

Somatische Gentherapie

Benötigte Antragsunterlagen für eine Begutachtung

- 1.) Ein in wissenschaftlicher Sprache verfasster Abstract zur geplanten somatischen Gentherapie am Menschen
- 2.) Ein in allgemein verständlicher Sprache verfasster Abstract zur geplanten somatischen Gentherapie am Menschen. Dieser sollte so verfasst sein, dass der Patient versteht, welche Versuche an ihm durchgeführt werden und welche möglichen Konsequenzen - positiv aber auch negativ - die Durchführung der somatischen Gentherapie für ihn haben kann. Dieser Abstract sollte mit dem ident sein, den der Patient im Zuge der Information über Wesen, Tragweite, Chancen und insbesondere Risiken der geplanten somatischen Gentherapie bekommt
- 3.) Das vorgeschlagene klinische Protokoll inkl. Tabellen, Abbildungen und relevanter Manuskripte
- 4.) Beantwortung des Anhangs I
- 5.) Die Bestätigung der Patienten, dass sie ausreichend über Wesen, Tragweite, Chancen und insbesondere Risiken der geplanten somatischen Gentherapie aufgeklärt wurden; dass sie Wesen, Tragweite, Chancen und insbesondere Risiken der geplanten somatischen Gentherapie verstanden haben und dass sie freiwillig an dieser Studie teilnehmen
- 6.) Angaben über die Ausbildung und Qualifikation des Prüfungsleiters, aller Mitglieder des KBS (*sofern ein solches für die Applikationen der somatischen Gentherapie gebildet werden sollte*) und des in die Durchführung der somatischen Gentherapie involvierten medizinischen Personals. Name, Adresse, Curriculum vitae, Nachweis der Qualifikation für die Durchführung und Leitung einer klinischen Prüfung zur somatischen Gentherapie (Prüfungsleiter) und Nachweis der Qualifikation und Angabe zum Aufgabenbereich im Rahmen der geplanten somatischen Gentherapie (involviertes medizinisches Personal)

- 7.) Sollten die Herstellung des für die somatische Gentherapie verwendeten Konstruktes oder von Teilen davon sowie die Vorversuche (Tier- oder Zellkulturmodell) in Österreich durchgeführt worden sein und diese gemäß §§ 19, 20 oder 27 des GTG anmelde- oder genehmigungspflichtig sein, so ist dem Antrag eine Kopie des Bescheides der zuständigen Behörde beizulegen

ANHANG I: Beschreibung des Antrags:

1. **Ziele und Rationale der geplanten somatischen Gentherapie:**
Kurze und klare Angabe der allgemeinen Ziele und Rationale der geplanten Studie.

2. **Rekombinante DNA für therapeutische Zwecke:**
Bei Arbeiten, in denen rekombinante DNA zum Zweck der Behandlung einer Krankheit oder Funktionsstörung (zB. genetisch bedingte Krankheiten, Krebs, Stoffwechselstörungen) transferiert werden soll, sind detaillierte Informationen zu folgenden Punkten bereitzustellen:
 - 2.1. Begründung, warum bei der zu behandelnden Krankheit die somatische Gentherapie eine erfolgversprechende Behandlungsmethode darstellt
 - 2.2. Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufes sowie der Ausprägung der zu behandelnden Krankheit
 - 2.3. Auflistung und Beschreibung der objektiven und/oder quantitativen Messverfahren zur Bestimmung der Krankheitsaktivität
 - 2.4. Vorhersagbarkeit der üblichen Effekte dieser Krankheit: Ermöglicht die Vorhersagbarkeit des natürlichen Krankheitsverlaufs eine korrekte Abschätzung der Ergebnisse der somatischen Gentherapie?
 - 2.5. Darstellung des Zieles der somatischen Gentherapie: Soll die Manifestation der Krankheit und somit das Auftreten von Krankheitssymptomen verhindert werden, oder soll das Fortschreiten der bereits manifestierten Krankheit verhindert werden, oder soll bei einer bereits manifestierten Krankheit die Rückbildung von Krankheitssymptomen erzielt werden?
 - 2.6. Auflistung alternativer Behandlungsmöglichkeiten und gegebenenfalls Beschreibung der relativen Vor- und Nachteile im Vergleich zur geplanten somatischen Gentherapie

