



interuniversitäres forschungszentrum
für technik, arbeit und kultur

Molecular Farming

Neue Herausforderungen
für Gesetzgebung und
Risikomanagement in der EU

Armin Spök
Manfred Klade

Graz, aktualisiert April 2005

ISBN 3-9502242-5-4



Molecular Farming

Neue Herausforderungen für Gesetzgebung und Risikomanagement in der EU

Dr. Armin Spök, Dr. Manfred Klade

Beauftragt vom Deutscher Bundestag und erstellt im Rahmen des Projekts „Grüne Gentechnik – transgene Pflanzen der zweiten und dritten Generation“, das vom Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) durchgeführt wurde.

Graz, aktualisierte Version, Mai 2005

Endredaktion und Layout: Tina Stadler

Kontakt: Dr. Armin Spök, E-mail: spoek@ifz.tugraz.at

Medieninhaber und Herausgeber:

IFZ – Interuniversitäres Forschungszentrum für Technik, Arbeit und Kultur

Schlögelgasse 2, 8010 Graz, Österreich

Tel: +43/316/813909-0; Fax: +43/316/810274

E-Mail: office@ifz.tugraz.at, <http://www.ifz.tugraz.at>

ISBN: 3-9502242-5-4

Unter Angabe der Quelle ist eine Verwendung zulässig.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
1 Einleitung.....	7
1.1 Motivation und Problemstellung	7
1.2 Rahmen und Vorgehensweise.....	8
1.3 Organisatorischer Kontext des Gutachtens	9
1.4 Aufbau des Gutachtens	10
2 Gentechnik-bezogenes Regelungsumfeld.....	11
2.1 Regulatorische Bereiche	11
2.1.1 Produktion in geschlossenen Systemen – Richtlinie 90/219/EWG.....	11
2.1.2 Freisetzung und Inverkehrbringen – Richtlinie 2001/18/EG	13
2.1.2.1 Freisetzung – Teil B	14
2.1.2.2 Inverkehrbringen – Teil C.....	15
2.1.2.3 Unterschiedliche Rationale in der Kommerzialisierung von GVP?.....	16
2.1.2.4 Risikoabschätzung und Risikomanagement	20
2.1.2.5 Transparenz und Information der Öffentlichkeit.....	25
2.1.2.6 Import, Export und Binnentransport	26
2.1.3 Koexistenz, Schwellenwerte und Haftung.....	30
2.1.3.1 Koexistenz und Schwellenwerte bei Molecular Farming	31
2.1.4 Verordnung 1829/2003 zu gentechnisch veränderten Lebens- und Futtermitteln	33
2.1.5 Codex Alimentarius.....	34
2.2 Forschungs- und Policy-Initiativen auf EU-Ebene	35
2.2.1 Pharma-Planta	35
2.2.2 Plants for the Future	36
2.2.3 US-EC Task Force on Biotechnology Research	37
2.3 Policy-Akteure.....	37
2.3.1 Generaldirektion (GD) für Umwelt	37
2.3.2 Generaldirektion für Landwirtschaft.....	38
2.3.3 Generaldirektion für Gesundheit und Verbraucherschutz	38
2.3.4 Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA)	39
2.3.5 Generaldirektion für Forschung	39
2.3.6 Industrie	41
2.3.6.1 EuropaBio.....	41
2.3.6.2 Meristem Therapeutics.....	42
2.3.7 Umweltschutzorganisationen	43
2.3.8 PatientInnenorganisationen.....	43
2.3.9 AkteurInnen und Aktivitäten in den Mitgliedsstaaten	44
2.3.9.1 Großbritannien	44
2.3.9.2 Frankreich	46

2.3.9.3	Niederlande	47
2.4	AkteurInnen, Politikfelder u. mögliche Handlungserfordernisse: Zusammenfassung und Analyse.....	48
3	Regelungsumfeld Pharmazeutika.....	63
3.1	Die Branche im Überblick: AkteurInnen und Produktentwicklungen	63
3.1.1	Biopharmazeutika.....	64
3.1.2	Molecular Farming als alternativer Herstellungsweg	65
3.1.2.1	Produktentwicklungen.....	70
3.1.3	Anwendungen in klinischer Forschung, technischen Prozessen und als Diagnostika	71
3.2	Regulierung von Biopharmazeutika.....	72
3.2.1	Neuzulassung.....	73
3.2.1.1	Datenerfordernisse für eine Zulassung	73
3.2.1.2	EU.....	74
3.2.1.3	Kanada.....	78
3.2.1.4	USA.....	79
3.2.1.5	Orphan Drugs	81
3.2.2	Änderungen im Herstellungsprozess.....	82
3.2.2.1	Bedeutung des Herstellungsprozesses	82
3.2.2.2	Fragen der Comparability und (Bio)Similarity	83
3.2.2.3	Leitlinien der EMEA	84
3.2.2.4	Leitlinien der FDA.....	85
3.2.3	Biogenerika bzw. Follow-On Biologics	86
3.2.3.1	EU Regelung.....	87
3.2.3.2	US Regelung	88
3.2.3.3	Auszug – Diskussionsbeiträge zum FDA Workshop.....	89
3.2.3.4	Kanada.....	90
3.2.3.5	Biogenerika aus transgenen Pflanzen	91
3.2.4	Leitlinien der WHO	92
3.3	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	92
4	Regelungsumfeld Chemikalien	97
4.1	Enzyme für technische Anwendungen	97
4.2	Biopolymere	98
4.3	Fettsäuren.....	99
4.4	Chemikalienregelung am Beispiel Enzyme	99
4.4.1	Bestehende Regelung in der EU.....	99
4.4.2	REACH Vorschlag und künftige Zulassungsregelung.....	101
4.4.3	Enzyme aus transgenen Pflanzen aus der Sicht von REACH	101
4.5	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	102
5	Literatur	105
	Anhänge.....	111
	Tabellen und Abbildungen.....	112

Notification Report Magenlipase aus Mais (auf Basis SNIF, Januar 2005) 125
Interim Amendment to Dir2000-07 for Confined Research Field Trials
of PNTs for Plant Molecular Farming – Appendix 6 und 7 129
ExpertInneninterviews 132
ExpertInnenkontakte zu punktuellen Themen 134

Abkürzungsverzeichnis

ACRE	Advisory Committee on Releases to the Environment
AIA	Advance Information Agreement
APHIS	Animal and Plant Health Inspection Service
BGTD	Biologics and Genetic Therapies Directorate (Health Canada)
BIO	Biotechnology Industry Organization
BRS	Biotechnology Regulatory Services Division (USA)
BMPS	Bio-based Molecular Production System
CCFBT	Codex Ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research of the FDA
CDER	Center for Drug Evaluation and Research of the FDA
CFIA	Canadian Food Inspection Agency
CGB	Commission du Génie Biomoléculaire
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COGEM	Commissie Genetisch Modificatie
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
DEFRA	Department for Environment Food and Rural Affairs
DTI	Department of Trade and Industry
EC	European Commission
ECB	European Chemicals Bureau
EFSA	European Food Safety Authority
EINECS	European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances
EMA	European Medicine Evaluation Agency

