

## **Erforderliche Angaben zum Antrag gem. § 74 GTG**

Angaben gemäß Anlage I der Freisetzungsverordnung 2005, BGBl. II Nr. 260/2005, in der Fassung BGBl. II Nr. 193/2020, [BGBLA 2020 II 193.pdf](#) ([verbrauchergesundheit.gv.at](http://verbrauchergesundheit.gv.at)) in Umsetzung der Richtlinie 2001/18/EG

### **I. ALLGEMEINE INFORMATIONEN**

- A. Name und Anschrift des Antragstellers/Prüfzentrums (Klinik, Institut)
- B. Name und Ausbildung des/der vom Prüfzentrum vorgesehenen, verantwortlichen Prüfungsleiter(in), sowie allgemeine Informationen über das sonstige mit der Anwendung von GVO zu therapeutischen Zwecken befasste Personal und dessen Ausbildung.
- C. Titel und Kurzbeschreibung/Rationale der Klinischen Studie

### **II. INFORMATIONEN ÜBER DIE GVO**

- A. Eigenschaften des (der) Spender- oder Empfängerorganismus(men) (wobei Z 6 bis 12 in den meisten Fällen nur für den Empfängerorganismus relevant sein werden):**
  - 1. wissenschaftliche Bezeichnung
  - 2. taxonomische Daten
  - 3. sonstige Namen (Trivialname, Stamm usw.)
  - 4. phänotypische und genetische Marker/Merkmale/Eigenschaften
  - 5. Angabe, ob es sich bei Spender- und Empfängerorganismus um gleichartige/verwandte Organismen handelt
  - 6. Beschreibung der Identifizierungs- und Nachweisverfahren
  - 7. Empfindlichkeit, Zuverlässigkeit (quantitative Angaben) und Spezifität der Nachweis- und Identifizierungsverfahren
  - 8. Beschreibung des natürlichen Lebensraumes der Organismen einschließlich Informationen über dessen Wirtsorganismen und Zelltropismus
  - 9. Organismen, mit denen bekanntermaßen unter natürlichen Bedingungen ein Transfer genetischen Materials stattfindet
  - 10. Prüfung der genetischen Stabilität der Organismen und Faktoren, die diese beeinflussen
  - 11. pathologische und physiologische Eigenschaften:

- a. Risikoeinstufung nach den derzeitigen Regeln der Gemeinschaft hinsichtlich des Schutzes der menschlichen Gesundheit und/oder der Umwelt (Zuordnung zu einer Risikogruppe)
- b. -----
- c. Informationen über die Überlebensfähigkeit in der Umwelt
- d. Pathogenität: Infektiosität, Toxizität, Virulenz, Allergenität, Fähigkeit zur Übertragung von Pathogenen, mögliche Vektoren, Wirtsspektrum einschließlich der Nichtzielorganismen. Mögliche Aktivierung latenter Viren (Proviren).
- e. Antibiotikaresistenzen und potenzielle Nutzung dieser Antibiotika an Menschen und Haustieren zur Prophylaxe und Therapie
- f. Beteiligung an Umweltprozessen

12. Art von bereits natürlich beherbergten sicherheitsrelevanten Vektoren:

- a. -----
- b. Häufigkeit der Mobilisierung (Mobilisierungsfrequenz)
- c. Spezifität
- d. Vorhandensein von Genen, die Resistenz bewirken

13. Frühere gentechnische Veränderungen des Empfängerorganismus

## **B. Eigenschaften des Vektors**

1. Art und Herkunft des Vektors
2. Gene/Genabschnitte, Vektoren und nichtkodierende Nukleinsäureabschnitte (Vektor-Backbone, Expressionskassette, Steuerungselemente wie Promotoren, Enhancer, etc., enthaltene Gensequenzen, Transgene, Reportergene etc.), die zur Konstruktion des GVO verwendet wurden und die die Funktion des eingeführten Vektors/Inserts im GVO sicherstellen inklusive schematische Darstellung des Vektor-Konstruktes (Vektor-Map)
3. Möglichkeit/Häufigkeit der Mobilisierung des eingeführten Vektors; Fähigkeit zum Gentransfer sowie Methoden zu deren Bestimmung; Möglichkeit der Rekombination/Reversion zu replikationsfähigem Virus (v.a. replication competent lentivirus, RCL) bzw. Wildtyp-Virus und Nachweismethoden
4. Informationen darüber, inwieweit der Vektor auf die Nukleinsäureabschnitte beschränkt ist, die zur Erfüllung der geplanten Funktion erforderlich sind