3. **Transfer von DNA für andere Zwecke:**
 - 3.1. Charakterisierung der Zellen, in welche die rekombinante DNA transferiert werden soll
 - 3.2. Begründung, warum der Transfer von rekombinanter DNA nötig ist
 - 3.3. Darstellung der Fragestellungen, die durch den Transfer von rekombinanter DNA beantwortet werden sollen

4. **Design der Studie, erwartete Risiken und Chancen:**

Charakterisierung des biologischen Systems. Komplette Beschreibung der Methoden und Reagenzien, welche für den Gentransfer benötigt werden und die Rationale für ihre Verwendung mit besonderer Berücksichtigung folgender Punkte:

- 4.1. Beschreibung des für die somatische Gentherapie verwendeten Konstrukts
- 4.2. Bereitstellung der gesamten Nukleotidsequenzanalyse sowie einer detaillierten Restriktionskarte des gesamten Konstrukts
- 4.3. Beschreibung der regulatorischen Elemente, die im Konstrukt enthalten sind (zB. Promotoren, Enhancer, Polyadenylierungsstellen, Origins of Replication, etc.); Angaben über die Herkunft dieser Elemente; Zusammenfassung des derzeitigen Wissens über den regulatorischen Charakter dieser Elemente
- 4.4. Detaillierte Beschreibung der Herstellung des DNA Konstrukts; Angaben zur Herkunft des insertierten Gens (genomisch oder cDNA), der bakteriellen Plasmide oder Phagen, der Vektoren, falls solche zur Herstellung des Konstrukts verwendet werden, sowie des Transfervektors (wenn zutreffend)
- 4.5. Beschreibung der Herstellung, Art und Zusammensetzung des Therapeutikums, das dem Patienten verabreicht wird oder das dazu benutzt wird, Zellen des Patienten zu behandeln
- 4.6. Angaben über den DNA–Reinheitsgrad (Kontaminationen mit anderen Substanzen bzw. ob eine oder mehrere verschiedene DNA-Spezies verwendet werden); Beschreibung der Methoden, die zur Reinheitsbestimmung verwendet werden und Angaben zur Sensitivität dieser Methoden
- 4.7. Wenn Viren verwendet werden: Angaben zur Herstellung der Viren (DNA-Konstrukt), Charakterisierung der Zelllinie, in welcher der Virus gezüchtet wird (spezielle Eigenschaften); Beschreibung der zur Virusherstellung verwendeten Medien und Seren; Angaben zur Methode der Aufreinigung des Virus. Informationen über die Struktur und Reinheit des Virus; Beschreibung der Methoden zum Nachweis und gegebenenfalls zur Eliminierung kontaminierenden Materials, zB. RNA, andere Nukleinsäuren, Proteine, kontaminierende Viren (sowohl replikationskompetent als auch replikationsdefizient); andere Organismen in den Zellen oder Seren, die für die Präparation des Virus Stocks verwendet werden, sowie alle sonstigen Kontaminationen, die biologische Effekte haben können und Angaben zur Sensitivität der Nachweismethoden
- 4.8. Wenn Co-Kultivierungsstrategien verwendet werden: Angaben zu den Zellen, die zur Co-Kultivierung verwendet werden; Beschreibung der Methoden zum Nachweis und gegebenenfalls Eliminierung des kontaminierenden Materials und Angaben zur Sensitivität der Nachweismethoden unter besonderer Berücksichtigung der Tatsache, dass das in den Patienten transferierte Material frei von lebenden oder toten Donor-Zellen und anderem Nicht-Vektor-Material ist

