

Regelungen zur Überwachung von Wirksamkeit und Sicherheit nach der Zulassung

Risikomanagement und Rückverfolgbarkeit von Arzneimitteln für Neuartige Therapien

Gesetzlicher Hintergrund

Arzneimitteln für Neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) sind eine heterogene Arzneimittelgruppe, die Gen- und Zelltherapeutika sowie biotechnologisch bearbeitete Zellen und/oder Gewebe umfassen. Die innovativen Therapieansätze basieren oft auf sehr neuen Forschungsergebnissen. Dies geht jedoch auch einher mit einer noch weitgehenden Unkenntnis der

Risiken, die mit dem Einsatz dieser Arzneimittel am oder im Patienten verbunden sind. Deshalb fordert die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 [1] über Arzneimittel für Neuartige Therapien zusätzlich zur Erfüllung der in der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [2] festgelegten Pharmakovigilanzvorschriften auch die Nachbeobachtung der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen der ATMPs.

Darüber hinaus ist zur Kontrolle der Unbedenklichkeit von Arzneimitteln für Neuartige Therapien ein Rückverfolgbarkeitssystem erforderlich, um die Ausgangsmaterialien (also Gewebe, Zellen und biologische Zusatzstoffe) identifizieren zu können, die bei der Fertigung eines jeden Arzneimittels verwendet worden sind, und diese für jeden Empfänger nachvollziehen zu können. Die Einrichtung und Führung dieses Systems sollten so erfolgen, dass Kohärenz und Übereinstimmung mit den Rückverfolgbarkeitsanforderungen der Richtlinie 2004/23/EG [3] in Bezug auf Humangewebe und -zellen sowie mit der Richtlinie 2002/98/EG [4] des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen sichergestellt sind. Das Rückverfolgbarkeitssystem sollte außerdem die Bestimmungen der Richtlinie 95/46/EG [5]

des Europäischen Parlaments und des Rates vom 24. Oktober 1995 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr einhalten. Im Kapitel 5 „Nach der Genehmigung geltende Vorschriften“ der Verordnung (EG) 1394/2007 wird im Artikel 14 dargelegt, was der Antragsteller hinsichtlich Beobachtung von Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil sowie Risikomanagement zu beachten hat. So sollte der Antragsteller in seinem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen ausführlich die Maßnahmen darlegen, die er vorgesehen hat, um die Nachbeobachtung der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen seines ATMPs zu gewährleisten.

Die Europäische Kommission kann auf Anraten der EMEA die Bedingung stellen, dass ein Risikomanagementsystem einschließlich einer Bewertung der Effizienz dieses Systems eingerichtet wird. Hierdurch sollen die Risiken, die mit der Anwendung von ATMPs vermutet werden, ermittelt, beschrieben, vermieden oder minimiert werden. Auch kann die Erteilung der Zulassung an die Bedingung geknüpft sein, spezifische Studien nach dem Inverkehrbringen anzuschließen und diese der EMEA zur Prüfung vorzulegen. Der Zulassungsinhaber kann auch aufgefordert werden, Berichte vorzulegen, die die Effizienz seines Risikomanagementsystems und die damit gewonnenen Er-



Abb. 1 ▲ Knochenpräparat mit Barcode, der im Nachhinein die Zuordnung zum Spender ermöglicht

gebnisse bewerten. Die Nichterfüllung dieser Auflagen kann zum Verlust der Zulassung führen.

Das in der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007, Artikel 14 geforderte System zur Nachverfolgung wird in der „Guideline on Safety and Efficacy Follow-Up – Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products“ weiter ausgeführt. Diese im Dezember 2008 in Kraft getretene Leitlinie ergänzt somit die allgemeinen Pharmakovigilanz-Leitlinien um Aspekte, die spezifisch für alle ATMPs sind. Zusätzlich dazu wird der Bereich der Gentherapie-Arzneimittel durch eine noch spezifischere Leitlinie ergänzt – die „Guideline on Follow-U of Patients Administered with Gene Therapy Medicinal Products“ [6]. Diese Leitlinie wird noch eingehender besprochen, um die Besonderheiten dieser Arzneimittel in Bezug auf die Nachverfolgung näher zu erläutern.

