

»Gentherapie kann mehr als eine Nischentherapie für seltene Krankheiten werden«



Prof. Dr. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts, im Gespräch mit Ulrike Jaspers, Redakteurin von »Forschung Frankfurt«.

? Jaspers: Beginnen wir mit der aktuellen Diskussion, die vor einigen Wochen in England losgetreten wurde: Wie steht es mit Eingriffen in die Keimbahn des Menschen, wenn dadurch familiär vererbte genetische Krankheiten geheilt werden können?

Cichutek: Meine Antwort ist eindeutig: Der Keimbahn-Gentransfer beim Menschen ist gesetzlich verboten und daran wird sich auch so bald nichts ändern. Gentherapeutische Verfahren sind aus meiner Sicht noch nicht weit genug entwickelt und hinsichtlich ihrer Risiken verstanden, um Spekulationen über Keimbahn-Gentransfer anzuhetzen – geschweige denn, Keimbahn-Behandlungen des Menschen anzustreben.

? Jaspers: Das Paul-Ehrlich-Institut ist für die Genehmigung klinischer Prüfungen sowie für die Zulassung biologischer Arzneimittel – so auch für die Vektoren, die als Gen-Taxis genutzt werden – zuständig. Wie läuft das in Ihrem Hause ab?

Cichutek: Wir begleiten die Arzneimittelentwicklung von der frühen Beratung der Grundlagenforscher und der Mediziner bis hin zur Genehmigung der klinischen Prüfungen am Patienten, und schließlich bewerten wir biomedizinische Arzneimittel bei der Zulassung für die gesamte Europäische Union mit. Die Genehmigung klinischer Prüfungen ist einerseits ein strikt vorgeschriebener regulatorischer Prozess, und das ist auch im Hinblick auf die Sicherheit für die Patienten gut so! Unabhängig von den Behörden sind in dieses gesetzlich vorgeschriebene Verfahren die Ethik-Kommissionen

eingebunden. Andererseits begleiten wir diese Entwicklungen auch wissenschaftlich – im Dialog mit den Wissenschaftlern in den Forschungslaboren und Kliniken und mit eigener Forschung. So wirken wir mit, ganz neue Wege der Translation zu ebneten.

? Jaspers: Bisher ist in Europa erst ein gentherapeutisches Arzneimittel zugelassen. Wie kommt das?

Cichutek: Sie dürfen nicht vergessen, dass die beschriebenen Prozesse in der Regel mindestens zehn Jahre dauern – von den ersten Laborversuchen über die klinische Testphase bis zur Zulassung. Insbesondere bei völlig neuartigen Arzneimitteln wie den Gentherapeutika braucht es Zeit und Geduld, aber auch Geld. Die Gentherapien sind hoch spezialisierte Behandlungsformen. Das zeigt auch das zugelassene Arzneimittel: Es handelt sich um Glybera. Mit Glybera werden Patienten behandelt, die an einer bestimmten Variante einer sehr seltenen, familiär übertragbaren Fettstoffwechselstörung leiden. Diese Erkrankung beruht auf dem Mangel beziehungsweise dem Fehlen eines Enzyms, das an der Aufnahme und Verarbeitung bestimmter Lipoproteine beteiligt ist. Dadurch haben die Patienten einen extrem hohen Triglyzeridspiegel, was zu schweren Entzündungen der Bauchspeicheldrüse und Fettablagerungen in der Haut führen kann. Um ins Detail zu gehen: Bei Glybera handelt es sich um AAV-Vektoren, die als Gen-Fähren nach einer intramuskulären Injektion das LPL-Gen auf Körperzellen transferieren.

Jaspers: Scheiden gentherapeutische Arzneimittel für die Behandlung von Volkskrankheiten mithin aus?

Cichutek: Nein, im Gegenteil: Zurzeit befinden sich etwa 100 Gentherapeutika in der EU in der klinischen Prüfung. Anwendungsgebiete sind die Onkologie, angeborenen Immunschwäche-Krankheiten wie die Chronische Granulomatose, Augenleiden wie die angeborene Lebersche kongenitale Amaurose, die zur Erblindung führt, und neurologische Krankheiten wie Parkinson oder kardiovaskuläre Krankheiten. Wir werden im Rahmen von klinischen Prüfungen noch viel über Nutzen und Risiken dieser Anwendungen lernen müssen. Von einer baldigen Zulassung und Marktreife können wir noch nicht ausgehen. Aber eines ist klar: Gentherapie kann deutlich mehr als eine Nischen-therapie für seltene Krankheiten werden.

