



28.07.2026

Transkript

„Gentherapien: Ansätze, Nutzen und Risikoprofile“

Expertinnen und Experten auf dem Podium

- ▶ **Prof. Dr. Boris Fehse**
Klinikdirektor (Forschung), Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation, Zentrum für Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
- ▶ **Prof. Dr. Julian Grünewald**
Assistant Professor für Gene Editing, Technische Universität München (TUM)
- ▶ **Prof. Dr. Regine Heilbronn**
Gastprofessorin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin und CEO von EpiBlok Therapeutics, Bayer Co.Lab Berlin
- ▶ **Annegret Burkert**
Redakteurin für Medizin und Lebenswissenschaften, Science Media Center Germany und Moderatorin dieser Veranstaltung

Mitschnitt

- ▶ Einen Audio- und Videomitschnitt finden Sie unter:
<https://sciencemediacenter.de/press-briefings/6a665e346cc1156a9d3db378>



Transkript

Moderatorin [00:00:00]

Ich begrüße Sie herzlich zum Press Briefing des Science Media Center. Heute ist das Thema Gentherapien, beziehungsweise wollen wir dann auch noch mal einen besonderen Fokus auf die Carrier, die Genfären legen, die die Gentherapien in die Zellen bringen. Mein Name ist Annegret Burkert, ich bin Redakteurin für Medizin und Lebenswissenschaften hier beim Science Media Center. Falls Sie es vielleicht nicht gesehen haben, heute Morgen gab es ja einen Reminder. In diesem Reminder haben wir noch ein Factsheet zu diesem Thema verlinkt und rumgeschickt. Das wird ja auch gerade noch mal in den Chat gepostet. Da können Sie auch noch mal eine kurze Übersicht über die Gentherapien und die Genfären erhalten. Wir wollen heute über die Gentherapien sprechen. Anlass für dieses Press Briefings ist auch die Recherche von Science und dem Blog Retraction Watch, die Ende vergangener Woche veröffentlicht wurde, in dem es um einen Fall eines sechsjährigen Mädchens geht, das in China mit einer experimentellen Gentherapie behandelt wurde und leider verstorben ist. Der Fall wirft einige Fragen auf, was die Durchführung, die Sicherheitsvorkehrungen, aber auch die Transparenz gegenüber den Beteiligten angeht. Und er wirft auch die Frage auf, ob er das Potenzial gehabt hätte, die nächste große Sensation im Bereich der Gentherapien zu sein. Aber was ist da jetzt letztendlich schief gelaufen? Darüber wollen wir sprechen, und vor allem auch Ihre Fragen beantworten, die Sie im Laufe des Briefings bitte stellen können im Frage- und Antwort-Tool. Das finden Sie unten im Zoom-Tool. Dort können Sie die eintragen und wenn Ihnen eine Frage eines Kollegen oder einer Kollegin besonders gut gefällt, dann können Sie doch auf die Daumen-hoch-Funktion geben. Dann sehen wir auch, dass es da besonders großes Interesse gibt und werden diese Frage etwas vorziehen. Ich freue mich sehr, die anwesenden Expert:innen heute zu begrüßen, die uns hier bestimmt ganz viel zu dem Thema Gentherapie erzählen können. Zum einen begrüße ich Professor Dr. Boris Fehse. Er ist am UKE in Hamburg tätig und er führt die Forschungsabteilung für Zell- und Gentherapie am Zentrum für Onkologie. Auch anwesend ist Professor Dr. Julian Grünewald. Er arbeitet an der Technischen Universität in München. Da steht die Forschung eigentlich schon in seiner Affiliation. Er ist Professor für Gene Editing. Er entwickelt Gene Editing Tools für Gentherapien. Als Dritte im Bunde begrüße ich Professor Dr. Regine Heilbronn. Sie ist Gastprofessorin an der Charité. Das wollte ich Sie noch fragen, Frau Heilbronn. Sind Sie Professorin oder Gastwissenschaftlerin an der Charité?

Regine Heilbronn [00:02:50]

Professorin. Ich war lange Zeit Leiterin der Virologie an der Charité, aber ich bin jetzt nicht mehr dort.

Moderatorin [00:02:56]

Denn sie ist CEO von Epiblock, einer Ausgründung, die im Bayer Co.Lab in Berlin ansässig ist und auch an der Entwicklung an Gentherapien beschäftigt ist. Aber sie hat auch an einer Reihe von Veröffentlichungen gearbeitet, die sich auch mit den AAV-Vektoren beschäftigt haben. Herzlich willkommen und schön, dass Sie da sind. Ich möchte direkt mal loslegen mit Ihnen, Herr Fehse. Wenn man in Deutschland also ganz allgemein zu Gentherapien sucht, dann findet man wirklich etliche Expertinnen und Experten in dem Feld. An allen großen Universitätsklinika gibt es Zentren für Gen- und Zelltherapie, die auch an diversen Gentherapieansätzen forschen. Auch findet man Forschende, die sowohl an der Verbesserung der Geneditierungswerkzeuge als auch an verbesserten Möglichkeiten für den Transport forschen. Wie weit verbreitet ist es denn mittlerweile in allen Fachbereichen der Medizin, Krankheiten mit Gentherapien heilen zu wollen?



Boris Fehse [00:04:00]

Ja, das hat sich eigentlich in den letzten Jahrzehnten gar nicht so sehr geändert. Seit Beginn ist es so, dass der Schwerpunkt der Zell- und Gentherapie die Onkologie ist, also Krebserkrankungen. Und der zweite Schwerpunkt sind diese monogenen Erbkrankheiten, also Erbkrankheiten, bei denen ein Gen als Ursache identifiziert worden ist und bei dem man weiß, wo die Mutationen liegen, kann man die korrigieren. Und in den letzten Jahren ist dann durch die zunehmende Verbesserung der Technologien und die besseren Methoden, die man jetzt hat, hat sich das ein bisschen ausgeweitet. Wir sind in dem Bereich, wo ich jetzt arbeite, ist es ja eher so Immunogen-Therapie. Das heißt, wir verbessern die Immunzellen, damit sie die Krebszellen erkennen und die Krebszellen vernichten durch so künstliche Rezeptoren wie die berühmten CARs. Und das hat sich dann zum Beispiel gerade durch Arbeiten auch aus Deutschland oder vor allem aus Deutschland ausgeweitet, auch auf Autoimmunkrankheiten, schwere Krankheiten. Aber letztendlich ist immer noch Konsens im Feld, dass es Krankheiten sein sollten, die sehr schwer sind. Also entweder schwerste Behinderungen machen oder eben eine hohe, ein hohes Risiko haben, dass der Patient in einer relativ kurzen Zeit verstirbt oder eben keine große Lebenserwartung hat. Und deshalb Krebs natürlich als Indikation, wo es dann keine anderen Optionen mehr gibt oder eben schwere Erbkrankheiten, bei denen, also zum Beispiel die schweren Immundefizienzen, wo die Patienten dann keine Option haben. Oder die Option zum Beispiel eine Stammzelltransplantation wäre, die auch mit einem hohen Risiko und mit hohen Nebenwirkungen verbunden ist. Und insofern, diese Ausdehnung, die wir jetzt auch in der Arbeit oder über die wir sprechen, auf Krankheiten, die vielleicht nicht lebensbedrohlich sind oder auch nur mit einer geringen Einschränkung verbunden sind, die ist dann schon noch kritisch, weil wir eben immer noch in einem experimentellen Therapiefeld sind, in dem solche Nebenwirkungen immer mal wieder auftreten und dadurch muss man dann eben diese Risiko-Chancen-Abwägung durchaus sehr streng und sehr genau machen, um zu wissen, ob man das dann auch bei solchen, sagen wir mal, milderer Krankheiten machen kann. Aber im Prinzip ist es so: Es breitet sich aus. Die Schwerpunkte sind aber, ganz klar, monogene Erbkrankheiten und Krebs.