EPA	Environmental Protection Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EPSO	European Plant Science Organisation
EU	Europäische Union
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FOPP	Follow-On Protein Product
F&E	Forschung und Entwicklung
GD	General Direktion
GIFNFC	Government-Industry Forum on Non-Food Uses of Crops
GMP	Good Manufacturing Practice
GV	Genetisch verändert
GVO/GMO	Genetisch veränderter Organismus
GVP	Genetisch veränderte Pflanze
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points
HGH	Human Growth Hormone
IAPO	International Alliance of Patients' Organizations
ICH	International Conference on Harmonisation
IFZ	Interuniversitäres Forschungszentrum für Technik, Arbeit und Kultur
IND	Investigational New Drug Application
IPR	Intellectual Property Rights
IPTS	Institute for Prospective Technology Studies
Mab (mAK)	Monoclonal Antibody (monoklonaler Antikörper)
NPSS	Novel Protein-Production Systems
PBT	Persistent, Bio-accumulating, Toxic
PMI	Plant-Made-Industrials

PMP	Plant-Made Pharmaceuticals
PNT	Plants with Novel Traits
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
RIP	REACH Implementation Project
SNIF	Short Notification Information Format
SWOT	Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats
TAB	Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag
TPD	Therapeutic Products Directorate (Health Canada)
USDA	United States Department of Agriculture
vPvB	very Persistent, very Bio-accumulating
WHO	World Health Organisation

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

Abbildung 1: Produktionsmengen von 89 derzeit am Markt befindlichen therapeutischen Proteinen	17
Abbildung 2: Zentrales Zulassungsverfahren der EMEA/EU	76
Abbildung 3: Zulassung von Pharmazeutika durch die FDA	80

Tabellen

Tabelle 1: Produktionskapazitäten im Vergleich.....	17
Tabelle 2: Isolierabstände für Molecular Farming und für GVP-Anbau.....	24
Tabelle 3: Voraussichtliche Regelungsszenarien für den Import von nicht-zugelassenen GVP für Molecular Farming in die EU	28
Tabelle 4: Mögliche Szenarien für PMP im Cartagena Protokoll	30
Tabelle 5: Vergleich von Produktionssystemen für Biopharmazeutika	66
Tabelle 6: Biopharmazeutika und klinische Testphase	69
Tabelle 7: Freisetzung zur Proteinproduktion nach Teil B der Richtlinie 90/220/EWG bzw. Richtlinie 2001/18/EG.....	112
Tabelle 8: APHIS-Vorschlag zu Freisetzung von Pharmapflanzen (Quelle: USDA 2003).....	114
Tabelle 9: Vorgaben und Empfehlungen der CFIA	117
Tabelle 10: Gegenüberstellung von beispielhaften Risikomanagementmaßnahmen für Freisetzung.....	119
Tabelle 11: Additional terms and conditions for confined research field trials of tobacco (Nicotiana tabacum L.) expressing industrial or pharmaceutical compounds.(Terms and Conditions 2003).....	121
Tabelle 12: Entwicklung von Plant made Pharmaceuticals	124

Zusammenfassung

Das vorliegende Gutachten setzt an einem vorausgegangen Überblicksgutachten (Spök et al. 2003) an, das im Rahmen des selben Projekts erstellt worden ist und vertieft die Untersuchung von Policy-Aktivitäten, Handlungsfelder und -erfordernisse im Zusammenhang mit Molecular Farming für die EU-harmonisierten Regelungsbereiche genetische veränderte Pflanzen, Pharmazeutika und Chemikalien.

Genetisch veränderte Pflanzen: Während in den USA und Kanada seit dem Jahr 2000 über Molecular Farming debattiert wird, wurde dieses Thema in der EU bis ca. 2003/2004 von potenziellen Stakeholdern kaum wahrgenommen und aufgegriffen, besonders deutlich ist dies im Zusammenhang mit Regulierung: zwar gab es bereits F&E Aktivitäten einiger Firmen in der EU, jedoch waren diese zumeist in sehr frühen Stadien der Produktentwicklung bzw. auf die weniger kontroversielle Produktion im geschlossenen System, z. B. Glashaus, ausgerichtet. Die Aktivitäten waren auf ein Land – Frankreich – sowie eine Firma – Meristem Therapeutics – und in diesem Zusammenhang auf kleine Freisetzungsflächen beschränkt. Die Genehmigungen für F&E in geschlossenen Systemen nach Richtlinie 90/219/EWG sowie nach Richtlinie 2001/18/EG Teil B erfolgten bestimmungsgemäß ausschließlich auf nationaler Ebene. Anträge auf Inverkehrbringen nach Teil C der Richtlinie 2001/18/EG, die ein EU-Agenda-Setting hätten bewirken können, wurden nicht gestellt. Molecular Farming war bis dahin auch kaum ein Thema für die zuständigen nationalen und EU-Behörden sowie für die Interessensgruppen aus dem Umweltschutz- oder KonsumentInnenschutzbereich.

Ab ca. 2004/2005 finden sich in der EU mehrere aktive Firmen, die laufenden Produktentwicklungen erreichen fortgeschrittenere Stadien, was sich u. a. auch in flächenmäßig ausgedehnten Freisetzungsversuchen widerspiegelt, z. B. werden in Frankreich Freisetzungsversuche auf 100 Hektar vorbereitet. In letzterem Fall tritt das Leitprojekt der Fa. Meristem, die Herstellung einer Magenlipase aus Mais, in eine fortgeschrittene Phase klinischer Tests ein – die Marktzulassung als Pharmazeutikum wird vom Unternehmen für 2007/2008 erwartet. Die European Food Safety Authority (EFSA) strebt im Rahmen ihrer Self-tasking Aktivitäten und in Zusammenarbeit mit dem EU-Forschungsprojekt „Pharma-Planta“ anhand von Modellanträgen die Entwicklung von Leitlinien an. Mehrere laufende oder geplante Projekte mit Technology Assessment oder Foresight Perspektiven in Großbritannien, Spanien und in Deutschland beschäftigen sich mit naturwissenschaftlichen, technischen, sozioökonomischen, regulatorischen und risikobezogenen Aspekten von Molecular Farming. Die EU-Technologie Plattform „Plants for the Future“ setzt in ihren Empfehlungen an die Kommission für eine künftige EU-F&E Agenda einen Schwerpunkt auf Industriepflanzen und damit auch Molecular Farming. Initiativen in Großbritannien streben ebenfalls an, das wirtschaftliche Potenzial von Industriepflanzen zu nutzen bzw. auszubauen. Zudem lässt sich eine gewisser Spill-Over der kontroversiellen Debatte in den USA beobachten.

Aufgrund der im Überblicksgutachten beschriebenen speziellen Eigenheiten von Molecular Farming und aus der Untersuchung der Debatten in den USA und Kanada zeichnen sich als Schlüsselthemen für die EU ab: Der Einsatz von Lebensmittel- oder Futtermittelpflanzen für die Produktion von pharmazeutischen Wirkstoffen und anderen Industriesubstanzen, die Problematik der Produktion im Freiland und das damit verbundene Risiko einer Kontamination der Lebens- und Futtermittelkette.

Die konkreten Handlungsfelder und -erfordernisse für die EU-Regulierungspolitik werden von der grundlegenden politischen Ausrichtung auf diese Fragen hin abhängen und könnten zudem eine Differenzierung in Risikomanagement und ev. Regelung zwischen Varianten des Molecular Farmings erforderlich machen. Denkbare Varianten, die sich besonders unterschiedlich darstellen sind der Anbau von hochpreisigen Pharmazeutika auf kleinen Freilandflächen, innerhalb eines Landes und einer Region, oder gar in Glashäusern und der großflächigen kommerziellen Produktion von Bulk-Substanzen, z. B. Enzyme für technische Zwecke auf Flächen jenseits der 50.000 Hektar.

