



Positionspapier Somatische Gentherapie

März 2017

vfa-Positionspapier Somatische Gentherapie

ZUSAMMENFASSUNG

Gentherapie bezeichnet 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 Veränderung der menschlichen Keimbahn (Keimbahntherapie) zu unterscheiden. Letztere lehnt der Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) ab.

Seite 1 / 12

Die große Bedeutung der somatischen Gentherapie gründet sich darauf, dass diese bei bestimmten Krankheiten eine Kausaltherapie (Behandlung der Krankheitsursache) möglich machen könnte. Derzeit befinden sich die meisten gentherapeutischen Ansätze noch im Forschungs- und Entwicklungsstadium. Im Oktober 2012 ist in der westlichen Welt das erste Gentherapie-Präparat durch die Europäische Kommission zugelassen worden, gegen eine seltene schwere Fettstoffwechselstörung. 2015 wurde in Europa eine weitere Gentherapie – zur Behandlung bestimmter Melanome – und 2016 eine dritte – zur Behandlung eines schweren Immundefekts – zugelassen.

Die USA nehmen bei klinischen Prüfungen somatischer Gentherapien 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 2.400 klinische Gentherapieprüfungen durchgeführt oder laufen derzeit.

Der vfa 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 breiteren Anwendung der somatischen Gentherapie ist allerdings derzeit noch nicht absehbar, wengleich in den letzten Jahren vermehrt Erfolge aus einzelnen klinischen Prüfungen sowie erste Zulassungen zu verzeichnen sind.

Eingriffe in die menschliche Keimbahn lehnt der vfa hingegen insbesondere aus ethischen, aber auch aus praktischen Gründen ab.

Inhalt

Seite 2/12

A) Die Grundlagen	3
Was ist Gentherapie?	3
Was ist somatische Gentherapie? Was ist Keimbahntherapie? ..	3
Welche Potenziale bietet die somatische Gentherapie?	3
B) Anwendung der somatischen Gentherapie	4
Auf welchem Weg werden Gene an ihr Ziel gebracht?.....	4
In welchen Anwendungsgebieten kann Gentherapie eingesetzt werden?	5
Gibt es schon zugelassene genterapeutische Arzneimittel?	5
C) Aktuelle Situation	6
Gibt es ethische Bedenken gegenüber der somatischen Gentherapie?	6
Welchen rechtlichen Vorgaben unterliegt die somatische Gentherapie?	6
Welche Risiken birgt die somatische Gentherapie?	6
D) Neue Technologien	7
Genome Editing	7
CAR-T-Zellen	8
E) Position des vfa	9
APPENDIX 1	10
EU-Leitlinien zu Gentherapeutika	10
Reflection Papers zu Gentherapeutika	10
ICH-Dokumente zu Gentherapeutika	11
Weitere EMA-Dokumente zu Gentherapeutika	11
APPENDIX 2	11
Hintergrundinformation zu klinischen Prüfungen mit Gentherapeutika	11
Quellenangaben	12

A) Die Grundlagen

Seite 3/12

Was ist Gentherapie?

Gentherapie bezeichnet die gezielte Einführung von Genen in Zellen von Kranken mit dem Ziel der Heilung oder therapeutischen Besserung. Dies geschieht mit Hilfe geeigneter Übertragungsmethoden. Die Gene dienen dabei als therapeutisch wirksame Stoffe (Arzneistoffe).

Was ist somatische Gentherapie? Was ist Keimbahntherapie?

Bei gentherapeutischen Eingriffen ist die Korrektur von Gendefekten in Körperzellen, auch als somatische Gentherapie bezeichnet, von den Veränderungen der menschlichen Keimbahn (Keimbahntherapie) klar zu unterscheiden. Genomveränderungen, die im Rahmen der somatischen Gentherapie durchgeführt werden, werden **nicht** an Nachkommen vererbt.

Der vfa 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.

Keimbahntherapie

Gentherapeutische Veränderungen von Zellen, die sich zu Spermien oder Eizellen entwickeln können, bezeichnet man als Keimbahntherapie.

