

vfa-Positionspapier „Produktion von Biopharmazeutika in gentechnisch veränderten Pflanzen“

Über Jahrtausende waren Pflanzen und Pflanzenbestandteile die wichtigste natürliche Ressource für die Behandlung von Krankheiten. Nun eröffnet die moderne Biotechnologie die Möglichkeit, gezielt gentechnisch veränderte Pflanzen (transgene Pflanzen) als „Biofabriken“ zur Herstellung von Arzneistoffen zu verwenden. Man spricht häufig von „Pharming“, abgeleitet von „pharmaceutical“ und „farming“. Arzneimittel aus Pflanzen werden auch PMPs (Plant Made Pharmaceuticals) genannt.

Seite 1/6

Die Herstellung von Arzneistoffen in Pflanzen verspricht mögliche Vorteile: Arzneimittelwirkstoffe könnten preiswerter hergestellt und die Produktion könnte schneller ausgeweitet werden, auch wenn die Aufreinigung der in Pflanzen hergestellten Biopharmazeutika unter Umständen aufwendig sein kann. Pflanzen können außerdem im Gegensatz zu Mikroorganismen (Bakterien) komplexe Eiweiße (Proteine) erzeugen.

Forschende Pharma- und Biotech-Unternehmen stellen sich den Herausforderungen dieser neuen Technologie, wobei sie alle erforderlichen Maßnahmen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit und der Umwelt ergreifen. Die Herstellung von Biopharmazeutika in Pflanzen könnte letztendlich Patienten mit schweren und/oder lebensbedrohlichen Erkrankungen wie z. B. Krebs, Alzheimer oder Diabetes zugutekommen.

Ausgangslage

Der Anteil gentechnisch hergestellter Arzneimittel, kurz Biopharmazeutika, am weltweiten Arzneimittelmarkt ist in den letzten Jahren stetig gestiegen. Biopharmazeutika finden Anwendung als Diagnostika, Impfstoffe oder als Therapeutika. Der Umsatz mit Biopharmazeutika umfasste 2010 bereits 17 % des Gesamtpharmamarktes in Deutschland.

Biopharmazeutika sind große Proteinmoleküle, die in lebenden Zellen produziert werden müssen. Bisher werden dazu gentechnisch veränderte Bakterien, Hefen oder Säugetierzellen verwendet, deren Anzucht und Vermehrung recht aufwendig ist.

Während Bakterien nur relativ einfache Proteine herstellen, können tierische Zellen auch komplexe Proteine erzeugen. Dies ist aber kostenintensiver und erfordert enorme Investitionen meist im dreistelligen Millionenbereich. Bis zur Auslieferung der ersten Produktionscharge ist oftmals eine Vorlaufzeit von mehreren Jahren erfor-

derlich. Deshalb wird mit Hochdruck an alternativen Produktionsverfahren geforscht.

Seite 2/6

In den letzten Jahren haben Pflanzen immer mehr Interesse als eine mögliche Alternative für die Produktion von Biopharmazeutika in großem Maßstab gefunden. Die dafür gemeinhin angenommenen Kostenvorteile werden jedoch mittlerweile differenziert betrachtet: Man geht nur noch bei optimalen Ausbeuten sowie bei einem Freilandanbau von Kostenvorteilen aus. Unabhängig von Kostenaspekten bieten Pflanzen als Produzenten von Biopharmazeutika jedoch die folgenden potenziellen Vorteile: Sie könnten Patienten einen schnelleren und breiteren Zugang zu innovativen Arzneimitteln eröffnen, da die Produktion schneller dem Bedarf anzupassen ist, als dies bei tierischen Zellen möglich ist. Weiterhin bieten Pflanzen den Vorteil, dass sie im Gegensatz zu Bakterien komplexe Proteine inklusive Glykosylierungen (Anhängen von Zuckermolekülen an das Protein) herstellen. Allerdings muss die jeweilige Glykosylierung eingehend untersucht werden, da in Pflanzen hergestellte Proteine wiederum einige Unterschiede in den Zuckermustern im Vergleich zu denen beim Menschen aufweisen: So haben z. B. über Stickstoffatome angehängte Zucker keine endständigen Sialinsäurereste, und viele komplexe Zucker enthalten entweder Fukose oder Xylose über Verbindungen, die in menschlichen Zellen nicht vorkommen). Hier müssen insbesondere Auswirkungen auf die Sicherheit und Wirksamkeit des PMPs analysiert und dokumentiert werden.