Bei den Einschließungsstufen nach Richtlinie 90/219/EWG, bei den Risikoabschätzungs- und Risikomanagementanforderungen nach Richtlinie 2001/18/EG und auch für die Abgrenzung zwischen geschlossenem System und Freilandversuch wären die Anforderungen an die Betreiber zu präzisieren, sehr wahrscheinlich zu erweitern (z. B. Monitoring) und zu harmonisieren, um so unterschiedliche Sicherheitsstandards und einen F&E Tourismus in der EU zu vermeiden. Die Notwendigkeit einer Anpassung der Anforderungen ergibt sich auch aus den geänderten Charakteristika von derartigen Freisetzungen, wo zumindest bei Pharmazeutika mit Freisetzungsversuchen über 12 Jahre hindurch zu rechnen ist und die Freisetzungsversuche mitunter relativ große Flächen erfordern.

Für Molecular Farming scheint das zweistufige System der Richtlinie 2001/18/EG, für F&E auf der einen Seite und für uneingeschränkten Anbau auf der anderen Seite, nicht geeignet, da dieses Konzept nicht für den unbeschränkten oder auch nur großflächigen Anbau und auch nicht für den Handel gedacht ist und – zumindest für die pharmazeutische Wirkstoffherstellung – voraussichtlich permanente Confinement- und Kontrollmaßnahmen erforderlich sein werden.

Es wird empfohlen, die Anforderungen an Risikoabschätzung- und Risikomanagement für eine kommerzielle Freilandproduktion nach Richtlinie 2001/18/EG dahingehend anzupassen und zu detaillieren. Die Vermeidung der Kontamination der Lebens- und Futtermittelkette sollte dabei den Schwerpunkt bilden. Zu klären wäre gerade aufgrund dieses Kontaminationsrisikos auch, ob und in welchen Fällen eine Risikoabschätzung nach Verordnung 1829/2003 für genetisch veränderte Lebens- und Futtermittel erforderlich ist.

Im Zusammenhang mit Koexistenz, Schwellenwerten und Haftung, erscheint es als unwahrscheinlich, dass die derzeitige nationalen Regelungen im Rahmen von EU-Leitlinien und mit einem Schwellenwert von 0,9% bzw. 0,5%, sachlich und vom Rahmen her adäquat auf Molecular Farming übertragbar sind. Derartige Schwellenwerte müssten vermutlich produktspezifisch ermittelt und in der EU abgestimmt werden. Eine Nulltoleranz, wie in den USA oder in

Kanada diskutiert, erscheint nicht durchführbar. Kontaminationsrisiken und Schwellenwerte würden auch Produkte von genetisch veränderten Pflanzen für die Futtermittel- und Lebensmittelproduktion betreffen. Insgesamt würde sich die Lebensmittelkontrolle dadurch deutlich aufwendiger und komplizierter gestalten, wobei sich diese Fragen auch bereits für Importe aus USA und Kanada stellen könnten.

Der spezielle Fall, der Auslagerung des Anbaus in Nicht-EU-Länder, d. h. des Exports von Saatgut in und der Reimport von Saatgut oder Biomasse in unverarbeiteter oder teilverarbeiteter Form aus diesen Ländern verdient Beachtung, weil hier die Bestimmungen des Cartagena Biosafety Protokolls relevant werden könnten. Das Protokoll ist in der EU hauptsächlich durch Richtlinie 2001/18/EG und Verordnung 1946/2003 umgesetzt. Vor allem beim Import von genetisch veränderten Samen, z. B. Maiskörnern, könnte der Fall des Inverkehrbringens nach Richtlinie 2001/18/EG vorliegen und eine Genehmigung nach Teil C erfordern

Pharmazeutika: Biopharmazeutika sind zumeist komplexe Proteine, die sich mit chemisch-analytischen Verfahren nicht vollständig definieren lassen, weshalb für deren Charakterisierung eine genaue Kenntnis von Herstellungsprozess und damit zusammenhängenden Kontrollmechanismen erforderlich sind. Dies betrifft insbesondere die Zusammensetzung von Begleitsubstanzen.

Die Zulassung von Biopharmazeutika erfolgt in der EU im sogenannten „Zentralen Verfahren“ der Richtlinie 2001/83/EG sowie Verordnung 2309/93. Die European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) ist dabei für die wissenschaftliche Begutachtung zuständig. Dazu arbeitet sie Leitlinien aus und bewertet die Anträge. Bislang wurde bei der EMA allerdings kein Antrag auf eine Zulassung von PMPs eingereicht; diese selbst arbeitet derzeit an einer Leitlinie in Bezug auf die Qualitätsanforderungen für Plant-Made Pharmaceuticals (PMPs). Dem gegenüber stehen umfangreiche Erfahrungen mit und praxiserprobte Leitlinien für die Herstellung von Biopharmazeutika aus mikrobieller Fermentation und Säugerzellkulturen.

Die Anforderungen bei PMPs sind im Prinzip dieselben wie für konventionell hergestellte Biopharmazeutika. Aspekte die ev. besondere Aufmerksamkeit erfordern sind die Validierung der landwirtschaftlichen Produktion als Herstellungsprozess, die Anwesenheit ev. neuer oder anderer Begleitstoffe (Pestizide, Pflanzentoxine) und die pflanzenspezifische Glykosylierung. Diese Punkte könnten eine Anpassung von EMA-Leitlinien erforderlich machen.

Die Prüfung der Sicherheitsrelevanz von PMP-spezifischen Eigenheiten wird im Rahmen der Zulassung case-by-case erfolgen und neben der Evaluierung von Begleitsubstanzen und dem Glykosylierungsmuster auch toxikologische Tierversuche und klinische Tests erfordern. Unterschiedliche Glykosylierungen und unterschiedliche, variable Begleitsubstanzen sind zudem keine auf Pflanzen beschränkte Phänomene, sondern auch bei den konventionell hergestellten Biopharmazeutika zu finden.

Interessanterweise haben derartige Überlegungen eine informelle WHO Consultation im Januar 2005 zum Thema Vakzine aus genetisch veränderten Pflanzen dazu veranlasst, eher eine Produktion in geschlossenen Systemen zu empfehlen.

Als kritischer Punkt bei der Zulassung könnte sich die Frage erweisen, auf Grund welcher Kriterien entschieden wird, ob bei Änderungen im Produktionsprozess die Zulassung aufrecht bleibt bzw. welche Änderungen eine Neuzulassung erforderlich machen. Die gleiche Frage stellt sich auch für die Biogenerika. In beiden Fällen ist grundsätzlich ein gänzlicher oder teilweiser Verzicht auf klinische Tests möglich, die Testerfordernisse müssen im Einzelfall entschieden werden. Bei gravierenden Änderungen, z. B. bei der Umstellung von einem mikrobiellen auf ein pflanzliches Produktionssystem, erscheint dies allerdings als unwahrscheinlich.

Bezüglich der Änderungen im Herstellungsprozess liegen teilweise Leitlinien der EMEA vor, die sich nur im Detail – etwa in der Bewertung unterschiedlicher Glykosylierung – von denen der US Zulassungsbehörde (FDA) unterscheiden. Für Biogenerika wurde mit der EU Richtlinie 2004/83/EG die weltweit erste rechtliche Basis für die Zulassung von Biogenerika vorgelegt, in den USA und Kanada wird über regulatorische Maßnahmen noch intensiv diskutiert. Da sich aber bislang nur ein einziges Produkt im Zulassungsprozess befindet, sind die praktischen Erfahrungen insgesamt noch beschränkt.