- 4.9. Wenn andere Methoden verwendet werden: Beschreibung der Methoden zum Nachweis und gegebenenfalls Eliminierung des kontaminierenden Materials; Angaben zur möglichen Herkunft der Kontaminationen; Angaben zur Sensitivität der Nachweismethoden
- 4.10. Angaben zu sonstigem Material, das für die Herstellung des dem Patienten zu transferierenden Therapeutikums verwendet wird. Zum Beispiel: Bei Verwendung eines viralen Vektors, Beschreibung des Helfer-Virus oder der Zelllinie. Bei Verwendung von Träger-Partikeln (zB. Liposomen) Beschreibung dieser
5. **Präklinische Studien inklusive Risk-Assessment Studien:**
Detaillierte Angaben zu Ergebnissen von vorangegangenen Studien (Tiermodell und/oder Zellkulturmodell) die die Sicherheit, Effizienz und Durchführbarkeit der geplanten Therapie nachweisen; Erklärung, warum das gewählte Modell das geeignetste ist
6. **Applikationssystem:**
 - 6.1. Beschreibung der Zellen, in welche die rekombinante DNA transferiert werden soll; Wenn Zielzellen *ex vivo* behandelt und dann in den Patienten zurücktransferiert werden sollen: Beschreibung der Methoden, wie diese Zellen vor und nach der Behandlung charakterisiert werden; Darstellung der theoretischen und praktischen Basis für die Annahme, dass nur die Zielzellen rekombinante DNA aufnehmen
 - 6.2. Angaben zur Effizienz des Applikationssystems; Angabe des Prozentsatzes der Zielzellen, die rekombinante DNA beinhalten
 - 6.3. Beschreibung der Methoden zur Kontrolle der Struktur der aufgenommenen DNA; Angaben zur Sensitivität der Analysenmethode; Angaben zur Lage der aufgenommenen DNA in den Zielzellen (extrachromosomal, integriert, rearrangiert, nicht rearrangiert)
 - 6.4. Angaben zu Kopienzahl und Stabilität der aufgenommenen rekombinanten DNA in den Zielzellen
7. **Gentransfer und Expression:**
 - 7.1. Beschreibung der Tier- und Zellkulturmodelle, die in Laborstudien benutzt werden, um die *in vivo* und *in vitro*-Effizienz des Gentransfersystems zu bestimmen
 - 7.2. Angaben zur Vergleichbarkeit dieser Modelle mit der geplanten Behandlungsmethode am Menschen
 - 7.3. Abschätzung des minimalen Levels des Gentransfers und/oder der Expression, der/die nötig ist, um einen Erfolg des Gentransfer-Protokolls beim Menschen zu erzielen; Angaben zu den Grundlagen, auf denen diese Abschätzung basiert

- 7.4. Auflistung und Interpretation aller Ergebnisse der Tier- und Zellkulturmodelle, die zur Bestimmung des minimal benötigten Levels des Gentransfers und/oder der Expression benutzt wurden
- 7.5. Darstellung, in welchem Umfang die Expression nur vom insertierten Gen und nicht auch von umgebender DNA erfolgt; Angaben, ob und wenn ja, in welchem Umfang das Insert die Expression anderer Gene modifiziert
- 7.6. Angaben, wie hoch der Prozentsatz der Zellen ist, in denen es zu einer Expression des insertierten Gens kommt und ob das Produkt biologisch aktiv ist; Darlegung des Prozentsatzes der Aktivität des insertierten Gens im Vergleich zur normalen Aktivität dieses Gens
- 7.7. Angaben ob, und wenn ja, in welchem Umfang das insertierte Gen auch in anderen als den Zielzellen exprimiert wird

8. **Retrovirus Applikationssysteme:**

- 8.1. Darstellung, welche Zellen durch die retroviralen Vektoren infiziert werden, und, wenn zutreffend, Angaben zu den Zellen, die infektiöse Partikel produzieren; Angabe der burst size
- 8.2. Angaben zur Stabilität des retroviralen Vektors und der daraus resultierenden Proviren (Verlust, Rearrangement, Rekombination, Mutation); Darlegung von Informationen bezüglich der Häufigkeit von Rearrangements und/oder der Rekombination des Retrovirus mit endogenen Viren oder anderen viralen Sequenzen in den Zielzellen; Beschreibung der Maßnahmen im Vektordesign zur Minimierung von Variationen und Instabilität; Beschreibung der Methoden und ihrer Sensitivität um die Stabilität des retroviralen Vektors zu überprüfen.
- 8.3. Angaben über Laborergebnisse, die auf potentielle adverse Effekte des Transfers (zB. Entwicklung von Neoplasie, schädliche Mutationen, Regeneration von infektiösen Partikeln oder Immunantworten) hinweisen; Beschreibung der Schritte im Vektordesign, um die Pathogenität zu minimieren; Beschreibung der Versuche und der Sensitivität der Methoden zur Überprüfung der Pathogenität
- 8.4. Angaben aller Hinweise aus Tierversuchen, die darauf hindeuten, dass die Vektor-DNA in nicht behandelte Zellen, insbesondere Keimzellen integriert; Angaben zur Sensitivität der dafür verwendeten Untersuchungsmethoden
- 8.5. Angabe, ob ein ähnliches Protokoll, wie das im gegenständlichen Antrag verwendete, bereits bei nicht humanen Primaten oder anderen Tieren verwendet wurde. Wenn ja, Diskussion der Ergebnisse, insbesondere unter der Berücksichtigung von Hinweisen auf eine Rekombination des retroviralen Vektors mit endogenen oder anderen viralen Sequenzen im Tier
- 8.6. Bei Verwendung von replikationskompetenten Retroviren (RCR) und „two step“ – Strategien: Nachweis, dass die therapeutischen Retroviren nur in den Zielzellen gebildet werden; Beschreibung der Methoden und Angaben zur Sensitivität der Methoden, mit denen dies überprüft wird