Wie jede neue Technologie wirft auch die Produktion von Biopharmazeutika in transgenen Pflanzen eine Reihe neuer Fragen und Probleme auf, die bei der Umsetzung in die Praxis beantwortet bzw. gelöst werden müssen. Probleme bereiten noch die geringe Ausbeute sowie die geringe Stabilität der Proteine. Die Frage, welche Pflanze für die Produktion eines bestimmten Wirkstoffs optimal geeignet ist, muss im Einzelfall geprüft werden. Neben höheren Pflanzen werden hierbei auch Moose oder Grünalgen intensiv untersucht. Nutzpflanzen haben den Vorteil, dass die Wissenschaftler bereits ein sehr großes Detailwissen über die Genetik der Pflanzen und ihren Anbau haben. Darüber hinaus sind sie besonders ertragreich und können somit eine hohe Ausbeute erbringen. In dieser Hinsicht eignet sich Tabak zum Beispiel recht gut, da die Pflanze schnell wächst, eine große Biomasse produziert, je nach Anbauregion mehrfach in einer Anbauperiode geerntet werden kann, nicht zu Lebensmitteln verarbeitet wird und auch keine Futterpflanze ist. Denkbar wären also gentechnisch veränderte Tabakpflanzen, die eigens für die Gewinnung von Biopharmazeutika gezüchtet werden.

Arzneistoffe produzierende Pflanzen erfordern besondere Sicherheitsmaßnahmen, um eine unkontrollierte Verbreitung zu verhindern und eine Verunreinigung von Nahrungsmitteln mit Arzneistoffen auszuschließen. Neben verschiedenen Maßnahmen, um solche

Pflanzen physikalisch oder auch biologisch „einzuschließen“, ist die Verwendung von Non-Food-Pflanzen wie Tabak eine Möglichkeit, Risiken einzugrenzen. Zudem wird intensiv an Technologien gearbeitet, die eine Weitergabe der für die Arzneistoffherstellung relevanten Gene beispielsweise durch Pollen verhindern sollen oder die das Wachstum außerhalb geschlossener Aufzuchtssysteme selbst limitieren. So gibt es beispielsweise Aktivitäten, Pflanzen mit sterilen Pollen zu schaffen, die Bildung des Wirkstoffs erst nach der Ernte oder Fruchtreifung einzuleiten oder nur auf bestimmte Pflanzenteile wie Wurzeln, Blätter oder Samen zu beschränken.

Mit diesen und anderen Fragen haben sich die Zulassungsbehörden bereits intensiv befasst. In einem Diskussionspapier der EMA vom März 2002 (EMA/CPMP/BWP/764/02, Points to Consider on Quality aspects on medicinal products containing active substances produced by stable transgene expression in higher plants) werden die Punkte, die bei der Entwicklung von PMPs zu berücksichtigen sind, ausführlich erläutert. Danach sind solche Pflanzen voraussichtlich am besten geeignet, die resistent gegen Krankheiten sind, von Natur aus keine pharmakologisch wirksamen Inhaltsstoffe aufweisen und die gewünschten Wirkstoffe in optimaler Qualität und Sicherheit herstellen können. Breiten Raum nehmen die Herstellung der transgenen Pflanzen sowie die gleichbleibende Qualität der Wirkstoffe von Ernte zu Ernte ein. Bezüglich des Schutzes der Umwelt wird im Wesentlichen auf die einschlägige EG-Gesetzgebung, insbesondere die EG-Freisetzungsrichtlinie verwiesen. Schutzmaßnahmen wie der Anbau in Gewächshäusern sollten auch schon deshalb erwogen werden, um die Wirkstoff produzierenden Pflanzen vor schädlichen Umwelteinflüssen wie Befall mit Schädlingen, Wildfraß und Kontamination z. B. durch Vogelkot zu schützen.