Zusammenfassend wird für PMPs ein Anpassungs- und Erweiterungsbedarf von EMEA-Leitlinien im Zusammenhang mit der Neuzulassung von Biopharmazeutika, der Zulassung von Biogenerika und in der Frage der Gültigkeit von Zulassungen bei Änderungen im Herstellungsprozess gesehen. Anpassungen auf gesetzlicher Ebene scheinen eher nicht erforderlich zu sein.

Chemikalien: Grundsätzlich können durch Molecular Farming auch Industriestoffe etwa für technische Anwendungen hergestellt werden (Plant-Made Industrials, PMIs), die unter das Chemikalienrecht fallen, wie z. B. Enzyme, Biopolymere, Fettsäuren. Tatsächlich sind aus genetisch veränderten Pflanzen hergestellte Enzyme bereits am Markt, jedoch nur in begrenzter Menge für Anwendungen in den Bereichen F&E und klinische Studien.

Eine Einschränkung hinsichtlich aller Aussagen zu diesem Regelungsfeld besteht darin, dass sich die EU-Chemikalienpolitik derzeit im Umbruch befindet und das bisherige System, das im wesentlichen auf der Richtlinie 67/548/EWG basiert, in absehbarer Zeit durch das neue REACH System – welches allerdings noch nicht in seinen Einzelheiten definiert ist – ersetzt werden wird.

Aus den Erfahrungen der derzeitigen Chemikalienregelung mit komplexen Molekülen, vor allem mit Enzymen, lässt sich schließen, dass Fragen wie die Unterscheidung ähnlicher Enzyme bzw. die Festlegung deren Kriterien unter REACH zu klären sein werden. Ob hierbei die Herkunft aus Pflanzen eine Rolle spielen würde, lässt sich eher bezweifeln: Für die derzeitige Zulassungsregelung von Chemikalien und voraussichtlich auch unter REACH spielt der Produktionsorganismus keine herausragende Rolle. In diesem Fall würden zusätzliche Datenerfordernisse nur sehr begrenzt anfallen. Im zukünftigen System würden voraussichtlich

nur Produktionsmengen über 10 Tonnen/Jahr – dies betrifft derzeit ca. 10 Enzyme in der EU – eine umfangreichere Risikoschreibung und Expositionsbeurteilung erforderlich machen.

Da Molecular Farming eine ganze Reihe von Handlungsfeldern und regulatorischen Bereichen auf nationaler und EU-Ebene betrifft und aufgrund des sehr sensiblen EU-Themas Gentechnik, kann man davon ausgehen, dass eine breitere Diskussion über den politischen Umgang mit dieser Technologie sinnvoll wäre und vermutlich unvermeidbar ist. Diese Diskussion wird sich voraussichtlich auf die Herstellungssphäre konzentrieren und könnte sich als schwierig und komplex und in ihrem Verlauf schwer berechenbar erweisen; dies nicht nur, weil die EU-BürgerInnen im Zusammenhang mit dem Anbau von genetisch veränderten Pflanzen sensibilisiert sind, sondern auch weil sich mit der konventionellen Lebensmittelindustrie und den PatientInnenverbänden zusätzliche und einflussreiche AkteurInnen einstellen. Wichtige Faktoren dieser Diskussion könnten u. a. sein, welche Produkte die ersten am Markt und im Diskussionsprozess sein werden, ob diese von vornherein mit einem Kontaminationsrisiko der Lebens- und Futtermittelversorgung oder noch grundlegender – mit dem Thema Landwirtschaft verbunden sein werden – und wie und von welcher Seite das Thema für die breite Diskussion lanciert wird.

1 Einleitung

1.1 Motivation und Problemstellung

Die spezifische Neuheit beim Molecular Farming zur Produktion von PMPs (Plant-Made Pharmaceuticals) und PMIs (Plant-Made Industrials) liegt im Einsatz von Pflanzen zur Produktion von zumeist pflanzenfremden Stoffen bei gleichzeitiger Nutzung von standardisierten Anbautechniken der industriellen Landwirtschaft. Eine kommerzielle Anwendung dieser Technik verspricht neue ökonomische und gesundheitliche Vorteile, birgt aber auch neue Herausforderungen an Risikoabschätzung und Risikomanagement und damit an Politik und Gesetzgebung: Die Vorstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen oder Industriechemikalien, die in hoher Konzentration in bisherigen Nahrungspflanzen angereichert werden und von Früchten, die Impfstoffe enthalten, haben in den letzten Jahren in den USA und in Kanada für intensive Diskussionen gesorgt. Während in diesen Ländern die öffentliche Debatte noch im Gange ist, blickt man bereits auf eine beachtliche Zahl von Freisetzungen zurück und werden bereits erste Produkte kommerziell vermarktet.

In der EU werden zunehmend Feldversuche mit derartigen genetisch veränderten Pflanzen (GVP) durchgeführt. Diese Versuche, der Start eines großen Forschungsprojekts zu Molecular Farming im 6. Rahmenprogramm der EU und der Einzug des Themas in wissenschaftliche Tagungen und Industriemessen sind deutliche Anzeichen, dass diese Technologie nun auch in Europa Fuß zu fassen beginnt.

Die Frage ob es für Molecular Farming spezielle Regelungserfordernisse gibt, lässt sich sowohl für GVP als auch für die Produkte selbst stellen. Für GVP hängt die Antwort im Wesentlichen davon ab, ob sich die Risiken gegenüber den GVP der ersten und zweiten Generation, auf deren Basis das derzeitige Risikomanagement konzipiert wurde, anders gestalten. Ein vorangegangenes Überblicksgutachten¹ und die Diskussion in den USA und Kanada haben gezeigt, dass eben davon auszugehen ist: Der Gentransfer auf Wild- und Kulturpflanzen sowie die Effekte von derartigen GVP und den exprimierten Genprodukten auf Nicht-Zielorganismen sind zumindest bei pharmazeutischen Wirkstoffen anders zu sehen, als bei den derzeit am Markt befindlichen GVP der ersten und zweiten Generation, insbesondere – vor allem da diese Wirkstoffe letztlich biologische Effekte haben *sollen*.

¹ Das IFZ hat bereits im Rahmen des Gutachtens „Next GENeration of Risks? – Stand der internationalen Diskussion zu Konzepten der Sicherheitsprüfung und -bewertung bei gentechnisch veränderten Pflanzen der zweiten und dritten Generation“, das in der zweiten Hälfte 2003 im Kontext desselben TAB-Projekts „Grüne Gentechnik – Transgene Pflanzen der zweiten und dritten Generation“ durchgeführt wurde (Spök et al. 2003; im Folgenden als „Überblicksgutachten“ bezeichnet), einen Schwerpunkt beim Thema Molecular Farming gesetzt und wichtige Aspekte und möglichen Handlungsbedarf im Hinblick auf Risiken, Risikoabschätzung und -management, sowie auf regulatorische Aspekte identifiziert und untersucht. Das vorliegende Gutachten baut auf dem Überblicksgutachten auf und verzichtet daher auf ausführlichere Darstellung der möglichen Risiken dieser Technologie.

