

**vfa-Positionspapier
„Somatische Gentherapie“**

ZUSAMMENFASSUNG

Unter Gentherapie versteht man die gezielte Einführung von Genen mit Hilfe geeigneter Übertragungsmethoden in Zellen von Kranken mit dem Ziel der Heilung oder therapeutischen Besserung. Bei gentherapeutischen Eingriffen ist zwischen der Korrektur von Gendefekten in Körperzellen (somatische Gentherapie) und der – vom Verband der forschenden Pharma-Unternehmen abgelehnten – Veränderungen der menschlichen Keimbahn (Keimbahntherapie) zu unterscheiden.

Seite 1/8

Die große Bedeutung der somatischen Gentherapie gründet sich darauf, dass diese bei bestimmten Krankheiten eine echte Kausaltherapie (Behandlung der Krankheitsursache) möglich machen könnte. Derzeit befinden sich gentherapeutische Ansätze allerdings noch im Forschungs- und Entwicklungsstadium; lediglich in einigen asiatischen Ländern sind wenige erste Gentherapieprodukte zugelassen.

Die USA nehmen bei der klinischen Prüfung auf Wirksamkeit der somatischen Gentherapie am Menschen eine weltweite Führungsposition ein. Deutschland liegt nach dem Vereinigten Königreich auf Platz 3. Diese Prüfungen sind für den weiteren Fortschritt in der Medizin entscheidend und mittelfristig für den Forschungsstandort Deutschland auch von wirtschaftlicher Bedeutung. Bisher wurden mehr als 1.700 klinische Gentherapieprüfungen durchgeführt oder laufen derzeit.

Der Verband der forschenden Pharma-Unternehmen spricht sich nachdrücklich für die Weiterentwicklung und Anwendung der somatischen Gentherapie aus, da hiermit die Heilung oder zumindest Linderung bisher nicht oder nur schwer therapierbarer Erkrankungen inkl. bestimmter Erbkrankheiten ermöglicht werden könnte. Der Zeitpunkt einer breiten Anwendung der somatischen Gentherapie ist allerdings derzeit noch nicht absehbar, wenngleich in den letzten Monaten vermehrt Erfolge aus einzelnen klinischen Studien gemeldet worden sind.

Eingriffe in die menschliche Keimbahn lehnt der Verband der forschenden Pharma-Unternehmen ab.

Ausgangslage

Seite 2/8

Unter Gentherapie versteht man die gezielte Einführung von Genen mit Hilfe geeigneter Übertragungsmethoden in Zellen von Kranken mit dem Ziel der Heilung oder therapeutischen Besserung. Die Gene dienen dabei als therapeutisch wirksame Stoffe (Arzneimittel). Bei gentherapeutischen Eingriffen ist zwischen der Korrektur von Gendefekten in Körperzellen (somatische Gentherapie) und den Veränderungen der menschlichen Keimbahn (Keimbahntherapie) zu unterscheiden. Die gentherapeutische Veränderung der menschlichen Keimbahn, die zu einer Vererbbarkeit der eingebrachten Gene führen würde, hält der Verband der forschenden Pharma-Unternehmen aus ethischen und praktischen Gründen für nicht vertretbar (Nebenwirkungen unvorhersehbar; betrifft auch die Nachkommenschaft).

