

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

ZUSAMMENFASSUNG

Über Jahrtausende waren Pflanzen und Pflanzenbestandteile die wichtigste 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 wie Proteinen oder monoklonalen Antikörpern, also Biopharmazeutika, zu verwenden. Man spricht mitunter von „Pharming“, abgeleitet von „pharmaceutical“ und „farming“. Arzneimittel aus Pflanzen werden auch PMPs (Plant Made Pharmaceuticals) genannt.

Seite 1/9

Der erste in Pflanzen hergestellte biopharmazeutische Wirkstoff ist das Enzym Taliglucerase alfa aus Karottenzellen zur Behandlung von Patienten mit der erblichen Enzymmangelkrankheit Morbus Gaucher; es wurde im Mai 2012 von der US-amerikanischen Zulassungsagentur FDA zugelassen. Eine Zulassung in Europa war nicht möglich, da es sich um eine seltene Krankheit handelt, gegen die bereits zwei Medikamente zugelassen sind. Weitere PMPs für die Anwendung am Menschen befinden sich derzeit in verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung, darunter einige mit „Orphan Drug“-Status, also gegen seltene Krankheiten. Besondere Aufmerksamkeit erlangte 2015 eine Mischung aus drei Antikörpern gegen Ebola-Infektionen, die in Tabakpflanzen hergestellt wird und sich momentan noch in der klinischen Prüfung befindet

Für die Produktion von Biopharmazeutika in Pflanzen gibt es einige Herausforderungen, die vor einer breiten Anwendung angegangen werden müssen. Hierzu zählen insbesondere eine effizientere Vermehrung der Zellen bzw. Pflanzen, eine höhere Ausbeute bei der Produktion der biopharmazeutischen Wirkstoffe sowie geeignete Sicherheitsanforderungen, um eine unkontrollierte Verbreitung zu verhindern und eine Verunreinigung von Nahrungsmitteln auszuschließen.

Der vfa spricht sich für die weitere Erforschung und Entwicklung der Produktion von biopharmazeutischen Wirkstoffen 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 dabei auch hier der Verantwortung für die Sicherheit des Produktionsprozesses zum Schutze der Patienten und der Umwelt.

Inhalt

Seite 2/9

A) Die Grundlagen.....	3
Produktion von Biopharmazeutika	3
Die Vorteile der Biopharmazeutika-Produktion in Pflanzen	3
Offene Fragen zu PMPs.....	4
Sicherheitsanforderungen an die Produktion von Biopharmazeutika in Pflanzen.....	4
B) Momentane Situation.....	5
Standpunkt der EMA	5
Gibt es bereits zugelassene PMPs?	5
Welche PMPs befinden sich momentan in der Entwicklung?.....	6
Ist bald mit vielen PMP-Zulassungen zu rechnen?.....	6
C) Position des vfa	7
Appendix I – PMPs in klinischer Entwicklung ab Phase II (ohne Anspruch auf Vollständigkeit).....	9

A) Die Grundlagen

Seite 3/9

Produktion von Biopharmazeutika

Biopharmazeutika sind große Eiweißmoleküle (Proteine), die in lebenden Zellen produziert werden. 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 erforderlich. Deshalb wird mit Hochdruck an alternativen Produktionsverfahren geforscht.

Die Vorteile der Biopharmazeutika-Produktion in Pflanzen

Die Herstellung von Arzneistoffen in Pflanzen (engl. Plant Made Pharmaceuticals, kurz: PMPs) verspricht mögliche Vorteile: Biopharmazeutische Wirkstoffe könnten preiswerter hergestellt, und die Produktion könnte schneller ausgeweitet werden, auch wenn die Aufreinigung der in Pflanzen hergestellten biopharmazeutischen Wirkstoffe unter Umständen aufwendig sein kann. Pflanzen können zudem im Gegensatz zu Mikroorganismen (Bakterien) auch komplexere Proteine erzeugen.