Das IFZ hat bereits im Rahmen des Überblicksgutachtens wichtige Aspekte und möglichen Handlungsbedarf im Hinblick auf mögliche Risiken sowie Risikoabschätzung und Risikomanagement identifiziert und untersucht. Das vorliegende Gutachten verfolgt in Vertiefung des Überblicksgutachtens folgende Zielstellungen:

- Identifizierung und Beschreibung von Policy-Aktivitäten in Bezug auf Regulierung dieser Technologie in der EU.
- Charakterisierung der im Politikfeld aktiven Akteure in der EU.
- Untersuchung, welche Regelungsfelder von Molecular Farming betroffen sein könnten, inwieweit die bestehenden Regelungen und Risikomanagementkonzepte auf diese Technologie umlegbar sind und wo dies ev. nicht der Fall ist.
- Analyse des Politikfeldes, Identifizierung von Schlüsselthemen und möglichem Handlungsbedarf.

1.2 Rahmen und Vorgehensweise

Molecular Farming wird im Rahmen dieses Gutachtens als die Produktion von Pharmazeutika oder anderweitig industrierelevanten Stoffen aus GVP verstanden. Wobei allerdings das spezifisch Neue, nämlich die Produktion von pflanzenfremden Substanzen, im Vordergrund steht. Die genetische Veränderung von Pflanzen zur vermehrten Produktion oder zur Modifizierung von pflanzeigenen Substanzen, wie z. B. im Fall von Kartoffeln mit veränderter Stärkezusammensetzung oder Raps mit einem modifizierten Ölsäurenprofil, werden daher weitgehend ausgeklammert. Diese Trennung ist natürlich eine heuristische und kann nicht scharf gezogen werden.

Die Eingrenzung der untersuchten regulatorischen Kontexte erfolgte im Wesentlichen auf die EU-harmonisierten Bereiche Gentechnikrecht, Arzneimittelrecht und Chemikalienrecht. Die Kontexte für Lebens- und Futtermittelzusatzstoffe oder Kosmetika spielen derzeit noch keine große Rolle und wurden daher nicht miteinbezogen. Neben dem Regelungsbereich für GVP wurde der Schwerpunkt auf den Bereich Arzneimittel gelegt – entsprechend den beobachtbaren Produktentwicklungen. Zudem befindet sich das EU-Chemikalienrecht in einer Umbruchsituation, die eine Untersuchung und Einschätzung erschwert.

Der Zielsetzung des Gutachtens entsprechend geht es vor allem um Regulierung im Zusammenhang mit Umwelt- und Gesundheitssicherheit, bei Arzneimittel darüber hinaus noch um ihre Wirksamkeit. Fragen im Zusammenhang mit IPR werden deshalb in diesem Gutachten nicht, Fragen von ökonomischen Schäden und Haftung nur am Rande berücksichtigt. Wo es für das Verständnis des Gegenstandsbereiches wichtig erschien (und wo dies nicht bereits im Überblicksgutachten geschehen ist), wird auch das Branchenumfeld beschrieben. Im Rahmen dieses Gutachtens können Details, beispielsweise auf Ebene von konkreten Tests oder Datenerfordernissen im Rahmen der Zulassungsverfahren, nicht untersucht werden.

Der Regulierungs- und Kommerzialisierungsprozess von Molecular Farming in den USA und Kanada liefert dabei wichtige Hinweise und Aspekte zum gegenständlichen Thema und wird daher immer wieder zu Vergleichszwecken herangezogen.

Methodisch beruht das Gutachten auf der Recherche und Auswertung von Literatur, Dokumenten und Datenbanken, vor allem aber auf insgesamt 22 Interviews mit und nahezu 30 punktuellen Kontakten zu ExpertInnen aus Behörden, universitärer Forschung, Industrie und dem Umweltbereich, größtenteils aus den Mitgliedsländern der EU, der Europäischen Kommission, den USA und Kanada. Im Rahmen des Projekts nahm einer der beiden Autoren, Armin Spök, zudem an der Conference on Plant-Made Pharmaceuticals 2005 teil, die von 30. Januar bis 2. Februar 2005 in Montreal durchgeführt wurde und in deren Rahmen ebenfalls Interviews durchgeführt worden sind. Andere Interviews erfolgten zumeist telefonisch. Die Interviews und Kontakte dienten im Wesentlichen dazu, aktuelle Informationen und Einschätzungen zu den verschiedensten Aspekten des Themas zu erhalten, um das Gesamtbild zu vervollständigen.

Die Einschätzungen und Bewertungen in diesem Gutachten gehen teilweise auf die befragten ExpertInnen zurück und sind in diesen Fällen als solche gekennzeichnet, stammen aber auch – aufgrund der langjährigen Erfahrung mit den Regelungs- und Politikfeldern – von den Autoren selbst. Letzteres trifft insbesondere auf die Abschnitte mit Analysen und Schlussfolgerungen zu.

1.3 Organisatorischer Kontext des Gutachtens

Das vorliegende Gutachten ist inhaltlich und organisatorisch in das Technikfolgenabschätzungs-Projekt „Grüne Gentechnik – transgene Pflanzen der zweiten und dritten Generation“ eingebettet, das vom Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) durchgeführt wird und zum Ziel hat, mögliche spezifische Nutzen- und Risikoaspekte, deren Herausforderungen für das Risikomanagement und die erwartbaren Effekte auf das Verbraucherverhalten zu identifizieren und zu diskutieren. Im Einzelnen zielt dieses TA-Projekt auf die Beantwortung folgender Fragen ab:

- wie die angestrebten Zusatznutzen dieser GVP definiert werden,
- wie sie realisiert werden sollen,
- welche ökonomischen Potenziale dahinter vermutet werden können,
- welche neu(artig)en Risiken angenommen werden müssen,
- welche neuen Fragen der Sicherheitsbewertung daraus resultieren,
- ob die bisherigen Sicherheitsmaßnahmen geeignet erscheinen oder ob sie abgewandelt, erweitert oder ergänzt werden müssen,
- welche regulatorischen Herausforderungen daraus entstehen und auch

- welche Einflüsse auf die Verbraucherakzeptanz zu erwarten sind.

Übergreifend orientiert sich das Projekt an den für den Deutschen Bundestag und insbesondere den Forschungsausschuss relevanten Kriterien „Neuartigkeit“ und „gesellschaftlicher Nutzen“. Einerseits soll unter dem Blickwinkel der „Neuartigkeit“ eine gezielte Konzentration auf neue Bewertungsfragen erfolgen, andererseits soll mit der Orientierung „gesellschaftlicher Nutzen“ der Fokus weder einseitig auf die Risikodimension noch auf partikuläre ökonomische Interessen ausgerichtet, sondern der gesellschaftliche Gesamtzusammenhang betont werden.

Entsprechend der zeitlichen Stellung des Gutachtens am Beginn dieses Projekts kommt ihm im Wesentlichen die Aufgabe zu, das „Terrain“ zu sondieren und einen Überblick über mögliche neue Risikoaspekte zu liefern sowie besonders relevante Bereiche zu identifizieren.

Das vorliegende Gutachten baut ferner auf den Ergebnissen und Schlussfolgerungen des Überblicksgutachten, das vom IFZ im Jahr 2003 im Rahmen des TAB-Projekts durchgeführt wurde (Spök et al. 2003; siehe auch Fußnote 1).

