

## **vfa/vfa bio-Positionspapier Somatische Gentherapie**

### Zusammenfassung

Gentherapie bezeichnet die gezielte Veränderung von Genen durch rekombinante Nukleinsäuren in Zellen von Kranken. So kann eine Nukleinsäuresequenz reguliert, repariert, ersetzt, hinzugefügt oder entfernt werden mit dem Ziel der Diagnose, Vorbeugung, 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 1/15

Die große Bedeutung der somatischen Gentherapie gründet sich darauf, dass diese bei bestimmten Krankheiten eine Kausaltherapie (Behandlung der Krankheitsursache) möglich machen könnte. Auch wenn es bereits erste zugelassene Gentherapeutika gibt, befinden sich die meisten gentherapeutischen Ansätze derzeit 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 (inzwischen aus wirtschaftlichen Gründen nicht mehr zugelassen). Seitdem wurden in Europa sechs weitere Gentherapeutika zugelassen. Und ein weiteres wurde Ende März 2020 durch die EMA zur Zulassung empfohlen. Einige wenige Gentherapien befinden sich im europäischen Zulassungsverfahren; weitere werden im Rahmen klinischer Prüfungen untersucht.

Die USA nehmen bei klinischen Prüfungen somatischer Gentherapien am Menschen eine weltweite Führungsposition ein, gefolgt von China auf Platz 2 und – mit weitem Abstand – Deutschland auf Platz 3. Diese Prüfungen sind für den weiteren Fortschritt in der Medizin entscheidend und mittelfristig für den Forschungsstandort Deutschland auch von wirtschaftlicher Bedeutung.

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. Eingriffe in die menschliche Keimbahn lehnt der vfa hingegen insbesondere aus ethischen Gründen ab.

## Inhaltsverzeichnis

Seite 2/15

Zusammenfassung .....	1
Inhaltsverzeichnis.....	2
A) Die Grundlagen .....	3
Was ist Gentherapie? .....	3
Was ist somatische Gentherapie? Was ist Keimbahntherapie?....	3
Welche Potenziale bietet die somatische Gentherapie?.....	4
B) Anwendung der somatischen Gentherapie.....	4
Auf welchem Weg werden Gene an ihr Ziel gebracht?.....	4
In welchen Anwendungsgebieten kann eine Gentherapie eingesetzt werden? .....	5
Gibt es schon zugelassene gentherapeutische Arzneimittel? .....	5
C) Neue Technologien .....	7
Gene Editing .....	7
CAR-T-Zellen.....	8
D) Aktuelle Situation .....	9
Welchen rechtlichen Vorgaben unterliegt die somatische Gentherapie? .....	9
Welche Risiken birgt die somatische Gentherapie? .....	9
E) vfa-Position .....	10
APPENDIX 1 .....	12
EU-Leitlinien zu Gentherapeutika .....	12
Reflection Papers zu Gentherapeutika.....	12
ICH-Dokumente zu Gentherapeutika .....	13
Weitere EMA-Dokumente zu Gentherapeutika.....	13
APPENDIX 2.....	13
Quellenangaben .....	14

## A) Die Grundlagen

Seite 3/15

### Was ist Gentherapie?

Gentherapie bezeichnet die gezielte Veränderung von Genen durch rekombinante Nukleinsäuren in Zellen von Kranken. So kann eine Nukleinsäuresequenz reguliert, repariert, ersetzt, hinzugefügt oder entfernt werden mit dem Ziel der Diagnose, Vorbeugung, Heilung oder therapeutischen Besserung.

#### **Gentherapie:**

Gentherapie bezeichnet ein biologisches Arzneimittel zur Therapie, Prophylaxe oder Diagnose,

- dessen Wirkstoff eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder ist und bei Menschen verwendet oder verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu
  - regulieren
  - reparieren
  - ersetzen
  - entfernen oder
  - hinzuzufügen
- dessen therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz steht, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.

Definition gemäß EU-Richtlinie 2001/83/EG. Die Gene dienen dabei als therapeutisch wirksame Stoffe (Arzneistoffe), Impfstoffe zählen jedoch nicht dazu.

