

## **Antwort**

### **der Bundesregierung**

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Angela Marquardt, Dr. Ruth Fuchs  
und der Fraktion der PDS  
– Drucksache 14/2760 –**

### **Konsequenzen für die Bundesrepublik Deutschland aus dem Todesfall nach einer Gentherapie in den USA und Auswertung der bundesdeutschen Gentherapie-Studien**

Durch den Todesfall nach einem Gentherapie-Versuch in den USA und den danach bekannt gewordenen zahlreichen Verstößen gegen die Anforderungen an klinische Gentherapie-Versuche ist die somatische Gentherapie insgesamt in die Diskussion geraten.

Therapieerfolge mittels somatischer Gentherapie konnten auch nach weltweit ca. 4 000 Gentherapie-Versuchen nicht dokumentiert werden. Bis heute liegen wissenschaftlich tragfähige Beweise über Heilerfolge jedenfalls nicht vor.

Dem Abklingen der anfänglichen Euphorie über die Zukunftsaussichten der somatischen Gentherapie wird in der Bundesrepublik Deutschland zumeist mit dem Hinweis begegnet, dass die überwiegende Zahl der durchgeführten Gentherapie-Studien zunächst Fragen der Verträglichkeit (Phase I) dieser Therapieform gewidmet ist. Festgestellt wurde dabei, dass die Verträglichkeit dieser Therapieform sich wiederholt erwiesen hätte.

In den USA wird im Zusammenhang mit den Aufklärungen über den Todesfall jedoch immer deutlicher, dass zahlreiche Vorkommnisse während der Gentherapie-Studien - bis hin zu weiteren Todesfällen - von den beteiligten bzw. leitenden Wissenschaftlern nicht gemeldet oder veröffentlicht wurden. Anscheinend wurden teilweise auch die an den Studien beteiligten Patientinnen und Patienten vorher nicht ausreichend über die an ihnen durchgeführten Experimente aufgeklärt.

In der Bundesrepublik Deutschland wurde in der Folge des Todesfalls vorläufig eine Gentherapie-Studie abgebrochen, bei der Adenoviren als Vektoren zum Einsatz kommen.

---

*Die Antwort wurde namens der Bundesregierung mit Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit vom 20. März 2000 übermittelt.*

*Die Drucksache enthält zusätzlich – in kleinerer Schrifttype – den Fragetext.*

1. Wie viele Genterapie-Studien in Bezug auf welche Erkrankungen oder Behinderungen mit jeweils wie vielen Probanden wurden oder werden in der Bundesrepublik Deutschland an welchem Ort nach Kenntnis der Bundesregierung durchgeführt (bitte auflisten)?

Welche Vektoren wurden und werden bei diesen Studien eingesetzt?

Klinische Genterapie-Prüfungen werden in Deutschland unter anderem aufgrund der gemäß § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 Arzneimittelgesetz der zuständigen Bundesoberbehörde vorzulegenden Unterlagen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und beim Paul-Ehrlich-Institut registriert. Die daraus resultierende Liste der klinischen Genterapie-Prüfungen wird weiterhin aufgrund der gemäß den „Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen“ (Deutsches Ärzteblatt 92, Heft 11, B-583 – B-588) der „Kommission Somatische Genterapie“ des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer (Mitglied: Prof. Dr. Cichutek, Paul-Ehrlich-Institut) vorzulegenden Unterlagen ergänzt. In Anlage 1 wurde auf der Basis der genannten Liste eine Tabelle der klinischen Genterapie-Prüfungen in Deutschland zusammengestellt, die den gebotenen Datenschutz berücksichtigt. Über Beginn und Abschluss der Prüfungen und die tatsächliche Anzahl behandelter Patienten liegen der Bundesregierung keine Informationen vor.

Beim Institut für Biometrie der Universität Freiburg wird auf Initiative der „Deutschen Arbeitsgemeinschaft Genterapie“ ein Genterapie-Register geführt, das auf freiwilligen Einsendungen von Sponsoren oder klinischen Prüfärzten beruht. Dieses Register ist öffentlich, nach Auskunft des Instituts jedoch zurzeit unvollständig, und enthält daher vermutlich keine über die Daten der Liste in Anlage 1 hinausgehenden Informationen. Die bei den Studien eingesetzten Vektoren sind aus Anlage 1 zu entnehmen.

2. Welche Ergebnisse oder Zwischenergebnisse haben diese Genterapie-Studien nach Kenntnis der Bundesregierung erbracht?
  - a) Welche Komplikationen, negativen Auswirkungen und Todesfälle während der Genterapie-Studien sind der Bundesregierung bekannt?
  - b) Wie viele Patienten bzw. Probanden starben nach Kenntnis der Bundesregierung während der Genterapie-Studien und in den darauf folgenden Monaten ohne direkt erkennbaren Zusammenhang mit den genterapeutischen Versuchen?

Im Rahmen wissenschaftlicher Beratungsgespräche mit Prüfleitern wurden Zwischenergebnisse einzelner Genterapie-Studien dargelegt, die allerdings keine gesicherten Rückschlüsse auf die Sicherheit oder mögliche Wirksamkeit des jeweiligen Genterapeutikums zuließen. Über bei den klinischen Genterapie-Prüfungen in Deutschland erhaltene abschließende Erkenntnisse der o. g. Art liegen den zuständigen Bundesoberbehörden, dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, keine Informationen vor.

- a) Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen der bei klinischen Prüfungen am Menschen angewandten Arzneimittel sind gemäß § 29 Abs. 1 Arzneimittelgesetz der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden, während alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse nach § 40 Abs. 1 Satz 4 Arzneimittelgesetz den zuständigen Ethikkommissionen zu melden sind. Dem Paul-Ehrlich-Institut liegen nach bisheriger Auswertung keine schwerwiegenden Nebenwirkungsmeldungen vor.

Die zuständigen Bundesoberbehörden und Vertreter der zuständigen Überwachungsbehörden der Länder haben gemeinsam mit der Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer nach Bekanntwerden des Gentherapie-Todesfalles in den USA in Zusammenhang mit der Anwendung adenoviraler Vektoren umgehend zu einem Informationsaustausch eingeladen (siehe Antwort zu Frage 5). Dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sind danach von einzelnen Sponsoren noch Nebenwirkungsmeldungen nachgereicht worden. Die detaillierten Angaben werden zurzeit ausgewertet.

- b) Den zuständigen Bundesoberbehörden wurde bisher kein Todesfall eines Patienten bzw. Probanden während der klinischen Gentherapie-Prüfungen in Deutschland gemeldet, der auf die Anwendung eines bestimmten Gentherapeutikums zurückgeführt wurde. Über Patienten, die nach Abschluss der klinischen Gentherapie-Prüfung schicksalhaft an ihrer Grundkrankheit oder durch andere Umstände verstorben sind, liegen keine Informationen vor. Bisher wurden in Deutschland vor allem Tumorpatienten mit infauster Prognose in gentherapeutische Prüfungen aufgenommen. Die Einbeziehung eines konventionell gut zu therapierenden Patienten ist in Deutschland derzeit nicht zu erwarten.

3. Welchen Stellen und Behörden müssen welche Arten von Vorkommnissen in welchem Zeitraum während einer Gentherapie-Studie gemeldet werden?

Den zuständigen Bundesoberbehörden, bei denen die Vorlagen zur klinischen Prüfung je nach fachspezifischer Zuständigkeit ( § 77 Arzneimittelgesetz) mit dem Votum der regionalen Ethikkommission registriert worden sind, sind schwerwiegende Nebenwirkungen im Laufe der klinischen Prüfung unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, zu melden. Alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse sind außerdem der zuständigen Ethikkommission zu melden. Die direkte Aufsicht der klinischen Prüfung und das Recht zur Inspektion obliegen der Überwachungsbehörde des Landes, in deren Bereich der Leiter der klinischen Prüfung tätig ist.