Die aus diesen Points to Consider entwickelte Leitlinie (EMA/CHMP/BWP/48316/2006, Guideline on the quality of biological active substances produced by stable transgene expression in higher plants; anzuwenden seit Februar 2009) greift diese Punkte ebenfalls auf. Eindämmungsmaßnahmen (containment measures) werden als wichtig erachtet hinsichtlich Qualitätssicherung (Schutz der PMP produzierenden Pflanze vor der Umwelt) und Schutz der Umwelt vor den transgenen Pflanzen. Die für die PMP-Produktion ausgewählte Pflanze muss bezüglich der folgenden Punkte dokumentiert sein: phänotypische (äußerliche) und genotypische (genetische) Variabilität/Stabilität; Eignung für die routinierte Zucht unter handhabbaren Bedingungen; Anfälligkeit für z. B. Pflanzenviren und Pilzen; Proteinprozessierungen.

Auch die US-Zulassungsbehörde FDA hat in ihrem Dokument vom September 2002 ähnliche Überlegungen angestellt (Draft Guidance „Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals“).

Bei Freilandversuchen wurden bisher hauptsächlich die Nutzpflanzen Mais und Tabak verwendet, gefolgt von Raps und Soja, wobei in den USA vor allem Mais und in Kanada und der EU vor allem Pflanzen zum Einsatz kamen, die keine Nahrungsmittel liefern – wie z. B. Tabak oder Moos.

Innerhalb der EU-Forschungsrahmenprogramme 4 und 5 wurden acht Projekte zur Herstellung von Biopharmazeutika mit Pflanzen gefördert. Im 6. Forschungsrahmenprogramm standen dem Wissenschaftlerkonsortium Pharma-Planta aus elf europäischen Ländern und Südafrika über fünf Jahre 12 Millionen Euro zur Verfügung. Pharma-Planta hatte das Ziel, Impfstoffe und Medikamente zur Behandlung von Krankheiten wie HIV/AIDS, Tollwut, Tuberkulose, Diabetes und verschiedener Autoimmunerkrankungen zu produzieren. Ein aus diesem Programm resultierender Antikörper gegen HIV/AIDS aus Tabak befindet sich mittlerweile in Europa in Phase I der klinischen Prüfung.

Anfang 2006 wurde von der US-Veterinärbehörde ein erstes aus transgenen Pflanzen gewonnenes Medikament für Tiere zugelassen: ein Impfstoff gegen den Erreger der atypischen Geflügelpest, das „Newcastle Disease Virus“. Die Herstellung dieses Impfstoffes ist nur durch Gentechnik möglich, da sich diese Viren nicht in Hühnereiern vermehren lassen.

Die ersten PMPs für die Anwendung am Menschen (mind. 15) befinden sich derzeit in verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung, davon zwei mit „Orphan Drug“-Status für seltene Krankheiten. Dazu gehören:

- Insulin aus gentechnisch veränderten Färberdisteln wird derzeit in Phase III geprüft.
- Interferon alfa 2b aus Wasserlinsen (Lemna) zur Behandlung von Hepatitis B und C sowie Krebserkrankungen in Phase II.
- Gastrische Lipase aus Mais zur Behandlung der Mukoviszidose (Zystische Fibrose) in Phase II.
- In Tabak produzierter Antikörper (Patienten-spezifischer Krebsimpfstoff) zur Behandlung von follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom in Phase I.
- Verschiedene Impfstoffe gegen Grippe (Phase II), Durchfall-Erkrankungen (Phase I) und Tollwut (Phase I), die in Tabakpflanzen, Mais, Kartoffeln, Spinat oder Salat produziert werden.
- Am weitesten in der Entwicklung fortgeschritten ist das in Karottenzellen hergestellte Enzym Taliglucerase alfa zur Behand-

lung von Patienten mit der erblichen Enzymmangelkrankheit Morbus Gaucher, das sich nach Abschluss der Phase III-Prüfung in Europa und den USA im Zulassungsverfahren befindet.