9. **Nicht-Retrovirus-Applikationssysteme:**

- 9.1 Beschreibung der Tierversuche, die durchgeführt wurden, um pathologische oder andere adverse Effekte des Protokolls zu bestimmen (Insertion der DNA in anderen als den Zielzellen, insbesondere in Keimbahnzellen)
- 9.2 Angaben über die Dauer der Untersuchungen nach der Behandlung der Tiere
- 9.3 Beschreibung der durchgeführten Sicherheitsstudien sowie Angaben über die Aussagekraft dieser Studien in Bezug auf die Sicherheit

10. **Klinische Vorgangsweise und Monitoring der Gentransferempfänger:**

- 10.1. Beschreibung der experimentellen Behandlung, die an den Versuchsteilnehmern durchgeführt werden soll, sowie der diagnostischen Methoden, die verwendet werden, um den Erfolg oder Misserfolg der Behandlung zu dokumentieren; Auflistung früherer klinischer Studien, die ähnliche Methoden verwendet haben und Angabe der Relevanz zu der geplanten Studie
- 10.2. Angabe, ob Zellen (z.B. Knochenmarkszellen) von der Versuchsperson entfernt und *ex vivo* behandelt werden; wenn ja, dann Angabe des Typs, der Anzahl und der Intervalle, in denen diese Zellen entfernt werden
- 10.3. Beschreibung zusätzlicher Therapien an den Patienten, um die Anzahl der Zellen, die fehlfunktionierende Gene besitzen, zu eliminieren oder reduzieren (zB. Bestrahlung oder Chemotherapie)
- 10.4. Angabe, welche behandelten Zellen (oder Vektor/DNA Kombinationen) den Versuchspersonen verabreicht werden; Beschreibung der Art der Administrierung; Angaben über das Volumen der Zellen; Angaben, ob es sich um einmalige oder multiple Verabreichungen (Angabe des Zeitraums) handelt
- 10.5. Beschreibung der Nachweismethoden, ob die neuen Gensequenzen in die Zielzellen integriert sind und dort auch exprimiert werden; Angaben zur Sensitivität der verwendeten Nachweismethoden;
- 10.6. Beschreibung der klinischen Endpunkte der Studie; Angaben über objektive und quantitative Messmethoden, um die Natur der Krankheit abzuschätzen; Angabe, ob solche Messungen in den Follow-Up – Untersuchungen an den Patienten durchgeführt werden; Angaben zur Häufigkeit und Dauer der Follow-Up – Untersuchungen; Angaben über das Monitoring der Patienten, um spezifische Effekte der Behandlung der Erkrankung abzuschätzen; Angaben zur Sensitivität dieser Analysen
- 10.7. Abschätzung der wesentlichen positiven und negativen Effekte der geplanten somatischen Gentherapie; Beschreibung der Maßnahmen, die ergriffen werden, um negative Effekte, falls sie auftreten, zu kontrollieren oder umzukehren; Vergleich mit der Wahrscheinlichkeit und Größenordnung der schädlichen Konsequenzen der Krankheit, wenn keine somatische Gentherapie erfolgt
- 10.8. Angaben über eventuelle post-mortem Studien