Die zuständigen Landesbehörden nehmen die fachliche Beratung und Unterstützung (Amtshilfe) durch die Bundesoberbehörden in Anspruch. Von diesem Informationsaustausch wurde bei Einführung der somatischen Gentherapie in Deutschland im Rahmen der Bund-Länder-Arbeitsgruppe „Somatische Gentherapie“ intensiv Gebrauch gemacht (Abschlussbericht, Mai 1997).

4. Wem bzw. welchen Stellen liegen nach Kenntnis der Bundesregierung Abschluss- und Zwischenberichte der Gentherapie-Studien vor?

Abschluss- und Zwischenberichte der klinischen Gentherapie-Studien liegen den zuständigen Bundesoberbehörden und der Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer nicht vor (siehe auch Antwort zu Frage 2). Allerdings werden solche Berichte bei Studien, die von pharmazeutischen Unternehmen initiiert worden sind, dem Sponsor vom beauftragten klinischen Prüfer zur Verfügung gestellt. Studienergebnisse werden nach Abschluss der klinischen Prüfung in manchen Fällen in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht. Es ist allerdings üblich, bei solchen Veröffentlichungen beobachtete Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit oder auf die Sicherheit des gewählten Ansatzes zu betonen.

5. Werden die Ergebnisse und Verlaufsprotokolle der Studien nach Kenntnis der Bundesregierung zentral gesammelt und ausgewertet?

Wenn nicht, hält die Bundesregierung die Schaffung eines zentralen Melde- und auch nachträglichen Begutachtungsverfahrens für sinnvoll?

Verlaufsprotokolle und Zusammenfassungen der Ergebnisse klinischer Gentherapie-Prüfungen werden behördlicherseits nicht gesammelt oder ausgewertet, da dafür keine entsprechende gesetzliche Grundlage besteht.

Gemäß § 62 Arzneimittelgesetz hat die zuständige Bundesoberbehörde „zur Verhütung einer unmittelbaren oder mittelbaren Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftretenden Risiken zentral zu erfassen, auszuwerten und die nach dem Gesetz zu ergreifenden Maßnahmen zu koordinieren“. Entsprechend haben das Paul-Ehrlich-Institut, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und Vertreter der zuständigen Landesbehörden gemeinsam mit der Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer nach Bekanntwerden des Gentherapie-Todesfalles in den USA in Zusammenhang mit der Anwendung adenoviraler Vektoren umgehend zu einem Informationsaustausch eingeladen und die Öffentlichkeit unterrichtet (Anlage 2). Koordinierungsmaßnahmen der Bundesoberbehörden können durch Nebenwirkungsmeldungen, Berichte anderer Behörden und Organisationen oder Pressemitteilungen veranlasst werden. Bisher bestand kein Anlass, die rechtlichen Voraussetzungen für eine weitergehende Sammlung von Ergebnissen und Verlaufsprotokollen zu schaffen, weil das vorhandene System zur Verhütung einer Gefährdung von Mensch und Tier durch Arzneimittel ausreichend erscheint.

6. Inwieweit und in welcher Form ist eine Kontrolle der Studien während des Verlaufs und eine unabhängige Kontrolle der Ergebnisse der Studien gesichert?

Die Kontrolle und Inspektion des Verlaufes der klinischen Prüfung fallen in die Zuständigkeit der Länder und ihrer Überwachungsbehörden. Diese erhalten von der registrierenden Bundesoberbehörde nach Vorlage des Prüfplanes mit den präklinischen Daten und dem Votum der Ethikkommission eine schriftliche Anzeige des Vorhabens. Die zuständigen Landesbehörden sind zu unabhängigen Inspektionen berechtigt und können fachlich die „Amtshilfe“ der zuständigen Bundesoberbehörde in Anspruch nehmen.

7. Wird die erforderliche Aufklärung der Probanden vor den Gentherapie-Studien ausschließlich von Personen sichergestellt, die an den Studien selbst organisatorisch und wissenschaftlich beteiligt sind?

Unter den Bedingungen einer klinischen Therapie wird die Aufklärung der Patienten in der Regel von den verantwortlichen, behandelnden Ärzten vorgenommen. Die hierfür vorgegebenen Muster durch die Bundesärztekammer („Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen“, Deutsches Ärzteblatt 92, Heft 11, B-583 – B-588) sind im Sinne des Patientenschutzes („informed consent“) als gute und wirksame Schutzmaßnahmen – einschließlich von Versicherungsleistungen – für die Patienten zu beurteilen.

In Einzelfällen betroffener Tumorpatienten (Glioblastome, Melanome, Mamma-Carcinom) sind auch vertrauliche Anfragen Betroffener an die Bundesinstitute gerichtet worden. Dem Wunsch nach therapeutischer Aufklärung und Beratung auch über Behandlungsalternativen ist in diesen Fällen nach Konsultation mit klinischen Fachspezialisten bestmöglich entsprochen worden.

8. Verfügen die Ethikkommissionen, welche vor Beginn einer Genterapie-Studie zur Begutachtung herangezogen werden, nach Ansicht der Bundesregierung über eine ausreichende Kompetenz, um auch im Einzelfall die Bedingungen bestimmen zu können unter denen eine Studie beginnen kann, und die Auswirkungen der genterapeutischen Versuche bewerten zu können?

Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen gemäß § 40 Abs. 1 Arzneimittelgesetz nur begonnen werden, wenn diese zuvor von einer unabhängigen nach Landesrecht gebildeten Ethikkommission zustimmend bewertet wurde. Eine Ausnahme besteht nach § 40 Abs. 1 Satz 3 Arzneimittelgesetz: Soweit keine zustimmende Bewertung der Ethikkommission vorliegt, darf mit der klinischen Prüfung erst begonnen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde innerhalb von 60 Tagen nach Eingang der Unterlagen nach § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 Arzneimittelgesetz nicht widersprochen hat. Der zuletzt genannte Fall ist bei der Genterapie in Deutschland nach Kenntnis der zuständigen Bundesoberbehörden bisher nicht aufgetreten.

Für genterapeutische Arzneimittel wurde auf der Basis des ärztlichen Standesrechtes und nach Veröffentlichung der „Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen“ durch die Bundesärztekammer am 17. März 1995 (Deutsches Ärzteblatt 92, Heft 11, B-583 – B-588) eine zentrale „Kommission Somatische Genterapie“ geschaffen. Diese Kommission berät die zuständigen nach Landesrecht gebildeten Ethikkommissionen bei ihrer Bewertung der klinischen Genterapie-Vorhaben. Mitglieder der Kommission Somatische Genterapie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer sind neben Rechts- und Ethikwissenschaftlern ein Mitglied der „Zentralen Kommission für die biologische Sicherheit“ (ZKBS) sowie Ärzte und Biowissenschaftler, welche genterapeutischen Sachverstand einbringen. Damit ist durch die Zusammenarbeit der lokalen mit der zentralen Ethikkommission die notwendige Kompetenz gegeben, um im Einzelfall die Bedingungen bestimmen zu können, unter denen eine Genterapie-Studie beginnen kann, und um die Auswirkungen der genterapeutischen Versuche bewerten zu können. Die derzeitige Zusammensetzung der Kommission ist in Anlage 3 zusammengestellt.

Die Beteiligung der zentralen Kommission Somatische Genterapie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer ist gemäß den o. g. Richtlinien der Bundesärztekammer auf der Grundlage des ärztlichen Standesrechtes gesichert. In den Richtlinien stellt der Vorstand der Bundesärztekammer fest, dass nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Wissenschaft die Anwendung der somatischen Genterapie nur dann den Anforderungen der gewissenhaften Ausübung des Berufs des Arztes gemäß § 1 Abs. 3 der Musterberufsordnung genügt, wenn nach den o. g. Richtlinien verfahren wird. Einige Landesärztekammern haben zusätzlich einen entsprechenden Passus in das Kammerrecht aufgenommen. In der Praxis ist seit einigen Jahren eine hohe Beteiligung der Kommission Somatische Genterapie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer bei der Bewertung klinischer Genterapie-Vorhaben durch die zuständigen nach Landesrecht gebildeten Ethikkommissionen zu verzeichnen gewesen. Unter anderem auf Initiative des Paul-Ehrlich-

Instituts, welches ein Mitglied der Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer stellt, sollen die bestehenden Richtlinien der Bundesärztekammer derzeit aktualisiert werden, um sie an den Stand von Wissenschaft und Technik anzupassen. Dabei werden die Ergebnisse des im Paul-Ehrlich-Institut durchgeführten o. g. Arbeitstreffens, welches den Gentherapie-Todesfall in den USA als Anlass hatte, berücksichtigt werden.