Seite 5/6

vfa-Position

Der vfa spricht sich für die Erforschung und Entwicklung der Produktion von Biopharmazeutika in gentechnisch veränderten Pflanzen aus, da dies eine weitere Option zur Herstellung von Biopharmazeutika gegen lebensbedrohliche und/oder schwere Krankheiten sein könnte. Die Hersteller stellen sich der Verantwortung, die Sicherheit des Produktionsprozesses zum Schutze der Patienten und der Umwelt zu garantieren. Dazu sind folgende Grundsätze einzuhalten:

- Die Pflanzenart ist immer unter Berücksichtigung von Machbarkeits- und Sicherheitsaspekten zu wählen. Nahrungs- und Futterpflanzen sollten im Hinblick auf die mögliche Kontaminationsgefahr der Nahrungsmittelkette möglichst nicht verwendet werden. Andere Nutzpflanzen, bei denen ein großes Detailwissen über Genetik und Anbau vorliegt, bieten sich dagegen an.
- Die Art der Kultivierung muss eine Vermischung von Biopharmazeutika produzierenden Pflanzen mit Nahrungs- und Futterpflanzen verhindern. Der Anbau sollte in Pflanzenzellkulturen, in geschlossenen Gewächshäusern oder anderen Systemen wie z. B. Containern erfolgen, sofern keine anderen verlässlichen Sicherungssysteme zur Verfügung stehen.
- Bestandteil jeder Entwicklung muss eine unabhängige, objektive und transparente Risikobewertung sein, die auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruht. Dabei müssen die Pflanzenart, das hergestellte Protein, räumliche und zeitliche Aspekte des Anbaus sowie agronomische Fragen Berücksichtigung finden.
- Das Risikomanagement muss wirksame und lückenlose Sicherheitsstrategien und Notfallpläne zur Minimierung jedes denkbaren Risikos auf allen Stufen der Herstellung, des Transports und der Verarbeitung umfassen.
- Für die gesamte Produktion der PMPs müssen hohe Qualitätsstandards gelten, auch für die verwendete Ausstattung, die Lagerung und den Transport. Neben den allgemeinen Standards der Good Agricultural Practice (GAP) und Good Manufacturing Practice (GMP) sind die spezifischen Aspekte dieser Produktionsmethode zu berücksichtigen. Dazu muss jeder Hersteller über ein effektives Qualitätssicherungssystem verfügen.

- Forschung, Entwicklung, Produktion und Anwendung von PMPs müssen in einen wissenschaftsbasierten und innovationsfreundlichen rechtlichen Rahmen eingebettet sein. In enger Zusammenarbeit zwischen den regulatorischen Behörden, den Entwicklern und Herstellern sollten die erforderlichen Leitlinien entwickelt bzw. aktualisiert werden. Die Abstimmung zwischen den Unternehmen und den regulatorischen Behörden sollte möglichst frühzeitig im Entwicklungsprozess unter Einbeziehung ausgewiesener Experten erfolgen.
- Der vfa hält die Risiken einer Arzneistoffproduktion in Pflanzen für beherrschbar. Dies gilt insbesondere für die Herstellung in Zellkulturen oder im Gewächshaus. Ein Anbau im Freien würde höhere Sicherheitsmaßnahmen erfordern: einerseits zum Schutz der Umwelt vor den Pflanzen, andererseits zum Schutz der Pflanzen vor der Umwelt, beispielsweise vor Schädlingsbefall, Wildfraß und Verschmutzung durch Vogelkot.
- Die im Zusammenhang mit PMPs oft genannten essbaren Impfstoffe (z. B. die „Impfbanane“) hält der vfa für unrealistisch. Denn die direkte Einnahme von Früchten oder anderen Pflanzenteilen mit hoch wirksamen Arzneistoffen wirft eine Reihe grundsätzlicher Fragen und Probleme auf. Wie beispielsweise ließe sich die korrekte Dosierung sicherstellen? Weitere Aspekte betreffen das Risiko der gegenteiligen Wirkung (Immuntoleranz statt der gewünschten Immunisierung), die Haltbarkeit, Beseitigung nicht mehr verwendbarer Früchte und insbesondere die unbedingt zu vermeidende Vermischung von Lebensmitteln mit Arzneimitteln.