Gentherapeutische Eingriffe in diesen Zellen während der Entwicklung zum finalen Stadium, die zwangsläufig zu einer Vererbbarkeit der eingebrachten Gene führen würden, hält der vfa insbesondere aus ethischen, aber auch aus praktischen Gründen für nicht vertretbar. Zum einen sind die Nebenwirkungen derzeit noch unvorhersehbar, zum anderen ist dadurch auch direkt und irreversibel die Nachkommenschaft betroffen.

Welche Potenziale bietet die somatische Gentherapie?

Die große Bedeutung der somatischen Gentherapie ergibt sich daraus, dass sie eine echte Kausaltherapie ist. Bisher stand die Behandlung sogenannter monogenetischer 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 entsprechender Gene (also des entsprechenden Bauplans) dazu veranlasst werden, die benötigten Proteine selbst zu produzieren. Gentherapie in ihrer engsten Definition (Genkorrektur) bedeutet Reparatur eines defekten Genabschnittes in der Zelle, also ein gezielter Austausch der fehlerhaften Sequenz. Im weiteren Sinne umfasst Gentherapie den Ersatz defekter Gene durch 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 ererbter genetischer Defekte (Erbkrankheiten) hinaus.

B) Anwendung der somatischen Gentherapie

Auf welchem Weg werden Gene an ihr Ziel gebracht?

Voraussetzung für die therapeutische Anwendung der somatischen Gentherapie sind effiziente und sichere Methoden, Gene in Körperzellen einzuführen. Dies kann entweder außerhalb des Körpers (*ex vivo*) in kultivierten Zellen oder direkt im Körper (*in vivo*) stattfinden. 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 zurzeit noch keine wirklich zufriedenstellende Methode. Derzeit werden 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 zurzeit 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 Abwehrreaktionen beim Empfänger auftreten können. Weiterhin 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 selbst stark beeinträchtigt sein. Zudem kann die Antikörperbildung gegen virale Vektoren zum Beispiel eine wiederholte Anwendung verhindern.

Vor einem breiteren Einsatz ist daher noch eine Reihe von Fragen zur Sicherheit der Gentherapie zu erforschen und zu klären.

Seite 5/12

In welchen Anwendungsgebieten kann Gentherapie eingesetzt werden?

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, in der Virologie (z.B. bei HIV), bei Erkrankungen der Atemwege, des Zentralnervensystems, bei Herz-Kreislauf- (Herzinsuffizienz, Gefäßverschlüssen) und entzündlichen Erkrankungen sowie bei Parkinson. Die Gentherapie kann auch angewendet werden, um spezifische Immunantworten oder das Absterben 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.

Gibt es schon zugelassene gentherapeutische Arzneimittel?

Die Gentherapie ist auch deswegen von Bedeutung, weil sie eine echte Kausaltherapie ist. Derzeit befinden sich die meisten gentherapeutischen Ansätze noch im Forschungs- und Entwicklungsstadium. Im Oktober 2012 hat die Europäische Kommission das erste Gentherapeutikum in der westlichen Welt zugelassen: ein Gentherapeutikum mit einem Adeno-assoziierten viralen Vektor eines niederländischen Unternehmens gegen Lipoproteinlipase-Mangel; dieses wurde Ende 2014 in Deutschland eingeführt. 2015 wurde in den USA und der EU ein weiteres Gentherapeutikum zugelassen, das eine Immunantwort gegen Tumore auslöst und zur Behandlung bestimmter Melanome zugelassen wurde. Der Wirkstoff ist hierbei ein sogenanntes onkolytisches Virus, das von einem abgeschwächten Herpes simplex-Virus abstammt, das gentechnisch so modifiziert wurde, dass es Melanomzellen infizieren, sich in ihnen vermehren kann und sie letztlich abtötet. 2016 wurde eine dritte Gentherapie – zur Behandlung eines schweren Immundefekts – in der EU zugelassen. Den betroffenen Patienten fehlt ein Enzym namens Adenosin-Desaminase, das essenziell für die Produktion weißer Blutkörperchen ist. Das Gentherapeutikum basiert auf einem retroviralen Vektor und enthält Zellen aus dem patienteneigenen Knochenmark, die teilweise genetisch so verändert wurden, dass sie ein funktionierendes Gen für die Adenosin-Desaminase enthalten.

C) Aktuelle Situation

Seite 6/12

Gibt es ethische Bedenken gegenüber 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.