Bei der Entwicklung der Gentherapie stand zunächst die Behandlung so genannter monogener Erbkrankheiten im Vordergrund, die auf den Ausfall der Funktion eines Gens bzw. dessen Produktes zurückzuführen sind. Im Unterschied zur herkömmlichen medikamentösen Therapie erfolgt bei der Gentherapie keine Verabreichung eines direkt wirkenden Arzneimittels; vielmehr sollen die Körperzellen durch die Gabe von Genen (also des entsprechenden Bauplans) dazu veranlasst werden, die benötigten Eiweiße selbst zu produzieren. Gentherapie in ihrer engsten Definition (Genkorrektur) bedeutet Reparatur eines defekten Genabschnittes in der Zelle, also einen gezielten Austausch der fehlerhaften Sequenz. Im weiteren Sinne umfasst Gentherapie den Ersatz defekter Gene durch funktionell intakte Kopien (Genaddition), die Inaktivierung pathogener Genprodukte (Anti-Gen-Therapie, Antisense-Therapie), oder auch die indirekte Heilung von Krankheiten durch therapeutische Gene. Somit ist der Einsatz von Genen im allgemeinen Sinne eines Arzneimittels (Therapie mit Genen) denkbar und geht weit über die Korrektur erbter genetischer Defekte (Erbkrankheiten) hinaus.

vfa-Position

Anwendung und Perspektiven der somatischen Gentherapie:

Die USA nehmen bei der klinischen Prüfung auf Wirksamkeit der somatischen Gentherapie am Menschen eine weltweite Führungsposition ein. Deutschland liegt nach dem Vereinigten Königreich auf Platz 3. Diese Prüfungen sind für den weiteren Fortschritt in der Medizin entscheidend und mittelfristig für den Forschungsstandort Deutschland auch von wirtschaftlicher Bedeutung.

Die somatische Gentherapie eignet sich nicht nur für die Korrektur monogenetisch verursachter Erbkrankheiten, wie zum Beispiel der Hämophilie und der Mukoviszidose, sondern auch zur Behandlung anderer schwerer Erkrankungen. Fortschritte erhofft man sich zum Beispiel bei der Krebsbekämpfung (Onkologie), in der Virologie, bei Erkrankungen der Atemwege, des Zentralnervensystems, bei Herz-Kreislauf- (Herzinsuffizienz) und entzündlichen Erkrankungen, bei der Immunabwehr (genetische Impfstoffe) sowie bei Parkinson. Die Gentherapie kann auch angewendet werden, um spezifische Immunantworten oder den Untergang spezifischer Zellen zu stimulieren oder um ein spezifisches Pro-Drug - eine Vorstufe eines Wirkstoffs - zu aktivieren. Therapeutische Anwendungsbereiche ergeben sich insbesondere in Fällen, in denen konventionelle Technologien versagen, beispielsweise, wenn eine Expression des Proteins innerhalb spezifischer Zielzellen, gewebespezifisch oder über lange Zeit in regulierbarer Weise stattfinden soll.

Die große Bedeutung der Gentherapie ergibt sich daraus, dass eine solche Therapie eine echte Kausaltherapie wäre. Derzeit befinden sich gentherapeutische Ansätze allerdings noch im Forschungs- und Entwicklungsstadium mit folgenden Ausnahmen:

- Ein adenovirales Gentherapeutikum mit dem Gen p53 zur Behandlung von Hals- und Kopfkrebs wurde von einer chinesischen Firma entwickelt und 2003 in China zugelassen.
- Ein retrovirales Gentherapeutikum mit dem Cyclin-G1-Gen zur Behandlung diverser Formen von Bauchspeicheldrüsenkrebs wurde von einer US-amerikanischen Firma entwickelt und 2007 auf den Philippinen auf den Markt gebracht. Das Produkt ist im Rahmen des „Compassionate Use“ in Japan ebenfalls seit 2007 verfügbar.
- In Indien wurde 2007 für eine zellbasierte Gentherapie in der Onkologie, die von einem deutschen Biotech-Unternehmen entwickelt wurde, eine Behandlungserlaubnis erteilt.
- Ein onkolytisches Virus wurde 2005 in China zur Behandlung von Hals- und Kopfkrebs zugelassen. Onkolytische Viren vermehren sich bevorzugt in Tumorzellen und zerstören den Tumor durch Onkolyse.