### Was ist somatische Gentherapie? Was ist Keimbahntherapie?

Bei gentherapeutischen Eingriffen ist die Korrektur von Gendefekten in Körperzellen – somatische Gentherapie – von den Veränderungen der menschlichen Keimbahn (Keimbahntherapie) klar zu unterscheiden. Genomveränderungen, die im Rahmen der somatischen Gentherapie durchgeführt werden, werden nicht an die 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 diese Zellen, die zwangsläufig zu einer Vererbbarkeit der eingebrachten Gene führen würden, hält der vfa insbesondere aus ethischen Gründen für nicht vertretbar. Dies vor allem deshalb, weil die Nebenwirkungen, die direkt und irreversibel die Nachkommenschaft betreffen, derzeit nicht abschätzbar sind.

Seite 4/15

### 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 Produkts 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 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 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* werden virale Vektoren (apathogene und vermehrungsunfähige Virusanteile), synthetische Vektoren (z. B. bioabbaubare Polymere), Lipide sowie physikalische Methoden verwendet. Die Kombination eines solchen Vektors mit dem einzuschleusenden Gen 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 Bildung von Antikörpern gegen virale Vektoren eine wiederholte Anwendung verhindern.

Mit verbesserten Vektoren scheinen diese Sicherheitsprobleme – bis auf die Antikörperbildung – weitgehend gelöst zu sein.

### In welchen Anwendungsgebieten kann eine 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 Auges, des Zentralnervensystems, bei Herz-Kreislauf- (Herzinsuffizienz, Gefäßverschlüssen) und entzündlichen Erkrankungen sowie bei Parkinson.

### 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. In Europa wurden bisher sieben Gentherapeutika zugelassen ([www.vfa.de/atmp](http://www.vfa.de/atmp)):

- Im Oktober 2012 hat die Europäische Kommission das erste Gentherapeutikum in der westlichen Welt zugelassen: ein Gentherapeutikum mit einem Adeno-assoziierten viralen Vektor gegen Lipoproteinlipase-Mangel. Das Unternehmen hat

allerdings die Zulassung des Gentherapeutikums aus wirtschaftlichen Gründen nicht verlängert. Damit ist diese Ende 2017 erloschen.

Seite 6/15

- 2015 wurde 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; dieses wurde gentechnisch so modifiziert, dass es Melanomzellen infizieren, sich in ihnen vermehren und sie letztlich abtöten kann.
- 2016 wurde eine dritte Gentherapie zur Behandlung eines schweren Immundefekts bei Kindern zugelassen. Den betroffenen Patienten fehlt das Enzym 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 außerhalb des Körpers genetisch so verändert werden, dass sie ein funktionierendes Gen für die Adenosin-Desaminase enthalten.
- 2018 wurden zwei CAR-T-Zelltherapien zur Behandlung bestimmter Blutkrebsarten zugelassen. Diese Therapieform basiert auf genetisch modifizierten körpereigenen Abwehrzellen, die das Immunsystem zur Bekämpfung der Tumore aktivieren.
- Außerdem wurde 2018 eine Gentherapie zur Behandlung der Leberschen ererbten Amaurose – eine erbliche Augenerkrankung – zugelassen. Bei einem Großteil der Patienten führt sie zur Erblindung. Um den Gendefekt, der zu dieser Erkrankung führt, zu beheben, wurde ein genetisch verändertes Virus erzeugt, das die intakte Version des defekten Gens direkt in das Erbgut der Retinazellen integriert.
- Im Mai 2019 wurde ein Gentherapeutikum zur Behandlung der seltenen Bluterkrankung Beta-Thalassämie zugelassen. Dieses basiert auf körpereigenen CD34<sup>+</sup>-Zellen (charakteristisch für blutbildende Stammzellen), die *ex vivo* mit dem Betaglobin-Gen ausgestattet wurden, das die die Bildung einer intakten Form des Hämoglobins bewirkt.