Moderatorin [00:06:34]

Ja. Jetzt haben Sie schon ganz viele Schlagworte genannt, auf die wir im Laufe des Briefings auch noch eingehen wollen, zum Beispiel die Sicherheit. Aber erst mal möchte ich weitermachen. Ein anderes Schlagwort, was Sie gerade gesagt haben, ist sehr schwere fatale Krankheiten, und möchte da zu dem Fall in China kommen und zu Ihnen, Frau Heilbronn. Können Sie uns dazu eine Einschätzung mal geben auf Basis dieser vorhandenen Informationen, die man bisher hat? Glauben Sie denn, dass dieses Mädchen hätte sterben müssen? Was ist da genau passiert?

Regine Heilbronn [00:07:02]

Na ja, also ich will es vielleicht einfach anders beantworten. Das wofür dieses Kind eine AAV-Gentherapie gekriegt hat ist eine neurologische Erkrankung. Drücken wir es mal so rum aus. Gestorben ist es aber jetzt nicht an diesem Target, sondern an einer Nebenwirkung durch den Vektor, mit dem das Ganze injiziert wurde. Das ist eine Nebenwirkung, ein immunologischer Effekt, der durch die AAV-Kapside, die gegeben wurden, injiziert wird. Bei sehr, sehr, sehr hohen Dosen kommt so etwas vor. Es ist aber eine Nebenwirkung, die ist bekannt. Sie ist sehr selten. Sie ist bei anderen Gentherapien bisher schon aufgetreten, auch bei solchen, die zugelassen sind, wie Zolgensma für SMA zum Beispiel. Diese Nebenwirkung, diese thrombozytopenische Mikroangiopathie, fürchterliches Wort. Also da werden die Blutplättchen zerstört und es kommt zu Gerinnung in kleinsten Blutgefäßen und das führt zu Organversagen, ums ganz verkürzt auszudrücken. Daran ist dieses Kind ganz offensichtlich gestorben und das hat es vorher schon gegeben. Es hat mindestens, ich glaube, sechs bis zehn Fälle gegeben im Zusammenhang mit



Zolgensma und bei acht konnten die Kinder gerettet werden, weil man frühzeitig darauf geachtet hat, sie untersucht hat nach der Gabe und die ersten Anzeichen genutzt hat und therapeutisch interveniert hat. Und das ist hier nicht passiert. Die Dosis war wahrscheinlich sehr hoch. Sie ist nicht publiziert, sie war sicher super, super hoch. Und offensichtlich, nach den Informationen, die zur Verfügung stehen, hat man erst reagiert, als das Kind schon fast tot war.

Moderatorin [00:08:38]

Welche Informationen wären da jetzt nötig, um den Fall genau einordnen und genau bewerten zu können?

Regine Heilbronn [00:08:45]

Na ja, alles. Was wurde vorher an Untersuchungen gemacht? Was waren die präklinischen Studien? Wie genau? Es hat ja vorher schon Hinweise gegeben aus den Affenstudien, dass die Dosen, die sie dort verwendet haben, toxisch waren für die Leber. Das wurde gezeigt, wurde ignoriert. Trotzdem wurde vorangegangen. Ob die Dosis dem entspricht, was im Affen gegeben wurde, weiß man nicht. Also ich weiß es nicht. Ich hab's nicht gefunden. Ist sicher nicht publiziert, weil es wurde ja eigentlich gar nichts dazu publiziert. Insofern ist das so ein bisschen..., also das muss man wissen. Man muss auch wissen, wie ist denn die medizinische History von dem Kind gewesen? Was ist denn da gelaufen in der Klinik? Was wurde denn untersucht und was wurde nicht untersucht? Eine Autopsie braucht man. Keine Ahnung, was die gemacht haben. Also das weiß man alles nicht.

Moderatorin [00:09:32]

Gut, aber Sie gehen davon aus, dass das Mädchen eigentlich anhand der vorher bestehenden Informationen auch zu diesen seltenen Reaktionen eigentlich nicht hätte (sterben müssen.)

Regine Heilbronn [00:09:40]

Es hätte eine Chance gehabt. Das heißt keine Garantie, aber es hätte eine Chance gehabt. Wenn von, ich glaube, acht bis zehn Patienten, die diese TMA nach Zolgensma gehabt haben, sechs bis acht, ich weiß nicht die genaue Zahl, aber der größte Anteil gerettet wurde, weil das minutiös überwacht wurde. Und in den Guidelines für Zolgensma von Novartis steht das genau drin als Nebenwirkung. Wurde auch in diesem konkreten Fall offensichtlich auch als Nebenwirkung den Eltern mitgeteilt, aber dann haben sie's nicht überwacht. Es ist, sorry, aber das ist auch medizinisches Versagen.

Moderatorin [00:10:17]

Interessant ist ja auch, Sie haben auch gesagt, es sind sehr, sehr hohe Dosen. Herr Grünewald, in dem Ansatz, es war ja ein Base-Editing-Ansatz. Das war anscheinend sehr groß, was da in die Zellen gebracht werden sollte. Es gab zwei oder verschiedene Vektoren, die genutzt wurden. Also es konnte nicht mit einem adeno-assoziierten Virus in die Zellen gebracht werden, sondern mit zweien, um das Konstrukt zusammenzubringen. Wie üblich ist das? Wird das häufiger gemacht und kann es da ein Zusammenhang geben?



Julian Grünewald [00:10:52]

Genau, das ist die Standardmethodik. Die Baseneditoren oder verschiedene von den sogenannten CRISPR-2.0-Technologien sind einfach schon auf der Ebene dieser Proteine, die da genutzt werden, dieser kleinen Werkzeuge, quasi zu groß. Und daher muss man sie, wenn man sie mit solchen Genfähren, eben diesen klinisch etabliertesten Genfähren, eben diesem adeno-assoziierten Virus oder AAV in die Zellen bringen möchte, muss man sie quasi aufteilen. Man teilt sie damit in zwei solcher kleinen Fähren auf und in der Zelle, wenn diese beiden Viren in eine Zelle hineingelangen, werden dann diese Proteine wieder zusammengeschmiedet, diese zwei Teile und ergeben das Ganze. Das ist allerdings nichts Neues, was jetzt in dieser Studie erstmals etabliert wurde, sondern das ist in präklinischen Modellen, also in Mausmodellen, in Primatenmodellen – Entschuldigung, Primatenmodell bin ich nicht sicher – aber in Mausmodellen ganz sicher schon sehr häufig getestet worden. Es ist allerdings keine beim Menschen zugelassene Therapie, damit meines Wissens – bis jetzt – etabliert. Von daher ist das natürlich auch noch mal ein einzelner Risikofaktor. Ich glaub, das spielt eine Rolle dahingehend, dass man, wenn man jetzt quasi zwei von diesen Fähren braucht, um das Protein zusammenzubauen, natürlich theoretisch auch eine höhere Dosis benötigt von dem Virus. Und damit spielt es wieder rein in das, was Frau Professor Heilbronn gesagt hat, dass wahrscheinlich die Dosis dieses Virus, in dem Fall der Genfähre selbst, das eigentliche Problem war.

Moderatorin [00:12:41]

Herr Fehse, Sie hatten vorhin direkt im Eingangsstatement angesprochen, oder einen Unterschied gemacht, dass die Schwere der Erkrankung natürlich auch relevant ist, um bestimmte Ansätze zu wagen. Ist diese Erkrankung oder der Zustand des Mädchens oder die Mutation in dem Gen bei dem Mädchen jetzt, ja, schwer genug gewesen, um solch einen experimentellen Ansatz zu wagen?