Pharming

Heutzutage bieten die Methoden der modernen Biotechnologie und Molekularbiologie weitreichende Möglichkeiten, um zielgerichtet Pflanzen genetisch so zu verändern (transgene Pflanzen), dass sie als „Biofabriken“ zur Produktion von biopharmazeutischen Wirkstoffen genutzt werden können. Man spricht häufig von „Pharming“, abgeleitet von „pharmaceutical“ und „farming“.

In den letzten Jahren haben Pflanzen immer mehr Interesse als eine mögliche Alternative für die Produktion von biopharmazeutischen Wirkstoffen 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 angepasst werden kann, als dies bei tierischen Zellen möglich ist. Weiterhin bieten Pflanzen den Vorteil, dass sie im Gegen-

satz zu Bakterien auch komplexere 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 PMP analysiert und dokumentiert werden.

Offene Fragen zu PMPs

Wie jede neue Technologie wirft auch die Produktion von Biopharmazeutika in transgenen Pflanzen eine Reihe an Fragen und Problemen 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 dabei 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 biopharmazeutischen Wirkstoffen gezüchtet werden.

Sicherheitsanforderungen an die Produktion von Biopharmazeutika in Pflanzen

Biopharmazeutische Wirkstoffe produzierende Pflanzen erfordern besondere Sicherheitsmaßnahmen, um eine unkontrollierte Verbreitung zu verhindern und eine Kontamination der Nahrungsmittelkette 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 Maßnahmen, 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.

B) Momentane Situation

Seite 5/9

Standpunkt der EMA

Mit den Fragen der Sicherheit und Unbedenklichkeit von PMPs haben sich die Zulassungsbehörden bereits intensiv befasst. In einem Diskussionspapier der EMA vom März 2002 werden die Punkte, die bei der Entwicklung von PMPs zu berücksichtigen sind, ausführlich erläutert (EMEA/CPMP/BWP/764/02, Points to Consider on Quality aspects on medicinal products containing active substances produced by stable transgene expression in higher plants). 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 Schädlingsbefall, Wildfraß und Kontamination z. B. durch Vogelkot zu schützen.

Die aus diesen Points to Consider entwickelte Leitlinie greift diese Punkte ebenfalls auf (EMEA/CHMP/BWP/48316/2006, Guideline on the quality of biological active substances produced by stable transgene expression in higher plants; anzuwenden seit Februar 2009). 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.

Gibt es bereits zugelassene PMPs?

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.

Das erste in Pflanzen hergestellte Humanarzneimittel ist das Enzym Taliglucerase alfa aus Karottenzellen zur Behandlung von Patienten mit der erblichen Enzymmangelkrankheit Morbus Gaucher, das im Mai 2012 von der US-amerikanischen Zulassungsagentur

FDA zugelassen wurde. 2013 wurde für dieses Medikament auch in Brasilien und Israel die Zulassung erteilt. Die Wirkstoffe für diese beiden Produkte werden aber nicht im Freiland-Anbau, sondern aus pflanzlichen Zellkulturen in Bioreaktoren gewonnen. Außerdem liegt in den USA eine Notfall-Zulassung (emergency use authorization) für einen Impfstoff gegen die pandemische Vogelgrippe vor, der in Tabak hergestellt wird. In Europa ist bisher noch kein PMP zugelassen worden.

Im Juli 2016 sprach die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA einem in Pflanzen hergestellten Arzneimittel den Orphan Drug-Status zu. Das Arzneimittel soll gegen die systemische Sklerodermie helfen, eine seltene Erkrankung, bei der das Immunsystem des Körpers überreagiert und es zu Entzündungen des Bindegewebes kommt, die auch innere Organe betreffen können.

Welche PMPs befinden sich momentan in der Entwicklung?

Im 6. Forschungsrahmenprogramm standen dem Wissenschaftlerkonsortium Pharma-Planta aus elf europäischen Ländern und Südafrika über fünf Jahre 12 Millionen Euro zur Verfügung, und im Zuge des 7. Forschungsrahmenprogramms erhielt die Forschergruppe noch einmal knapp 5 Millionen Euro. 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 wurde bereits in Phase-I-Studien am Menschen getestet.