? **Jaspers:** »Das Labor ist keine Börse« so der Titel eines FAZ-Artikels von Joachim Müller-Jung vom 7. November 2012. Danach hat es erst eine Zulassung für Gentransfer-Arzneimittel in Europa in 20 Jahren gegeben. Ein Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Regenerative Medizin äußerte, die Hürden für die Zulassung dürften nicht so hoch gesteckt werden wie für Arzneimittelherstellungen, die mit ihren großen klinischen

Prüfungen schnell ein paar Millionen verschlingen. Wie beurteilen Sie das? Werden präklinische Forscher und Mediziner durch diese strengen Verfahren und den hohen Aufwand im Vorfeld eher abgeschreckt?

Cichutek: Wir können nicht so ohne Weiteres auf die verständlichen Wünsche der Forscher und Mediziner nach weniger Vorschriften im Bereich klinischer Prüfungen eingehen; die bestehenden Vorschriften zum Schutz der Patienten sind bindend. Aber ich bin gleichzeitig der Auffassung: Wir haben die richtige Balance gefunden zwischen Einhaltung der Vorschriften und Hilfe für die Antragsteller bei der Beantragung der Genehmigung einer klinischen Prüfung; das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut, das aufgrund seiner Erfahrung durch die gute Beratung der Anwender sehr zum Gelingen ihrer Vorhaben beitragen kann.

Es hat im akademischen Bereich seit Jahren Bemühungen gegeben, bei der Arzneimittelentwicklung die Anforderungen der üblichen Standards wie »Gute Herstellungspraxis« oder »Gute klinischer Praxis« zu reduzieren. Allerdings ist es nie gelungen, hier Anforderungen zu formulieren, die die von den Forschern wahrgenommenen Hürden mindern und gleichzeitig den Schutz der Patienten gewährleisten. Insofern sind wir da in einer



ständigen Diskussion. Mein Vorschlag ist: Früh die Beratung beim Paul-Ehrlich-Institut suchen, dann werden aus Hürden klar definierte Wege, wie man zu einer klinischen Prüfung und später zur Zulassung kommen kann.

? **Jaspers:** Wie lange dauert es denn, bis Wissenschaftler vom Paul-Ehrlich-Institut Nachricht bekommen, ob sie mit ihrer klinischen Prüfung an Patienten beginnen können oder ob ein Arzneimittel zugelassen wird?

Cichutek: Die Verfahren sind, wenn kein externes Gremium befasst werden muss, bei Gentherapeutika klar auf 90 Tage begrenzt. Wobei die Zeit, in der Antragsteller Fragen des Paul-Ehrlich-Instituts zur vorgelegten klinischen Prüfung beantworten, nicht ein-



gerechnet wird. Diese zeitliche Begrenzung ist für alle Beteiligten sehr vernünftig. Das Paul-Ehrlich-Institut ist bestrebt, eher mit Auflagen als mit Ablehnungen zu arbeiten, um auch auf diesem Weg Verbesserungen bei der Gestaltung der klinischen Prüfungen einzuführen.

? Jaspers: Die Pharmaindustrie hält sich bei der Entwicklung gentherapeutischer Arzneimittel sehr zurück. Sehen Sie eine Chance, dass aus den »Prototypen«, die von unabhängigen Forschern entwickelt werden, bald marktfähige, für die Pharmaindustrie gewinnbringende Anwendungen werden können?

Cichutek: Wir brauchen erst einmal viele akademische Forschungsgruppen, die sich bis zur ersten Sicherheitsprüfung, der Phase I der klinischen Prüfung, engagieren. Dazu gehören neben den Universitäten einige wenige Non-Profit-Organisationen, insbesondere in Frankreich und Italien, sowie eine Reihe spezialisierter Biotech-Unternehmen. Neuerdings wurde bekannt, dass sich auch größere pharmazeutische Unternehmen in Italien auf dem Gebiet der Gentherapie finanziell engagieren wollen

beziehungsweise engagiert haben. Das heißt: Die Gentherapie ist salonfähig geworden. Die etablierte pharmazeutische Industrie bemerkt, dass man in diesem Bereich investieren sollte; Businessmodelle für kleinere Unternehmen entstehen ebenfalls und müssen sich in den nächsten Jahren bewähren. Insgesamt sind jedoch die Entwicklungsbemühungen aufgrund fehlender Forschungsmittel und fehlender Venture Capitals in den vergangenen Jahren eher rückläufig gewesen. Im akademischen Forschungs- und Entwicklungsbereich gehört das LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie in Frankfurt zu den positiven Ausnahmen.