Boris Fehse [00:13:03]

Da kann ich mich natürlich nur auf das verlassen, was in dem Beitrag in Science steht, dass es zum einen sehr unterschiedliche Verläufe gibt, dass es möglicherweise ein nicht so schwerer Verlauf war. Allerdings ist ja auch klar, dass die Eltern schon das Gefühl hatten, dass das Kind immer kränker wird und davor massive Angst hatten. Insofern, wie schwer der Krankheitsverlauf ist, da bin ich gar kein Experte für diese Krankheit und ob man das zu dem Zeitpunkt zum Beispiel anhand der konkreten Mutation vorhersagen kann oder ob es eben auch noch andere Faktoren gibt, die da eine Rolle spielen, ob das sich stärker ausprägt oder schwächer. In dem Beitrag ist ja ziemlich klar, dass es sehr schwere Verläufe gibt, aber zumindest wird suggeriert, dass es in dem Fall möglicherweise kein schwerer Verlauf geworden wäre. Aber ansonsten, wenn man diesen schweren Verlauf hat, wäre das sicherlich gerechtfertigt, als experimentelle Therapie. Wenn's ein milder Verlauf ist und wenn man das vorher absehen kann, dann würde man sagen, dann kann man nicht eine Therapie mit einem unbekannten Risiko oder in dem Fall ja sogar einem Risiko, was in dem Primatenmodell also schon gesehen worden ist, machen. Das Risiko würde man dann tatsächlich nur bei lebensbedrohlichen oder in schwersten Verläufen eingehen. Und dann vielleicht auch die Dosis von Anfang an reduzieren. Also das ist ja, das war jetzt keine Studie, sondern es war ja so ein individueller Heilversuch, würden wir hier sagen. Insofern haben die gar keine Dosiseskaltationsstudie gemacht, die man dann eigentlich als Erstes in so einem Fall machen würde, um zu sehen, ab welcher Dosis ist eben das Risiko besonders hoch oder kann man da eine Dosis finden, wo es gar kein Risiko und trotzdem einen Effekt gibt. Aber das hat ja alles gar keine Rolle gespielt, weil man eben quasi nur eine Patientin – N gleich eins, so ähnlich wie bei KJ – gab. Also es ist halt ein einmaliger Heilversuch. Das ist ja auch eine extrem seltene Krankheit. Ich glaub, die haben geschrieben, da gibt's 100 Fälle weltweit. Also kann man eigentlich auch kaum eine Studie machen, muss man fairerweise sagen.



Moderatorin [00:15:17]

Ja, da haben Sie jetzt auch schon mal direkt ein Schlagwort wieder gegeben. Sie sind heute wirklich der Schlagwortgeber, Herr Fehse. Weil da könnten wir direkt noch mal gleich zu den personalisierten Gentherapien kommen. Genau. Inwiefern das natürlich auch in Zukunft immer mehr adressiert wird, personalisierte Gentherapien, wie zum Beispiel bei dem Baby KJ, in Betracht zu nehmen. Und was sind da vor allem auch die Herausforderungen für eine Zulassung? Wer, ja, wer möchte dazu was sagen?

Julian Grünewald [00:15:51]

Ich kann dazu nur sagen, vielleicht ganz kurz, dass das schon eine gewisse Bewegung losgetreten hat, dieser Fall von Baby KJ und gerade in den letzten zwei Wochen bekannt wurde, dass eine Regierungsforschungsbehörde, die sogenannte ARPA-H in den USA ein 160 Millionen Dollar Programm losgetreten hat, was genau das Konzept weiter etablieren soll. Das ist verteilt über circa ein halbes Dutzend Zentren in den USA. Da sind sehr viele, sehr bekannte Geneditoren und Gentherapeuten involviert und da geht es darum, dieses Prinzip der maßgeschneiderten einzelnen Geneditierung weiter zu skalieren. Das heißt, das ist auf jeden Fall im Aufbau und es gibt verschiedene Ansätze, das in höherem Durchsatz zu schaffen und auch deutlich von den Kosten zu reduzieren.

Moderatorin [00:16:51]

Ja, dann möchte ich gleich danach noch mal auf diesen Fall eingehen, weil diese Fälle lassen einen ja dann schon auch ein bisschen darüber nachdenken, ob man die Regulatorik, ob die vielleicht angepasst werden sollte. Und wie ist das vielleicht auch vergleichbar? Gibt es da oder ist es vergleichbar mit der Regulatorik in Deutschland? Wie, ja, Frau Heilbronn.

Regine Heilbronn [00:17:15]

Also hier hat ja gar keine Regulatorik stattgefunden. Das muss man, glaube ich, erst mal sagen. In Deutschland, USA ist es natürlich üblich, dass sozusagen die gesamten präklinischen Studien, alles wird regulatorisch begleitet. Man muss wirklich sehr, sehr, sehr viele Sicherheitsvoraussetzungen erfüllen, bevor man Zulassung kriegt. Das ist in Deutschland so, das ist in Europa so, das ist in den USA so, das ist auch in Japan so, das ist auch in anderen Ländern so. In China gibt es das natürlich auch, aber es gibt ganz offensichtlich die Möglichkeit, außerhalb dieses Programms dann doch so individuelle Heilversuche zu machen. Also es ist, dass das in dieser Weise bei uns durchgehen würde, ist praktisch-

Boris Fehse [00:17:55]

Doch, doch. Individueller Heilversuch würde in Deutschland so ähnlich laufen, muss man fairerweise sagen.

Regine Heilbronn [00:18:00]

Ohne jede Ethikkommission-



press briefing

Boris Fehse [00:18:02]

Ja.

Regine Heilbronn [00:18:03]

-in der Klinik? Das kann ich mir nicht vorstellen.

Boris Fehse [00:18:06]

Ja. Individueller Heilversuch hat nix mit Ethik zu tun.

Regine Heilbronn [00:18:08]

Dann lasse ich mich hier eines Besseren belehren. Also in diesem Fall hat es jedenfalls nicht stattgefunden und es wäre sicher sehr gut gewesen, wenn es stattgefunden hätte, denn dann hätte man auch die Affendaten genauer angeguckt, was offensichtlich keiner zu Gesicht bekommen hat.

Moderatorin [00:18:23]

Ja, Herr Fehse, also wenn-

Boris Fehse [00:18:24]

Hatten die gesehen tatsächlich. Das ist ja der Vorwurf an die lokale Ethikkommission, dass sie das nicht vernünftig geprüft haben. Also der Forscher musste ja tatsächlich auf Ebene des Hospitals das prüfen lassen und die mussten da jetzt auch eine Strafe dafür bezahlen, dass sie es halt nicht vernünftig geprüft haben. Also es gibt schon einen regulatorischen Rahmen in China, der offensichtlich hier nicht eingehalten oder zumindest nicht vernünftig abgearbeitet worden ist. Sonst hätten sie tatsächlich anhand der Affendaten, der Primatendaten sagen müssen, vor allen Dingen, weil eben in die Patienteninformation ja offensichtlich dieses Risiko nicht explizit erwähnt worden ist, dass es auch tödliche Nebenwirkungen geben kann. Die haben zwar von Nebenwirkungen gesprochen, aber eben nicht von potenziell tödlichen Nebenwirkungen.

Regine Heilbronn [00:19:15]

Es ist für den Patienten einfach nicht klar, was da steht. Da steht so ein schreckliches Wort und was bedeutet denn das für mich?

Boris Fehse [00:19:21]

Ja, ja, klar.