Welchen rechtlichen Vorgaben unterliegt die somatische Gentherapie?

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 Verordnung Nr. 1394/2007/EG 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 ist eine Reihe von EU-Leitlinien und ICH-Dokumenten zu beachten (s. APPENDIX 1).

Welche Risiken birgt die somatische Gentherapie?

In 2014 und 2015 wurden insgesamt 175 klinische Gentherapieprüfungen durchgeführt oder laufen derzeit; seit 1989 sind es bereits mehr als 2.400. Davon dienen ca. 95% der Prüfung der Verträglichkeit (Phase I) sowie der Verträglichkeit und Dosisfindung (Phase II). Dabei werden die theoretischen Risiken der Gen-

therapie wie Tumorbildung durch Einbau der Vektoren an unerwünschten 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 neuer und pathogener Viren besonderer Beachtung und Sicherheitsabwägungen.

Diese theoretischen Risiken können als relativ gering eingestuft werden. Wichtig ist aber dennoch, weiterhin die Eigenschaften der Vektoren (vor allem auch wegen ihrer stetig verbesserten Potenz), die Grundlagen sowie die pathophysiologische Basis der Gentherapie genau zu erforschen und einer kontinuierlichen Prüfung zu unterziehen. Dies zeigen auch die Krebsfälle, 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, stand nach Angaben der US-amerikanischen Zulassungsagentur FDA nicht im Zusammenhang mit der klinischen Studie.

Insgesamt stehen den Rückschlägen der Vergangenheit inzwischen vermehrt Erfolge aus klinischen Prüfungen gegenüber, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden („Gene therapists celebrate a decade of progress“, 2011, Science, Vol. 334, p 29; „Gene therapy returns to centre stage“, 2015, Nature, Vol. 526, pp 351-359; „Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease“, 2017, N Engl J Med, Vol. 376, pp 848-855). Dazu zählen insbesondere Gentherapeutika basierend auf hämatopoetischen Stammzellen, Gentherapeutika gerichtet auf Leber- oder Retinazellen sowie T-Zell-Immuntherapeutika gegen Krebs.

D) Neue Technologien

Genome Editing

In den letzten Jahren haben Techniken vermehrt Aufsehen erregt, bei denen nicht einfach neue Gene in den Organismus eingebracht werden, sondern vielmehr das Genom selbst zielgerichtet verändert wird. So können etwa beschädigte Gene repariert oder mutierte Gene abgeschaltet werden. Diese Technologie wird Genome Editing („Genomchirurgie“) genannt; sie basiert auf der Entdeckung des CRISPR/Cas9-Systems und wird zunehmend populärer. Forscher fanden heraus, dass mit Hilfe dieses Systems, das aus Bakterien stammt und dort eigentlich der Abwehr gegenüber Viren dient, sehr einfach und gezielt das Erbgut diverser Organismen verändert werden kann.

CRISPR/Cas9

CRISPR ist eine im Laufe der Evolution entstandene Genomsequenz, mit der sich Bakterien gegen Viren wehren. Im Prinzip handelt es sich hierbei um Fragmente viraler DNA, die auf natürlichem Wege in das Bakteriengenom integriert wurden. Werden diese in RNA übersetzt, binden die RNA-Fragmente an Cas (CRISPR associated)-Proteine. Bei Kontakt mit viraler DNA bzw. RNA, deren Sequenz komplementär zur RNA dieses Komplexes ist, bindet selbiger an die DNA bzw. RNA des Virus. Das Cas-Protein zerstört daraufhin das virale genetische Material; eine Vermehrung und Weiterverbreitung des Virus wird verhindert.

Von besonderer Bedeutung ist das Cas-Protein 9 (Cas9), das die DNA-Doppelhelix aufschneidet. In Kombination mit einem synthetischen RNA-Molekül, einer sogenannten Guide-RNA, die beliebige Wunschsequenzen im Genom erkennt, kann diese „DNA-Schere“ an so ziemlich jede Stelle im Genom geführt werden, um dort einen Schnitt herbeizuführen. Unter Zuhilfenahme des zelleigenen DNA-Reparatur-Apparats können an der Schnittstelle nunmehr zusätzliche DNA-Sequenzen ins Genom integriert werden. Diese Technologie zur Veränderung einzelner Genomsequenzen wurde von den Entdeckern CRISPR/Cas9-System genannt und ist auch als Genomchirurgie oder Genome Editing bekannt.

