

Advanced Therapies Neuartige Therapien



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

Klinische Prüfung

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*

Ilona G. Reischl
2009

Entsetzen nach Gen-Doping-Reportage

Die deutsche ARD zeigt in einem TV-Beitrag wie einem vermeintlichen Trainer die Behandlung mit Stammzellen angepriesen wird.

- ... Die ARD-Reportage "Olympia im Reich der Mittel" über medikamentöse Gendoping-Therapien für Sportler hat bei den Zuschauern Entsetzen gesorgt. „...“

Zelltherapie, nicht Gentherapie

Gewinnung der Zellen?

- In einem Krankenhaus boten chinesische Ärzte einem Schwimmtrainer auftrat, eine Behandlung mit Nabelschnur-Stammzellen zur Leistungssteigerung an. Die Kur sollte 24.000 Dollar (15.134 Euro) kosten....

Mechanism of Action???

Kosten

- "Es dauert zwei Wochen. Ich empfehle vier intravenöse Verabreichungen. 40 Mill. Stammzellen, vielleicht auch das Doppelte, je mehr, desto besser", erklärte der Arzt. Erfahrungen bei der Behandlung von Sportlern gebe es noch nicht.

Dosierung ???



"Aber die Behandlung ist sicher, es kann nichts passieren", sagte der Mediziner.

Kurier online 23.7.2008

- Die prinzipielle Vorgangsweise für klinische Studien mit ATMPs folgt den gleichen Vorgaben, wie Studien mit anderen Arzneimitteln, mit einigen Zusatzanforderungen
- Ein positives Votum der befassten Ethikkommission ist Voraussetzung für den Studienstart, wie auch für andere Studien
- Studien mit ATMPs werden durch positiven Bescheid des BASG bewilligt: Somatische Zelltherapie, Tissue engineering:

Das BASG hat spätestens innerhalb von 90 Tagen nach Einlangen des (ordnungsgemäßen) Antrages zu entscheiden.

In Fällen, in denen ein beratendes Gremium befasst wird, verlängert sich diese Frist um weitere 90 Tage

- Traceability: Das verabreichte Arzneimittel muss vom Startmaterial (Spende), über Herstellung, Verpackung, Lagerung, Transport, Lieferung an das Spital, Verabreichung an die Patienten, evtl. Entsorgung nachverfolgbar sein.
- Das System muss ausreichend genau sein, um (im Falle einer Spende) Donor und Empfänger identifizieren zu können.
- Follow-up: Patienten müssen während und nach der Beendigung der Klinischen Studie beobachtet werden, zur Sicherheit der Patienten und um evtl. Daten zu generieren.
- Der Umgang mit menschlichen Zellen und Geweben muß in Übereinstimmung mit den relevanten Direktiven durch Einrichtungen erfolgen, die für diese Zwecke bewilligt bzw. qualifiziert wurden
- Werden Zellen und Gewebe von Tieren verwendet, so ist folgende Guideline zu berücksichtigen: 'Points to consider on xenogenic cell therapy medicinal products'

Folgende GCP Aspekte sollen durch Ethikkomitees berücksichtigt werden, und sollen im Informationsmaterial an den Patienten beinhaltet sein:

- Datenschutz
- Aspekte, die sich durch die Irreversibilität des ATMPs ergeben und die demensprechende Patienteninformation
- Spezielle Vorsorge für Informed Consent durch „vulnerable subjects“ (Minderjährige, Notfallsituation, etc.)
- Situationen in denen der Donor mit dem Empfänger verwandt ist – Schutz vor Druckausübung durch Geschwister/Eltern
- Traceability System
- Definition des Studienendes
- Plan für langfristigen Follow-up (Klinisch, Sicherheit und Wirksamkeit)
- Umstände des long term follow up (Praktikabilität, Probleme)
- Notwendigkeit eines Sponsor Repräsentanten zur Verabreichung des ATMPs
- Risiken und Vorkehrungen in Bezug auf „Shedding“ in Zusammenhang mit gentherapeutischen ATMPs.

