

Antwort

der Bundesregierung

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Harald Terpe, Kordula Schulz-Asche, Maria Klein-Schmeink, weiterer Abgeordneter und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN
– Drucksache 18/9686 –**

Gentherapie bei Wiskott-Aldrich-Syndrom und Wahrnehmung der Aufsichtsfunktion durch das Paul-Ehrlich-Institut

Vorbemerkung der Fragesteller

Im April 2016 berichtete das „SZ-Magazin“ über eine experimentelle Studie zur Gentherapie bei Kindern mit Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS), die im Zeitraum von 2006 bis 2009 durch eine Forschergruppe um Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein an der medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt wurde (SZ-Magazin vom 22. April 2016, „Arzt ohne Grenzen“). Die Studie wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft e. V. (DFG) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.

Die an der Studie teilnehmenden Kinder, die aus verschiedenen Ländern kamen, litten unter der lebensgefährlichen genetischen Erkrankung WAS, die standardmäßig mit einer Stammzelltransplantation und Chemotherapie behandelt wird. Je nach Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger hatten die Kinder bei der herkömmlichen Behandlung eine Überlebenschance zwischen 50 und 95 Prozent.

Im Rahmen der Gentherapie-Studie verwandte die Forschergruppe um Prof. Dr. Dr. Christoph Klein ein Verfahren, das zum Zeitpunkt der Studie bereits im Verdacht stand, in einigen Fällen Leukämie auszulösen. Dabei schlossen sie auch solche Kinder in die Studie ein, für die außerhalb der Familie ein passender Stammzellspender zur Verfügung gestanden hätte.

Insgesamt wurden im Rahmen der Studie zehn Kinder gentherapeutisch behandelt; bei einem dieser Kinder wurde die Behandlung abgebrochen. Acht der neun Kinder, die die vollständige Gentherapie erhielten, erkrankten in den Folgejahren an Leukämie, drei von ihnen starben.

Da Prof. Dr. Dr. Christoph Klein den Antrag auf Zulassung der Studie nur wenige Tage vor Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle (AMG: Arzneimittelgesetz) bei der zuständigen Ethikkommission einreichte, galten die dadurch verschärften Vorschriften für klinische Studien für sein Forschungsvorhaben nicht. Mit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle wurden gentherapeutische Studien unter Genehmigungsvorbehalt des Paul-Ehrlich-Instituts gestellt. Die AMG-Novelle setzte eine EU-Richtlinie zu klinischen Prüfungen um; die Umsetzung erfolgte

allerdings verspätet (die Richtlinie hätte bereits zum 1. Mai 2003, spätestens jedoch zum 1. Mai 2004 in deutsches Recht übernommen werden müssen). Obwohl die Vorgaben der 12. AMG-Novelle auf Prof. Dr. Dr. Christoph Kleins Studie nicht anwendbar war, gab es in den Folgejahren diverse Kontakte des Instituts mit den Verantwortlichen der Studie.

Vorbemerkung der Bundesregierung

Die Mehrzahl der seltenen Erkrankungen, zu denen auch das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) zählt, ist nicht heilbar oder nur ungenügend behandelbar. Sie führen oft zu frühem Tod oder zu massiven chronischen Leiden. Viele seltene Erkrankungen sind genetischen Ursprungs. Von etwa 3 500 der bekannten seltenen Erkrankungen konnten die beteiligten Gene bereits identifiziert werden. Bei einer Reihe der Erkrankungen, wie auch beim WAS, wird die Krankheit durch Mutationen in nur einem spezifischen Gen hervorgerufen. Dadurch ergibt sich der Ansatzpunkt für die Anwendung gentherapeutischer Behandlungen.

Inzwischen hat sich das Verständnis für die biologischen und technischen Grundlagen gentherapeutischer Verfahren weiterentwickelt und neue Formen der Gentherapie befinden sich auf dem Weg in den klinischen Routineeinsatz. In Europa wurde 2012 die erste Gentherapie behördlich zugelassen, ein mit der WAS-Gentherapie in der angesprochenen klinischen Prüfung vergleichbarer Therapieansatz wurde 2016 von der Europäischen Kommission für die Behandlung einer anderen genetisch bedingten seltenen Erkrankung zugelassen.

Das Zwölfte Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004 (BGBl I S. 2031) diente der Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG in deutsches Recht. Mit dem Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen wurde ein neues Verfahren eingeführt. Komplexe fachliche, rechtliche und ethische Fragen haben dabei ausführliche Beratungen im Vorfeld und im weiteren Verlauf des Gesetzgebungsverfahrens (einschließlich eines Vermittlungsverfahrens) notwendig gemacht, die zu der zeitlichen Verzögerung von drei Monaten in der Anwendung der Regelungen geführt haben.