Moderatorin [00:19:22]

Aber verstehe ich Sie dann richtig, Herr Fehse, da ist wirklich was schiefgelaufen. Die Regulatorik ist vergleichbar und in der Regel hätte das auffallen müssen. Würden Sie dann also sagen, dass die Regulatorik auch für diese Heilversuche sowohl dort als auch hier ausreichend ist oder müsste diese dann noch-



Boris Fehse [00:19:40]

Nein, ich glaube schon, dass die ausreichend ist. Das ist, also es gibt ja da schon sehr klare Richtlinien, wann man das machen darf. Ich kenne die Regulatorik jetzt nicht im Detail in China, aber nach dem, was in diesem Artikel steht, gab's da schon klare [Vorgaben]. Also entweder man macht eine klinische Studie, dann läuft's halt wie in Deutschland auch oder in den USA über die zentralen Zulassungsbehörden oder man macht halt so einen individuellen Heilversuch. Das ist übrigens eine Besonderheit in Deutschland, die gibt's gar nicht überall, aber dann läuft's halt nicht über die Zentralen, sondern nur über das Lokale. Und in dem Fall braucht man auch als Arzt jetzt keine explizite Zustimmung, weil es darum geht, jemandem das Leben zu retten. Das dürfte man eben bei so einer Krankheit, die nicht gefährlich ist, dann auch nicht machen, so einen individuellen Heilversuch. Das muss man sicherlich dazu sagen. Also das darf man nur machen, wenn man als Arzt die Einschätzung trifft, dass es sich um eine lebensbedrohliche Situation [handelt] und keine Behandlungsoption mehr da ist.

Regine Heilbronn [00:20:40]

Ja, das ist ein gewaltiger Unterschied. Also das ist sehr eingegrenzt in Deutschland, unter welchen Bedingungen man das darf. Und da schreitet die Ethikkommission der Klinik ein, wenn da jemand meint, er könnte das unterlaufen.

Moderatorin [00:20:54]

Ja.

Boris Fehse [00:20:54]

Die muss nicht gefragt werden, sagen wir mal. Letztendlich ist, nach dem Arztrecht, dann natürlich der Arzt in der persönlichen Haftung, wenn er so was macht.

Regine Heilbronn [00:21:03]

Ja, gut.

Moderatorin [00:21:06]

Ich möchte jetzt noch mal einen kleinen Switch machen und noch mal beim Konzept der Genterapie starten. Herr Grünewald, weil wie konzipiert man denn eine Genterapie? Also wo geht es los und wann entscheide ich mich eigentlich dann auch, welche Fähre vielleicht für die Genterapie geeignet wäre?

Julian Grünewald [00:21:26]

Also als Erstes ist die Frage, was für eine Mutation liegt vor und ist sie wirklich ursächlich für eine bestimmte Erkrankung. Ich meine, das war ja initial auch gar nicht klar bei dieser Patientin. Das war keine bekannte Mutation. So wie ich das verstanden habe, haben die Eltern selbst dann über Sequenzierung im Verlauf, natürlich über die lokalen Ärzte, das dann eruieren lassen. Aber ganz oft findet man ja auch gar keine ursächlichen Mutationen. Das heißt einmal, wenn bekannt ist, was das zugrunde liegende Problem auf der Ebene der DNA ist, kann man überlegen: Ist das Gen im Prinzip



nicht funktionell und man könnte das ganze Gen ersetzen oder macht es Sinn, das Gen zu reparieren? Eine dritte Option ist, dass man ein Gen komplett ausschaltet. Auch das kann bei manchen Erkrankungen sinnvoll sein. Eine vierte Option ist, dass man gar nicht in dem proteinkodierenden Teil des Gens selbst eine Veränderung vornimmt, sondern in dem regulatorischen Anteil. Das ist zum Beispiel der Fall in dieser ersten zugelassenen CRISPR-Therapie, Casgevy, oder Exa-Cel. Da wird quasi außerhalb in den regulatorischen Einheiten eines Gens editiert, um ein anderes Gen anzustellen. Das heißt, alle diese Optionen gibt es: Gene anstellen, Gene ausschalten, präzise korrigieren. Das sind so die gängigen Methoden. Letztlich am etabliertesten mit einigen Medikamenten oder Produkten auf dem Markt ist die sogenannte Gen-Supplementation oder Gene Addition in Englisch genannt, wo man ein funktionelles Gen hinzugibt, weil das Gen in der Zelle nicht mehr funktioniert. Und das ist im Fall von Spinal Muskelatrophie, SMA, der Fall. Wir haben Zolgensma schon von Frau Heilbronn gehört als Beispiel. Da gibt's auch noch mehr Beispiele. Das macht man in der Regel mit AAV, also adeno-assoziierten Viren. Die sind am etabliertesten, und da weiß man schon seit Langem, dass es immer eine Frage der Dosis ist, wie bei sehr vielen Medikamenten, wie da das Nutzen-Risiko-Verhältnis sich darstellt. Im Fall der SMA bin ich jetzt kein Experte für diese Erkrankung. Aber es ist ein tolles Beispiel dafür, wie diese Therapie das ganze Feld und die Leben dieser vielen Patientinnen und Patienten verändert hat und die gerettet hat. Ja. Genau, wenn man ein Gen teilweise zum Beispiel nicht einfach ersetzen kann, weil's zu groß ist. Wir haben ja schon gesagt, dass diese Genfähren eine gewisse Kapazitätsgröße nicht überschreiten können. Das sind so um die 5000 Basenpaare und viele Gene sind größer als 5000 Basenpaare. Und da kann man zum Beispiel dann sagen, man muss es auf der Einzel-Basenebene reparieren. Als Beispiel. Und das ist das, was man eben in diesem Fall [in China] versucht hat. Das ist auch nichts, was jetzt irgendwie ein, zwei Jahre gemacht wird, sondern Base Editing, also der gezielte Tausch von einzelnen Basen, zum Beispiel C zu T und A zu G, gibt's seit 2016, 2017 präklinisch. Das heißt, das ist auch bald eine Technik, die zehn Jahre schon stetig verbessert wurde und eben auch schon in der Klinik mittlerweile an Dutzenden, unter anderem Baby KJ, erprobt wurde. Genau, ich will einen Aspekt noch mal hervorheben, weil das ja mit diesem Fall auch konkret zu tun hat. Die Art, wie man sowohl das Gen als auch vielleicht diese Geneditierungsmaschinerie, zum Beispiel das CRISPR-Protein, wie man das in das Zielgewebe, in die Zielzelle bringt, das hängt natürlich davon ab, wo ich hin muss. Und im Fall von den Intellia-Studien zur Transthyretin-Amyloidose, im Fall von PCSK9-Knockout, was Verve Therapeutics macht, hereditäres Angioödem von Intellia oder auch im Fall von Baby KJ editiert man in der Leber. Und die Leber ist, wenn man in vivo editiert – das heißt, wenn man was injiziert, um in dem Organ im Körper zu editieren – ist die Leber etabliert, um mit diesen kleinen Fettkörperchen, den sogenannten Lipidnanopartikeln, die wir alle aus den Corona-Vakzinen kennen, um dorthin zu kommen. Also das ist im Prinzip ein sehr etablierter Mechanismus und die haben einige Vorteile und sind sehr skalierbar. Und das heißt, was den Fall besonders macht, ist, dass man eben versucht hat, im Hirn diese Editierung zu machen. Da gibt es bis jetzt keine Lipidnanopartikel, die geeignet sind. Und deswegen hat man das eben mit adeno-assoziierten Viren gemacht, die da etwas etablierter sind, aber trotzdem noch andere Risiken tragen als diese Lipidnanopartikel, die natürlich auch ihre eigenen Nachteile haben. Auch die können immunogen sein. Auch da ist es eine Frage der Dosis. Aber es kommt sehr darauf an, wo man im Körper hinwill, und das Hirn ist mit Sicherheit da noch weit weg entfernt davon, skalierbar editiert oder therapiert zu werden, verglichen zu der Leber.

Moderatorin [00:26:43]

Ja, Frau Heilbronn, vielleicht möchten Sie da ergänzen.