- Anforderungen des Prüfpräparates and Lagerung, Umgang, Administration und Entsorgung des ATMPs haben, einschliesslich der eventuell damit verbundenen Risiken für die Umwelt
- Klinisches follow up;
- Anforderungen an die Anwendung des ATMPs, z.B. Standardisierung der Operationsprozedur und Training der Beteiligten am Prüfzentrum
- Risikoanalyse des ATMPs kennen
- System der Rückverfolgbarkeit etablieren und pflegen
- Aufbewahrung der Klinischen Studiendaten für mind. 30 Jahren
- Pharmakovigilanzverantwortung
- Patienteninformation über spezielle Aspekte der ATMPs:
- Evtl. Sponsor Repräsentant zur Administration notwendig
- Long term safety und Efficacy Follow-Up - Patientenkarte
- Bedingungen des long-term follow up
- Datenschutz
- Irreversibilität der ATMP Administration
- Rahmenbedingungen der traceability

Gentherapie:

- Die Studie muß bei einer Leitethikkommission, dem BASG und dem Bundesministers für Gesundheit eingereicht werden.

www.gentechnik.gv.at

www.bmg.gv.at

- Behördliche Bewilligung erfolgt durch positiven Bescheid
- Der Bescheid wird durch das BMG für beide Behörden ausgestellt
- Frist: 90 Tage ab Validierung
- Weitere 90 Tage bei Befassung eines beratenden Gremiums
- Gentherapie Studien haben sowohl dem AMG als auch dem Gentechnikgesetz zu entsprechen

- Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln der Gentherapie und Arzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen im Sinne des § 4 Z 3 des Gentechnikgesetzes, BGBl. Nr. 510/1994 enthalten, bedürfen einer Genehmigung durch Bescheid des Bundesministers für Gesundheit gemäß §§ 40 (7) und 40 (9) AMG.
- Es gelten die Genehmigungserfordernisse der §§ 74 bis 79 des Gentechnikgesetzes. Studien müssen parallel sowohl beim BASG als auch im BMG eingereicht werden.
- Eine somatische Gentherapie am Menschen darf gemäß § 75 GTG nur nach Vorliegen einer behördlichen Genehmigung von einem Arzt in einer Krankenanstalt durchgeführt werden.
- Die Genehmigung ist vom ärztlichen Leiter der Krankenanstalt, in der die Anwendung einer somatischen Gentherapie beabsichtigt ist, gemeinsam mit dem Prüfungsleiter beim BMG ... zu beantragen.
- Hierfür stehen als Hilfestellung von der Behörde erarbeitete Informationen für den Antragsteller zum Download auf folgender Webseite zur Verfügung:
- www.gentechnik.gv.at
- Es wird darauf hingewiesen, dass die EudraCT Nummer als Referenz bei Interaktionen mit beiden Behörden anzugeben ist.

- §4. 24 Anwendung der gezielten Einbringung isolierter exprimierbarer Nukleinsäuren in somatische Zellen im Menschen, die zur Expression der eingebrachten Nukleinsäuren führt, oder die Anwendung derart außerhalb des menschlichen Organismus gentechnisch veränderter somatischer Zellen oder Zellverbände am Menschen. Ein mit einer somatischen Gentherapie behandelter Mensch gilt nicht als GVO.
- § 74.: Eine somatische Gentherapie am Menschen, Wissenschaft und Technik zum Zwecke der Therapie schwerwiegender Erkrankungen des Menschen oder Verfahren im Rahmen einer klinischen Prüfung (§ 76 GTG)..
- .. und nur dann durchgeführt werden, wenn nach dem Stand von Wissenschaft und Technik ausgeschlossen werden kann, dass dadurch eine Veränderung des Erbmaterials der Keimbahn erfolgt.
- Ist nach dem Stand von Wissenschaft und Technik das Risiko einer Veränderung des Erbmaterials der Keimbahn nicht völlig auszuschließen, so darf die somatische Gentherapie nur angewendet werden, wenn dieses Risiko von dem von der Anwendung der somatischen Gentherapie zu erwartenden Vorteil für die Gesundheit dieses Menschen überwogen wird, und nur bei Menschen, die mit Sicherheit keine Nachkommen haben können; Zellen, der Keimbahn eines auf diese Weise behandelten Menschen dürfen nicht zur Herstellung von Embryonen außerhalb des Körpers einer Frau verwendet werden.