Ende März 2020 sprach die europäische Arzneimittelagentur EMA eine Zulassungsempfehlung für eine Gentherapie mit dem Wirkstoff Onasemnogen abeparvovec zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie (SMA) Typ 1 aus. Diese seltene neurologische Erbkrankung führt bei betroffenen Kindern zu Muskelschwund und infolgedessen oft zu einem frühzeitigen Tod. Das Gentherapeutikum besteht aus Adeno-assoziierten Viren, die intakte Kopien des

SMA1-Gens enthalten und stabil in das Genom von Motoneuronen einbauen.

Seite 7/15

## C) Neue Technologien

### Gene Editing

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

Das erste Arzneimittel in Europa, das auf dem CRISPR/Cas9-System basiert, wird gegenwärtig zur Behandlung der Beta-Thalassämie in der ersten Phase der klinischen Prüfung u.a. in Tübingen und Regensburg getestet. Es beinhaltet einen ex-vivo-Ansatz. Im März 2020 ist in den USA nun auch eine klinische Studie mit einem in-vivo-Ansatz gestartet worden. Dabei geht es um eine CRISPR/Cas9-basierte Therapie gegen eine seltene, zur Erblindung führende Augenerkrankung. Sollten diese Gene Editing-Ansätze vielversprechend verlaufen, könnte es künftig möglicherweise einen Trend weg von der bisherigen Vektor-basierten Gentherapie hin zum Gene Editing geben.

### **CRISPR/Cas9:**

Seite 8/15

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 Genchirurgie oder Gene Editing bekannt. Mittlerweile wurden weitere Gene Editing-Systeme wie beispielsweise das PRIME-Editing entwickelt.

Weiterführende Informationen des vfa zu diesem Thema:

<https://tinyurl.com/genomchirurgie>

### **CAR-T-Zellen**

Die europäische Arzneimittel Agentur (EMA) und das Committee for Advanced Therapies (CAT) stufen CAR-T-Zellen (CAR = Chimärer Antigen Rezeptor) als Gentherapieprodukte ein. 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.

Zwei solcher CAR-T-Zellpräparate wurden bereits 2018 zur Behandlung bestimmter Blutkrebsarten zugelassen. Ziel 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 eingefügt, die für einen Rezeptor kodiert, der für bestimmte Oberflächenproteine der Krebszellen spezifisch ist. 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 statt mit patienteneigenen mit Spender-T-Zellen möglich ist (allogene CAR-T-Zellen).

Seite 9/15

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.

## D) Aktuelle Situation

### Welchen rechtlichen Vorgaben unterliegt die somatische Gentherapie?

Für die Gentherapie gelten dieselben Kriterien wie für andere Arzneimittel: Wirksamkeit, Sicherheit und technische Qualität müssen gewährleistet sein. Bei der Zulassung erfolgt eine dem Krankheitsbild und der Patientengruppe (Patientenkollektiv) entsprechende Nutzen/Risiko-Abschätzung. 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 (biotechnologisch bearbeitete Gewebetherapie) 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?

Seit 1989 sind kumuliert bereits knapp 2.900 klinische Gentherapieprüfungen durchgeführt worden. Von diesen dienen bzw. dienten ca. 94% der Prüfung der Verträglichkeit (Phase I) sowie der Verträglichkeit und Dosisfindung (Phase II). Dabei werden die theoretischen Risiken der Gentherapie 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.

Seite 10/15

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 einige Krebsfälle, die bei zunächst sehr Erfolg versprechend verlaufenen Gentherapiestudien in den 2000er Jahren aufgetreten waren.

In den letzten Jahren werden vermehrt Erfolge aus klinischen Prüfungen gemeldet („Regulating the gene-therapy revolution“, 2018, Nature, Vol. 564, pp S20-S22; „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; „Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery“, 2019, Nat Rev Drug Discov). Dazu zählen insbesondere Gentherapeutika basierend auf hämatopoetischen Stammzellen, T-Zell-Immuntherapeutika gegen Krebs sowie Gentherapeutika gegen Augenerkrankungen. In den nächsten Jahren sind auf dieser Basis weitere Zulassungen von Gentherapien zu erwarten.