1.4 Aufbau des Gutachtens

Der Aufbau folgt der Logik des Herstellungsprozesses vom PMPs und PMIs und orientiert sich außerdem an den untersuchten Regelungsfeldern. Am Beginn steht eine Untersuchung des gentechnik-bezogenen Regelungsfeldes (Kapitel 2), was im Wesentlichen die Entwicklung der Produktionsplattformen und den Anbau von und Umgang mit GVP betrifft. Die nachfolgenden Kapitel untersuchen die Regelungskontexte auf Produktebene; Kapitel 3 setzt sich mit dem Arzneimittelbereich, Kapitel 4 mit dem Chemikalienbereich auseinander.

Der Aufbau dieser Kapitel ist entsprechend den Unterschieden in den Regelungsumfeldern und durch die getrennte Bearbeitung durch jeweils einen der beiden Autoren geringfügig unterschiedlich.

Die Liste der interviewten und kontaktierten ExpertInnen findet sich im Anhang.

2 Gentechnik-bezogenes Regelungsumfeld

Dieses Kapitel gibt eine Übersicht über die gentechnikspezifischen regulatorischen Bereiche in der EU, die für Molecular Farming relevant sein könnten (Abschnitt 2.1). Die Umsetzungen der EU-Richtlinien auf Ebene der Mitgliedsstaaten und allfällige nationale Sonderregelungen werden dabei mit Ausnahme der Regelungen und Leitlinien zu Koexistenz und Haftung nicht berücksichtigt. Daran schließt ein Abschnitt zu Policy-Initiativen an, die eine besondere Relevanz für die Entwicklung des Politikfeldes haben könnten (Abschnitt 2.2). Abschnitt 2.3 gibt einen Überblick und eine Kurzbeschreibung der im Zusammenhang mit der Entwicklung von Regulierungen und Soft-Law wichtigen AkteurInnen und beinhaltet Hinweise auf deren Aktivitäten im Themenfeld. Abschließend bietet Abschnitt 2.4 eine zusammenfassende und übergreifende Analyse, die spezifisch auf eventuelle Handlungsfelder und -erfordernisse abstellt.

2.1 Regulatorische Bereiche

Die Produktion von Pharmazeutika oder anderen Stoffen in GVP berührt je nach Produktionsweise unterschiedliche Regelungsbereiche, je nachdem ob die Produktion im geschlossenen System (Abschnitt 2.1.1) oder im Freiland (Abschnitt 2.1.2) stattfindet. Im letzteren Fall werden durch das Risiko von Auskreuzung und Einbringen in die Lebens- und Futtermittelkette eine Reihe von weiteren Regelungen berührt: Koexistenz, Schwellenwerte, Haftung und Lebensmittelsicherheit (Abschnitte 2.1.3 bis 2.1.5). Weitere Regelungsfelder sind der grenzüberschreitende Binnentransport sowie In- und Export in/aus der EU.

2.1.1 Produktion in geschlossenen Systemen – Richtlinie 90/219/EWG

Die „Systemrichtlinie“ 90/219/EWG (zuletzt geändert durch die Richtlinie 98/81/EG) regelt die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen. Definitionsgemäß fallen darunter auch Viren (Artikel 2),² wodurch pflanzliche Expressionssysteme auf der Basis von genetisch veränderten Pflanzenviren (z. B. Systeme zur transienten Expression wie sie von Firmen wie Icon Genetics oder Large Scale Biology eingesetzt werden), soweit sie im geschlossenen System stattfinden, ebenfalls unter diese Richtlinie fallen.³

² „Mikroorganismus‘: jede zelluläre oder nichtzelluläre mikrobiologische Einheit, die zur Vermehrung oder zur Weitergabe von genetischem Material fähig ist; hierzu zählen Viren, Viroide sowie tierische und pflanzliche Zellkulturen“ (Artikel 2).

³ Bei Anwendung derartiger Systeme auf freiem Feld – wie sie beispielsweise von Large Scale Biology Cooperation favorisiert wird – würde eine Freisetzung vorliegen, die eine Genehmigung nach Richtlinie 2001/18/EG voraussetzt.

Die Systemrichtlinie stellt primär auf Mikroorganismen ab und erwähnt transgene Pflanzen nicht explizit.⁴ Die meisten Mitgliedstaaten haben jedoch bei der Umsetzung der Richtlinie den Umgang mit GVP in geschlossenen Systemen ebenfalls geregelt (Haas, persönl. Mitteilung).

Molecular Farming im Glashaus oder vergleichbaren geschlossenen Systemen – sei es für R&D Zwecke oder für eine kommerzielle Produktion – würde demnach unter den jeweiligen nationalen Gentechnikgesetzen für geschlossene Systemen geregelt werden. So eine Genehmigung erforderlich ist, erfolgt diese durch die jeweils dafür zuständige nationale Behörde.

Da es im Gegensatz zum Inverkehrbringen kein zentralisiertes Verfahren gibt und auch keine EU weiten Leitlinien zur Risikoabschätzung existieren, ist davon auszugehen, dass sich sowohl die behördlichen Verfahren als auch die Anforderungen an die Antragsteller bzw. Anmelder – zumindest auf Detailebene – unterscheiden können.⁵

Die sich in diesem Zusammenhang ergebenden Fragen beziehen sich vor allem auf mögliche nationale Unterschiede, denen im Fall von Molecular Farming eine besondere Relevanz zukommen könnte: Beispielsweise wäre zu überprüfen, ob – angesichts der in der Systemrichtlinie nicht näher definierten Erfordernisse – sich diese Unterschiede auch in den behördlichen Anforderungen an das Containment zeigen. In Glashäusern können unterschiedliche Containmentstufen umgesetzt werden (siehe beispielsweise Traynor et al. 2001). Darüber hinaus stehen andere Formen des Containments zur Verfügung, z. B. Saranhäuser. Tatsächlich wurde beispielsweise in Österreich ein Anbau von transgenen Marillenbäumen zu Forschungszwecken im Saranhaus⁶ als geschlossenes System gewertet, während dies in Großbritannien möglicherweise bereits als Freisetzung gelten würde (Ball, persönl. Mitteilung). Eine andere denkbare Form des geschlossenen Anbaus könnte in aufgelassenen Bergwerken stattfinden. Tatsächlich haben sich zwei nordamerikanische Firmen auf diese Art der Produktion spezialisiert und betreiben bereits Anlagen in den USA und Kanada (Kanada: Prairie Plant Systems Inc, USA: SubTerra LLC).

Ausgehend von dem plausiblen Szenario, dass in Hinkunft vor allem gesundheits- oder umweltschädliche Proteine in geschlossenen Systemen produziert werden, könnte den möglichen nationalen Unterschieden in Bezug auf Containmentanforderungen und deren Kontrolle mehr Bedeutung zukommen, besonders, da es ein Zweck des Containments sein sollte, eine Kontamination der Lebens- und Futtermittelkette zu verhindern.

⁴ Dennoch sind Erfordernisse für das Containment in Gewächshäusern in der Richtlinie definiert. Diese würden sich nach der jeweiligen Einschließungsstufe richten und sind im Anhang IV, Tabelle 1b festgelegt. Die Einschließungsstufen wiederum richten sich nach der Einstufung in eine der vier Risikokategorien.

⁵ Bei der Umsetzung der Richtlinie 90/219/EWG bestanden für die Mitgliedstaaten größere Freiheiten im Vergleich mit der Richtlinie 2001/18/EG strengere Kriterien anzuwenden (Lang, persönl. Mitteilung). Unterschiede in den Anforderungen wurden auch von anderen BehördenvertreterInnen bestätigt (z. B. Ball, persönl. Mitteilung).