1. Handelte es sich bei der o. g. Studie nach Einschätzung der Bundesregierung um eine klinische Studie im Sinne des Arzneimittelgesetzes oder um einen sog. Heilversuch (Antwort bitte begründen)?

Bei der in der Vorbemerkung der Fragesteller genannten Studie handelte es sich um eine klinische Prüfung.

2. a) Wie viele der an der o. g. Studie teilnehmenden Kinder sind nach heutigem Stand (5. September 2016) an Blutkrebs erkrankt?
b) Wie viele dieser Kinder erlitten nach heutigem Stand (5. September 2016) einen Rückfall?
3. Wie viele der an der o. g. Studie teilnehmenden Kinder sind nach heutigem Stand (5. September 2016) an dieser Erkrankung verstorben?

4. Wie viele der an der o. g. Studie teilnehmenden Kinder erhielten, ohne zu erkranken, prophylaktisch eine Stammzelltransplantation nebst Chemotherapie?

Die Fragen 2 bis 4 werden gemeinsam beantwortet.

Nach derzeitigen Kenntnissen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) wurden in die WAS (Wiskott-Aldrich-Syndrom)-Gentherapie-Studie zehn Kinder eingeschlossen. Sie wurden mittels Gentherapie behandelt. Von den neun Kindern, bei denen die Gentherapie angeschlagen hat, entwickelten acht Kinder eine Leukämie oder ein myelodysplastisches Syndrom. Ein Kind ist weiterhin gesund. Bei zwei Kindern kam es zur Entwicklung einer zweiten Leukämie und zwei Patienten erlitten einen Rückfall der Leukämie.

Nach Kenntnis des PEI sind drei Kinder an der Leukämie oder an Komplikationen der Leukämie-Behandlung verstorben. Sechs der nachfolgend mit Stammzellen behandelten Kinder sind nach Kenntnis des PEI gesund.

Keines der an der o. g. Studie teilnehmenden Kinder erhielt nach Kenntnis des PEI eine prophylaktische Stammzelltransplantation.

5. Wie hoch waren nach Kenntnis der Bundesregierung zum damaligen Zeitpunkt (2006 bis 2009) die Überlebenschancen von an WAS erkrankten Kindern
 - a) bei einer Stammzelltherapie durch Fremdspende mit Übereinstimmung von zehn Merkmalen,
 - b) bei einer Stammzelltherapie durch Fremdspende mit Übereinstimmung von neun Merkmalen?

Hierzu liegen der Bundesregierung keine Informationen vor.

6. Wurde nach Kenntnis der Bundesregierung für die im Rahmen der Studie gentherapeutisch behandelten Kinder vorab nach einem geeigneten Fremdspender gesucht?
Bei welchen Kindern wurde nicht gesucht, und was waren nach Kenntnis der Bundesregierung die Gründe dafür?

In dem dem PEI vorliegenden Prüfprotokoll wurden keine Angaben zur Vorgehensweise bzgl. einer Suche nach geeigneten Fremd Spendern gemacht.

7. Inwieweit entsprach es nach Kenntnis der Bundesregierung dem damaligen Stand der medizinischen Forschung, im Rahmen einer experimentellen klinischen Studie auch solche Kinder als Probanden auszuwählen, für die eine aussichtsreiche Standardtherapie mit hohen Überlebenschancen zur Verfügung stand?

Hierzu liegen der Bundesregierung keine Informationen vor.

8. a) Wie war nach Kenntnis der Bundesregierung zu Beginn der Studie im Jahr 2006 der Erkenntnisstand über das Leukämierisiko durch den Einsatz sog. retroviraler Vektoren in vergleichbaren Studien mit autologen, gentechnisch veränderten Stammzelltransplantationen?
- b) Wie war nach Kenntnis der Bundesregierung im Jahr 2008 der Erkenntnisstand über das Leukämierisiko durch den Einsatz sog. retroviraler Vektoren in vergleichbaren Studien mit autologen, gentechnisch veränderten Stammzelltransplantationen?

Die Fragen 8a und 8b werden gemeinsam beantwortet.

Nach Information des PEI konnten weder im Jahr 2006 noch im Jahr 2008 eindeutige Aussagen zum Risiko auftretender Leukämien getroffen werden.

9. Ab wann befanden sich nach Kenntnis der Bundesregierung Vektoren der „neuen“ Generation mit geringerem Risikoprofil in der klinischen Erprobung?