9. Welche Ethikkommissionen sind vor einer Gentherapie-Studie zur Begutachtung heranzuziehen bzw. ist nach Auffassung der Bundesregierung derzeit klar geregelt, welche Ethikkommissionen zwingend eine Stellungnahme zu einer solchen Studie abgeben müssen?

Siehe Antwort zu Frage 8.

10. Verfügt die Bundesregierung über Informationen, ob die leitenden Wissenschaftler oder Ärzte der bundesdeutschen Gentherapie-Studien persönlich an einem Privatunternehmen, welches sich der Kommerzialisierung von Gentherapien widmen will, beteiligt sind oder mit einem solchen in vertraglicher und/oder finanzieller Art verbunden sind?

Informationen über eine persönliche Beteiligung leitender Wissenschaftler oder Ärzte der deutschen Gentherapie-Studien an Privatunternehmen, welche sich mit der Gentherapie beschäftigen, sind der Bundesregierung nicht bekannt geworden.

11. Welche Privatunternehmen sind an den bundesdeutschen Gentherapie-Studien in vertraglicher, finanzieller oder organisatorischer Hinsicht nach Kenntnis der Bundesregierung beteiligt?

Eine Liste der pharmazeutischen Unternehmen, die als Sponsoren an Gentherapie-Studien beteiligt sind, ist den zuständigen Bundesoberbehörden zugänglich. Diese Liste ist jedoch aufgrund der nach § 30 Verwaltungsverfahrensgesetz gebotenen Geheimhaltungspflicht vertraulich zu behandeln.

12. Welche Schlussfolgerungen zieht die Bundesregierung aus den Todesfällen und Umständen im Zusammenhang mit den Gentherapie-Studien in den USA für die weitere Bewertung von Gentherapie-Studien insbesondere mit viralen Vektoren?

Bei dem aufgrund der Koordinierungsfunktion der Bundesoberbehörden gemäß § 62 Arzneimittelgesetz im Paul-Ehrlich-Institut zusammen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, der Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer, Vertretern der unabhängigen, nach Landesrecht gebildeten Ethikkommissionen, der zuständigen Landesbehörden und dem Vorsitzenden der Zentralen Kommission für die biologische Sicherheit durchgeführten Arbeitstreffen am 28. Oktober 1999 berichteten die klinischen Prüfleiter und Sponsoren über Status und Verlauf der deutschen Gentherapie-Studien unter Verwendung adenovi-

raler Vektoren. Dabei wurde festgestellt, dass zu dem gegebenen Zeitpunkt eine klinische Gentherapie-Prüfung vom Prüfleiter bereits unterbrochen worden war und zwei weitere Studien weiterliefen. Unter Ausschluss der Sponsoren und Prüfleiter wurde von den Behörden- und Kommissionsvertretern gemeinsam beschlossen, die zwei Prüfleiter mit laufenden Studien um eine Stellungnahme zur medizinisch-ethischen Vertretbarkeit ihrer Studien, auch unter Bezugnahme auf klinische Vorkommnisse bei den behandelten Patienten und die ersten Ergebnisse der im Verlauf des Symposiums des RAC („Recombinant DNA Advisory Committees“) in den USA am 12. Dezember 1999 vorgestellten vorläufigen Ursachenanalyse, an die Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer zu bitten. Beide Stellungnahmen liegen vor. Weiterhin wurde während des Arbeitstreffens gemäß § 62 Arzneimittelgesetz und nach Bekanntwerden der Ergebnisse des RAC-Symposiums, an dem ein Vertreter des Paul-Ehrlich-Instituts teilnahm, über weitere Maßnahmen beraten. Die unterbrochene Studie kann lediglich nach Einreichen ergänzender Unterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde und der Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer weitergeführt werden, was bisher nicht beantragt wurde. Nach Auffassung der zuständigen Bundesoberbehörden würde der Sponsor gegebenenfalls neue pharmakologisch-toxikologische Unterlagen ergänzen müssen, welche Untersuchungen zur Sicherheit von Hochdosis-Applikationen adenoviraler Vektoren unter Berücksichtigung der bei dem in den USA nach der Gentherapie-Anwendung verstorbenen Patienten aufgetretenen Gerinnungsstörung (Verbrauchskoagulopathie) und akuten Immunreaktion („activation of the innate immune system“) beinhalten sollten. Der Prüfleiter wird die bei einem der an der klinischen Prüfung beteiligten Patienten wirksame Adenovirus-Behandlung wiederholen können, wenn auch unter Verminderung der Adenovirus-Dosis. In diesem speziellen Einzelfall stimmte die Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer dem Vorhaben zu, weil auch der Patient einen entsprechenden Wunsch geäußert hatte. Es wurde kein Anlass gesehen, die zwei derzeit laufenden Studien unter Verwendung adenoviraler Vektoren zu unterbrechen.

Das derzeitige Interesse an der Gentherapie hat gegensätzliche Gründe. Zum einen wird vornehmlich in den USA eine öffentliche Debatte über die Veröffentlichung von Nebenwirkungsmeldungen durch Recombinant DNA Advisory Committees geführt. In Zusammenhang mit den Untersuchungen der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA („Food and Drug Administration“) wurde auch bekannt, dass einige klinische Prüfleiter eine Reihe von Auflagen verletzen, die bei der Zulassung der klinischen Prüfung in den USA durch die FDA gemacht werden. Nach Kenntnis des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts wurden beispielsweise alle klinischen Gentherapie-Prüfungen unter Beteiligung von Prof. J. Wilson an der University of Pennsylvania, USA, und Studien von Prof. J. Isner, St. Elizabeth's Medical Center in Boston, USA, durch die FDA unterbrochen. Des Weiteren gibt es aber auch eine Reihe erster Hinweise auf die Wirksamkeit klinischer Gentherapien, z. B. bei Kindern mit einer schweren angeborenen Immunschwächekrankheit, bei Durchblutungsstörungen an den Extremitäten durch die Anwendung von Genen, welche die körpereigene Synthese von Gefäßbildung fördernden Wachstumsfaktoren bewirken, und bei lokaler Entfernung von malignen Tumoren im Kopf-/Halsbereich.

13. Hält die Bundesregierung die bislang in der Bundesrepublik Deutschland gezogenen Konsequenzen, d.h. den Abbruch von einer der zurzeit laufenden Gentherapie-Studien mit Adenoviren, für ausreichend?

Im Sinne der Antwort zu Frage 12 erscheinen auch den Experten die bezüglich der derzeit in Deutschland laufenden Gentherapie-Studien unter Verwendung adenoviraler Vektoren gezogenen Konsequenzen als ausreichend. Mögliche weitere Konsequenzen könnten sich nach Inkrafttreten der zurzeit im Rat der Europäischen Union behandelten EG-Richtlinie über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln ergeben. Dazu gehören zum Beispiel die Einführung einer europäischen Datenbank für klinische Arzneimittelprüfungen und Maßnahmen zur Stärkung der innereuropäischen Zusammenarbeit von Behörden und Ethikkommissionen in einzelnen Mitgliedstaaten.

14. Beruhen die bisherigen Stellungnahmen des Paul-Ehrlich-Institutes bzw. von dessen Mitarbeitern zu den Konsequenzen aus den in den USA bekannt gewordenen Vorfällen nach Ansicht der Bundesregierung auf ausreichender Prüfung der Vorfälle bzw. hält sie die Stellungnahmen für sachgerecht?