Seite 8 / 12

Im Bereich der Arzneimittelentwicklung steht weiterhin die somatische Gentherapie im Fokus. Momentan werden 91 Gentherapeutika in Phase-III-Studien geprüft (s. APPENDIX 2). Arzneimittel, die auf dem CRISPR/Cas9-System basieren, befinden sich noch nicht in der klinischen Phase. Für die Zukunft mutmaßen viele Experten jedoch einen Trend weg von der bisherigen Vektor-basierten Gentherapie hin zum Genome Editing.

CAR-T-Zellen

2014 erklärten die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) und das Committee for Advanced Therapies (CAT), dass CAR-T-Zellen (CAR = Chimärer Antigen Rezeptor) als Gentherapieprodukte einzustufen sind. CAR-T-Zellen sind herkömmliche T-Zellen, deren Genom dahingehend verändert worden ist, für einen Rezeptor zu kodieren, den sie ansonsten nicht besitzen. Diese Rezeptoren bestehen meist aus verschiedenen Untereinheiten unterschiedlicher Herkunft, weswegen sie auch als chimäre Rezeptoren bezeichnet werden.

Die Wirkung solcher CAR-T-Zellen wird derzeit in verschiedenen Ansätzen zur Krebsbehandlung untersucht. Ziel bei diesen Forschungsansätzen ist es, das Immunsystem des Patienten auf die Krebszellen „scharf“ zu stellen. Dazu werden dem Patienten körpereigene T-Zellen entnommen. In deren Genom wird anschließend eine Sequenz, die für einen Rezeptor kodiert, der für bestimmte Oberflächenproteine der Krebszellen spezifisch ist, eingefügt. Die veränderten T-Zellen werden anschließend wieder in den Körper des Patienten eingebracht (autologe CAR-T-Zellen) und sind nun in der Lage, Krebszellen zu erkennen und zu vernichten. In anderen Ansätzen wird erforscht, inwiefern diese Therapieform mit körperfremden T-Zellen möglich ist (allogene CAR-T-Zellen).

In den meisten Fällen erfolgt das Einbringen der Rezeptorgene in die T-Zellen mittels retroviraler Vektoren. In Zukunft könnte auch in diesem Bereich der Gentherapie das CRISPR/Cas9-System zur Anwendung kommen.

E) Position des vfa

Die somatische Gentherapie bietet vielversprechende Ansätze einer kausalen Therapie, insbesondere bei Krankheiten, die vorher nur schlecht bzw. palliativ behandelt werden konnten, wie es beispielsweise bei vielen Erbkrankheiten der Fall ist.

Klinische Prüfungen mit Gentherapeutika sind für den weiteren Fortschritt in der Medizin auf diesem Gebiet entscheidend. Bisher wurden weltweit mehr als 2.400 klinische Gentherapieprüfungen durchgeführt oder laufen derzeit. Momentan liegt Deutschland mit 92 Studien nach den USA (Platz 1, 1532 Studien) und dem Vereinigten Königreich (Platz 2, 219 Studien) auf Platz 3 bei klinischen Prüfungen zur somatischen Gentherapie, gefolgt von China auf Platz 4 (57 Studien) und Frankreich auf Platz 5 (55 Studien).

Der vfa spricht sich nachdrücklich für die Weiterentwicklung und Anwendung der somatischen Gentherapie aus, stellt sich 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 zu nutzen, beteiligen sich die Mitglieder des vfa an der Erforschung und Erprobung dieser neuen Therapieform. Eingriffe in die menschliche Keimbahn lehnt der vfa hingegen insbesondere aus ethischen, aber auch aus praktischen Gründen ab.