Unter Vektoren der neuen Generation versteht man lentivirale Vektoren (von HIV abgeleitet) und γ (gamma)-retrovirale Vektoren mit einem so genannten self inactivating (SIN) Design. Über den klinischen Einsatz lentiviraler SIN-Vektoren wurde nach Information des PEI erstmals 2009 berichtet.

10. Wie lauteten nach Kenntnis der Bundesregierung die Voten der Kommission Somatische Gentherapie vom 27. April 2005 und vom 15. November 2005 zur o. g. Studie, und wie begründete die Kommission ihre Haltung?
11. Wer war nach Kenntnis der Bundesregierung zum damaligen Zeitpunkt Mitglied der Kommission Somatische Gentherapie?

Die Fragen 10 und 11 werden gemeinsam beantwortet.

Die Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer (KSG) ist eine Kommission der Bundesärztekammer. Die Zusammensetzung der Kommission ist im Tätigkeitsbericht der Bundesärztekammer für das Jahr 2005 (S. 807-808) veröffentlicht; auf diese Veröffentlichung wird verwiesen. Die Veröffentlichung konkreter Voten und Protokolle bleibt den jeweiligen Kommissionen vorbehalten.

12. In welcher Höhe und über welchen Zeitraum wurde die Studie durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert, und was waren die Gründe für diese Förderung?

Die Studie (Phase I/II Pilotstudie: Durchführbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit der Transplantation retroviral transduzierter hämatopoetischer Stammzellen zur Therapie des Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS-GT), DRKS-ID: DRKS00000330 vom 30. September 2010) wurde nicht durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.

13. Über welche Aufsichts- und Kontrollmöglichkeiten verfügte das Paul Ehrlich-Institut im Hinblick auf die Studie?

Das PEI verfügte seinerzeit über keine eigenen Überwachungspflichten.

14. Über welche Aufsichts- und Kontrollmöglichkeiten verfügten nach Kenntnis der Bundesregierung die zuständigen Landesbehörden im Hinblick auf die Studie?

Gemäß § 64 Absatz 1 Satz 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) unterlagen auch zum damaligen Zeitpunkt Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln und klinisch prüfen, der Überwachung durch die zuständigen Landesbehörden. Die mit der Überwachung beauftragten Personen sind gemäß § 64 Absatz 4 Nummer 2 AMG befugt, Unterlagen über die Entwicklung und klinische Prüfung einzusehen und gemäß § 64 Absatz 4 Nummer 3 AMG Auskünfte zu verlangen.

15. Welche zusätzlichen Aufsichts- und Kontrollmöglichkeiten hätten für das Paul-Ehrlich-Institut bestanden, wenn die Studie nach Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle beantragt worden wäre?
16. Welche zusätzlichen arzneimittelrechtlichen Voraussetzungen hätte die Studie erfüllen müssen, wenn sie nach Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle beantragt worden wäre?

Die Fragen 15 und 16 werden gemeinsam beantwortet.

Die Befugnisse des PEI ergeben sich aus § 40 ff. des Arzneimittelgesetzes und aus der GCP-Verordnung.

17. Inwieweit wäre die Studie nach diesen verschärften Voraussetzungen genehmigungsfähig gewesen (Ansicht bitte begründen)?

Die Antragsunterlagen für klinische Prüfungen nach Inkrafttreten des 12. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes unterscheiden sich von den Unterlagen, die zur Anzeige einer klinischen Prüfung vorgelegt werden mussten. Daher kann wegen fehlender Antragsunterlagen heute nicht beurteilt werden, ob der Antrag genehmigungsfähig gewesen wäre.

18. Inwieweit hätte das Paul-Ehrlich-Institut die Möglichkeit gehabt, die Genehmigung der Studie aufgrund einer Veränderung der Nutzen-Risiko-Bewertung nachträglich zu widerrufen, wenn die Studie unter den Vorgaben der 12. AMG-Novelle gefallen wäre?

Es wird auf die Antwort zu den Fragen 15 bis 17 verwiesen.

19. Inwieweit verstieß die o. g. Studie nach Ansicht der Bundesregierung gegen die Vorgaben der Richtlinie 2001/20/EG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (Einschätzung bitte begründen), und wie verbindlich waren diese Vorgaben für die Studie?

Die mit dem 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes neu eingeführten Regelungen zur Umsetzung der Vorgaben der Richtlinie 2001/20/EG fanden auf die Studie keine Anwendung.