Die bisherigen Stellungnahmen des Paul-Ehrlich-Instituts beruhen, wie sich aus der Antwort zu Frage 12 ergibt, nicht nur auf der eigenen Beurteilung des Instituts, sondern auch auf Einschätzungen der Vertreter der zuständigen Landesbehörden und Ethikkommissionen, des Vorsitzenden der Zentralen Kommission für die biologische Sicherheit, der Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer und auf der Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und weiteren Experten. Ein Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts hat an der Diskussion zu möglichen Ursachen des Gentherapie-Todesfalles in den USA im Rahmen des RAC-Symposiums am 12. Dezember 1999 teilgenommen. Somit wurde der in Deutschland maßgebliche Sachverstand im Bereich der Gentherapie bei der Beurteilung der in den USA bekannt gewordenen Vorfälle herangezogen.

15. Wie bewertet die Bundesregierung die bisherigen Ergebnisse der bundesdeutschen Gentherapie-Studien hinsichtlich der zukünftig zu erwartenden Heilungschancen mit Hilfe von somatischen Gentherapien und auf welchen Krankheitsfeldern bestehen dabei nach ihrer Ansicht die besten Chancen auf Erfolge?

Um eine verantwortliche Beurteilung über mögliche Heilungschancen durch die Gentherapie abgeben zu können, sind derzeit noch nicht ausreichende klinische Daten vorhanden. Einige grundsätzlich ermutigende internationale Ergebnisse bei klinischen Gentherapie-Studien sind in der Antwort zu Frage 12 erwähnt.



16. Wie bewertet die Bundesregierung die Tatsache, dass ein überwiegender Teil der Gentherapie-Studien versucht, im Bereich der Krebs- und Herz-Kreislaufkrankungen Therapiechancen auszuloten, obwohl die genetischen Faktoren dieser Erkrankungen zumindest bislang kaum quantifiziert und ihre kausalen Einwirkungen im Einzelfall selten belegt werden können?

Bei der somatischen Gentherapie können Gene mit therapeutischer Wirkung zur Behandlung bestimmter Klassen von Krankheiten verwendet werden, deren Wirkung sich unabhängig von der Ätiopathogenese einer spezifischen Erkrankung günstig auf den Krankheitsverlauf auswirken kann. Somit ist eine somatische Gentherapie grundsätzlich auch bei Erkrankungen möglich, deren Ätiopathogenese nur unzureichend aufgeklärt ist.

An Hand der prozentualen Auswertung gentherapeutisch behandelter Krankheitsbilder wird deutlich, dass über drei Viertel aller bisher in Deutschland durchgeführten oder geplanten klinischen Prüfungen der Krebsbehandlung gewidmet sind. Offenbar führte der Leidensdruck der betroffenen Patienten und ihre häufig infauste Prognose zu einer Risiko-/Nutzen-Abwägung, die den Einsatz gentherapeutischer Verfahren zuerst ermöglicht hat. Allerdings besteht das therapeutische Prinzip zumeist in einer Verstärkung der zellulären Immunabwehr gegenüber Tumorzellen, die möglicherweise durch den Transfer immunstimulierender Gene [Interleukin (IL)-2, IL-7, Interferone] erreicht werden kann. Auch der Transfer intakter Tumorsuppressorgene wie p53 wird zur Abtötung der Tumorzellen durch Selbstmordprogramme (Apoptose) klinisch geprüft. Bewährt haben sich klinisch bisher strategisch kombinierte Therapie-Regime, die an verschiedenen zellulären Targets angreifen (beispielsweise bei akuter Leukämie; Mb. Hodgkin, Hoden-TUs). Dieses Kombinations-Prinzip wird auch von der Gentherapie zum Teil berücksichtigt.

Herz-Kreislauf-Krankheiten stellten bisher nur einen geringen Anteil der in klinischer Prüfung befindlichen Gentherapie-Protokolle dar, obwohl ihre Bedeutung als führende Todesursache in industrialisierten Ländern unumstritten ist. Die Lösungsansätze mit angiogenetischen Faktoren (VEGF und NO-Synthase) zur verbesserten Bildung von Kollateral-Gefäßen sowohl im Coronar- als auch im peripheren Gefäßbereich haben an Bedeutung zugenommen, so dass inzwischen erste klinische Prüfungen vorgeschlagen werden. Die zuständigen Bundesoberbehörden warnen jedoch in Übereinstimmung mit der Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer vorläufig vor der Anwendung an Patienten, bis die Ursache von ungeklärten Zwischenfällen in den USA ausreichend geklärt ist. (Anlage 4: Warnhinweis an die zuständigen Landesbehörden, 3. März 2000).

17. Welche gentherapeutischen Strategien, insbesondere im Bereich der Verbringung des „therapeutischen Gens“ in den menschlichen Körper, haben sich nach Auffassung der Bundesregierung bislang als wirksam und sinnvoll oder als sinnlos erwiesen?

Von den verfügbaren gentherapeutischen Strategien überwiegen in der klinischen Anwendung bisher klar die Retroviren und die Adenoviren. Sie wurden in über 60 % der klinischen Protokolle für den Gentransfer eingesetzt. DNA-Plasmide („naked DNA“) machen etwa einen Anteil von 25 % aus, während Adenoviren (mit ca. 10 %) und die zunehmend genutzten Adenoassoziierten Viren (mit vorerst 1 %) auf den weiteren Rängen folgen. Besonderer Erwähnung bedürfen die nichtviralen Gentransfer-Techniken, bei denen an erster

Stelle die Lipofektion zu nennen ist. Für die spezielle Anwendung reiner DNA-Präparationen steht auch eine „Gene-gun“ oder das Verfahren der Elektroporation zur Verfügung. In der Effizienz des Gentransfers haben sich bisher die viralen Verfahren als überlegen erwiesen.

Jeweils nach den Ziel-Zellen und -Gewebe kann der Gentransfer sowohl ex-vivo an entnommenen Zellen außerhalb des Körpers des Patienten als auch direkt in-vivo, wie beispielsweise bei der Mukoviszidose über ein Aerosol, vorgenommen werden.

18. Welche durchschnittliche „Aktivitätszeit“ haben nach Kenntnis der Bundesregierung die bislang eingebrachten „therapeutischen Gene“ gezeigt?

Die Aktivitätsdauer der therapeutischen Gene hängt von verschiedenen kritischen Faktoren ab. An erster Stelle steht die Lebensdauer der Ziel-Zellen im Körper des Patienten. Im Falle der Mukoviszidose-Patienten ist die Lebensdauer der oberflächlichen Bronchialepithelien begrenzt, so dass die Gentherapie im Abstand von Wochen bis Monaten wiederholt werden müsste.

Eine sehr günstige Entwicklung für die Aktivitätsdauer der Gentherapie zeigt sich bei der Anwendung von Stammzellen, die vor allem in Hinsicht auf hämatologische Krankheiten Erfolg versprechen. Bei Kindern mit schweren angeborenen Immundefekten (ADA; „adenosine deaminase deficiency“; SCID, „severe combined immunodeficiency“), die mit gentechnisch modifizierten Stammzellen behandelt worden sind, kann man zum Teil schon von einer jahrelangen Therapiewirkung ausgehen, da immer wieder neue Zellgenerationen mit dem korrekten Gen aus den Stammzellen entstehen.

19. In welcher Höhe wurden in den vergangenen fünf Jahren Bundesmittel in die Erprobung und Erforschung der somatischen Gentherapie investiert?
20. Welche bundesdeutschen Gentherapie-Studien oder Vorarbeiten zu diesen Studien wurden und werden aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung-Förderprogramms „Therapien mit molekularen Methoden“ finanziert oder mitfinanziert?

Die im Rahmen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung-Förderschwerpunktes „Therapien mit Molekulargenetischen Methoden“ geförderten Untersuchungen sind in der als Anlage 5 beigefügten Liste aufgeführt. Bislang wurden in diesem Schwerpunkt insgesamt 111 Vorhaben mit einem Volumen von 65 Mio. DM in die Förderung aufgenommen.

21. Werden an die „Forschungsverbände zur somatischen Gentherapie“ weitere zusätzliche Bundesmittel vergeben?

Wenn ja, in welcher Höhe an welche Institute, Firmen o. ä.?