Regine Heilbronn [00:26:46]

Na ja, bei der Gentherapie im Gehirn ist ein ganz großes Problem, wenn man wirklich sämtliche Neuronen im Gehirn, jetzt reden wir mal nur von den neuronalen Zellen, wenn man die mit Vektoren transduzieren will, ist das fast nicht zu schaffen. Man schafft die Gentherapien in einem Fall, wenn es ausreicht, wenn ein gewisser Prozentsatz dieser Neuronen effizient transduziert wird oder nur in einer bestimmten Region. Das geht ganz gut. Da gibt's einige Beispiele dafür. Und bei Zolgensma ist das auch so, dass mitnichten hundert Prozent der Neuronen therapiert werden, sondern wenn man das systemisch gibt, kommen bestenfalls ein paar Prozent von dem Vektor überhaupt im Gehirn an. Der ganze Rest landet im Rest vom Körper, zum Beispiel in der Leber, und macht dann diese toxische Nebenwirkung. Wenn man das in den Liquor injiziert, ist das schon einen Tick besser, aber auch da werden nur ein gewisser Prozentsatz der Zellen erreicht. Ob das in diesem konkreten Fall überhaupt ausgereicht hätte, die Korrektur nur in einem kleinen Prozentsatz der Zellen, ist natürlich eine offene Frage. Das wissen wir nicht. Aber es ist zumindest ein Zweifel angebracht, ob das im Gehirn mit der Methodik, die zurzeit zur Verfügung steht, überhaupt gelingen kann.

Moderatorin [00:27:58]

Herr Fehse, Sie haben sich entstimmt. Möchten Sie was sagen?

Boris Fehse [00:28:00]

Genau. Also da gab's natürlich auch die eigenen Daten, die die publiziert haben, nach denen zumindest das im Primaten geklappt hat. Die sind ja auch jetzt ziemlich kritisiert worden. Muss man sicherlich auch noch mal sehr genau reinschauen. Was vielleicht noch ein wichtiger Punkt ist bei Zolgensma, ist ja die Dosis von diesem AAV extrem hoch, weil es eben intravenös gegeben wird. Die Viren müssen dann erst mal durch die Blut-Hirn-Schranke. Und das ist das, was Frau Heilbronn sagte, dadurch landet irgendwie eigentlich 95 Prozent in der Leber, weil in der Leber landet irgendwie alles. Also wenn man in die Leber muss, ist es schön, weil da geht fast alles von alleine hin, auch die AAVs. Und um eben die Dosis nicht so hoch zu machen, haben sie in China ja intrathekal gespritzt. Insofern ist es natürlich besonderes Pech, dass es trotzdem, also intratekal bedeutet quasi in den Liquor und dann, ...

Moderatorin [00:28:57]

Gehirnwasser.

Boris Fehse [00:28:59]

Damit es quasi schon hinter der Blut-Hirn-Schranke ist. Und damit kann man die Dosis natürlich um Faktor 1000 reduzieren. Und damit ist eigentlich die Wahrscheinlichkeit, dass es so eine systemische Immunreaktion gibt, deutlich geringer. Insofern war's natürlich auch besonderes Pech, dass das hier so in dem Fall in der Niere, also man hat das entweder diese Mikroangiopathie, also die Verstopfung da der Gefäße in der Niere oder in der Leber. Das war jetzt eben durchaus auch ein sehr unglücklicher Fall für das Kind und die Eltern und auch die behandelnden Ärzte, die das natürlich auch nicht möchten. Wovon wir gar nicht gesprochen haben, ist, dass wir bei der Ex-vivo-Gentherapie natürlich andere Vektoren benutzen, andere Viren mit anderen Eigenschaften, die andere Nebenwirkungen machen. Aber die waren in den neunziger Jahren dann in Verruf gekommen oder Anfang der 2000, weil sie eben sich ins Genom integrieren müssen. Wenn wir in Immunzellen gehen, die teilen sich. Da muss das Virus, was ich benutze, oder das Genvirus muss im



Genom integriert sein, damit's in die ganzen Tochterzellen auch mitkommt. Da brauche ich dann die Integration. Die kann natürlich dazu führen, dass irgendwas durcheinandergebracht wird im Genom, also zum Beispiel ein benachbartes Gen angeschaltet wird oder abgeschaltet wird. Und das hat dann auch zu besonderen Nebenwirkungen geführt. Aber das ist, da wir jetzt bei In-vivo-Gentherapie sind, weil im Moment gerade sehr viel läuft, ob man die jetzt vielleicht auch in vivo benutzen kann, diese integrierenden Vektoren mit neuen Methoden, mit neuen Hilfeproteinen, also auf der Oberfläche der vektorenbasierenden Eiweißmolekülen, die andocken können an die Zielzellen und das dann gezielt machen. Und diese [Genfähren] zum Beispiel nur in die Immunzellen gehen und nicht dann auch in Leberzellen, wo sie nicht hingehören. Also ist das noch auch ein ganz großes aktuelles Forschungsfeld, wo viel passiert.

Moderatorin [00:30:59]

Ich wollt ganz kurz erklären, Ex vivo bedeutet, dass die Zellen außerhalb des Körpers editiert werden und dann wieder reingegeben werden und in vivo halt, dass direkt im Körper die Gentherapie stattfindet. Ja, Frau Heilbronn.

Regine Heilbronn [00:31:11]

Wollte noch was ergänzen zu dem, was Boris Fehse grade gesagt hat. Es gibt nicht nur Zolgensma, was sehr viel angewandt wurde, sondern Novartis hat eine Variante entwickelt, die auch intrathekal initiiert wird, genau so wie das jetzt hier erfolgt ist. Und da kann man mit der Dosis Faktor zehn runtergehen. Für Zolgensma, das sehr breit angewandt wurde, wurden ein paar Fälle von TMA auch beschrieben. Für Itvisma ist das bisher nicht beschrieben, aber wahrscheinlich sind auch noch nicht so viele Fälle behandelt worden. Also es ist ein Faktor zehn, um den kann man reduzieren. Das ist sicherlich ein Fortschritt und von dem, was im Liquor aufscheint, wird sicherlich auch ein kleiner Teil ins Blut gehen, aber eben nur ein kleiner Teil, weil's ja schon hinter der Blutschranke ist. Das heißt eigentlich, die Voraussetzung, so etwas zu machen, sind eigentlich ganz gut. Nur die Dosen, die da verwendet werden, die sind bei Itvisma eins E 14 [10 hoch 14]. Das ist eine große Zahl. Wenn ich mir anschau, was dieser Chinese da in der vergleichbaren Therapie gemacht hat, dann hat er, glaube ich, fünfmal so viel in einer anderen Therapie angewandt. Ich könnte mir vorstellen, dass er erheblich drüber gegangen ist, weil er mit diesen zwei Vektoren gearbeitet hat. Und da muss man mit einer höheren Dosis, wie eben schon von Herrn Grünwald gesagt wurde, reingehen, damit überhaupt die Chance besteht, dass beide Vektoren gleichzeitig in einer Zelle erscheinen. Das heißt, er wird deutlich drüber gewesen sein, und dann ist es natürlich auch dann ein Risiko.

Moderatorin [00:32:40]

Also es gibt auch dann immer wieder Probleme auch mit den Vektoren. Ich würd gerne einmal deswegen noch in die Runde fragen, welche Alternativen werden denn bereits jetzt schon vielleicht entwickelt, um andere Genfähren in Zukunft nutzen zu können, die weniger Nebenwirkungen auslösen?

Regine Heilbronn [00:32:58]

Da kann ich gleich was zu sagen. Nicht andere Genfähren, sondern andere Applikationsformen. Wenn man weiß, wo man das Zeug braucht, dass man wirklich nur gezielt in dieses Organ oder in diese Substruktur geht. Das gibt es auch im ZNS (zentralen Nervensystem), intraparenchymale Injektion. Das geht natürlich nur bei Erkrankungen, wo die Erkrankung tatsächlich in einem bestimmten Hirnareal lokalisiert ist – zum Beispiel bei Parkinson, ist das der Fall. Und da ist das



Risiko viel geringer, wenn man mit ganz kleinen Dosen arbeitet. Leber ist, wenn man gezielt in die Leber reingeht, ist es natürlich auch was anderes, als wenn man etwas systemisch gibt, hoffend, dass es irgendwann in der Leber landet. Aber wenn man's gezielt reingibt, kommt man auch mit einer kleineren Dosis klar.