⁶ Ein Saranhaus ist ein festes Gewächshaus mit Zugangsschleuse, Glasdach und doppelten Wänden aus engmaschigem Spezialgewebe. Dort sind die Pflanzen, isoliert von ihrer Umgebung, den jahreszeitlichen klimatischen Bedingungen stärker ausgesetzt und können unter annähernd natürlichen Bedingungen untersucht werden.

Letztlich kann es dabei auch um die Abgrenzung zwischen Systemrichtlinie und Freisetzungsrichtlinie gehen: was noch als „geschlossene Anwendung“ gilt und was bereits als Freisetzung könnte auch insofern von Bedeutung sein, als damit unterschiedliche Behördenzuständigkeiten und unterschiedliche Sicherheits- und Zulassungsanforderungen verbunden sind. Noch bedeutsamer wird die genaue Verortung der Schnittstelle, wenn man an die kommerzielle Produktion denkt. Eine kommerzielle Produktion, die als geschlossenes System gilt, wird auf Ebene der Mitgliedstaaten entschieden, während eine Produktion im Freiland ein zentrales EU Verfahren nach Teil C der Freisetzungsrichtlinie erfordert (siehe auch nachfolgende Abschnitte). Nach der relativ weiten Definition von ‚Freisetzung‘ in der Richtlinie 2001/18/EG⁷ sind unterschiedliche Interpretationen dieser Abgrenzung in den Mitgliedsstaaten denkbar.

Im Fall von transienter Expression nach der Infektion von Pflanzen durch pflanzenpathogene Viren stellen sich ähnlich gelagerte Fragen⁸: z. B. ob die Einstufungen in vier Risikokategorien von den Mitgliedsstaaten unterschiedlich gehandhabt werden. Die Arbeitsschutzrichtlinie (Richtlinie 2000/54/EG), die als einzige eine harmonisierte EU- Einstufung enthält, klammert Pflanzenviren aus, die nicht humanpathogen sind.⁹

2.1.2 Freisetzung und Inverkehrbringen – Richtlinie 2001/18/EG

Diese Richtlinie würde den zentralen gesetzlichen Rahmen für Molecular Farming in der EU bilden, da der Anbau im Freiland als besonders wichtig angesehen wird, um das ökonomische Potenzial von Molecular Farming auszuschöpfen.

Unter Freisetzung in die Umwelt versteht man die Einbringung des GVO in die Umwelt, ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung eines Kontakts dieses GVO mit der Bevölkerung oder der Umwelt insgesamt. Dies kann entweder zu Versuchszwecken oder zu kommerziellen Zwecken geschehen.

⁷ „[A]bsichtliche Freisetzung: jede Art von absichtlichem Ausbringen eines GVO oder einer Kombination von GVO in die Umwelt, bei dem keine spezifischen Einschließungsmaßnahmen angewandt werden, um ihren Kontakt mit der Bevölkerung und der Umwelt zu begrenzen und ein hohes Sicherheitsniveau für die Bevölkerung und die Umwelt zu erreichen; zur See oder in der Luft“ (Artikel 2 (1)).

⁸ Grundsätzlicher noch wäre zu fragen, ob im Fall von transienter Expression eine *per definitionem* genetisch veränderte Pflanze vorliegt, da die Viren nicht chromosomal integrieren und nicht via Pollen oder Samen weitergegeben werden. Nach dem Verständnis der deutschen Fa. Icon Genetics (Rosco, persönl. Mitteilung), die mit derartigen Expressionssystemen im geschlossenen System arbeitet, liegt eine genetisch veränderte Pflanze vor – eine Rückfrage bei der Kommission (Tommey, persönl. Mitteilung) ergab eine gegenteilige Ansicht, auch auf Seiten der britischen GIFNFC sieht man das ähnlich (siehe auch Abschnitt 2.3.9.1). Da in jedem Fall genetisch veränderte Pflanzenviren als Vektoren verwendet werden (es also um Versuche mit genetisch veränderten Pflanzenviren in konventionellen Pflanzen oder Versuche von genetisch veränderten Pflanzenviren zur Erzeugung von GVP geht) bleibt die Relevanz dieser Frage im Kontext der nationalen Gentechnikgesetze allerdings fraglich und kann im Rahmen dieses Gutachtens auch nicht geklärt werden.

⁹ Damit soll aber nicht gesagt werden, dass aufgrund von unterschiedlichen Umwelten in den Mitgliedsstaaten der EU, nicht auch unterschiedliche Einstufungen erforderlich wären.

Unter Versuchszwecke fallen vor allem die Erforschung, Erprobung, Vorführung und Entwicklung neuer Sorten. Es wird geprüft, wie sich die GVP im Freiland verhält und wie sie mit anderen Organismen und der Umwelt reagiert. Die Freisetzung zu Versuchszwecken ist in Teil B der Richtlinie 2001/18/EG geregelt.

Unter Inverkehrbringen fallen auch die unentgeltliche Weitergabe von GVP zwischen Geschäftspartnern oder der Verkauf von GVO. Der GVO kann also für den Anbau, den Import und die Weiterverarbeitung zu verschiedenen Erzeugnissen in Verkehr gebracht werden. Das Inverkehrbringen von GVO unterliegt im Wesentlichen den Bestimmungen von Teil C der Richtlinie 2001/18/EG.

2.1.2.1 Freisetzung – Teil B

Voraussetzung für eine Freisetzung zu Versuchszwecken ist eine Zulassung der zuständigen einzelstaatlichen Behörde des Mitgliedstaats, in dessen Hoheitsgebiet die Freisetzung erfolgen soll. Der Anmelder muss einen Zulassungsantrag stellen, der die in Artikel 6 der Richtlinie 2001/18/EG verlangten Angaben enthält – u. a. eine Bewertung der Umweltrisiken durch den Anmelder.

Das Zulassungsverfahren ist also eine rein innerstaatliche Angelegenheit des Mitgliedstaats, in dem sie beantragt wurde. Die übrigen Mitgliedstaaten und die Europäische Kommission können sich dazu äußern; die zuständige einzelstaatliche Behörde soll diese Bemerkungen lediglich prüfen. Gelangt die zuständige Behörde zu der Auffassung, dass die Zulassung der Richtlinie 2001/18/EG entspricht, genehmigt sie die Freisetzung. Anderenfalls weist sie die Anmeldung zurück.

Wird die Zulassung erteilt, so kann der Anmelder den GVO unter den Bedingungen freisetzen, die für diese Zulassung gelten.

Bislang sind der EU ca. 29 Anträge¹⁰ auf Freisetzung von GVP, die pharmazeutische Substanzen produzieren, positiv beschieden worden, davon 21 in Frankreich, drei in Spanien, vier in Deutschland und einer in Italien (siehe auch Tabelle 7, Anhang). Zumindest 22 Anträge betreffen Produkte, die von der Firma Meristem Therapeutics entwickelt werden. Dies erscheint auf den ersten Blick überraschend, da neben Meristem Therapeutics noch zumindest 14 weitere kleinere Firmen und auch internationale Konzerne wie Bayer, BASF und Syngenta in dem Feld aktiv sind.