Die im Rahmen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung-Förderschwerpunktes „Forschungsverbände zur Somatischen Gentherapie“ geförderten Untersuchungen sind in der als Anlage 6 beigefügten Liste aufgeführt.

Bislang wurden in diesem Schwerpunkt insgesamt 50 Vorhaben mit einem Volumen von knapp 26 Mio. DM in die Förderung aufgenommen.

22. Welche Ergebnisse sind aus diesen mit Bundesmitteln geförderten Forschungsarbeiten gewonnen worden bzw. rechtfertigen die erzielten Ergebnisse aus Sicht der Bundesregierung die Bereitstellung der Mittel?

Die Übertragung von Genen mit therapeutischer Wirkung in die Zellen eines erkrankten Organs stellt hohe Anforderungen an die Funktionalität des verwendeten Gens, die immunologische Verträglichkeit, die biologische Sicherheit und vor allem an die Wirksamkeit als therapeutisches Prinzip. Die existierenden molekulargenetischen Werkzeuge erfüllen diese hohen Anforderungen nur teilweise, so dass das grundsätzlich vorhandene Potenzial der somatischen Gentherapie für die Behandlung von nicht oder nur unzureichend therapierbaren Krankheiten bislang noch nicht erschlossen werden konnte. Der Bundesregierung war von Beginn der Förderung an bewusst, dass die anfängliche Euphorie hinsichtlich des baldigen therapeutischen Nutzens der somatischen Gentherapie nicht gerechtfertigt war.

Die bisher in die Förderung aufgenommenen Vorhaben befassen sich deshalb ganz überwiegend mit der Entwicklung der methodischen Voraussetzungen, wie z. B. von Verfahren der Aktivierung der körpereigenen Abwehr gegenüber Tumoren durch genetische Veränderung entarteter Zellen, zum Ersatz defekter Gene bei Erbkrankheiten oder neuartigen Methoden der Übertragung von Genen in menschliche Zellen. Die hierbei verwendeten Genkonstrukte decken einen weiten Bereich von Einsatzmöglichkeiten ab, der vorrangig Therapien für Tumoren und Erbkrankheiten, daneben aber auch entzündliche und übertragbare Erkrankungen sowie degenerative Prozesse betrifft. In einer Reihe von Vorhaben konnte die Entwicklung von Verfahren für den Gentransfer so weit vorangetrieben werden, dass mit ersten klinischen Untersuchungen begonnen werden konnte. Zurzeit liegen hieraus noch keine Ergebnisse vor, die eine Bewertung des therapeutischen Nutzens erlauben.

Eine Beurteilung der ersten Ergebnisse der Förderung durch international besetzte Expertenkreise hat gezeigt, dass diese konsequente Strategie dazu geführt hat, dass anfängliche wissenschaftliche und methodische Defizite abgebaut und der Anschluss an die internationale Spitzenforschung erreicht worden ist. Die Bundesregierung sieht darin einen Erfolg ihrer Förderstrategie, der die bislang aufgewendeten Mittel in vollem Umfang rechtfertigt. Der Bundesregierung ist allerdings bewusst, dass es, wie auch bei anderen grundsätzlich neuartigen Therapieverfahren, wie z. B. bei der Nutzung immunologischer Prinzipien in der Tumor- und Rheumatherapie, auch bei der somatischen Gentherapie umfangreicher weiterer Entwicklungsarbeiten bedarf, um therapeutisch wirkungsvolle, in der Anwendung sichere und für den Patienten gut verträgliche Therapien zu entwickeln. Aus diesem Grund setzt die Bundesregierung auf die konsequente weitere Unterstützung der methodischen Forschung.

## Anlage 1

## Klinische Gentherapie-Prüfungen

Abgeschlossene, laufende und konkret geplante klinische Gentherapiestudien in Deutschland (Stand 12/1999)

Krankheitsbild	AM-Typ	Anzahl klin. Prüfungen <sup>1)</sup>	Zielzelle des Transfers der therapeutischen cDNA	ex vivo	in vivo	Vektor/ nackte Plasmid DNA	cDNA (therapeutisches Gen)
Krebs	autologe, therapeutische Tumorstoffe	5	autologe Tumorzellen ex vivo	ja	./.	retroviral ex vivo	IL-2, GM-CSF, IL-12, Kombinationen, mucl, IL-2, IL-7, B7-1, GM-CSF, hsp70, neo, IFN-gamma, hTyr, Her2neu, CD80, MAGES, p53
Krebs	nicht-autologe, therapeutische Tumorstoffe	15	ex vivo: allogene oder xenogene Zellen; in vivo: Tumorzellen, Immunzellen	ja	ja	ex vivo: retroviral, Transfektion nackter DNA; in vivo: Plasmid-DNA-Transfektion; Plasmid/Partikel-Bombardierung, adenoviral, Vaccinia-Virus	IL-2, IL-7, B7-1, GM-CSF, hsp70, neo, IFN-gamma, hTyr, Her2neu, CD80, MAGES, p53
Krebs	Tumorstoffe	13	ex vivo: allogene Lymphozyten; in vivo: retrovirale Verpackungszellen mit Suizidgen, Transfer Apoptoseinduzierenden Gens; Organoid mit Arzneimittel-Konversionenzym exprimierenden Zellen	ja	ja	ex vivo: retroviral, Transfektion nackter DNA; in vivo: retrovirale Verpackungszellen in vivo, adenovirale Vektoren, Transfektion nackter DNA	HSV-tk, p53, CYP2B1 (Cytochrom P-450)
Krebs	Zellmarkierung/Stammzellprotektion	4	autologe hämatopoetische Stammzelle	ja	./.	retroviral ex vivo mod. autolog. Blutstammz.	NGFR, NGFR/mdr, neo
multifaktoriell bedingte oder monogenetisch bedingte Krankheiten	Therapeutikum für rheumatoide Arthritis, kardiovaskuläre Krankheiten, Erbkrankheit	7	Synovialzellen, Muskelzellen, autologe hämatopoetische Stammzellen	ja	ja	ex vivo: retroviral; in vivo: mod. Synovialzellen, Plasmid-DNA	IRAP, hVEGF, funktionelles Gen (Erbkrankheit)
HIV-Infektion, virusbedingte Krebserkrankung	Vektor-Impfstoffe	3	Immunzellen in Haut bzw. Muskel	./.	ja	Vaccinia Virus	nef, Virusgene

1) Identische Prüfungen an mehreren Orten möglich und einzeln gezählt. Auch verwandte Protokolle, die für einen Ort gemeldet wurden, wurden einzeln gezählt.

Anlage 2

## Pressemitteilung

Paul-Ehrlich-Institut   
Bundesamt für Sera und Impfstoffe

Herausgeber: Referat A/1 des Paul-Ehrlich-Instituts (Öffentlichkeitsarbeit) · Paul-Ehrlich-Straße 51–59 ·  
63225 Langen · **Telefon:** +49/6103 / 771030 **Telefax:** +49/6103 / 77 1262  
**E-mail:** Presse@pei.de **Homepage:** <http://www.pei.de>

Presserechtlich verantwortlich: Dr. Susanne Stöcker

29.10.1999

**2 Seiten**

### **Paul-Ehrlich-Institut und „Kommission Somatische Gentherapie“ beraten mit Experten Konsequenzen nach Gentherapie-Todesfall in den USA**

Nach dem Bekanntwerden eines Gentherapie-Todesfalls in den USA wurden am Donnerstag, dem 28.10.99, im Paul-Ehrlich-Institut in Langen die möglichen Konsequenzen für Deutschland diskutiert. Ein junger Patient mit der Erbkrankheit OTC-Defizienz, einer Stoffwechselerkrankung, die auch die Leber betrifft, war bei einer klinischen Prüfung kurze Zeit nach der Behandlung mit einer hohen Dosis von Adenovirus-Genfähren gestorben. Adenoviren, die beim Menschen z.B. Atemwegserkrankungen auslösen, werden für ihren Einsatz als Genfähren so abgeschwächt, dass sie vermehrungsunfähig werden und somit keine Infektionskrankheit auslösen können. Mit Hilfe der Genfähren werden bei der Gentherapie Gene in menschliche Körperzellen zur Behandlung von Krankheiten übertragen, um die natürlichen Stoffwechselvorgänge des Organismus anzuregen.