Moderatorin [00:33:37]

Genau, ich hab auch einmal, vor zwei Wochen oder so gelesen, dass ein Ultraschall der Muskeln die Möglichkeit geben kann, Gentherapien in die Zellen zu bekommen. Haben Sie davon auch schon gehört und was ist sonst noch in der Anwendung? Vielleicht Herr Grünewald, ist Ihnen da auch was bekannt?

Julian Grünewald [00:33:58]

Ich hab von dieser Firma gehört, die daran arbeitet, aber ich glaub, das ist extrem früh, auch wenn's eine sehr interessante Methode ist. Ansonsten sind an relativ etablierten Methoden diese Lipidnanopartikel, glaube ich, am weitesten vorangeschritten, die Leute auch versuchen zu funktionalisieren. Die werden zum Beispiel auch mit Antikörpern benetzt, um dann in bestimmte Zellen zu gehen. Ist fraglich, ob das wirklich, in allen Organen auch funktionieren wird, aber das ist eine Methode. Dann gibt es die, sogenannten virus-like particles. Also das sind quasi auch so kleine, Kügelchen mit einer Membran drum, die aber quasi ein bisschen aussehen, als ob sie von einem Virus stammen. Die sind auch abgeleitet davon, haben allerdings gar keine Virus-DNA mehr in sich oder RNA, sondern werden quasi nur als Fähren benutzt. Das ist quasi so eine Art biologisch hergestellter Lipidnanopartikel, wenn man so ganz vereinfacht das zusammenfasst. Und dann gibt's noch ganz synthetische Methoden, indem man versucht, solche kleinen Fähren herzustellen. Aber bis jetzt in vivo sind trotzdem die adeno-assoziierten Viren das Etablierteste. Und die Lentiviren für bis jetzt ex vivo-Nutzung und jetzt immer mehr eben auch in vivo Nutzung. Kommt auch auf die Indikation an. Aber ja, von daher gibt's da schon eine sehr breite Entwicklung und viele Leute im Feld der Gentherapie sagen, die drei wichtigsten Probleme der Gentherapie sind Delivery, Delivery, Delivery. Gibt's in Deutschland leider kein richtiges Wort für. Lieferung klingt strange, aber, genau. Aber das ist so ein bisschen schon seit Jahrzehnten im Prinzip ein bekanntes Problem, an dem gearbeitet wird.

Moderatorin [00:35:40]

Lentiviren sind ja die Viren, die auch die Gene dann direkt ins Genom integrieren können, richtig?

Julian Grünewald [00:35:46]

Ja.

Moderatorin [00:35:48]

Ja genau, also Delivery, Delivery ist das Problem, sagen Sie. Wie kann ich denn jetzt sicherstellen, dass wenn ich aber eine Gentherapie konzipiere oder anbringen will, dass die dann trotzdem am Ende möglichst sicher ist für die Patientinnen oder Patienten? Gibt es da Methoden, wie ich das untersuchen kann?



Boris Fehse [00:36:11]

Ja klar, also das-

Moderatorin [00:36:12]

Herr Fehse, danke.

Boris Fehse [00:36:14]

Deshalb gibt's natürlich die ganzen präklinischen Untersuchungen. Um das Problem oder die Herausforderung darzustellen: So eine Leber von Menschen, die wiegt ein paar Kilogramm, so eins bis drei, und besteht aus 1000 Milliarden Zellen. Und das heißt, Sie müssen im Prinzip, wenn Sie also einen Gendefekt in der Leber korrigieren wollen, selbst wenn Sie nur zehn Prozent der Leberzellen korrigieren müssen, damit sie klinisch einen relevanten Effekt erreichen, müssen sie immer noch 100 Milliarden Zellen modifizieren. Das heißt, sie müssen erst mal so viele Partikel reinbringen. Und da nur ein Teil der Partikel, die sie reinbringen, da auch landen, wo sie sollen, ist das dann entsprechend deutlich mehr, was sie reinbringen müssen. Und da das nicht so schön funktioniert, dass eine Partikel in die eine Zelle geht, sondern dass dann in manchen Zellen auch zehn Partikel sind und in den anderen gar keins ist, brauchen sie deutlich mehr an Partikeln. Zweitens müssen sie dann erwarten, dass da was passieren kann, dass die eben eine Immunreaktion zum Beispiel auslösen. Wie Julian Grünewald sagt, ist das letztendlich bei allen bisherigen Systemen so, weil wir natürlich irgendwie etwas benutzen müssen, was im Körper ja erst mal per se nicht vorkommt und das kann dann auch immunogen sein. Und warum wir früher immer Viren benutzt haben – oder auch heute noch gerne Viren benutzen – ist, weil die ja in ihrer Evolution sich darauf spezialisiert haben, ihr Erbmateriale in die Zellen reinzubringen. Das ist ja genau das, was die machen müssen, damit sie weiter fortgegeben werden, sozusagen weiterleben können, wenn man bei Viren von Leben sprechen möchte. Und das nachzuvollziehen durch artifizielle Konstrukte, das ist eben extrem schwierig. Wie gesagt, die [Viren] haben ja ein paar Millionen Jahre Vorsprung in der Evolution. Heute mit KI kann man schon deutlich schneller Vektoren entwickeln, aber wir haben tatsächlich dieses Bottleneck, dieser Flaschenhals, der ist eben immer noch da. Wie schaffen wir es, ausreichend Zellen wirklich genetisch zu modifizieren, damit man dann klinisch auch langfristig ein Effekt hat? Es nützt ja auch nichts, wenn's nach ein paar Monaten dann wieder weg ist, zum Beispiel.

Julian Grünewald [00:38:33]

Aber da würde ich vielleicht kurz einhaken oder Frau Heilbronn?

Regine Heilbronn [00:38:35]

Nee, bitte.

Julian Grünewald [00:38:37]

Ich wollte nur ganz kurz einen ganz fundamentalen, aber total einfachen Aspekt noch hervorheben. Und zwar bei den LNPs – das, was bei Baby KJ gemacht wurde – gibt man eine mRNA. Man liefert also keine DNA, das wird nicht integriert, und bei den AAVs hat man noch den Sonderfall, wenn man die im Hirn appliziert oder auch im Herzen, in Zellen, die sich nicht mehr teilen, bleibt das im Prinzip für Jahre oder sogar für immer in diesen Zellen. Ja, das nennt man episomale Expression. Das heißt, das ist dann dort drin und das kann natürlich positiv sein, wenn ich das eine Gen, was mir



fehlt, eben dann für immer weiter exprimieren möchte. Aber im Fall von diesen Editoren zum Beispiel will ich das eigentlich nicht so gern haben. Die sollen da rein in die Zelle, in den Nukleus, an die DNA, die eine Base ändern und dann wieder verschwinden. Und zwar am besten nach ein, zwei, drei Tagen.

Boris Fehse [00:39:30]

Ja.

Julian Grünewald [00:39:31]

Und das ist eben mit der Anlieferung über mRNA möglich und mit den AAVs bis jetzt nicht wirklich möglich, weil die dann für längere Zeit dort sind. Und selbst wenn sie nur für ein paar Wochen da wären, werden sie dann vielleicht auch noch an irgendeiner anderen Stelle irgendwas editieren, wo man eigentlich gar nicht hin will. Das heißt, das ist durchaus ein Aspekt – dieses transient versus längerfristige Expression –, der für die Sicherheit extrem wichtig ist.