Ein wesentlicher Risikofaktor der Neuartigen Therapien besteht in der Übertragung von Krankheitserregern auf den Empfänger. Diese können direkt vom Spender stammen oder aber aus Materialien zur Bearbeitung der Spenderzellen, zum Beispiel aus dem Kälberserum zur Spenderzellenkultur oder auch aus dort verwendeten tierischen Enzymen (Trypsin aus Schweinen). Um diese Risiken zu minimieren, müssen die Spender intensiv getestet werden; für die Zellkulturmaterialien muss deren Unbedenklichkeit nachgewiesen werden. Weiterhin wird in der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 im Artikel 15 die Rückverfolgbarkeit aller Ausgangs- und Rohstoffe, einschließlich aller mit den möglicherweise darin enthaltenen Geweben oder Zellen in Berührung kommenden Stoffen gefordert. Hierdurch wird sichergestellt, dass jedes einzelne Arzneimittel und seine Ausgangs- und Rohstoffe rückverfolgt werden können, einschließlich aller mit den möglicherweise darin enthaltenen Geweben oder Zellen in Berührung kommenden Stoffen – über Bezug, Herstellung, Verpackung, Lagerung, Transport und Abgabe an die Einrichtung in dem/der das Produkt verwendet wird (das Krankenhaus oder die private Praxis). Tritt also beim Empfänger eines Neuartigen Therapeutikums eine Infektion auf, kann überprüft werden, welche Materialien zur Fer-

Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:58–62 DOI 10.1007/s00103-009-0992-4
© Springer-Verlag 2009

B. Klug · J. Reinhardt · C. Schröder

Regelungen zur Überwachung von Wirksamkeit und Sicherheit nach der Zulassung. Risikomanagement und Rückverfolgbarkeit von Arzneimitteln für Neuartige Therapien

Zusammenfassung

Mit den Arzneimitteln für Neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) stehen innovative Optionen für die Behandlung von Patienten zur Verfügung. Allerdings sind die bis jetzt vorliegenden Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit noch unvollständig. Daher hat der Gesetzgeber über das Maß der Routinepharmakovigilanz hinausgehende Möglichkeiten zur Datengenerierung im Bereich ihrer Sicherheit und auch Wirksamkeit geschaffen. Für Gentherapeutika steht eine Leitlinie zur Verfügung, die die technischen Einzelheiten sol-

cher Langzeituntersuchungen spezifiziert. Ein weiterer fundamentaler Aspekt der Sicherheit von ATMPs ist die Rückverfolgbarkeit der Ausgangsmaterialien zur Arzneimittelherstellung. Um diese zu gewährleisten, ist ein europäisches Kodierungssystem zur Identifizierung von Ausgangsstoffen zwingend notwendig.

Schlüsselwörter

ATMP · Langzeit-Nachverfolgung · Risikomanagement · Rückverfolgbarkeit · Pharmakovigilanz

Requirements for long-term follow-up on efficacy and safety of advanced therapy medicinal products. Risk management and traceability

Abstract

Advanced therapy medicinal products (ATMPs) are an innovative treatment option. To promote timely access of the innovative medicinal product and to safeguard public health, new elements have been introduced into legislation. A key element of the ATMP regulation is the requirement for long-term follow-up on safety and efficacy of patients enrolled in clinical trials with ATMPs, which is beyond the routine requirements on pharmacovigilance. For gene therapy medicinal products, a guideline on long-term follow-up,

which lays down the technical requirements, is available. A further key element of the ATMP regulation is the traceability of the starting materials used to manufacture the ATMP. A common European coding system is imperative to ensure the traceability of starting materials, especially across the borders of European Member States.