Um die Risiken der Behandlung mit Adenovirus-Genfähren vor dem Hintergrund des oben genannten Vorfalles neu einzuschätzen, trafen sich die mit diesen Genfähren arbeitenden Leiter klinischer Prüfungen in Deutschland, Behördenvertreter, medizinische Fachleute und Pharmaunternehmen. Eingeladen hatten die „Kommission Somatische Gentherapie“ der Bundesärztekammer, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und das Paul-Ehrlich-Institut.

Obwohl die Grunderkrankung des Patienten in den USA wahrscheinlich zum Behandlungsausgang beitrug und die genauen medizinischen Befunde derzeit noch nicht bekannt sind,



konnte ein schädigender Effekt der verwendeten Adenovirus-Genfähren nach direkter Gabe in die Leber von den US-amerikanischen Forschern als Ursache für den Todesfall vorerst nicht ausgeschlossen werden. „Nur bei einer der neun deutschen klinischen Prüfungen mit Adenovirus-Genfähren, die ein positives Votum der ‚Kommission Somatische Gentherapie‘ erhielten, werden Adenovirus-Genfähren direkt in die Leber verabreicht. Insgesamt sind jedoch die in Deutschland gemeldeten Studien mit der US-Studie nicht direkt zu vergleichen“, bemerkte Prof. Dr. Klaus Cichutek, Leiter der Abteilung Medizinische Biotechnologie am Paul-Ehrlich-Institut. Positiv wurde aufgenommen, dass der Leiter der klinischen Prüfung, bei der Adenovirus-Vektoren direkt in die Leber gegeben werden sollen, vor der Weiterführung der Studie eine Änderung seines Studiendesigns vorschlagen wird. Gemeinsam zog man daher den Schluss, derzeit laufende klinische Prüfungen, bei denen Adenovirus-Genfähren verabreicht werden, nicht zu unterbrechen. Die Leiter der drei derzeit laufenden klinischen Prüfungen werden jedoch aufgefordert, einen Bericht zur Einschätzung der medizinisch-ethischen Vertretbarkeit ihrer Studien an die zuständigen Ethikkommissionen der Länder und die „Kommission Somatische Gentherapie“ abzugeben.

Der bedauerliche Todesfall gab den Fachleuten keinen Anlass, die Gentherapie generell als gefährlich einzuschätzen. „Der Schutz der Patienten ist auch nach der neuerlichen Bewertung der laufenden Prüfungen weiterhin gewährleistet“, äußerte sich Prof. Dr. Claus Bartram, der stellvertretende Vorsitzende der „Kommission Somatische Gentherapie“ der Bundesärztekammer und Direktor des Instituts für Humangenetik der Universität Heidelberg. „Daher sollte die Entwicklung der Gentherapie weitergehen, um neue Behandlungsansätze für unsere schwerkranken Patienten in der Klinik zu finden.“

---

Haben Sie noch Rückfragen? Wenden Sie sich bitte an Dr. Susanne Stöcker

☎: +49/6103 / 77 1030 oder Fax: +49/6103 / 77 1262



**Anlage 3****Mitglieder der Kommission Somatische Gentherapie der Bundesärztekammer**

<b>Name</b>	<b>Adresse</b>
<b>Herr Prof. Dr. phil. Dieter Birnbacher</b>	Lehrstuhl Philosophie Philosophisches Institut Heinrich-Heine-Universität Universitätsstr. 1  40225 Düsseldorf
<b>Herr Prof. Dr. Thomas Blankenstein</b>	MDC Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Robert-Rössle-Str. 10  13122 Berlin
<b>Herr Prof. Dr. Klaus Cichutek</b>	Abt. Med. Biotechnologie Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich-Str. 51-59  63225 Langen
<b>Herr Prof. Dr. Bernd Dörken</b>	Robert-Rössle-Klinik am Max Delbrück-Centrum Leiter der Abt. für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie Lindenberger Weg 80  13125 Berlin
<b>Herr Prof. Dr. med. Bernd Gänsbacher</b>	Direktor des Instituts für Experimentelle Chirurgie Ismaninger Str. 22  81675 München
<b>Herr Prof. Dr. med. Ulrich Göbel</b>	Direktor der Klinik für Pädiatr. Hämatologie und Onkologie Moorenstr. 5  40225 Düsseldorf
<b>Herr Prof. Dr. Dr. Walther Günzburg</b>	Institut für Virologie Veterinärmedizinische Universität Wien Joseph-Baumann-Gasse 1  A- 1210 Wien
<b>Herr Prof. Dr. Dr. Gerd Hobom</b>	Vorsitzender der Zentralen Kommission für Biologische Sicherheit Institut für Mikrobiologie und Molekularbiologie Frankfurter Str. 107  35392 Giessen
<b>Herr Prof. Dr. med. Ulrich Kosinowski</b>	Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München Pettenkoferstr. 9a  80336 München
<b>Herr PD Dr. P. Lange</b>	Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie  53170 Bonn
<b>Herr Prof. Dr. med. Ch. Peschel</b>	Direktor der III. Med. Klinik u. Poliklinik Klinikum r. d. Isar der Technischen Universität Ismaninger Str. 22  81675 München
<b>Herr Prof. Dr. med. Peter Propping</b>	Direktor des Instituts für Humangenetik der Universität Bonn Humangenetik der Universität Bonn Wilhelmstraße 31  53111 Bonn
<b>Herr Prof. Dr. jur. Dr. h. c. mult. H.–L. Schreiber</b>	Direktor des Juristischen Seminars Postfach 37 44  37027 Göttingen
<b>Herr Prof. Dr. med. Karl Weite</b>	Med. Hochschule Hannover Konstanty-Gutschow-Str. 8  30625 Hannover
<b>Herr Prof. Dr. med. Hans-B. Wuermeling</b>	em. Direktor des Instituts für Rechtsmedizin der Universität Erlangen Fichtestraße 5  91054 Erlangen

**Anlage 4**

Minister für Arbeit, Gesundheit & Soziales  
des Landes **Nordrhein-Westfalen**

**Postfach 11 34**  
40 190 Düsseldorf

Bayrisches Staatsministerium für Arbeit  
und Sozialordnung, Familien, Frauen und  
Gesundheit  
**Winzerstr. 9**  
80 792 München

45 48 - 33 56

03. 03. 2000

**Betr.: Hinweis auf Unterbrechung klinischer Gentherapie-Prüfungen durch die  
FDA in den USA, die den Einsatz von Plasmid-DNA mit VEGF betreffen**

Das BfArM unterrichtet Sie als Landesbehörde, die für die Überwachung der klinischen Prüfung nach § 40 Abs. 1, Satz 1, No. 6 AMG zuständig ist. Ihnen wurden klinische Prüfungen zur somatischen Gentherapie angezeigt, bei denen Plasmid-DNA in Verbindung mit dem VEGF ('vascular endothelial growth factor') zum Einsatz kommt. Als klinische Indikationen sind entweder periphere arterio-venöse Durchblutungsstörungen (pAVK) mit Ischämien und ischämische Ulcera oder stabile Angina pectoris bzw. myocardiale Ischämien angegeben. Nach Informationen der Kommission Somatische Gentherapie der BÄK und Rücksprache mit dem Paul-Ehrlich-Institut möchten wir Sie umgehend über kritische Vorkommnisse in Verbindung mit diesen Gentherapeutika in den USA in Kenntnis setzen. 24 Stunden nach intramuskulärer Injektion des DNA-Plasmids war bei einem Patienten der Tod eingetreten. (Der causale Zusammenhang ist nicht geklärt.) Es handelt sich um die Studien von Dr. Jeffrey Issner (Tufts University; Sponsor: Vascular Genetics/Durham), die wegen verzögerter Meldungen von 'serious adverse events' durch die FDA zwischenzeitlich gestoppt worden sind.