? Jaspers: Machen uns China und die Philippinen, wo bereits 2003 und 2005 die ersten Gentherapie-Arzneimittel auf den Markt gekommen sind, vor, wie es schneller anlaufen könnte? Oder liegt es schlicht an niedrigeren Sicherheitsstandards in diesen asiatischen Ländern?

Cichutek: Zwischen diesen asiatischen Ländern und den Ländern der EU gibt es noch unterschiedliche Standards. In China ist beispielsweise die Schwelle zur Zulassung niedriger, Nebenwirkungen

Zur Person



Prof. Dr. Klaus Cichutek, 57, ist seit Dezember 2009 Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts in Langen. Der Wissenschaftler ist außerplanmäßiger Professor für Biochemie an der Goethe-Universität. Auch 20 Prozent der wissenschaftlichen Mitarbeiter sind in Forschung und Lehre aktiv. Zurzeit engagiert sich das Paul-Ehrlich-Institut in der Ausbildung der Biochemie- und Biologiestudenten, ist bei den

Gesundheitsforschungszentren Infektiologie und Krebsforschung dabei und trägt sein Know-how zu LOEWE-Zentren in Hessen bei. Cichutek selbst ist hier häufig engagiert.

Cichutek, der in Münster Biochemie studierte, kam nach 3,5-jährigem, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Forschungsaufenthalt an der University of California in Berkeley Ende 1988 an das Paul-Ehrlich-Institut. Dort war er zunächst Leiter der Forschungsgruppe »Molekularbiologie« und leitete von 1992 bis 2009 die Abteilung »Medizinische Biotechnologie«. Bevor er Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts wurde, war Cichutek schon acht Jahre Vizepräsident dieses Bundesinstituts. Seine Forschungsschwerpunkte sind biomedizinische Arzneimittel, Gentherapie (zum Beispiel: virale Vektoren, Stammzellgentransfer), Retroviro-

logie mit dem Schwerpunkt der HIV/SIV-Immunpathogenese und AIDS.

Cichutek hat in zahlreichen Gremien mitgearbeitet, in denen es auch um gentherapeutische Arzneimittel geht: So war er von 2000 bis 2010 Vorsitzender der »Kommission Somatische Gentherapie« des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer. Von 2003 bis 2010 war er Vorsitzender der »Gene Therapy Working Party« (GTWP) des CHMP der »European Medicines Agency« (EMA). Von 2004 bis 2010 war er Ko-Vorsitzender der »ICH Gene Therapy Discussion Group« (»International Conference on Harmonisation of Pharmaceutical Requirements«). Als Mitglied im Vorstand der »European Society of Gene and Cell Therapy« (ESGCT) war er von 2005 bis 2010 tätig. Darüber hinaus ist er Mitglied in einer Reihe von Herausgeberbeiräten wissenschaftlicher Zeitschriften wie dem »Journal of Gene Medicine«. Cichutek fungiert auch als Gutachter bei der Evaluation von Forschungsanträgen für das Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft (BMBWF), die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und die Europäische Kommission. Er ist neuerdings Mitglied des »Expert Committee for Biological Standardisation« der WHO, der Gruppe der Leiter der europäischen (»Heads of Medicines Agencies«; HMA) und der global interagierenden Arzneimittelagenturen und Alternate-Mitglied des Management Boards der Europäischen Arzneimittelagentur EMA.

klaus.cichutek@pei.de

werden insbesondere nach erfolgter Zulassung bewertet, und vielleicht spielt auch der Nachweis der genauen Wirksamkeit bei der Zulassung nicht so eine Rolle wie in der EU. Wir sind darüber mit unseren chinesischen Kollegen im Dialog, sowohl auf der Forschungsebene als auch bei der Diskussion über Zulassungen durch die Behörden. Das erklärte Ziel der Europäer ist es, langfristig globale Standards für die Arzneimittelbewertung festzulegen. Dafür steht auch die Europäische Arzneimittelagentur EMA.