## **C. Eigenschaften des GVO**

1. Informationen über die gentechnische Veränderung:
  - a. Zur Herbeiführung der gentechnischen Veränderung angewandte Methoden

- b. zur Konstruktion und Einbringung der neuartigen veränderten Nukleinsäureabschnitte (Transgene, „genes of interest“) in den Empfängerorganismus oder zur Veränderung oder Deletion von Nukleinsäureabschnitten im Empfängerorganismus angewandte Methoden
  - c. Beschreibung der eingefügten oder veränderten Nukleinsäureabschnitte; Beschreibung des Konstruktes und der Expressionskassette
  - d. Vorhandensein unbekannter Sequenzen in den eingefügten Nukleinsäureabschnitten und Informationen darüber, inwieweit die eingefügten Nukleinsäureabschnitte auf die zur Erfüllung der geplanten Funktion erforderlichen Nukleinsäureabschnitte beschränkt sind
  - e. Methoden und Kriterien der Selektion
  - f. Sequenz, Funktion und Lokalisation der eingefügten, veränderten oder deletierten Nukleinsäureabschnitte, insbesondere Angaben über als schädlich bekannte Sequenzen (pathogen, onkogen, toxisch, allergen, pharmakologisch aktiv)
2. Informationen über den endgültigen, zu therapeutischen Zwecken angewendeten GVO:
- a. Beschreibung der durch die gentechnische Veränderung hervorgerufenen neuen genetischen und/oder phänotypischen Eigenschaften, die exprimiert oder nicht mehr exprimiert werden können
  - b. Struktur und Menge des endgültig im GVO verbleibenden Vektors/Inserts
  - c. Stabilität der gentechnisch veränderten Merkmale des Organismus
  - d. Rate, Höhe und allfällige Gewebsspezifität der Expression des gentechnisch eingefügten genetischen Materials oder gegebenenfalls Auswirkungen von gentechnisch herbeigeführten Deletionen; Angabe der Mess-/Nachweisverfahren und deren Empfindlichkeitsgrad
  - e. Aktivität und Funktion der exprimierten Proteine
  - f. Verfahren zur Identifizierung und zum Nachweis des GVO, einschließlich der Verfahren zur Identifizierung und zum Nachweis der eingefügten oder veränderten Nukleinsäureabschnitte und des Vektors
  - g. Spezifität (zur Identifizierung der GVO und zu ihrer Unterscheidung von den Spender- oder Empfängerorganismen), Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit (quantitative Angaben) der Nachweis- und Identifizierungsverfahren
  - h. Daten oder Ergebnisse aus klinischen Studien zu therapeutischen Zwecken mit dem gleichen GVO oder der gleichen GVO-Kombination,

die früher innerhalb oder außerhalb Österreichs beantragt oder vorgenommen wurden oder gegenwärtig beantragt oder vorgenommen werden; Angabe von Literaturzitate zu Ergebnissen von klinischen Studien mit diesbezüglich relevanten GVO (z.B. vergleichbare Empfängerorganismen mit dem gleichen gentechnisch eingefügten Material; gleiche Empfängerorganismen mit vergleichbarem gentechnisch eingefügten Material)