Im Oktober 2011 hat die europäische Zulassungsagentur EMA die Zulassung für ein Adeno-assoziiertes virales Gentherapeutikum eines niederländischen Unternehmens gegen Lipoproteinlipase-Defizienz abgelehnt. Hauptgrund war, dass in den klinischen Studien keine anhaltende Wirksamkeit des Gentherapeutikums im

Patienten gezeigt werden konnte. Darüber hinaus wurden zwei bereits bei der EMA eingereichte Zulassungsanträge von den Unternehmen zurückgezogen: Der Antrag für ein adenovirales Gentherapeutikum, das das Thymidinkinase-Gen enthält, und bei Patienten nach operativer Entfernung eines Hirntumors zum Einsatz kommen sollte, wurde im März 2010 zurückgezogen. Als Grund gab das Unternehmen an, dass es nicht gelungen sei, der EMA den klinisch relevanten Nutzen des Produkts in Relation zum Risiko aufzeigen zu können. Ein weiteres adenovirales Produkt eines US-amerikanischen Unternehmens mit dem Gen p53 zur Behandlung von Hals- und Kopfkrebs wurde im Juli 2009 aufgrund der schwierigen wirtschaftlichen Situation der Mutterfirma zurückgezogen.

Die größte Hürde für die Gentherapie stellen derzeit weiterhin die noch nicht vollständig ausgereiften Übertragungssysteme, die so genannten Genfähren oder Vektoren, dar.

Anforderungen an Vektoren:

Voraussetzung für die therapeutische Anwendung der somatischen Gentherapie sind effiziente und sichere Methoden, Gene in Körperzellen einzuführen, wobei dies je nach Anwendung außerhalb des Körpers (*ex vivo*) in kultivierten Zellen oder direkt im Körper (*in vivo*) stattfinden kann. Die große Herausforderung besteht darin, Gene, die im Vergleich zu den bisherigen Wirkstoffen Riesenmoleküle darstellen, gezielt in möglichst viele Zielzellen einzuschleusen.

Beim *ex vivo* Ansatz müssen in relativ aufwendiger Weise genmodifizierte Zellen, die als Gentherapeutikum dienen, produziert werden. Für die Übertragung von Genen *in vivo* gibt es zur Zeit noch keine zufriedenstellende Methode. Derzeit werden hier für das Einschleusen der Gene in die Zielzellen virale Vektoren (apathogene und vermehrungsunfähige Virusanteile), synthetische Vektoren (z. B. bioabbaubare Polymere), Lipide sowie physikalische Methoden erprobt. Die Kombination eines solchen Vektors und des einzuschleusenden Gens stellt bei dem *in vivo*-Gentransfer das Gentherapeutikum dar.

Die Vektoren unterscheiden sich zum Beispiel in der Effizienz des Gentransfers, der Bevorzugung bestimmter Organe oder Organsysteme sowie der mit dem Vektor verbundenen Sicherheitsaspekte. Da zur Zeit das Ausmaß des Gentransfers und das Ausmaß der Genexpression allgemein noch eher gering sind, werden oft hohe Dosen des Vektors benötigt. Dies wirft Bedenken hinsichtlich der Sicherheit auf, da durch hohe Dosen vermehrt entzündliche Reaktionen auftreten können. Es ist daher auch deshalb notwendig, das therapeutische Fenster zu definieren.

Darüber hinaus muss auch die Dauer der Genexpression und damit die Wirkdauer optimiert werden. Diese kann durch unspezifischen Einbau des Gens oder immunologische und entzündliche Reaktionen gegen das Genprodukt oder das Gen stark beeinträchtigt sein. Zudem kann die Antikörperbildung gegen virale Vektoren zum Beispiel eine wiederholte Anwendung verhindern.

Seite 5/8

Für eine routinemäßige Anwendung ist daher noch eine Reihe von Fragen zur Sicherheit der Gentherapie zu klären.