Im Herbst 2014 vermeldeten zwei deutsche Unternehmen die erfolgreiche Produktion des Proteins α -Galaktosidase in dem Moos *Physcomitrella patens*. α -Galaktosidase wird vor allem zur Behandlung der seltenen Erbkrankheit Morbus Fabry eingesetzt.

Für eine ausführlichere Auflistung in Entwicklung befindlicher PMPs, siehe Appendix I.

Ist bald mit vielen PMP-Zulassungen zu rechnen?

Auch wenn PMPs bereits seit etlichen Jahren erforscht werden und mittlerweile einige Projekte die Phase II bzw. Phase III der Arzneimittelentwicklung erreicht haben, handelt es sich bei der Erzeugung von biopharmazeutischen Wirkstoffen in Pflanzen immer noch um eine sehr junge Technologie. Verschiedene Aspekte müssen nach wie vor erforscht werden, wie beispielsweise die Optimierung der Vermehrung der Pflanzenzellen oder Pflanzen oder der Ausbeute der gewünschten biopharmazeutischen Wirkstoffe. Daher ist aus Sicht des vfa in naher Zukunft nicht mit einer signifikanten Zahl von PMP-Zulassungen zu rechnen.

C) Position des vfa

Seite 7/9

Der vfa spricht sich für die Erforschung und Entwicklung der Produktion von biopharmazeutischen Wirkstoffen 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 für die Sicherheit des Produktionsprozesses zum Schutze der Patienten und der Umwelt und sind sich folgender Aspekte bewusst:

- 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.
- Parallel dazu muss das Risikomanagement wirksame und lückenlose Sicherheitsstrategien und Notfallpläne zur Minimierung jedes denkbaren Risikos auf allen Stufen der Herstellung, des Transports und der Verarbeitung umfassen.
- Nicht nur deswegen müssen für die gesamte Produktion der PMPs hohe Qualitätsstandards gelten, denen auch die verwendete Ausrüstung, die Lagerung und der Transport genügen müssen. 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.

Seite 8/9

- 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, Kontamination durch Vogelkot und witterungsbedingter Beschädigung.

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 könnte die Verschreibungspflicht z.B. bei Impfbananen organisiert werden? Wie ließe sich die korrekte Dosierung des Impfstoffs 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.

Stand: Juni 2017

Appendix I – PMPs in klinischer Entwicklung ab Phase II (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Seite 9/9

- Pegunigalsidase alfa, ein Enzym gegen Morbus Fabry: aus genetisch veränderten Karottenzellen; Phase III¹-Alidornase alfa, ein Enzym gegen Mukoviszidose: aus genetisch veränderten Karottenzellen; Phase II¹
- OPRX-106, ein oraler humaner Tumornekrosefaktor-Rezeptor II, fusioniert mit einer IgG1 Fc Domäne (TNFRII-Fc) gegen Colitis ulcerosa: aus genetisch veränderten Karottenzellen; Phase II ¹
- Mischung von drei monoklonalen Antikörpern gegen Ebola: aus genetisch veränderten Tabakpflanzen; Phase II²
- Impfstoffe gegen Grippe und Durchfallerkrankungen (Rotavirus) aus genetisch veränderten Pflanzen: laufende Phase II Entwicklung bestätigt (Stand Mai 2017)³

Quellen:

- (1) <http://protalix.com/pipeline/>
- (2) <http://biooekonomie.de/en/node/6029>;
- (2) <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=65623>
- (3) <http://www.pflanzenforschung.de/de/journal/journalbeitraege/kostenguenstig-und-sicher-krebsimpfstoffe-aus-pflanzen-10761/>
- (3) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4667769/>
- (3) <http://www.molecularfarming.com/PMPs-and-PMIPs.html>
- (3) <https://vfa-pipeline.citeline.com/CpDrugInfo.aspx?Drug-Key=76198&UserSearchID=2996594&Target=1&OrderBy=WorldStatus&Sort=DESC>