- i. Erwägungen in Bezug auf menschliche und tierische Gesundheit und Pflanzengesundheit:
  - aa) pathogene, toxische, allergene oder onkogene Wirkungen der zu therapeutischen Zwecken zur Anwendung kommenden GVO (auch wenn sie nicht mehr lebensfähig sind) und/oder ihrer Stoffwechselprodukte,
  - bb) Vergleich des GVO mit dem Spender- oder Empfängerorganismus in Bezug auf die Pathogenität
  - cc) Kolonisierungsfähigkeit
  - dd) im Fall der Pathogenität des GVO für den immunkompetenten (abwehrgesunden) Menschen:
    - verursachte Krankheiten und Mechanismus der Pathogenität einschließlich Invasivität und Virulenz
    - Übertragbarkeit
    - Infektionsdosis,
    - Wirtsbereich, Möglichkeit der Änderung des Wirtsbereichs
    - Möglichkeit des Überlebens außerhalb des menschlichen Wirtes
    - Vorkommen von Überträgern oder Verbreitungsmöglichkeiten
    - biologische Stabilität
    - Antibiotikaresistenzen
    - Allergenität
    - Verfügbarkeit geeigneter Therapien
  - ee) sonstige gesundheitsgefährdende Eigenschaften der vom GVO auf Grund der neu eingefügten Nukleinsäureabschnitte gebildeten Genprodukte

### **III. INFORMATIONEN ÜBER DIE BEDINGUNGEN DER ANWENDUNG VON GVO ZU THERAPEUTISCHEN ZWECKEN UND DIE DAFÜR MASSGEBLICHEN EIGENSCHAFTEN DER UMWELT**

#### **A. Informationen über die Bedingungen der Anwendung von GVO zu therapeutischen Zwecken**

1. Beschreibung der beabsichtigten Anwendung von GVO zu therapeutischen Zwecken, einschließlich der Zielsetzung(en) und der geplanten Ergebnisse
2. Zeitplan für die Anwendung von GVO zu therapeutischen Zwecken, einschließlich voraussichtliche Zeitpunkt(e), Häufigkeit und Dauer der GVO-Verabreichung
3. Sicherheitsvorkehrungen/maßnahmen im Applikationsbereich vor und während der Anwendung des GVO
4. Name des für die Anwendung des/der GVO verwendeten Bereiches (Institut, Univ.Klinik o.ä), sowie Beschreibung der einzelnen für die Handhabung des/der GVO (Lagerung, Anwendung und Inaktivierung) verwendeten Räumlichkeiten (Gebäude, Stockwerk, Raumnummer, Verwendungszweck; Lageplan mit Kennzeichnung der verwendeten Räume)
5. für die Verabreichung des/der GVO angewandte Methode(n)
6. Menge/Konzentration des/der verabreichten GVO
7. -----
8. Maßnahmen zum Schutz des mit der Handhabung und Verabreichung des GVO befassten Personals
9. 9. Behandlung/Desinfektion des Applikationsbereichs nach Verabreichung des GVO
10. Beschreibung der geplanten Entsorgungsverfahren: Inaktivierung und Entsorgung der GVO nach erfolgter Anwendung; Inaktivierung und Entsorgung von festem und flüssigem GVO-Abfall, Dekontamination/Inaktivierung/Entsorgung von mit GVO kontaminierten Gebrauchsgegenständen, Beschreibung der vor Ort verwendeten chemischen bzw. thermischen Inaktivierungsverfahren vor externer Entsorgung
11. Informationen und Ergebnisse früherer Anwendungen des/der GVO zu therapeutischen Zwecken, und zwar insbesondere Anwendungen unter abweichenden Parametern (Dosis, Zeitpunkt, Probanden-Pool, Applikationsart) und zu anderen Zwecken (andere Indikation/Erkrankung).