Keywords

ATMP · Long-term follow-up · Risk management · Traceability · Pharmacovigilance

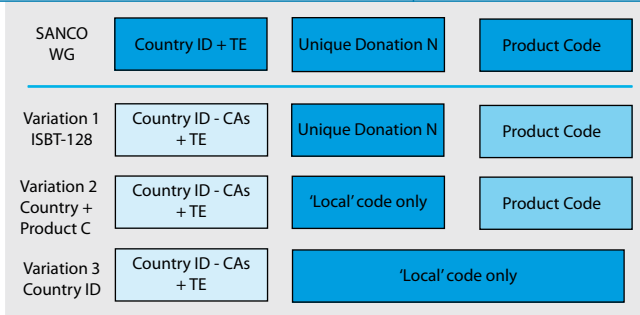


Abb. 2 ◀ Mögliche Variationen des vorgeschriebenen Codes. (ID Identification, TE Tissue Establishment, CA Competent Authority, C Code, ISBT International Society of Blood Transfusion)

- Kennung der Gewebebank,
- b) Produktkennung
- Produktcode (Basisnomenklatur),
- (gegebenenfalls) Splitnummer,
- Verfalldatum.

tigung des Arzneimittels verwendet wurden, ob diese der Ursprung der Infektion waren und ob eventuell auch andere Patienten Arzneimittel dieser Charge erhalten haben. Die verwendende Einrichtung muss ebenfalls ein System zur Rückverfolgbarkeit von Patienten und Arzneimitteln betreiben, das hinreichend detaillierte Angaben erfasst, um jedes einzelne Arzneimittel mit dem Patienten, der es erhielt, in Verbindung zu bringen. Enthält ein Arzneimittel für Neuartige Therapien menschliche Zellen oder Gewebe, so stellen der Genehmigungsinhaber sowie die verwendende Einrichtung sicher, dass die eingerichteten Rückverfolgbarkeitssysteme die Anforderungen der Artikel 8 und 14 der Richtlinie 2004/23/EG in Bezug auf menschliche Zellen und Gewebe außer Blutzellen und die Anforderungen der Artikel 14 und 24 der Richtlinie 2002/98/EG in Bezug auf menschliche Blutzellen ergänzen und mit ihnen vereinbar sind. Die hiermit erhobenen Daten müssen mindestens 30 Jahre nach Verfallsdatum des Arzneimittels aufbewahrt werden. Die Kommission kann auch eine längere Aufbewahrungsdauer als Genehmigungsbedingung vorschreiben.

Befindet sich der Genehmigungsinhaber in Konkurs oder Liquidation und hat er die Genehmigung für das Inverkehrbringen keiner anderen Rechtsperson übertragen, werden diese Daten an die EMA weitergegeben, sodass die Rückverfolgung weiterhin sichergestellt ist.

Das europäische Kodierungssystem für die Rückverfolgbarkeit von Gewebe und Zellen

Die Transplantation menschlicher Gewebe und Zellen spielt in der Medizin eine immer wichtigere Rolle, eröffnet sie doch beträchtliche Möglichkeiten zur Behandlung bislang unheilbarer Krankheiten.

Um die Risiken bei Transplantationen auf ein Minimum zu beschränken, müssen Qualität und Sicherheit der betreffenden Substanzen gewährleistet sein. Zu diesen Risiken gehören zum Beispiel Infektionen oder die Übertragung latenter Erkrankungen.

Da Zellen und Gewebe zunehmend auch über internationale Netzwerke verteilt werden, hat die Europäische Union einheitliche Qualitäts- und Sicherheitsstandards in der Richtlinie 2004/23/EG vorgeschrieben. Diese umfassen die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung menschlicher Gewebe und Zellen. Dies hat für Patienten, die diese Therapie benötigen, den großen Vorteil, dass sie aus der ganzen Europäischen Gemeinschaft Gewebe von gleichbleibender Qualität und Sicherheit erhalten können.