Die KSG-BÄK wird prüfen, ob sie den hiermit identischen Studien in Deutschland (klinische Leiter: PDDr. NIKOL, München; Prof.Dr. TSCHÖPE, Düsseldorf) das erteilte positive Ethik-Votum wieder entziehen muß.

Wir bitten Sie, uns als für die Vorlage der klinischen Prüfung zuständige Bundesoberbehörde über den augenblicklichen Stand der klinischen Studien zu informieren.

Mit freundlichem Gruß

Ullrich Kleeberg , Dir. & Prof.

BfArM \* MOLEKULARE MEDIZIN  
phone: (30) 4548-3356 / fax: -3332  
e-mail : U. Kleeberg @ bfarm. de

Anlage: Kopie des 'WASH. POST'-Beitrages vom 2.03.'00



Anlage 5

Therapie mit Molekulargenetischen Methoden

ZE-Name	Projektleiter	Beginn	Ende	Gesamtförderbetrag
Philipps-Universität Marburg	Becker	01.03.00	28.02.03	430.834,00 DM
Bayerische Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg	Groner	01.07.95	30.06.98	1.221.890,18 DM
Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. (MPG)	Risau	01.09.95	31.08.98	273.333,00 DM
Stiftung Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)	Müller	01.07.95	31.10.98	2.093.900,00 DM
Stiftung Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)	Rapp	01.07.95	31.10.98	619.500,00 DM
Bayerische Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg	Strauss/Sandig	01.12.95	31.12.98	392.363,00 DM
Universität Hamburg	Blankenstein/Dörken	01.10.95	31.12.99	578.433,00 DM
Stiftung Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Schumann	01.07.95	30.09.98	630.614,00 DM
Ludwig-Maximilians-Universität München	Rethwilm	01.09.95	31.08.98	596.350,00 DM
Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. (MPG)	Greeve	01.09.95	28.02.99	405.199,00 DM
Roche Diagnostics GmbH	Schwab	01.07.95	30.06.98	426.290,00 DM
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V. (FhG)	Meitinger/Gasser	01.10.95	30.09.98	645.034,00 DM
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Heilbronn	01.07.95	30.06.98	331.816,37 DM
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Rüger	01.10.95	31.12.97	692.640,00 DM
Stiftung Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Borlak	01.11.95	31.10.98	333.100,00 DM
Ludwig-Maximilians-Universität München	Opelz/Ternaß	01.07.95	31.08.98	362.600,00 DM
Eberhard-Karls-Universität Tübingen	Schaller/Fehle/Nassal	01.08.95	31.07.98	989.950,00 DM
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel	Szackiel	01.07.95	30.09.98	1.041.725,00 DM
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel	Riehmühle/Schendell/Pantel	01.07.95	30.06.99	794.300,00 DM
Medizinische Hochschule Hannover	Bayer	01.09.95	31.12.98	713.011,00 DM
Ruhr-Universität Bochum	Gieselmann	01.08.95	30.09.98	574.992,34 DM
Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. (MPG)	Kalthoff/Henne-Bruns	01.08.95	31.05.99	664.860,00 DM
Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. (MPG)	Lenzen	01.01.96	28.02.99	635.700,00 DM
Eberhard-Karls-Universität Tübingen	Rieß	01.01.96	31.12.98	648.750,00 DM
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau	Eckstein	01.03.96	30.04.99	398.816,00 DM
SAN Tumorforschungsgesellschaft mbH	Hofschneider	01.07.96	30.06.00	996.717,00 DM
Ruhr-Universität Bochum	Kandolf	01.10.96	31.12.99	416.100,00 DM
Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie (HPI)	von Kalle	01.02.96	31.01.99	360.842,00 DM
Universität Hamburg	Marme	01.01.96	31.12.98	627.603,00 DM
Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. (MPG)	Schmiegel/Topf	01.01.96	30.04.99	635.700,00 DM
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau	Ostertag	01.10.95	30.09.98	733.325,17 DM
Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. (MPG)	Zander/Stockschläder	01.10.95	28.02.99	780.683,00 DM
Georg-August-Universität Göttingen	Neubert/Lauer	01.07.95	31.07.98	658.000,00 DM
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)	Plate	01.09.95	31.08.98	414.114,31 DM
Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft Braunschweig-Völknerode (FAL)	Risau	01.09.95	222.117,00 DM	
GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH	Peters	01.08.95	30.09.96	127.851,14 DM
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Hauser	01.11.95	31.10.98	244.569,00 DM
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Niemann	01.11.95	31.01.99	187.275,00 DM
Stiftung Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Kölich	01.01.96	31.12.98	633.050,00 DM
Humboldt-Universität zu Berlin	Becker	01.04.96	31.01.00	1.446.323,00 DM
Stiftung Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)	Meuer	01.04.96	30.06.02	1.049.325,00 DM
Stiftung Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Little	01.05.96	31.07.99	699.105,00 DM

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	Schmidt-Wolf	01.04.96	31.12.97	349.725,00 DM
Ludwig-Maximilians-Universität München	Blankenstein	01.06.96	31.08.99	380.826,00 DM
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Pawlita	01.04.96	30.06.99	445.049,00 DM
Stiftung Max-Deibück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)	Martin/v. Melchner	01.06.96	31.05.99	363.774,78 DM
Medizinische Hochschule Hannover	Nikol	01.05.96	30.04.99	757.201,00 DM
Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe	Franz	01.05.96	30.04.99	0,00 DM
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Böttger	01.05.96	30.09.99	636.285,00 DM
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	Schmidt	01.08.96	31.07.99	236.850,00 DM
Bayerische Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg	Cichutek	01.07.96	31.12.99	277.025,00 DM
Ludwig-Maximilians-Universität München	Kalden	01.08.96	31.07.99	554.199,00 DM
Humboldt-Universität zu Berlin	Bargon	01.08.96	31.07.99	693.484,00 DM
Universität Hamburg	Kersting/Walter	01.08.96	31.12.99	810.049,00 DM
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	Plank	01.08.96	30.06.00	693.484,00 DM
Chemotherapeutisches Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus	Schlag	01.08.96	31.07.99	196.811,42 DM
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	Beisiegel	01.08.96	31.12.99	217.929,00 DM
Medizinische Universität zu Lübeck	Oltmann	01.07.96	31.12.99	277.025,00 DM
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau	Grez	01.07.96	31.12.99	275.675,00 DM
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	Bauriedel	01.10.96	29.02.00	232.500,00 DM
Freie Universität Berlin	Franz	01.08.96	31.01.00	438.300,00 DM
Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. (MPG)	Peters	01.01.97	29.02.00	562.434,00 DM
Eberhard-Karls-Universität Tübingen	Schmidt-Wolf	01.01.98	31.03.99	246.375,00 DM
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Heilbronn	01.07.98	30.04.00	297.580,00 DM
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau	Neubert	01.07.98	30.06.01	630.034,00 DM
Stiftung Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Lauer	01.07.98	30.06.01	280.960,00 DM
Humboldt-Universität zu Berlin	Schaller	01.08.98	31.07.01	993.040,00 DM
Chemotherapeutisches Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus	Nassal	01.08.98	31.07.01	601.780,00 DM
Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. (MPG)	Sczakiel	01.10.98	30.09.01	951.100,00 DM
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau	Schumann	01.02.99	31.01.02	702.975,00 DM
Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie (HPi) an der Univers	Groner	01.10.98	30.09.01	1.356.889,00 DM
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel	Breier	01.01.99	31.12.01	534.766,00 DM
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)	Plate	01.09.98	30.06.99	64.204,64 DM
Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft Braunschweig-Völknerode (FAL)	Ostertag	01.10.98	30.09.01	628.975,00 DM
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V. (FhG)	Gieselmann	01.10.98	31.08.99	129.105,39 DM
Medizinische Hochschule Hannover	Hauser	01.11.98	31.10.01	611.533,00 DM
Bayerische Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg	Niemann	01.02.99	31.01.02	638.000,00 DM
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Halter	01.11.98	31.10.01	758.013,00 DM
Eberhard-Karls-Universität Tübingen	Lenzen	01.03.99	28.02.02	717.484,00 DM
Eberhard-Karls-Universität Tübingen	Rehwillm	01.09.98	31.08.01	515.272,00 DM
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel	Ternels	01.10.98	30.09.01	603.052,00 DM
Humboldt-Universität zu Berlin	Küpper	01.11.98	31.10.01	260.862,00 DM
Humboldt-Universität zu Berlin	Bayer	01.01.99	31.12.01	482.488,00 DM
Humboldt-Universität zu Berlin	Kathoff	01.01.99	31.12.01	347.496,00 DM
Universität Hamburg	Cichon	01.04.99	31.03.02	693.251,00 DM
Universität Hamburg	Schmidt	01.08.99	31.07.02	272.598,00 DM
Humboldt-Universität zu Berlin	Schlag	01.08.99	31.07.02	247.598,00 DM
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau	Beisiegel	01.01.00	31.12.02	91.500,00 DM