**B. Informationen über die für die Anwendung von GVO zu therapeutischen Zwecken maßgeblichen Eigenschaften der Umwelt (sowohl im Anwendungsbereich als auch in der allenfalls betroffenen Umgebung)**

1. geographische Lage des Anwendungsbereiches und genaue Standortangabe
2. -----
3. -----
4. -----
5. -----
6. -----
7. Beschreibung der Ziel- und Nichtziel-Organismen, die von einer unbeabsichtigten Freisetzung (u.a. Shedding) betroffen sein könnten
8. Vergleich zwischen dem natürlichen Lebensraum/Wirtsorganismus/Tropismus des Empfängerorganismus und dem/der im Rahmen der geplanten Anwendung vorgesehenen Zielorganismus/Zielorgan/Zielzellen
9. Bereits bekannte, in der Umgebung des Anwendungsbereichs/Standorts vorhandene Gegebenheiten oder Einrichtungen (z.B. Tierhaltungsbetriebe), die sich auf den Umwelteinfluss einer unbeabsichtigten Freisetzung auswirken könnten

**IV. INFORMATIONEN ÜBER DIE WECHSELWIRKUNGEN ZWISCHEN DEM GVO UND DER UMWELT**

**A. Eigenschaften und Bedingungen, die das Überleben, die Vermehrung und Verbreitung beeinflussen**

1. biologische Eigenschaften des GVO, die sein Überleben, seine Vermehrung und Verbreitung beeinflussen
2. bekannte oder voraussichtliche Umweltbedingungen, die das Überleben, die Vermehrung und Verbreitung eines unbeabsichtigt freigesetzten GVO beeinflussen könnten (Oberflächenbeschaffenheit, Temperatur, Feuchtigkeit, pH-Wert etc.)
3. Empfindlichkeit des GVO gegenüber bestimmten Agenzien

**B. Wechselwirkungen mit der Umwelt**

1. voraussichtlicher Zielbereich des GVO
2. Ergebnisse aus Laborversuchen über das mögliche Verhalten und die Eigenschaften des GVO in der Umwelt
3. Fähigkeit des GVO zum Gentransfer in der Umwelt (Mensch, Tier, Umwelt) nach unbeabsichtigter Freisetzung:

- a. Transfer des gentechnisch eingefügten oder veränderten Materials vom GVO in andere Organismen
  - b. Transfer genetischen Materials von natürlich vorkommenden Organismen in den GVO
4. Wahrscheinlichkeit einer Selektion von GVO mit unerwünschten Merkmalen nach einem derartigen Gentransfer
5. zur Sicherung und Überprüfung der genetischen Stabilität angewandte Maßnahmen. Beschreibung der genetischen Merkmale, die die Verbreitung des gentechnisch eingefügten oder veränderten Materials verhindern oder auf ein Minimum beschränken können, Methoden zur Überprüfung der genetischen Stabilität
6. bekannte oder erwartete Wechselwirkung mit Überträgern; Wege der biologischen Verbreitung, einschließlich Einatmen, Einnahme, Kontakt, Eindringen in die Haut, usw.
7. Beschreibung von Ökosystemen, in denen sich der GVO vermehren könnte
8. Gefahr einer übermäßigen Vermehrung der GVO in der Umwelt
9. Wettbewerbsvorteil und/oder Überlebensvorteil des GVO gegenüber dem/den nicht veränderten Empfängerorganismus/men
10. Angabe und Beschreibung der Zielorganismen (Probanden)
11. voraussichtliche Mechanismen und Folgen der Wechselwirkungen zwischen dem/den freigesetzten GVO und den Zielorganismen (Probanden)
12. Angabe und Beschreibung von Nichtzielorganismen (z.B. medizinisches Personal, im selben Haushalt lebende Personen), die durch eine unbeabsichtigte Freisetzung (u.a. Shedding) des GVO unabsichtlich negativ beeinflusst werden könnten und Beschreibung der voraussichtlichen Auswirkungen (Risiko für direkte, indirekte, sofortige oder spätere schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit dritter Personen)
13. Wahrscheinlichkeit von Änderungen in den biologischen Wechselwirkungen oder im Bereich der Wirtsspezifität bei unbeabsichtigter Freisetzung des GVO
14. bekannte oder zu erwartende Wirkungen auf Nichtzielorganismen in der Umwelt (Risiko für direkte, indirekte, sofortige oder spätere schädliche Auswirkungen auf die Umwelt)
15. -----
16. sonstige signifikante Wechselwirkungen mit der Umwelt