20. Welche Beratungen, Korrespondenzen, Maßnahmen oder sonstige Kontakte gab es seit dem Jahr 2004 im Zusammenhang mit der Studie zwischen dem Paul-Ehrlich-Institut und den Verantwortlichen für die Studie, und was war deren jeweiliger wesentlicher Inhalt (bitte einzeln auflisten)?

Nach Auskunft des PEI gab es Kontakte zwischen dem PEI und den Verantwortlichen für die Studie, die folgende wesentliche Aspekte betrafen:

- Die Anzeige der klinischen Prüfung, Vorlage des Votums der Ethikkommission, Versicherungsbestätigung, Unterlagen zur Patientenaufklärung
- Information der zuständigen Landesbehörde
- Annual Safety Reports
- Nutzen-Risiko-Bewertung und Anpassung des Monitorings
- Mitteilungen über Verdachtsfälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen (Leukämiefälle)
- Meldungen von Todesfällen
- Mitteilungen über Abbruch der Studie und Studienende.

21. a) Trifft es zu, dass das Paul-Ehrlich-Institut im Jahr 2008 eine Neubewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses für die Studie gefordert hat (SZ-Magazin vom 22. April 2016), und falls ja, was waren die Gründe dafür?
- b) Falls ja, wie haben die Verantwortlichen der Studie auf diese Forderung reagiert, und welche Gründe führten sie dafür an?

Nach Auskunft des PEI wurde im Januar 2008 eine Neubewertung von Nutzen und Risiken der Studie angeregt und engmaschigere Knochenmarksuntersuchungen vorgeschlagen. Anlass war das Auftreten von Insertionsonkogenese (Leukämien) in anderen Studien, in welchen hämatopoetische Stammzellen mit retroviralen Vektoren genetisch modifiziert wurden.

Ende Januar 2008 übermittelte der Leiter der klinischen Prüfung dem PEI eine Nutzen-Risiko-Bewertung.

Die vom PEI vorgeschlagenen häufigeren Knochenmarksbiopsien während des gesamten Studienverlaufs wurden in das Studienprotokoll aufgenommen.

22. a) Trifft es zu, dass die Verantwortlichen für die Studie im Nachhinein einen Antrag auf Erweiterung der Studie gestellt haben (SZ-Magazin vom 22. April 2016), und falls ja, was war Gegenstand dieser Erweiterung?
- b) Wie wurde diese Erweiterung vom Paul-Ehrlich-Institut bewertet, und auf welcher Begründung fußte diese Einschätzung?

Eine bei der zuständigen Ethikkommission eingereichte Erweiterung (Änderung) für die vor dem Inkrafttreten des 12. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes beantragte klinische Prüfung zur Untersuchung des Immunsystems der Kinder in der Studie wurde dem Paul-Ehrlich-Institut nachrichtlich übersandt. Das Paul-Ehrlich-Institut ordnete diese neue Untersuchung als neue, genehmigungspflichtige klinische Prüfung ein, für die nunmehr die seit 6. August 2004 geltenden Regelungen anzuwenden seien, da eine neue Prüfsubstanz verabreicht werden sollte.

Im Verfahren zog der Sponsor die Änderung zurück.

23. a) Trifft es zu, dass das Paul-Ehrlich-Institut nach Auftreten der ersten Leukämiefälle die prophylaktische Behandlung aller Studienteilnehmer mit einer konventionellen Stammzelltransplantation einschließlich Chemotherapie vorgeschlagen hat (SZ-Magazin vom 22. April 2016), und falls ja, was waren die Gründe dafür?
- b) Falls ja, wie haben die Verantwortlichen der Studie auf diesen Vorschlag reagiert, und welche Gründe führten sie dafür an?

Die Fragen 23a und 23b werden zusammen beantwortet.

Nach Auskunft des PEI wurde eine prophylaktische Blut-/Knochenmarkstammzelltransplantation als einzige mögliche Maßnahme, um das Auftreten einer Leukämie zu verhindern, institutsintern diskutiert. Eine prophylaktische Stammzelltransplantation wurde von allen Beteiligten als ethisch und medizinisch nicht vertretbar erachtet.

24. Wurde das Paul-Ehrlich-Institut von den für die Studie Verantwortlichen zeitnah über das jeweilige Auftreten von Leukämie bei einzelnen Probanden informiert?
- Falls nicht, in welchen Fällen nicht, und wie hat das Paul-Ehrlich-Institut dann davon erfahren?

Nach Auskunft des PEI wurde vom Sponsor zeitnah über das Auftreten von Leukämien bei den Patienten informiert.