Keine Differenzierung in
chemical/biological,
GMO/nicht GMO

Gene therapy:

- Integration, localisation, new coding sequences with homology to the human genome, alteration of previous expression pattern, potential immunogenicity and tumorigenicity of the protein expressed, pharmacokinetic of the expressed protein

Viral Vector:

- Expression pattern, immunogenicity, tumorigenicity, genotoxicity, possibility of recombination/reactivation, maintenance of sensitivity to potential antiviral therapy

Cellular Vector:

- Proliferation, immortalisation, malignant phenotype, distribution, maintenance of endogenous factors, localisation, degradation products

Non-biological Vector:

- Pharmacokinetic, toxicology, distribution, persistence

Animal Models:

- 1st choice, a species sensitive to infections with the wild type viral vector and with a similar type of pathology. Alternatively, transgenic, immune suppressed, humanized animals. Studies on dosage, duration, frequency of treatment and toxicology

NfG CHMP/BWP/3088/99

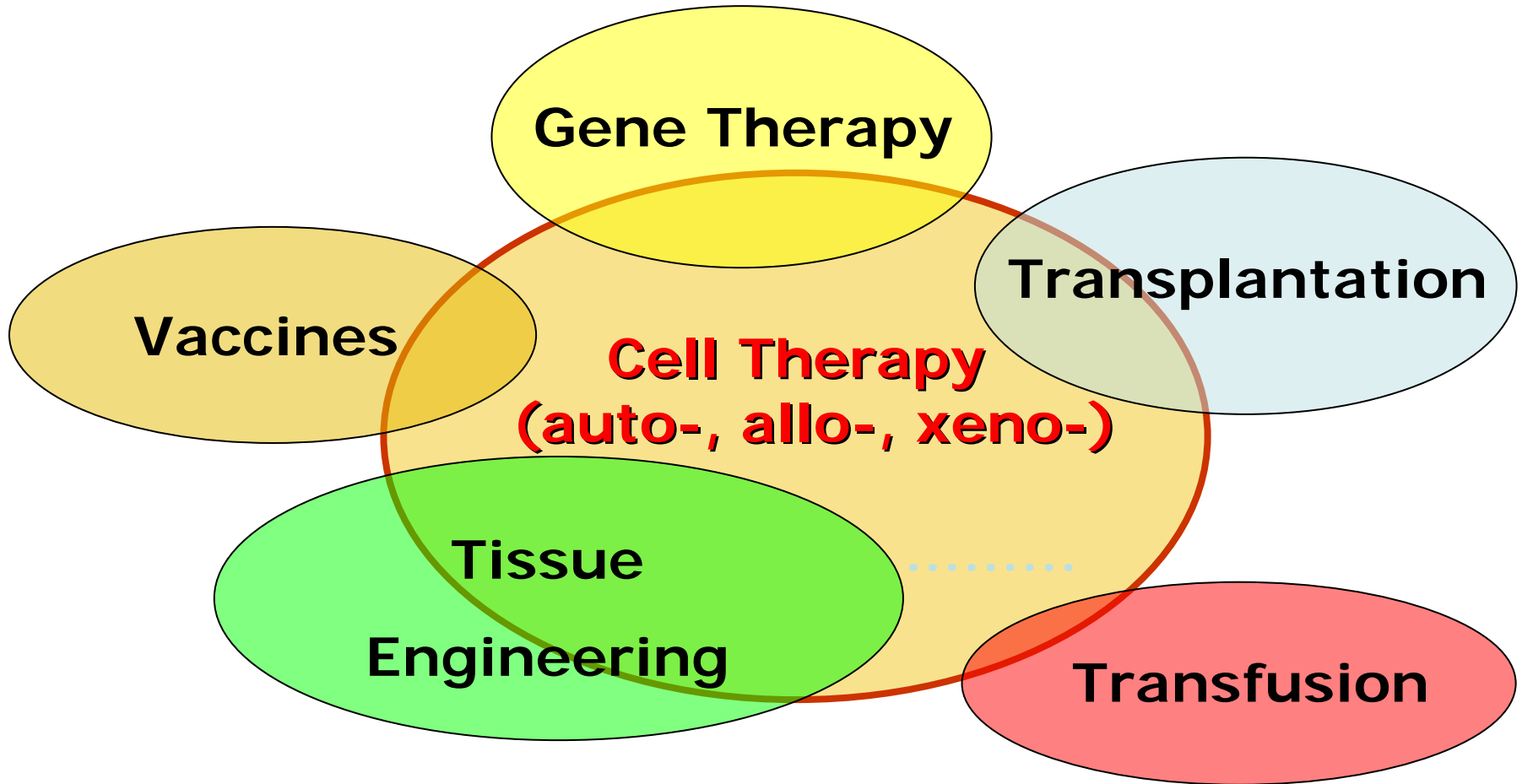
Note for Guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy therapeutic products