## **V. INFORMATIONEN ÜBER ÜBERWACHUNG, KONTROLLE, ENTSORGUNG UND NOTFALLPLAN**

### **A. Überwachungsverfahren**

1. Methoden zum Nachweis des/der GVO und zur Überwachung seiner/ihrer Wirkungen
2. Spezifität (zur Identifizierung des/der GVO und zu dessen/ihrer Unterscheidung von den Spender-, Empfängerorganismen), Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit der Überwachungsverfahren
3. Verfahren zur Feststellung einer Übertragung der eingefügten oder veränderten Nukleinsäureabschnitte auf andere Organismen
4. Dauer und Häufigkeit der Überwachung (Monitoring) der Probanden; Zeitrahmen der Überwachung nach Versuchsende

### **B. Kontrolle**

1. Methoden und Verfahren zur je nach dem Ausmaß der unbeabsichtigten Freisetzung (v.a. Shedding) erforderlichen Vermeidung und/oder Minimierung der Vermehrung des/der GVO außerhalb des vorgesehenen Versuchsbereiches
2. Methoden und Verfahren zum Schutz des Versuchsbereiches vor dem Betreten durch Unbefugte
3. Methoden und Verfahren zum Schutz gegen das Eindringen anderer Organismen in den Versuchsbereich

### **C. Abfall-Management und Entsorgung**

1. Art der anfallenden zu entsorgenden Stoffe
2. deren voraussichtliche Menge
3. Beschreibung der geplanten Inaktivierungs- und Entsorgungsverfahren nach dem Stand der Technik

### **D. Notfallplan**

1. Methoden und Verfahren zur Kontrolle der GVO für den Fall einer unerwarteten Verbreitung/Vermehrung über den Versuchsbereich hinaus
2. Verfahren zur erforderlichen Dekontaminierung der von der unerwarteten Verbreitung/Vermehrung über den Versuchsbereich hinaus betroffenen Bereiche, z. B. Dekontaminationsverfahren, Maßnahmen zur Inaktivierung/Vernichtung des/der GVO
3. Methoden zur Behandlung von Menschen, Umwelt, Oberflächen usw., die dem GVO während oder nach der unerwarteten Verbreitung/Vermehrung über den Versuchsbereich hinaus ausgesetzt waren

4. Methoden zur Abschirmung des durch die unerwartete Vermehrung über den Versuchsbereich hinaus betroffenen Bereichs
5. Pläne zum Schutz der menschlichen Gesundheit und der Umwelt im Falle des Auftretens unerwünschter Wirkungen.

### **VEREINFACHTE UMWELTVERTRÄGLICHKEITSPRÜFUNG (ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT) BEI ANWENDUNG VON GVO AM MENSCHEN ZU THERAPEUTISCHEN ZWECKEN**

Sofern es sich bei dem klinischen Prüfprodukt für eine geplante therapeutische Anwendung zu medizinischen Zwecken am Menschen um ein GVO-Produkt handelt, das

1. AAV-Vektoren (Vektoren basierend auf Adeno-Assoziierten Viren) enthält oder daraus besteht, oder
2. andere virale Vektoren enthält oder daraus besteht, oder
3. humane Zellen die genetisch modifiziert wurden enthält oder daraus besteht,

und für das bereits eine spezifische Umweltverträglichkeitsprüfung (Environmental Risk Assessment) vorliegt (siehe „GMO requirements for investigational products“ unter [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/advanced-therapies\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/advanced-therapies_en)), können die Angaben zu den o.g. Fragen (Erforderliche Angaben zum Antrag gem. § 74 GTG) durch die Angaben im Sinne des jeweiligen spezifischen Common Application Forms (CAF) ersetzt werden:

CAF für AAV-Vektoren:

[https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/aavs\\_caf\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/aavs_caf_en.pdf)

CAF für Virale Vektoren:

[https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/vvs\\_caf\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/vvs_caf_en.pdf)

CAF für Gentechnisch veränderte humane Zellen:

[https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-11/gmcells\\_caf\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-11/gmcells_caf_en_0.pdf)