Ein wichtiger Aspekt ist hierbei das in Artikel 25 der Richtlinie geforderte einheitliche Kodierungssystem, das die Identifizierung und die Rückverfolgbarkeit garantiert (Abb. 1). Dieses Kodierungssystem wird von den Mitgliedsstaaten in Zusammenarbeit mit der Kommission erarbeitet. Der europäische Code soll einen wichtigen Teil des Systems zur Rückverfolgbarkeit ausmachen und eine Beschreibung der Eigenschaften von Geweben und Zellen bereitstellen, die für Fachleute nützlich sind. Die Kommissionsrichtlinie 2006/86/EG implementiert die Richtlinie 2004/23/EG in Bezug auf verschiedene Festlegungen, wie zum Beispiel Rückverfolgbarkeit und Kodierung. Seit dem 1. September 2008 sollte das einheitliche Kodierungssystem etabliert sein. Die Richtlinie gibt auch vor, welche Informationen mindestens im Code enthalten sein müssen:

- a) Spendenkennung
- eindeutige Kennnummer,

Im Februar 2006 gab der aus Vertretern der Mitgliedsstaaten bestehende Ausschuss (Artikel 29 der Richtlinie 2004/23/EG) das Mandat für eine Arbeitsgruppe „Working Group on coding of human tissues and cells“. Diese Arbeitsgruppe besteht aus Vertretern der Mitgliedsstaaten und hat die Aufgabe, Leitlinien zur Implementierung des Europäischen Kodierungssystems unter Berücksichtigung der gesetzlichen Zeitvorgaben zu erarbeiten. Vorsitzender der Arbeitsgruppe ist ein Vertreter der Europäischen Kommission, DG Sanco. Die Gruppe erarbeitete die folgenden Grundsätze für den Code: Im Code müssen der Produktcode, die Spendennummer und ein sogenannter „Key Code“ enthalten sein. Mittels des „Key Codes“ können das Mitgliedland, die verantwortliche Behörde und die Spendeneinrichtung identifiziert werden. Entsprechend Abb. 2 haben die EU-Mitgliedsstaaten die Wahlmöglichkeit zwischen Variation 1, 2 und 3.

Die Arbeitsgruppe hat die erläuternden Leitlinien zur Umsetzung bisher noch nicht veröffentlicht. Die EU-Mitgliedsstaaten gehen mit der Umsetzung unterschiedlich um. Einige favorisieren den ISBT 128 Code, andere erarbeiten entsprechend den vorgegebenen Bedingungen eigene Kodierungssysteme. In Deutschland erarbeiten einige der betroffenen Gewebereinrichtungen auf Grundlage der Variation 3 und dem bisherigen Eurocode einen auf die Bedürfnisse von Gewebereinrichtungen abgestellten erweiterten Eurocode.

Spezielle Pharmakovigilanz-Anforderungen für ATMP am Beispiel der Gentherapie-Arzneimittel

Wie bereits dargestellt, gibt es spezielle Empfehlungen zur klinischen Beobachtung von Patienten, die an klinischen Prüfungen mit Gentherapie-Arzneimitteln teilnehmen beziehungsweise mit Gentherapie-Arzneimitteln behandelt werden.

Tab. 1 Biologische Eigenschaften von Gentherapie-Arzneimitteln und ihre potenziellen klinischen Folgen

Biologische Eigenschaften	Potenzielle klinische Folgen des Risikofaktors
Integration eines Vektors/eines Gens in ein Chromosom	Krebs als Folge der Vektorintegration
Fähigkeit der Latenz/Reaktivierung eines Vektors/Gens	Klinische Auswirkungen einer chronischen Infektion sowie unerwünschte Expression des therapeutischen Gens
Fähigkeit eines Vektors zur unbeabsichtigten Vermehrung nach Komplementierung durch ein anderes Virus mit Umgehung der Latenz und Reaktivierung und schließlich Mobilisierung	Infektion durch ein neues Virus und/oder eine chronische Infektion und/oder unerwünschte Expression des therapeutischen Gens und/oder Biodistribution an Nichtzielgewebe/-organen
Potenzial zur Rekombination oder Reassortierung	Krebs aufgrund neuer Genkombinationen und/oder Infektion durch ein neues Virus und/oder chronische Infektion und/oder unerwünschte Expression des Therapiogens und/oder Biodistribution an Nichtzielgewebe/-organen
Fortbestehen oder Eigenschaften des Vektors/Gens	Klinische Wirkung der chronischen Infektion und/oder Langzeitexpression des Genprodukts
Fortbestehen eines Genprodukts	Klinische Wirkung der Langzeitexpression des Genprodukts
Unbeabsichtigte Biodistribution	Klinische Auswirkung der Expression des Präparats in einem Gewebe oder Organ, welches nicht Ziel der Therapie ist
Vermehrungsunfähigkeit oder -fähigkeit eines Vektors	Klinische Wirkung einer chronischen Infektion und/oder Langzeitexpression des Genpräparats
Veränderte Expression eines Wirtgens	Autoimmunogenität oder Krebs

Damit soll sichergestellt werden, dass unerwartete Nebenwirkungen erkannt und behandelt werden können.