25. a) Inwieweit trifft es zu, dass das Paul-Ehrlich-Institut von dem Tod einzelner Probanden erst durch die Medien erfahren hat (SZ-Magazin vom 22. April 2016), und falls ja, handelt es sich dabei um einen Verstoß gegen § 67 Absatz 3 Satz 2 AMG?
- b) Falls ein solcher Verstoß vorliegt, welche Maßnahmen hat das Paul-Ehrlich-Institut daraufhin ergriffen?

Die Fragen 25a und 25b werden zusammen beantwortet.

Nach Auskunft des PEI hat das Institut vom Tod zweier Patienten über die Medien erfahren. Auf Nachfrage hat der Sponsor dem PEI umgehend die damit zusammenhängenden Informationen zur Verfügung gestellt. Es liegt kein Verstoß gegen § 67 Absatz 3 Satz 2 AMG (in der Fassung des 12. AMG-Änderungsgesetzes) vor, da der Beginn dieser klinischen Prüfung nicht nach § 67 Absatz 1 AMG anzuzeigen war.

26. Gab es seit der Veröffentlichung des Falls durch das „SZ-Magazin“ am 22. April 2016 Kontakte zwischen dem Präsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts, Prof. Dr. Klaus Cichutek, und Prof. Dr. Dr. Christoph Klein als verantwortlichem Studienleiter?

Falls ja, welchen Inhalt hatten diese Kontakte?

Nach Auskunft des PEI gab es seit der Veröffentlichung im SZ-Magazin Kontakte zwischen dem Präsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts, Prof. Dr. Klaus Cichutek, und Prof. Dr. Dr. Christoph Klein. Hierbei ging es auch um den Artikel im SZ-Magazin.

27. a) Inwieweit stand nach Kenntnis der Bundesregierung für die an der o. g. Studie teilnehmenden Kindern, die aus dem Ausland kamen, in ihren Heimatländern eine konventionelle Stammzelltransplantation zur Verfügung?
- b) Falls für einige der Kinder keine solche Therapieoption in ihren Herkunftsländern bestand, was waren nach Kenntnis der Bundesregierung die Gründe dafür (bitte für jedes Kind einzeln aufzuführen)?

Hierüber liegen der Bundesregierung keine Erkenntnisse vor.

28. Welche Kosten hat die von Prof. Dr. Dr. Christoph Klein mitgegründete Stiftung „Care for Rare“ nach Kenntnis der Bundesregierung im Rahmen der Studienteilnahme für diese Kinder und ihre Familien übernommen?

Der Bundesregierung liegen hierzu keine Informationen vor.

29. Hätte die Stiftung diese Kosten nach Kenntnis der Bundesregierung auch getragen, wenn sich die Eltern gegen eine Teilnahme an der gentherapeutischen Studie entschieden und für eine konventionelle Stammzelltherapie entschieden hätten?

Der Bundesregierung liegen hierzu keine Informationen vor.

30. Falls es eine Kostenübernahme durch die „Care for Rare“-Stiftung gab, inwieweit sieht die Bundesregierung darin einen Verstoß gegen das Verbot der Vorteilsgewährung nach § 40 Absatz 4 Nummer 5 AMG (Ansicht bitte begründen)?

Es wird auf die Antwort zu Frage 28 verwiesen.

31. Inwieweit ist das Vorgehen der verantwortlichen Studienleiter im Rahmen der o. g. Studie nach Einschätzung der Bundesregierung strafrechtlich relevant (Ansicht bitte begründen)?

Die Beurteilung eines Sachverhalts im Hinblick auf das Vorliegen strafrechtlich relevanten Verhaltens obliegt den Gerichten und Staatsanwaltschaften.

32. Inwieweit haben sich die verantwortlichen Studienleiter durch ihr Vorgehen gegenüber den Geschädigten und ihren Familien nach Einschätzung der Bundesregierung zivilrechtlich schadensersatzpflichtig gemacht (Ansicht bitte begründen)?

Über Bestand und Umfang einer zivilrechtlichen Schadensersatzpflicht entscheiden im konkreten Einzelfall die ordentlichen Gerichte.

33. Inwieweit hat sich die Bundesrepublik Deutschland durch die verspätete Umsetzung der EU-Richtlinie (2001/20/EG) zu klinischen Studien gegenüber den Geschädigten und ihren Familien schadensersatzpflichtig gemacht (Ansicht bitte begründen)?

Aus Sicht der Bundesregierung ergeben sich im vorliegenden Fall keine Anhaltspunkte für eine Schadensersatzpflicht der Bundesrepublik Deutschland.