Regine Heilbronn [00:39:57]

Ja, richtig. Vielleicht noch ergänzend: Sie haben gefragt, wie kann man denn die Sicherheitsüberprüfung machen? Und die werden halt standardgemäß in Tierexperimenten gemacht. Zunächst mal in Kleintieren, Mäusen oder Ratten, die entweder diese Krankheit möglichst wie beim Menschen haben, wo man erst mal sehen kann, hat es ein Effekt auf die Krankheit. Das ist aber noch keine Sicherheitsuntersuchung, aber das ist der allererste Schritt. Der nächste Schritt ist, wenn das gesichert ist, dass man dann sagt, hat es irgendwelche Nebenwirkungen? Mit welcher Dosis gibt es keine? Und da kann man eigentlich all die Aspekte, die beim Menschen eine Rolle spielen, in diesem kleinen Tier eigentlich auch untersuchen. Der Mensch ist aber keine Maus. Also da kann es Dinge geben, die nachher beim Menschen anders sind. Und deswegen wird versucht – weil man mit Gentherapeutika keine Phase-I-klinische Studien an Freiwilligen machen kann, weil das Zeug ja immer im Körper bleibt –, muss man dann in einem Großtier eine Sicherheitsstudie machen, das möglichst ähnlich dem Menschen ist. Und das läuft dann oft entweder auf ein Schwein oder ein Affen oder Minipig oder so etwas raus, wo man dann in einem größeren Tier,... Da spielt dann die Verteilung auch eine Rolle, die Boris Fehse grade angesprochen [Man] sieht, mit welchen Dosierungen kann man wie viel exprimieren und ab wann gibt es möglicherweise Nebenwirkungen auch an entfernten Organen. Und das ist eine ganz, ganz wichtige Sicherheitsuntersuchung, die immer Voraussetzung ist, bevor man eine Zulassung für eine Studie kriegt. Dann ist natürlich auch der Affe, kein Mensch. Es kann dann immer beim Menschen noch was passieren, aber die allermeisten Risiken lassen sich eigentlich schon vorhersehen aus diesen Studien, sodass das Risiko dann anschließend erheblich minimiert ist. Aber das ist absolute Voraussetzung und das fordern die regulatorischen Behörden in USA, in Europa, in Deutschland, in Japan, überall. Auch China.

Boris Fehse [00:41:51]

Weil eben das jetzt grade etwas zurückgefahren wird, wenn man über diese Plattformen nachdenkt. Wenn man jetzt sagt, wir haben die extrem seltenen Krankheiten, da kann man nicht jedes Mal das Ganze durchziehen, sondern wenn man dann gezeigt hat, dass zum Beispiel die LNPs als Transportsystem in die Leber sicher sind, dann kann man vielleicht bei Krankheiten, die man so behandelt, das nicht jedes Mal das gesamte Protokoll bis hin zum Großtier durchziehen, sondern würde das dann eben erleichtern. Das ist grade das, was Julian Grünewald schon ansprach, was in den USA jetzt massivst vorangetrieben wird. Dass man dann grade bei diesen ultraseltenen



Krankheiten nicht, ... Vor allen Dingen, muss man auch sagen, die Patienten haben gar nicht die Zeit. Also so was wie bei Baby KJ, – also da haben die größten amerikanischen Forschungsinstitute Millionen ausgegeben, um in kürzester Zeit eine Therapie zu entwickeln. Aber, das ist ja oft so, dass die Kinder dann, wenn die jetzt ein Jahr warten müssen, dass sich die Krankheit schwer manifestiert hat zum Beispiel. Da könnte man das gar nicht machen.

Julian Grünewald [00:42:57]

Find ich super, dass du da darauf noch mal eingehst, Boris, dass man das kurz bespricht. Ich glaube, in der deutschen Öffentlichkeit ist das auch nicht so bekannt. Also die FDA, also die amerikanische Zulassungsbehörde, hat ja, im Rahmen von diesem Fall Baby KJ und so im halben Jahr ungefähr danach, also letztes Jahr, diesen sogenannten Plausible Mechanism etabliert. Da gab's ein New England Journal Editorial von dem Chef der FDA zu und der Gesundheitsminister, Bobby Kennedy hat sich da auch sehr für eingesetzt. Da geht es im Prinzip darum, dass man solche Plattformen errichtet. Das heißt, man weiß, wie Herr Fehse gesagt hat, diese LNP's sind sicher. Man könnte da zum Beispiel auch sagen, AAV, wenn man die intrathekal gibt, darf man über diese Dosis nicht hinaus und man muss dann dieses Kapsid nehmen zum Beispiel. Also generell find ich diese Idee [gut], solche Plattformen zu generieren. Ich glaube, obwohl es nach weniger Regulatorik klingt, weil man nicht jeden Fall jetzt komplett von vorne wieder denkt, [kann es] vielleicht sogar trotzdem zu mehr Sicherheit führen, obwohl es ein regulatorisch, schnelleres Vorgehen ermöglicht. Also von daher ist das eine schon interessanter Aspekt.

Moderatorin [00:44:10]

Eine Frage, die wir hier schon vorm Press Briefing von einem Journalisten erhalten haben, die auch ein bisschen auf die Sicherheit eingeht, würd ich hier gern noch mal stellen. Die ist ein bisschen ketzerisch, aber er fragt, diese neuen möglichen Therapien werden im Grunde alle spätestens nach frühen klinischen Studien, Phase-I-Studien, oder nur bei sehr kleinen Fallzahlen, also zum Beispiel 15 Probanden zugelassen. Undenkbar wäre das für alle anderen Arzneimittelzulassungen. Ähnlich aber war das wohl auch bei den CAR T-Zellen, schreibt er. Ist das nicht von allen Beteiligten unverantwortlich, ist die Frage. Möchte darauf jemand kurz antworten? Wir haben nämlich auch nur noch fünf Minuten.

Boris Fehse [00:44:49]

Ja, also so einfach ist es tatsächlich nicht. Die CAR T-Zellen sind zwar relativ schnell zugelassen worden, also so wenig Patienten war's nicht. Es war schon eine Phase-2-Studie. Aber die Firmen sind gleichzeitig dazu verdonnert worden, die Nachverfolgung für die nächsten, – ähnlich wie bei einer großen klinischen pharmakologischen Studie – für die nächsten 1000 Patienten oder so durchzuführen und diese Daten eben auch den Behörden zur Verfügung zu stellen, sodass man danach sagen könnte: "Okay, also das war vielleicht zu früh." Man muss auch sagen, dass zum Beispiel bei den CAR T-Zell-Studien es um Patienten ging, die quasi keine Option mehr hatten und die an ihrer Krebserkrankung, in dem Lymphdrüsenkrebs in dem Fall, innerhalb von ein, zwei Jahren verstorben wären. Und dass wir jetzt ungefähr ein Drittel dieser Patienten langfristig retten. Also die leben jetzt. Wir haben Patienten bei uns hier schon, die seit acht Jahren nach CAR T-Zell-Therapie leben. Insofern ist es natürlich auch die Frage wieder von Risiken und Chancen. Und auch die Zulassungsbehörden nehmen das ja nun wirklich nicht auf die leichte Schulter. Wenn die so was zulassen, dann haben die das extrem genau geprüft. Und das ist eben dann wie dieser High Unmet Medical Need. Also es gibt eine ganz klare Notwendigkeit für eine neue Therapie und nur dann würde so was auch auf dem relativ schnellen Zulassungsweg erfolgen. Und selbst dann müssen die Firmen die Daten nachliefern, die einer großen Studie entsprochen hätten. Also es ist



nicht so, dass die dann den Freibrief haben und jetzt die Therapie machen können, ohne dass sich jemand anguckt, was dabei rauskommt, wenn ich 1000 Patienten behandle. Es ist natürlich ein Unterschied, ob man im wirklichen Leben behandelt, also Real World, oder ob man in der Studie behandelt. Insofern ist das auch wichtig und das wird auch so gemacht und die Firmen müssen die Daten dann liefern.

Moderatorin [00:46:48]

Ja. Vielen Dank. Ich hab noch eine letzte Frage, die hier reingekommen ist, die auch so ein bisschen einen Rahmen, fast schon bildet beim Press Briefing, weil ich heute vor am Anfang ja gefragt habe, es gibt relativ viele Forschende in Deutschland, die an Gentherapieansätzen forschen. Die Frage hier ist jetzt, wie gut ist Deutschland eigentlich bei der Gen- und Zelltherapieforschung aufgestellt? Es gibt ja da eine Strategie der Bundesregierung und einige angedockte Maßnahmen. Was braucht Deutschland gegebenenfalls noch, um bei Gen- und Zelltherapien langfristig vorne mitspielen zu können, ist die Frage.