Die Grundsätze einer solchen Nachbeobachtung sind in der Leitlinie für die Nachbeobachtung von Patienten, die Gentherapie-Arzneimittel erhalten, festgelegt. Ziel der Leitlinie ist das Erkennen von Signalen für verzögerte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die Vermeidung der Folgen der unerwünschten Reaktionen und ein Einblick in die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit der Therapie. Das Ausmaß und die Dauer der Nachbeobachtung hängen von den biologischen Eigenschaften des Gentherapie-Arzneimittels ab. Diese sind in **Tab. 1** zusammen mit potenziellen klinischen Folgen dargestellt.

In die Planung der Nachbeobachtung sollten ferner bisher gewonnene nicht-klinische und klinische Daten zum Prüfpräparat sowie Erfahrungen mit ähnlichen Gentherapie-Arzneimitteln mit einfließen. Weiterhin kann auch die Anwendungsart die Eigenschaften eines Gentherapie-Arzneimittels beeinflussen, zum Beispiel könnte eine verbesserte Gentransfermethode das Risiko der Vektorintegration und somit das Risiko verzögerter Arzneimittelnebenwirkungen erhöhen.

Die Gesetzgebung gibt keine klaren Vorgaben darüber, ob eine Nachbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit bei der Gesamtheit aller Empfänger einer ATMP erforderlich ist oder nur bei einer

Untergruppe. Lediglich eine Untergruppe einzuschließen ist bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Krankheiten (Orphan Drugs) jedoch im Allgemeinen nicht akzeptabel. Wird bei der Nachbeobachtung der Patientengruppe, die das Arzneimittel erhalten hat, nur eine Untergruppe studiert, so muss ihre Auswahl und Größe wissenschaftlich begründet werden. Bei der Festlegung der Patientenuntergruppe ist die hohe Wahrscheinlichkeit von Therapieabbrüchen im Laufe der Beobachtungsjahre zu berücksichtigen.

Aufgrund der Eigenschaften neuartiger Gentherapie-Arzneimitteln und der Zielanwendung stehen zum Zeitpunkt der Zulassung Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit eventuell nur in begrenztem Umfang zur Verfügung. Daher sollte bei der Erstellung eines Protokolls für die Nachbeobachtung von Patienten, die mit Gentherapie-Arzneimitteln behandelt wurden, sorgfältig verfahren werden. Nachstehend sind einige Fragen aufgeführt, die bei diesen Studien angesprochen werden sollten.

Überlegungen zur Wirksamkeit

Die Wirksamkeit kann durch Patientencharakteristika beeinflusst werden, das heißt durch eine eventuelle vorbestehende Immunität gegen den Vektor sowie durch Veränderungen des Immunstatus in Verbindung mit wiederholten Verab-

reichungen des Arzneimittels in späteren Stadien. So kann die Expressionsrate des applizierten Gens mit der Zeit abnehmen. Besonderes Augenmerk sollte daher der Notwendigkeit einer erneuten Behandlung des Patienten aufgrund einer verringerten Wirksamkeit gelten.

Überlegungen zur Sicherheit

Die Nachbeobachtung der einzelnen Patienten wird durch das medizinische Personal durchgeführt. Sie umfasst die Prophylaxe, das Screening und die Beobachtung des Patienten, die Diagnose und Behandlung von Krankheiten, Verletzungen, Komplikationen und unerwünschten Arzneiwirkungen sowie von Fehlern bei der Behandlung und Diagnostik. Um Daten zum Erkennen verzögerter unerwünschter Arzneiwirkungen erheben zu können, muss das Protokoll klare Ziele aufstellen, durch eine Hypothese bestimmt sein und auf einer geeigneten Risikobewertung basieren.