11. Bezugnahme auf die öffentliche Gesundheit:

- 11.1. Beschreibung aller potentiellen Vorteile und Gefahren der geplanten somatischen Gentherapie für andere Personen als die teilnehmenden Patienten, insbesondere:
- 11.2. Basis der Abschätzung der potentiellen Vorteile und Gefahren für die öffentliche Gesundheit
- 11.3. Abschätzung einer signifikanten Möglichkeit, dass die/der/das rekombinante DNA/Vektor/Konstrukt auf andere Personen übertragen oder in die Umwelt freigesetzt wird
- 11.4. Abschätzung der Überlebensfähigkeit der/des rekombinanten DNA/Vektors/Konstrukts in der Umwelt; Angaben über mögliches shedding; Beschreibung der Methoden, mit denen shedding überwacht wird; Angaben zur Dauer der Überwachung und der Sensitivität dieser Methoden
- 11.5. Beschreibung der Vorsichtsmaßnahmen, um eine Verbreitung durch shedding zu verhindern (insbesondere gegenüber Personen, die den Raum teilen, Pflegepersonal, Familienangehörige, unbeabsichtigte Freisetzung)
- 11.6. Abschätzung möglicher Risiken für die Nachkommen der Patienten (vertikale Übertragung); Beschreibung der Vorsichtsmaßnahmen (zB. empfohlene Geburtenkontrollmaßnahmen für die Patienten); Angaben, ob solche Bedenken auch auf das Pflegepersonal zutreffen

12. Qualifikation der Wissenschaftler und Ausrüstung des Labors und der Klinik:

- 12.1. Angaben zur Ausbildung und Erfahrung des Personals, das in die präklinischen Untersuchungen und die klinische Administration der somatischen Gentherapie involviert ist; Nachweis der Expertise und Curricula vitae
- 12.2. Beschreibung der Labor- und Klinikräume, in denen die somatische Gentherapie durchgeführt wird (inkl. Raumpläne), Adresse der Klinik, wo die somatische Gentherapie durchgeführt wird; Beschreibung aller Einrichtungen der Klinik, die für die geplante somatische Gentherapie maßgeblich sind; Darstellung, ob die Patienten in regulären oder in speziellen, von den regulären Spitalsbetten getrennten Betten untergebracht sind. Angaben, wo die Patienten während der Follow-Up-Studien untergebracht sind; Angaben, wie die Rechte der Patienten sichergestellt werden

13. Auswahl der Versuchsteilnehmer:

- 13.1. Angaben über die Anzahl der Versuchspersonen und detaillierte Beschreibung der Anwerbkriterien
- 13.2. Beschreibung der Auswahlkriterien und der Auswahl- und Ausschließungsgründe für eine Teilnahme an der Studie
- 13.3. Angaben, nach welchen Kriterien die Versuchsteilnehmer ausgewählt werden, wenn nicht alle Freiwilligen an der Studie teilnehmen können

14. **Einverständniserklärung:**

Beschreibung, wie die Patienten über die Chancen und Risiken der geplanten somatischen Gentherapie informiert und aufgeklärt worden sind; dies unter besonderer Berücksichtigung des Zieles, dass den Patienten die Tragweite ihrer Entscheidung an dieser Studie teilzunehmen, bewusst wird; Beilage der Kopie der unterschriebenen Einverständniserklärung

15. **Kommunikation über die Studie mit potentiellen Versuchsteilnehmern:**

- 15.1. Auflistung der Mitglieder der Forschungsgruppe und/oder der Institution, die für die Aufklärung der potentiellen Teilnehmer verantwortlich sind; Beschreibung der Maßnahmen, die mögliche Interessenskonflikte verhindern, wenn der Studienleiter gleichzeitig für die ärztliche Betreuung der Patienten zuständig ist
- 15.2. Angabe des Zeitraums, den potentielle Teilnehmer der Studie erhalten, um sich für eine Teilnahme zu entscheiden
- 15.3. Beschreibung, wie das Einverständnis bei der Teilnahme von Kindern oder geistig behinderten Personen erlangt wird

16. **Datenschutz:**

Beschreibung der Maßnahmen zum Schutz der Privatsphäre der Patienten und ihrer Familie; Beschreibung der Maßnahmen zur Sicherung der Vertraulichkeit der Forschungsergebnisse; kein Teilnehmer der Studie direkt oder indirekt identifiziert werden können (*vgl. §§ 71, 71a und 79 GTG*)