Boris Fehse [00:47:23]

Viel.

Moderatorin [00:47:24]

Was haben Sie gesagt?

Boris Fehse [00:47:26]

Viel.

Moderatorin [00:47:26]

Viel. Ja, gibt es noch andere Antworten?

Boris Fehse [00:47:33]

Ja, die Regulatorik.

Regine Heilbronn [00:47:34]

Sorry. Bitte.

Moderatorin [00:47:37]

Frau Heilbronn, fangen Sie an.

Regine Heilbronn [00:47:39]

Viele Therapien werden in im akademischen Setting hervorragend entwickelt bis zu einem gewissen Punkt. Und dann ist wahnsinnig viel Geld erforderlich. Eine Zeit lang fördern das noch – auch die Bundesregierung – mit umfangreichen Programmen. Aber irgendwann muss das Ding zum



Selbstläufer werden. Da muss dann gegründet werden, damit daraus eine Therapie entstehen kann. Und dann braucht's einfach Kapital, um für die nächsten Schritte, um durch die Präklinik durchzukommen. Erst wenn so etwas dann sozusagen erste klinisch positive Signale hat, ist das denkbar, dass zum Beispiel eine große Firma sagt, das ist eine interessante Therapie, das übernehmen wir jetzt, dazwischen eben nicht. Und das ist etwas, das mangelt halt einfach in Deutschland. Ob das jetzt Venture Capital ist oder Business Angels oder andere Investoren, die in solche Bereiche gehen, das kann man jetzt nennen, wie man will. Es wird einfach sehr viel Geld gebraucht. Und in manchen Fällen sind das einfach mehrere Millionen, die man braucht, bis man überhaupt die Zulassung für eine klinische Studie hat und sozusagen die ersten Studienergebnisse sieht.

Moderatorin [00:48:43]

Also der Schritt von der Grundlagenforschung in die Trans-

Regine Heilbronn [00:48:45]

Und das kann halt, das ist dann halt nicht mehr staatliche Förderung, sondern das sind dann Förderungen oder finanzielle Beiträge, die von anderer Seite kommen. Und wenn man dann zum Beispiel, ich zitier das jetzt, mit einem Vertreter der Deutschen Bank spricht, der das superinteressant findet, was man macht und am Ende sagt: „Ah, ist eigentlich ganz klasse, was Sie da machen, aber wissen Sie, unsere Kunden investieren lieber in Parkhäuser“, dann wissen wir, wo das Problem in Deutschland ist.

Moderatorin [00:49:14]

Ja. Herr Fehse, wollten Sie da noch was hinzufügen? Ansonsten-

Boris Fehse [00:49:17]

Ja, ich denke sicher auch, die Regulatorik unterscheidet sich. Da gibt's für diesen Übergang für die ersten Patienten aus der Präklinik in die Klinik, die Phase-I-Studien, die sind halt schon in Europa deutlich teurer als in den USA, weil sie sehr viel aufwendiger sind. Da gibt's einen ganzen Bund von Sachen. Das ist auch, glaube ich, erkannt, das Problem. Und da wird jetzt auch dran gearbeitet, grade auch in der nationalen Initiative, dass man da bestimmte Sachen vereinfachen muss. Julian Grünewald sagte, das Vorbild ist die USA, wo man versucht, diese Sachen zu vereinfachen. Und da müssen wir halt gucken, dass das bei uns in Europa auch möglich ist, dass mit etwas weniger regulatorischem Aufwand solche Studien ... – ohne jetzt irgendwie die Sicherheit einschränken zu wollen. Aber wie gesagt, in den USA ist die Sicherheit auch sehr hoch angehängt und trotzdem funktioniert das bei denen ein bisschen einfacher.

Moderatorin [00:50:19]

Ja, ich muss zum Ende kommen. Ich würde hier gerne noch eine Frage stellen, Herr Grünewald. Blicken wir mal in die Zukunft, zehn, zwanzig, weiß nicht wie viel Jahre in die Zukunft. Können Sie sich vorstellen, dass dann eigentlich jeder oder jede von uns irgendwann auch mal Gentherapien erhalten wird? Wird das so eine breite Anwendung? Sehen Sie das?



press briefing

Julian Grünewald [00:50:37]

Das hängt alles davon ab, ob man skalieren kann. Und die Skalierung hängt von der geschickten Auswahl der Methoden ab. Wenn man, ich glaub, Leute, die jetzt solche Therapien entwickeln, müssen sie es schon so konzipieren, dass sie eben auch nicht zwei Millionen kosten in zehn Jahren, sondern zehntausend. Dass sie auch teilweise weniger spezifisch sind, sondern auch für viele Patienten gleichzeitig funktionieren wie Casgevy, was ja für alle Leute mit verschiedenen Mutationen in einem Gen funktioniert. Und mit dieser Skalierbarkeit im Hinterkopf wird das möglich sein, das weiter mehreren Menschen zur Verfügung zu stellen.

Moderatorin [00:51:20]

Gibt es, Herr Fehse und Frau Heilbronn, wie sehen Sie das in der Zukunft? Herr Fehse, wollen Sie dazu noch was hinzufügen?

Boris Fehse [00:51:25]

Wir würden's ja gleich allen geben. Ich glaub, wir müssen's nur denen geben, die wirklich Krankheiten haben, wo es notwendig ist. Also es wird sicherlich nicht Aspirin oder so ersetzen.

Moderatorin [00:51:36]

Ja, vielen Dank. Ich schließe jetzt das Press Briefing. Wir sind ja auch schon zwei Minuten über die Zeit. Ich hab superviel mitgenommen. Ich hoffe, Sie auch, liebe Journalistinnen und Journalisten. Sie finden das Video in etwa einer Stunde bei uns auf der Webseite und ein Transkript auch in dem Link, den Sie auch in der E-Mail bekommen haben. Genau, ich danke Ihnen für Ihre Zeit, auch für die Fragen. Ich danke den Experten für ihre Zeit u hier für die Diskussion. Ich fand's ganz erhellend. Vielen Dank und ich wünsche Ihnen noch einen schönen Nachmittag.

Boris Fehse [00:52:05]

Danke schön.

Julian Grünewald [00:52:06]

Danke schön.

Moderatorin [00:52:07]

Auf Wiedersehen.



press briefing

Ansprechpartnerin in der Redaktion

Annegret Burkert

Redakteurin für Medizin und Lebenswissenschaften

Telefon +49 221 8888 25-0

E-Mail redaktion@sciencemediacenter.de

Impressum

Die Science Media Center Germany gGmbH (SMC) liefert Journalisten schnellen Zugang zu Stellungnahmen und Bewertungen von Experten aus der Wissenschaft – vor allem dann, wenn neuartige, ambivalente oder umstrittene Erkenntnisse aus der Wissenschaft Schlagzeilen machen oder wissenschaftliches Wissen helfen kann, aktuelle Ereignisse einzuordnen. Die Gründung geht auf eine Initiative der Wissenschafts-Pressekonferenz e.V. zurück und wurde möglich durch eine Förderzusage der Klaus Tschira Stiftung gGmbH.

Nähere Informationen: www.sciencemediacenter.de

Diensteanbieter im Sinne MStV/TMG

Science Media Center Germany gGmbH
Schloss-Wolfsbrunnenweg 33
69118 Heidelberg
Amtsgericht Mannheim
HRB 335493

Redaktionssitz

Science Media Center Germany gGmbH
Rosenstr. 42–44
50678 Köln

Vertretungsberechtigter Geschäftsführer

Volker Stollorz

Verantwortlich für das redaktionelle Angebot (Webmaster) im Sinne des §18 Abs.2 MStV

Volker Stollorz



science
media center
germany