Besonders das Auftreten einer unerwünschten Immunogenität, von Infektionen sowie einer Krebsneuerkrankung/eines Krebsrezidivs muss sorgfältig beobachtet werden.

Unerwünschte Immunogenität

Wie jedes biologische Arzneimittel kann ein Gentherapie-Arzneimittel eine unerwünschte Immunantwort auslösen. Der-

artige Arzneimittelreaktionen reichen von einem vorübergehenden Auftreten von Antikörpern oder einer zellvermittelten Immunität ohne klinische Symptome bis zu einem lebensbedrohlichen Zustand.

Durch klinische Prüfungen lassen sich unmittelbare Überempfindlichkeiten gegen das Gentherapiearzneimittel erkennen. Auch Untersuchungen zu humoralen und zellvermittelten Immunantworten auf Gentherapiearzneimittel, Vektoren und transgene Arzneimittel sollten zu den klinischen Prüfungen gehören.

Antikörper, die die Wirkung der Vektoren oder des Expressionsproteins beeinträchtigen, können zu unzureichender Wirksamkeit führen (in Fällen, in denen eine kontinuierliche Genexpression erwünscht ist), und sie können in Fällen, in denen auch noch das endogene Protein produziert wird, mit diesem kreuzreagieren. Dies würde dann zu einer Autoimmunität führen.

Infektionsrisiko durch virale Vektoren

Die Natur und das Auftreten von Infektionen im Zusammenhang mit einer Gentherapie sollten überwacht werden. Die Kausalität lässt sich durch Informationen über (eine) begleitende Therapie(n), Laborbefunde sowie die Bestimmung von Infektionserregern beurteilen.

Neue Krebserkrankungen/Krebsrezidive

Das Auftreten und die Natur von Krebserkrankungen im Zusammenhang mit einer Gentherapie sollte überwacht werden. Untersuchungen von Tumorgewebeproben sollten auf jeden Fall durchgeführt werden, um zu klären, ob sich Genmaterial aus dem Vektor in das Zellgenom integriert hat und ob die Gewebeprobe das Genprodukt und dessen Rezeptoren exprimiert.

Sterberate mit primärer Todesursache und Datum

Alle Todesfälle, die während der Beobachtungsperiode auftreten, sollten zu-

rückverfolgt werden, und es sollten Anstrengungen unternommen werden, Biopsiematerial zur Untersuchung der Auswirkungen von Gentherapiearzneimitteln zu gewinnen (zum Beispiel bei vermehrungsfähigen Retroviren).

Das Studiendesign für die Nachuntersuchungen, insbesondere für die Beobachtungsperiode, richtet sich nach den Eigenschaften der Gentherapiearzneimittel, dem voraussichtlichen Zeitpunkt für das Auftreten verzögerter unerwünschter Arzneiwirkungen, der klinischen Indikation sowie nach der zu erwartenden Lebenserwartung der behandelten Patienten. Die Dauer der aktiven Nachbeobachtung sollte ausreichen, um die Probanden auf die Risiken zu untersuchen, die aus den Eigenschaften des Produkts resultieren könnten. Sie sollte sich an der Natur und Reichweite der Arzneimittelexposition und dem voraussichtlichen Zeitpunkt für das Auftreten einer möglichen verzögerten Nebenwirkung ausrichten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Schröder
Hochschule Albstadt-Sigmaringen
Anton-Günther-Str. 51,
72488 Sigmaringen
schroeder@hs-albsig.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Official Journal L324, 10/12/2007:121–137
2. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (Consolidated version: 20/04/2009, Lithuanian Consolidated version 30/12/2008)
3. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal L102, 7.4.2004, p 48–58
4. Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC, Official Journal of the European Union No L33, 8.2.2003, p 30–40
5. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, Official Journal of the European Communities of 23 November 1995 No L. 281 p 31
6. Guideline on Follow-up of Patients Administered with Gene Therapy Medicinal Products (EMA/CHMP/GTWP/60436/2007), <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/genetherapy/6043607endraft.pdf> – 2008-11-25