Ethische und rechtliche Aspekte der somatischen Gentherapie:

Die Ziele der Gentherapie - Heilung von Patienten auch mit erblichen Erkrankungen, zumindest jedoch deutliche Verbesserung der Lebensqualität - decken sich völlig mit den grundsätzlichen Absichten und Zielen der ärztlichen Ethik und werden von niemandem ernsthaft in Frage gestellt. Die Korrektur oder der Ersatz eines defekten Gens durch Einführung intakten genetischen Materials in die Körperzellen eines Kranken ist einer Organtransplantation vergleichbar und wirft keine neuen ethischen Fragestellungen auf. Zu diesem Schluss kommt auch die Bundesärztekammer in ihren Gentherapie-Richtlinien.

Für die Gentherapie sind selbstverständlich dieselben Kriterien wie für andere Heilverfahren zu fordern, nämlich Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität. Es hat bei der Anwendung eine dem Krankheitsbild und der Patientengruppe (Patientenkollektiv) entsprechende Nutzen/Risiko-Abschätzung zu erfolgen. Die gesetzlichen Grundlagen für die Herstellung, klinische Prüfung und Zulassung von Gentherapeutika sind insbesondere das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG), die Arzneimittelprüfrichtlinien sowie die Verordnung EG Nr. 726/2004 und der Anhang I zur Richtlinie 2001/83/EG, der im Teil IV Arzneimittel für neuartige Therapien ausführliche Anforderungen an gentherapeutische Arzneimittel enthält. Seit dem 30. Dezember 2008 bildet die EG-Verordnung Nr. 1394/2007 für neuartige Therapien die Basis für ein zentrales Zulassungsverfahren für Medikamente aus den Bereichen Gentherapie, Zelltherapie und Tissue Engineering (Gewebeersatztherapie) und hat die verschiedenen Regelungsansätze in einzelnen EU-Mitgliedstaaten abgelöst.

Des Weiteren kommen das Gentechnikgesetz sowie gegebenenfalls das Straf- und Zivilrecht zur Anwendung. Weiterhin gelten das ärztliche Berufsrecht und gegebenenfalls das Embryonenschutzgesetz. Auch die Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen der Bundesärztekammer vom 20. Januar 1995 finden Berücksichtigung.

Darüber hinaus sind folgende EU-Leitlinien und ICH-Dokumente zu beachten:

Seite 6/8

- „Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products“ (CPMP/BWP/3088/99)
EMA/CHMP/GTWP/671639/2008 (derzeit als draft Guideline) wird Guideline aus dem Jahr 1999 ersetzen
- „CHMP/CAT position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and advanced therapy medicinal products“
EMA/CHMP/CAT/BWP/353632/2010 (derzeit als draft position statement)
- „Guideline on development and manufacture of lentiviral vectors“ (CHMP/BWP/2458/03)
- „Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors“ (EMA/273974/05)
- „Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products“ (EMA/CHMP/GTWP/125491/2006)
- „Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products“ (EMA/CHMP/GTWP/125459/2006), die im Zusammenhang mit der „Note for Guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products“ (CPMP/BWP/3088/99) gesehen werden muss
- Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues related to the development of recombinant adeno-associated viral vectors (EMA/CHMP/GTWP/587488/2007 Rev. 1)
- „ICH Considerations - General principles to address the risk of inadvertent germline integration of gene therapy vectors“ (CHMP/ICH/469991/2006)
- „Guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products“ (EMA/CHMP/GTWP/60436/2007)
- „ICH Considerations - Oncolytic viruses“ (EMA/CHMP/GTWP/607698/2008)
- „Questions and answers on gene therapy“
EMA/CHMP/GTWP/212377/2008
- „ICH Considerations - General principles to address virus and vector shedding“ (EMA/CHMP/ICH/449035/2009)

Die Grundvoraussetzung für den Einsatz der Gentherapie ist eine verantwortungsvolle Abwägung des angestrebten Heilerfolges gegenüber möglicherweise auftretenden Risiken.

