarzt über den klinischen Versuch zu informieren sei. Neu soll der Sponsor / Prüfarzt aufgefordert werden, den BSO vor Beginn der Studie über die Anwendung eines Gentherapie / GVO Prüfpräparates im Rahmen eines klinischen Versuches am Menschen zu informieren. So soll sichergestellt werden, dass der BSO die Prüfzentrum-internen Prozesse zur Sicherstellung der geeigneten Sicherheitsmassnahmen kontrollieren und wo nötig optimieren kann, bevor mit dem klinischen Versuch gestartet wird. Zudem soll so sichergestellt werden, dass das Prüferteam die notwendige Ausbildung im Umgang mit dem Gentherapie / GVO Prüfpräparat erhält.

Bezüglich Umgang mit Gentherapie / GVO Produkten wendet sich der BSO auch an den Sponsor der Studie, da dieser für die Gesuchsbeurteilung durch die Behörden eine Risikoabschätzung gemäss der Richtlinie zu den möglichen Risiken für Mensch und Umwelt (Umweltdaten)⁸ erstellt hat.

Bei Gentherapie / GVO Produkten, welche auf dem Schweizer Markt zugelassen sind, soll der BSO die Zulassungsinhaberin kontaktieren, falls Fragen bezüglich Umgang auftreten.

⁷ <https://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00155/00242/00328/index.html?lang=de>

⁸ <https://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00155/00242/00328/index.html?lang=de>