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	Greeve	01.03.99	28.02.02	432.004,00 DM
Stiftung Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Brand	01.09.99	31.12.01	706.276,00 DM
Stiftung Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	von Kalle	01.04.99	31.03.02	547.368,00 DM
Stiftung Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)	Melchner	01.06.99	31.08.02	412.423,00 DM
Stiftung Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)	Little	01.08.99	31.07.02	466.180,00 DM
Stiftung Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)	Pawlita	01.07.99	30.06.02	270.860,00 DM
Eberhard-Karls-Universität Tübingen	Blankenstein	01.01.00	31.12.02	754.976,00 DM
Chemotherapeutisches Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus	Blankenstein	01.09.99	31.08.02	428.525,00 DM
Medizinische Universität zu Lübeck	Böttger	01.10.99	30.09.02	722.644,00 DM
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Kuhn	01.03.00	28.02.03	461.132,00 DM
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	Grez	01.01.00	31.12.02	497.202,00 DM
Johannes Gutenberg-Universität Mainz	Franz	01.02.00	31.01.02	453.747,00 DM
	Plate	01.12.99	30.06.02	475.108,00 DM
	Gieselmann	01.01.00	31.12.02	528.000,00 DM
	Seliger	01.12.99	31.05.01	486.661,00 DM
Forschergruppe Diabetes e.V.	Schwuléra	01.10.97	31.12.00	5.452.802,60 DM
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	Betz	01.03.00	28.02.03	402.079,00 DM
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau	Nave	01.03.00	28.02.03	214.500,00 DM
Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe	Weiber	01.03.00	28.02.03	272.146,00 DM
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	Bauriedel	01.03.00	28.02.03	527.602,00 DM
	Peters	01.03.00	28.02.03	676.888,00 DM
	Cichutek	01.03.00	28.02.03	804.270,00 DM
	Ottmann	01.03.00	28.02.03	228.012,00 DM
				<b>65.005.663,34 DM</b>

## Anlage 6

## Forschungsverbände zur Somatischen Gentherapie

Zuwendungsempfänger	Projektleiter	Beginn	Ende	Gesamtförderbetrag
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Schuler/Fleckenstein	01.10.96	30.09.99	1.161.100,00 DM
Bayerische Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg	Kämpgen	01.10.96	30.09.99	292.500,00 DM
Johannes Gutenberg-Universität Mainz	Enk,	01.10.96	30.09.99	292.500,00 DM
Ruhr-Universität Bochum	Kiedrowski	01.11.96	31.10.99	782.100,00 DM
KTB-Tumorforschungsgesellschaft mbH	Massing	01.11.96	31.03.00	662.400,00 DM
Roche Diagnostics GmbH	Fernholz	01.11.96	31.10.99	68.800,00 DM
Eberhard-Karls-Universität Tübingen	Jung	01.11.96	31.10.99	386.100,00 DM
GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH	Ziegler	01.11.96	31.03.00	659.010,00 DM
GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH	Polack	01.11.96	31.12.00	435.710,00 DM
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)	Hauser/Wirth	01.12.96	31.12.99	512.596,00 DM
Universität Ulm	Reimann/Schlicht	01.12.96	31.03.00	609.400,00 DM
Universität-Gesamthochschule-Essen	Röggendorf	01.12.96	31.03.00	386.100,00 DM
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	Casemann	01.12.96	30.11.99	391.300,00 DM
Ludwig-Maximilians-Universität München	Messlerle	01.12.96	31.03.00	396.100,00 DM
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)	Hauser	01.12.96	30.11.99	616.327,00 DM
Medizinische Hochschule Hannover	Schubert	01.12.96	30.11.99	262.500,00 DM
Ludwig-Maximilians-Universität München	Plank	01.11.96	31.12.00	727.100,00 DM
Boehringer Ingelheim Pharma KG	Jung	01.07.97	30.06.00	244.500,00 DM
Technische Universität München	Schmitt/Gänsbacher	01.01.97	30.09.00	1.238.200,00 DM
Stiftung Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)	Ganten	01.09.97	31.08.00	704.512,00 DM
Universität zu Köln	Voges	01.09.97	31.08.00	329.700,00 DM
Heinrich Heine-Universität Düsseldorf	Weber	01.09.97	31.08.00	344.200,00 DM
Stiftung Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)	Blankenstein	01.07.97	30.06.00	550.000,00 DM
Ludwig-Maximilians-Universität München	Schendel	01.02.97	31.12.00	624.100,00 DM
Technische Universität München	Gänsbacher	01.05.97	30.04.00	1.163.400,00 DM
Roche Diagnostics GmbH	Koch	01.03.97	29.02.00	1.026.831,00 DM
Humboldt-Universität zu Berlin	Schmieders	01.08.97	31.07.00	252.100,00 DM
HepaVec Aktiengesellschaft für Gentherapie	Hofmann	01.10.97	30.09.00	369.324,00 DM
Stiftung Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)	Pecher	01.04.97	31.03.00	1.344.000,00 DM
Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. (MPG)	Meyer	01.06.97	31.05.00	399.700,00 DM
Justus-Liebig-Universität Gießen	Chakraborty	01.09.97	31.08.00	384.700,00 DM
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)	Wehland	01.09.97	31.08.00	522.325,00 DM
Eberhard-Karls-Universität Tübingen	Kandolf	01.04.97	31.03.00	439.000,00 DM
Chemotherapeutisches Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus	Greß	01.04.97	31.03.00	399.700,00 DM
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)	Hauser	01.12.99	30.11.01	365.433,00 DM

Medizinische Hochschule Hannover	Schubert	01.12.99	30.11.01	231.418,00 DM
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau	Geißler	01.04.00	31.03.02	424.001,00 DM
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Schuler	01.10.99	30.09.01	911.438,00 DM
KTB-Tumorforschungsgesellschaft mbH	Massing	01.04.00	31.03.02	544.591,00 DM
Eberhard-Karls-Universität Tübingen	Küpper	01.04.00	31.03.02	299.208,00 DM
Chemotherapeutisches Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus	Grez	01.04.00	31.03.02	1.145.388,00 DM
Universität Ulm	Reimann	01.04.00	31.03.02	422.806,00 DM
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)	Hauser	01.04.00	31.03.02	366.862,00 DM
Universität-Gesamthochschule-Essen	Lu	01.04.00	30.03.02	353.765,00 DM
Artemis Pharmaceuticals GmbH	Hoborn	01.01.00	31.12.01	212.193,00 DM
Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie (HP) an dSchnieders	Schnieders	01.03.00	31.03.01	90.435,00 DM
Technische Universität München	Gänsbacher	01.10.00	30.09.01	243.126,00 DM
Technische Universität München	Schmitt	01.04.00	31.03.02	297.859,00 DM
Ludwig-Maximilians-Universität München	Messele	01.04.00	31.03.02	626.615,00 DM
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau	Burger	01.03.00	28.02.02	168.470,00 DM
				<b>25.681.543,00 DM</b>