Stand: März 2017

EU-Leitlinien zu Gentherapeutika

- Quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products
(CHMP/GTWP/234523/09)
- Draft guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products
(EMA/CAT/80183/2014; wird erarbeitet, ersetzt dann CHMP/GTWP/234523/09)
- Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells
(CHMP/GTWP/671639/2008)
- Development and manufacture of lentiviral vectors
(CPMP/BWP/2458/03)
- Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products
(CHMP/GTWP/125459/06)
- Non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors
(EMA/273974/05)
- Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products
(CAT/CPWP/686637/2011)
- Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products
(CHMP/GTWP/60436/07)
- Scientific requirements for the environmental risk assessment of gene-therapy medicinal products
(CHMP/GTWP/125491/06)

Reflection Papers zu Gentherapeutika

- Design modifications of gene therapy medicinal products during development
(CAT/GTWP/44236/2009)
- Quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinant adeno-associated viral vectors
(CHMP/GTWP/587488/2007; revision 1)
- Management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis
(CAT/190186/2012)

ICH-Dokumente zu Gentherapeutika

Seite 11/12

- ICH Considerations - Oncolytic viruses (EMA/CHMP/GTWP/607698/2008)
- ICH Considerations - General principles to address virus and vector shedding (EMA/CHMP/ICH/449035/2009)

Weitere EMA-Dokumente zu Gentherapeutika

- Questions and answers on gene therapy (EMA/CHMP/GTWP/212377/2008)
- Creutzfeld-Jakob disease and advanced therapy medicinal product (EMA/CHMP/CAT/BWP/353632/2010)

APPENDIX 2

Hintergrundinformation zu klinischen Prüfungen mit Gentherapeutika

Die Anzahl klinischer Prüfungen in der Gentherapie wächst beständig. Weltweit wurden bisher mehr als 2.400 Studien durchgeführt oder laufen derzeit, knapp 64% davon in den USA und 24% in Europa. 65% und damit der bei weitem größte Teil der Studien richtet sich gegen Krebs, 10% gegen monogene Erbkrankheiten und jeweils 8% bzw. 7% gegen Infektionskrankheiten und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bis August 2016 wurden 568 Gentherapie-Studien in Europa durchgeführt. In Deutschland wurden bisher 92 Gentherapie-Studien registriert. Damit liegt Deutschland nach den USA mit 1.532 und UK mit 217 Studien an weltweit dritter Stelle, gefolgt von China auf Platz 4 mit 57 Gentherapie-Studien und Frankreich auf Platz 5 mit 55 Studien. Von den insgesamt 2409 registrierten klinischen Prüfungen zu Gentherapie-Produkten, handelt es sich bei 1.870 um Phase-I-Studien, bei 440 um Phase-II-Studien und bei 91 um klinische Prüfungen der Phase III

Bisher wurden beispielsweise folgende Indikationen untersucht, die über verschiedene Krebsarten hinausgehen:

- M. Parkinson
- HIV/Aids
- Infektionskrankheiten
- Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID)
- Adenosin-Deaminase-Mangel (ADA-SCID)
- Beta-Thalassämie
- Septische Granulomatose (CGD)
- Hämophilie B (Faktor IX)
- Impotenz
- Chronisches Gelenkrheuma

- Netzhautdefekte
- Li-Fraumeni-Syndrom
- Schlaganfall
- Adrenoleukodystrophie
- Lipoproteinlipase-Mangel (LPLD)
- Fortgeschrittene Herzinsuffizienz
- Wiskott-Aldrich-Syndrom
- Lebersche kongenitale Amaurose

Seite 12/12

Im Tierversuch u.a.:

- Alkoholismus
- Alzheimer
- Hypercholesterinämie
- Taubheit

Quellenangaben

Nature: „A tragic setback“, Vol. 420, 2002

Science: „Second child in french trial is found to have leukemia“, Vol. 299, 2003

Science: „Gene therapists celebrate a decade of progress“, Vol. 334, p. 29, 2011

Nature: „Gene therapy returns to centre stage“, Vol. 526, pp. 351-359, 2015

New England Journal of Medicine: „Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease“, 2017, Vol. 376, pp 848-855

Pharmaprojects Citeline, 2017

Gene Therapy Clinical Trials Worldwide (<http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/>), Stand August 2016

DMW: „Gentherapie – Erfolge und viele ungelöste Fragen“, 139 Nr. 39, S. 1916-1917, 2014

European Medicines Agency – Multidisciplinary: Gene Therapy (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000410.jsp&mid=W00b01ac058002958d)