EMA/CHMP/135148/04 Environmental Risk Assessments for Medicinal products containing, or consisting of, Genetically Modified Organisms (GMOs) (Module 1.6.2)

- ❖ GMO Persistenz und Eindringen in Natürliche Habitats
- ❖ Transfer von Genen auf Mitmenschen, Tiere oder Pflanzen
- ❖ Sofortige oder verzögerte Interaktion mit Organismen, einschliesslich Pathogene mit Einfluss auf die menschliche Gesundheit
- ❖ Sofortiger oder verzögerter Einfluss auf die tierische Gesundheit durch die Aufnahme des GMO mit der Nahrung bzw. Durch die Nahrungskette

DIR/2001/18/EC, of 12 March on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms

Commission Decision 2002/623/EC of 24 July establishing guidance notes supplementing Annex II to Directive 2001/18/EC



Stem cells

- modified hematopoietic CD34+ stem cells derived from adipocytes

Immunocompetent cells – Immunotherapy of cancer

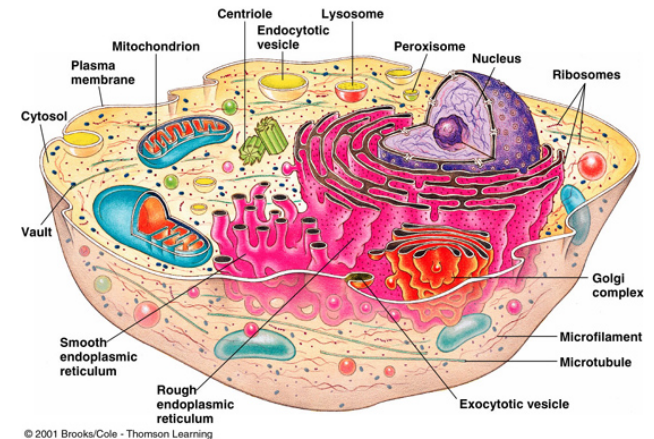
- Transformed allogeneic bone marrow or blood cells
- tumor cells of the patient
- activated dendritic cells and macrophages

Neuronal cells

- intracerebral transplant of fetal neurons
- intracerebral placement of genetically modified cells

Cells with specific metabolic functions

- islet cells of Langerhans



- Test-Anforderungen an cell therapy products ergeben sich aus zwei grundsätzlichen Aspekten, beide müssen durchgeführt werden:
 - Spendevorgaben (DIR/2006/17/EG) entsprechen denen für Blut und (End-)Produkt-Tests, um Qualität und die Abwesenheit von Mikrobieller Verunreinigung sicherzustellen.
- Die Spendervorgaben gelten unabhängig davon, ob eine autologe oder allogene Therapie beabsichtigt ist.
- Endprodukt Tests: There is no requirement to retest for blood-borne pathogens in the autologous situation; however assurance that the product is free of adventitious agents needs to be provided as outlined in the EMEA *Guideline for Human Cell Based Medicinal Products*, currently in Draft). The microbiological purity needs to be ensured, but depending on the product and time-constraints foreseen, the testing can be performed at release or from process intermediates.
- Cell based products sind sind zwar nicht im Scope der ICH Q5A Guideline on Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Product Derived from Cell Lines in of human or animal origin, diese Guideline sollte jedoch in Betracht gezogen werden.