Risiken der somatischen Gentherapie:

Bisher wurden mehr als 1.700 klinische Gentherapieprüfungen durchgeführt oder laufen derzeit. Davon dienen ca. 95% der

Prüfung der Verträglichkeit (Phase I) sowie der Verträglichkeit und Dosisfindung (Phase II). Dabei werden die theoretischen Risiken der Gentherapie wie Tumorbildung durch unerwünschten Einbau der Vektoren an bestimmten Stellen des Genoms, Auftreten vermehrungsfähiger Vektoren, Etablierung neuer Virusstämme sowie Ausscheiden der Vektoren in die Umwelt intensiv abgeklärt. Gerade die Verwendung viraler Vektoren bedarf in Bezug auf die Gefahr einer Rekombination und der damit verbundenen möglichen Entstehung von neuen und pathogenen Viren besonderer Beachtung und Sicherheitsabwägungen.

Seite 7/8

Diese theoretischen Risiken können als relativ gering eingestuft werden. Wichtig ist aber dennoch, weiterhin die Eigenschaften der Vektoren (vor allem auch wegen der stetig verbesserten Potenz der Vektoren), die Grundlagen sowie die pathophysiologische Basis der Gentherapie genau zu erforschen und einer kontinuierlichen Prüfung zu unterziehen. Dies zeigen auch die Rückschläge, die bei zunächst sehr Erfolg versprechend verlaufenen Gentherapiestudien in Paris (2002/2003 bei Kindern mit stark eingeschränktem Immunsystem SCID) und Frankfurt (2006 bei Erwachsenen mit der Immunschwäche septische Granulomatose) aufgetreten sind. Der Todesfall einer Patientin im Sommer 2007, die in den USA an einer Gentherapie-Studie zur Arthritis-Behandlung teilgenommen hat, wurde von der US-amerikanischen Zulassungsagentur FDA auf einen Zusammenhang mit dem verwendeten Genvektor untersucht. Die FDA stellte damals fest, dass der Todesfall nicht im Zusammenhang mit der Behandlung im Rahmen der klinischen Studie stand, und die Studie konnte mittlerweile fortgesetzt werden.

Diesen Rückschlägen stehen vermehrt Erfolge aus einzelnen klinischen Studien gegenüber, die in den letzten Monaten gemeldet worden sind. So führt Science („Gene therapists celebrate a decade of progress“, Vol. 334, 2011) die Anzahl der Patienten auf, die von einer Gentherapie im Rahmen einer klinischen Studie profitiert haben: Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID) (17/20), Adenosin-Deaminase-Mangel (ADA-SCID) (26/37), Adrenoleukodystrophie (2/4, *vorläufiges Ergebnis*), Lebersche kongenitale Amaurose (28/30), Wiskott-Aldrich-Syndrom (8/10), Beta-Thalassämie (1/1), Hämophilie (6/6).

In jedem Falle unterliegt die somatische Gentherapie, gerade auch weil sie sich noch in einem experimentellen Stadium befindet, den Verpflichtungen zum Respekt vor dem Leben und der Menschenwürde, der Wahrung der Integrität der behandelten Person, der freiwilligen Therapiewahl durch den betroffenen Erkrankten, der Vertraulichkeit der Daten sowie den Grenzen der Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Personen.

Der Verband der forschenden Pharma-Unternehmen stellt sich auch weiterhin dem offenen gesellschaftlichen Dialog und trägt seinen Teil dazu bei, dieses Gebiet des therapeutischen Fortschritts der Öffentlichkeit transparent zu machen. Um die Chancen der Gentherapie - die kausale Behandlung bisher nur schlecht bzw. palliativ behandelbarer Erkrankungen - zu nutzen, beteiligen sich die Mitglieder des Verbandes der forschenden Pharma-Unternehmen an der Erforschung und Erprobung dieser neuen Therapieform. Die Erwartungen sollten jedoch nicht auf kurzfristige Erfolge gerichtet sein, da es sich hier um einen Therapieansatz handelt, der vermutlich erst in einigen Jahren zur etablierten, routinemäßigen Anwendung gelangt.

Seite 8/8

Stand: 12.2011