## E) vfa-Position

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 kumuliert knapp 2.900 klinische Gentherapieprüfungen durchgeführt oder laufen derzeit. Die USA nehmen bei klinischen Prüfungen somatischer Gentherapien am Menschen eine weltweite Führungsposition ein, gefolgt von China auf Platz 2 und – mit weitem Abstand – Deutschland auf Platz 3. Diese klinischen Prüfungen sind für den weiteren Fortschritt in der Medizin entscheidend und mittelfristig für den Forschungsstandort Deutschland auch von wirtschaftlicher Bedeutung.

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 Gründen ab.

**Seite 11/15**

Stand: März 2020

## APPENDIX 1

Seite 12/15

Eine Übersicht der relevanten europäischen Vorschriften bietet die EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products>

### EU-Leitlinien zu Gentherapeutika

- Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products (EMA/149995/2008)
- Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products (22.11.2017 C(2017) 7694; final)
- Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (EMA/CAT/80183/2014)
- Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (CHMP/GTWP/671639/2008; wird derzeit überarbeitet)
- 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)
- Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of the gene transfer vectors (EMA/273974/2005)

### 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)

Seite 13/15

#### ICH-Dokumente zu Gentherapie

- 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 Gentherapie

- Questions and answers on gene therapy (EMA/CHMP/GTWP/212377/2008)
- Questions and answers on comparability considerations for advanced therapy medicinal products (ATMP) (EMA/CAT/499821/2019)
- Creutzfeld-Jakob disease and advanced therapy medicinal product (EMA/CHMP/CAT/BWP/353632/2010)

## APPENDIX 2

Zusätzlich zu verschiedenen onkologischen Anwendungsgebieten wurden/werden Gentherapien in folgenden Indikationen untersucht:

- Adenosin-Deaminase-Mangel (ADA-SCID)
- Adrenoleukodystrophie
- Beta-Thalassämie
- Chronisches Gelenkrheuma
- Fortgeschrittene Herzinsuffizienz
- Hämophilie A (Faktor VIII)
- Hämophilie B (Faktor IX)
- HIV/Aids
- Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

- Impotenz
- Infektionskrankheiten
- Lebersche ererbte Amaurose
- Li-Fraumeni-Syndrom
- Lipoproteinlipase-Mangel (LPLD)
- Morbus Alzheimer
- Morbus Parkinson
- Netzhautdefekte
- Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID)
- Septische Granulomatose (CGD)
- Schlaganfall
- Taubheit
- Wiskott-Aldrich-Syndrom

Seite 14/15

## Quellenangaben

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

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

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

Workshop der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 27. April 2016 in Berlin „Gen-basierte Therapien: endlich auf dem Weg zum Patienten?“ Zusammenfassung unter [https://www.paul-martini-stiftung.de/veranstaltungen/pdf/2016/2016\\_workshop\\_zusammenfassung.pdf](https://www.paul-martini-stiftung.de/veranstaltungen/pdf/2016/2016_workshop_zusammenfassung.pdf)

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

Pharmaprojects Citeline, 2020

Gene Therapy Clinical Trials Worldwide  
<http://www.abedia.com/wiley/> (Stand Dezember 2018)

DMW: „Gentherapie in Deutschland: Von der ersten klinischen Studie bis heute“, 140 Nr. 9, S. 684-686, 2015

Seite 15/15

European Medicines Agency – Advanced Therapy Medical Products (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>)

Nature: „Regulating the gene-therapy revolution“, Vol. 564, 2018 (<https://doi.org/10.1038/d41586-018-07641-1>)

Nature Reviews Drug Discovery: „Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery“, 2019 (<https://www.nature.com/articles/s41573-019-0012-9>)

Paul-Ehrlich-Institut: „Gentherapeutika“, <https://www.pei.de/DE/anzneimittel/atmp/gentherapeutika/gentherapeutika-node.html>

Alliance for Regenerative Medicine, <https://alliancerm.org/sector-data/2019-annual-report>