Sourcing requirements

Directive 2006/17/EC, Annex II

Laboratory Tests required for Donors (except donors of reproductive cells)

Biological tests required for donors

The following biological tests must be performed for all donors as a minimum requirement:

HIV 1 and 2 Anti-HIV-1,2
Hepatitis B HBsAg, Anti HBc
Hepatitis C Anti-HCV-Ab
Syphilis (below)

- HTLV-I antibody testing must be performed for donors living in, or originating from, high-incidence areas or with sexual partners originating from those areas or where the donor's parents originate from those areas.
- When anti-HBc is positive and HBsAg is negative, further investigations are necessary with a risk assessment to determine eligibility for clinical use.
- A validated testing algorithm must be applied to exclude the presence of active infection with *Treponema pallidum*. A non-reactive test, specific or non-specific, can allow tissues and cells to be released. When a non-specific test is performed, a reactive result will not prevent procurement or release if a specific *Treponema* confirmatory test is non-reactive. A donor whose specimen tests reactive on a *Treponema*-specific test will require a thorough risk assessment to determine eligibility for clinical use.
- In certain circumstances, additional testing may be required depending on the donor's history and the characteristics of the tissue or cells donated (e.g. RhD, HLA, malaria, CMV, toxoplasma, EBV, *Trypanosoma cruzi*)

- The Regulation on Advanced Therapy Medicinal Products (art. 15) defines a two tiered system connecting the required traceability from cell donation and procurement (Dir 2004/23/EC) to the manufacturer and user (hospital or practice). This means that anonymity can be guaranteed.
- At the tissue establishment there has to be a link between the donor and the donation.
- At the manufacturing side, there has to be a link between donation and product and
- at the hospital/practice site there has to be a link between the product and the recipient.
- The systems should allow full traceability from donor to recipient although through anonymous coding systems. Manufacturers should establish their coding systems in a rational way, building from the coding system of the tissue establishment, and designing it to facilitate the tracing of the donation to the product and to the patient. Bar coding and peeling labelling systems could be advantageous for patient management.
- Clinical trial materials should follow the same traceability system

- **Origin of cells / tissues** collected and tested according to DIR/2004/23/EC for the authorised product – manufacturing process
- Quality system for **primary cell banks** – frequent renewals due to short half-lives
- **Validation of manufacturing process** and adherence to GMP
- **Potency Assay** – is it representative for the therapeutic effect?
- Choice of markers, genotype vs. phenotype, critical parameters for demonstration of **consistency of manufacture**
- **Microbiological purity** and viral safety; alternative methods of sterilisation
- Combination products with medicinal devices – CE mark required
- Differentiated degradation profile of structural components and cells - **biocompatibility**
- **Comparability** of the investigational medicinal product with others on the market; quality of material used in clinical trials?



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*

www.ages.at

- Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products, CHMP/SWP/28367/07
- Human cell-based medicinal products, CHMP/410869/06
- Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products, CHMP/GTWP/125459/06
- Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products, CHMP/GTWP/125491/06
- Non-Clinical testing for Inadvertent Germline transmission of Gene Transfer Vectors, EMEA/273974/05
- Development and Manufacture of Lentiviral Vectors, CHMP/BWP/2458/03
- Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products CPMP/BWP/3088/99
- Note for Guidance on Virus Validation Studies: The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses, CPMP/BWP/268/95

Overview of EU legislation on GMOs

EU legislation on GMOs has been in place since the early 1990s with two main objectives:

to protect human health and the environment and

to ensure the free movement of safe genetically modified products in the EU

- DIR/2001/18/EC on the deliberate release into the environment of GMOs applies to: the experimental release into the environment; the placing on the market
- The placing on the market of GMO food and feed (products) is regulated by REG/1829/2003/EC.
- REG/1946/2003/EC on transboundary movements of GMOs governs unintentional transboundary movements of GMOs and exports to third countries.
- DIR/90/219/EEC, amended by DIR/98/81/EC, on the contained use of genetically modified microorganisms (GMMs) regulates research and industrial work activities involving GMMs under conditions of containment.
- Labelling and traceability requirements are laid down in REG/1829/2003/EC and REG/1830/2003/EC concerning the traceability and labelling of GMOs and the traceability of food and feed products produced from GMOs and amending DIR/2001/18/EC.