? Jaspers: Das Paul-Ehrlich-Institut gehört zu den Partnern des LOEWE-Zentrums. Beteiligen Sie sich auch an der Grundlagenforschung? Wo sind die Berührungspunkte mit den Wissenschaftlern der Goethe-Universität?

Cichutek: Diese Forschungs-koooperation passt gut in das Konzept des Paul-Ehrlich-Instituts: Wir kombinieren unsere regulatorische Arbeit im Arzneimittelbereich mit Forschung. Das tun wir aus zwei Gründen: Natürlich um zur Grundlagenforschung und zur Entwicklung neuer Therapie- und Präventionsstrategien beizutragen, aber auch, um Arzneimittel besser zu verstehen und damit sachgerecht regulieren zu können. So wissen wir aus eigener Anschauung genauer Bescheid über mögliche Risiken, aber auch Wirkungsweisen. Wir bleiben dabei immer im Bereich der Grundlagenforschung und tragen nicht zur Entwicklung konkreter, einzelner Arzneimittel bei – unsere Unabhängigkeit muss streng gewahrt werden. Im Rahmen des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie erforscht das Paul-Ehrlich-Institut beispielsweise an nichtklinischen Modellen die Wirkungsweise und Sicherheit onkolytischer Viren, die Tumorzellen abtöten können.

? Jaspers: Sie haben einen hervorragenden Überblick über die nationale und internationale Forschung auf dem Gebiet der Gen- und Stammzelltherapie – wo platzieren Sie das LOEWE-Zentrum in diesem Feld?

Cichutek: Was hier in den vergangenen Jahren in Verbindung von Goethe-Universität, Georg-Speyer-Haus, Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung,

Blutspendedienst und Paul-Ehrlich-Institut entstanden ist, kann sich als Kompetenzzentrum sehen lassen. Andere in Deutschland beneiden uns darum, wie sich die unterschiedlichen Forschungsansätze und die klinische Umsetzung

komplementieren. Das ist international sichtbar und sehr anerkannt. So hat das LOEWE-Zentrum beispielsweise im Bereich der monogenetischen Erbkrankheiten international deutlich erkennbare Beiträge geliefert. ◆

Das Paul-Ehrlich-Institut



Das Paul-Ehrlich-Institut ist als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel zuständig. Einen breiten Raum nehmen unterschiedliche, im deutschen und europäischen Arzneimittelrecht festgelegte Aufgaben ein. Dazu gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, die Zulassung und regulatorische Bewertung der biomedizinischen Arzneimittel.

Unverzichtbare Basis für die Erfüllung dieser Aufgaben ist die institutseigene experimentelle Forschung auf dem Gebiet der Biomedizin. Sie ist auch Voraussetzung dafür, dass Beratungsfunktionen im nationalen Umfeld für Bundesregierung und Länder sowie im internationalen Umfeld für Weltgesundheitsorganisation, Europäische Arzneimittelbehörde, Europäische Kommission, Europarat und andere verantwortlich und fachkundig durchgeführt werden können.

Seit seiner Gründung vor mehr als hundert Jahren konzentriert sich das Paul-Ehrlich-Institut auf biomedizinische Arzneimittel: Impfstoffe für Mensch und Tier, Antikörper enthaltende Arzneimittel, Allergene für Therapie und Diagnostik, Sera und Antikörper, Blut und Blutprodukte, Gewebezubereitungen sowie Arzneimittel für Gentherapie, somatische Zelltherapie, Tissue Engineering und xenogene Zelltherapie.

Die genehmigungs- und zulassungsbezogenen Aktivitäten, aber auch die Erfassung und Bewertung von unerwünschten Wirkungen haben zum Ziel, Arzneimittel mit positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis der Bevölkerung zugänglich zu machen. Einen wesentlichen Beitrag zur Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel liefert die vom Hersteller unabhängige staatliche experimentelle Chargenprüfung am Paul-Ehrlich-Institut. Das am Paul-Ehrlich-Institut angesiedelte, fachaufsichtlich unabhängige Prüflabor für In-vitro-Diagnostika, die zur Sicherheit von Gewebezubereitungen, Blut und Blutprodukten eingesetzt werden, arbeitet im Rahmen der In-vitro-Diagnostika-Gesetzgebung als Kontraktlabor für benannte Stellen.