¹⁰ Diese Anzahl und die Übersicht in Tabelle 7 (Anhang) basiert auf einer Auswertung von Zusammenfassungen von Anträgen (SNIF-Daten, wie sie über <http://gmoinfo.jrc.it/> öffentlich verfügbar sind). Sowohl Richtlinie 90/220/EWG (Artikel 9) als auch Richtlinie 2001/18/EG (Artikel 9) sehen vor, dass eine Zusammenfassung der Anmeldung an die Kommission ergeht. Das Format dieser Anmeldungen ist in der Entscheidung der Kommission 94/211/EG bzw. Entscheidung des Rates 2002/813/EG festgelegt. Die im Text genannte Anzahl der Anmeldungen kann geringfügig höher oder niedriger sein, da sich aus den öffentlich verfügbaren Informationen manchmal nicht eindeutig entnehmen lässt, was das Versuchsziel ist und welches Gen eingebracht wurde.

Die Erklärung ist vermutlich darin zu suchen, dass die meisten Firmen in der EU erst seit relativ kurzer Zeit am Markt sind (z. T. Start-up Unternehmen) und ausschließlich Produkte in früheren Entwicklungsphasen haben; dass sie sich eher mit der Produktion in geschlossenen Systemen (Pflanzenzellen, Moss-Reaktor, Glashäuser) beschäftigen; und, dass sie eher außerhalb der EU – vor allem in den USA und Kanada – freisetzen, während die R&D Aktivitäten teilweise oder zu Gänze in der EU geschehen. Diese Punkte treffen teilweise auch auf die im Bereich Molecular Farming aktiven „europäischen“ Konzerne wie Bayer, Syngenta und BASF zu (Rouan, persönl. Mitteilung; Vorträge auf der (Conference on Plant-Made Pharmaceuticals 2005).

2.1.2.2 Inverkehrbringen – Teil C

Für das Inverkehrbringen ist ebenfalls eine Zulassung erforderlich. Anders als bei der Freisetzung zu Versuchszwecken ist das Zulassungsverfahren für das Inverkehrbringen ein zentrales Verfahren, in das alle Mitgliedsstaaten einbezogen sind, da es den freien Verkehr mit den zugelassenen Produkten auf dem gesamten Gebiet der EU beinhaltet.

Der Antrag wird zunächst bei der zuständigen Behörde des jeweiligen Mitgliedstaats eingereicht. Dieser muss die in Artikel 13 der Richtlinie 2001/18/EG aufgeführten Informationen enthalten, u. a. auch eine Umweltverträglichkeitsprüfung nach den Kriterien der Richtlinie. Die nationale Behörde, bei der die Anmeldung eingegangen ist, gibt einen „Bewertungsbericht“ ab, der auch eine Stellungnahme für oder gegen ein Inverkehrbringen beinhaltet. In letzterem Fall ist das Zulassungsverfahren abgeschlossen.

Wird dem Inverkehrbringen des betroffenen GVO zugestimmt, unterrichtet die zuständige nationale Behörde über die Europäische Kommission die anderen Mitgliedstaaten. Die anderen Mitgliedstaaten und die Kommission prüfen den Bewertungsbericht und können Bemerkungen und Einwände geltend machen.

Sofern die anderen Mitgliedstaaten oder die Europäische Kommission keine Einwände erheben, muss die zuständige Behörde, von der die erste Bewertung stammt, die Zustimmung zum Inverkehrbringen des Produkts geben. Das zugelassene Produkt kann dann unter den in der Zulassung genannten Bedingungen in der gesamten EU in Verkehr gebracht werden. Diese Zulassung gilt für höchstens zehn Jahre und kann unter bestimmten Bedingungen erneuert werden (z. B. wenn erste Ergebnisse aus dem Post-market Monitoring vorliegen).

Für den Fall, dass Einwände erhoben werden, sieht das Verfahren vor, dass sich die Mitgliedstaaten, die Kommission und der Anmelder einigen. In dieser Phase sollen alle noch offenen Fragen geklärt werden.

Bislang ist kein Antrag auf Inverkehrbringen mit GVP, die pharmazeutische oder anderweitig industriell relevante Stoffe produzieren, gestellt worden.¹¹ Ein möglicher erster Antrag einer europäischen Firma könnte von Meristem Therapeutics kommen und auf Inverkehrbringen von transgenem Mais, der eine Magenlipase produziert, lauten (siehe auch Abschnitte 2.3.6.2 und 3.2.1.5).

2.1.2.3 Unterschiedliche Rationale in der Kommerzialisierung von GVP?

Bei der Konzeption der Freisetzungsrichtlinie, die eine stufenweise Freisetzung auf immer größere Flächen vorsieht, hatte man die Zielrichtung vor Augen, erst Erfahrungen im Freiland zu sammeln und dann einen mengen- und flächenmäßig unbeschränkten Handel und Anbau zu erlauben. Entsprechend hat man eine Trennung in eine erste Freisetzungsphase und eine nachfolgende Kommerzialisierungsphase vorgesehen, die zwei getrennte Genehmigungsdurchläufe erfordert.

Bei Molecular Farming stellt sich aber die Situation – zumindest bei der Produktion von Pharmazeutika – anders dar: Die GVP bzw. deren Saatgut ist weder für den Handel noch für den unbeschränkten Anbau gedacht, da zumeist Entwicklung, Anbau und Prozessierung der GVP innerhalb einer Firma oder im Rahmen von Contracting-Vereinbarungen zwischen zwei oder drei Firmen vor sich gehen. Zudem besteht im Vergleich zum landwirtschaftlichen Anbau von GVP für Lebens- und Futtermittelzwecke ein weit geringer Flächenbedarf.¹²

Da die meisten der derzeit am Markt befindlichen Produkte in Mengen geringer als 1.000 kg/Jahr produziert werden (siehe auch Abbildung 1), ergäbe eine simple Hochrechnung auf Basis von derzeitigen Flächenbedarfsschätzungen (siehe

Tabelle 1) einen Bedarf von 2 bis 80 Hektar (Reis, Gerste, Luzerne, Kartoffelblätter) bzw. 40 bis 800 Hektar (Maiskörner). Tatsächlich nimmt Meristem Therapeutics beispielsweise an, mit max. 400 Hektar Mais, was ca. 1.000 kg Protein entspricht, den gesamten Marktbedarf für die Magenlipase abdecken zu können (Interview Industrie).

¹¹ Hier ist die Eingrenzung auf bestimmte Gruppen von GVP wichtig, wie sie in der Einleitung beschrieben ist. Stärkernodifizierte Kartoffeln oder Ölsaaten mit geändertem Fettsäureprofil zu Industriezwecken werden im Rahmen dieses Gutachtens nicht berücksichtigt.

¹² Für PMI stellt sich diese Frage vermutlich nicht, da hier die Dauer der Produktentwicklung und der Flächenbedarf anders zu sehen sind.

Tabelle 1: Produktionskapazitäten im Vergleich

Produktionstechnologie	Produktivität [kg/Ha/Jahr]	Flächenbedarf für 1.000 kg [Ha]
Mais (Korn)	0,2-4	800 – 40
Reis/Gerste (Korn)	2-12	80-12
Luzerne (Blätter)	4-6	40-8
Kartoffel (Blätter)	20-80	8-2
Hühnerei	12 g/Huhn	80.000 Hühner
Säugerzellkulturen 15.000 l Maßstab	1,5 g/l; 20 Batches ^a	5 Bioreaktoren

Quelle: Baez (2004), verändert; a) Die Angabe von 20 Batches wurde von Baez (2004) übernommen, rechnerisch ergeben sich eine 1.000 kg bereits bei ca. 10 Batches.

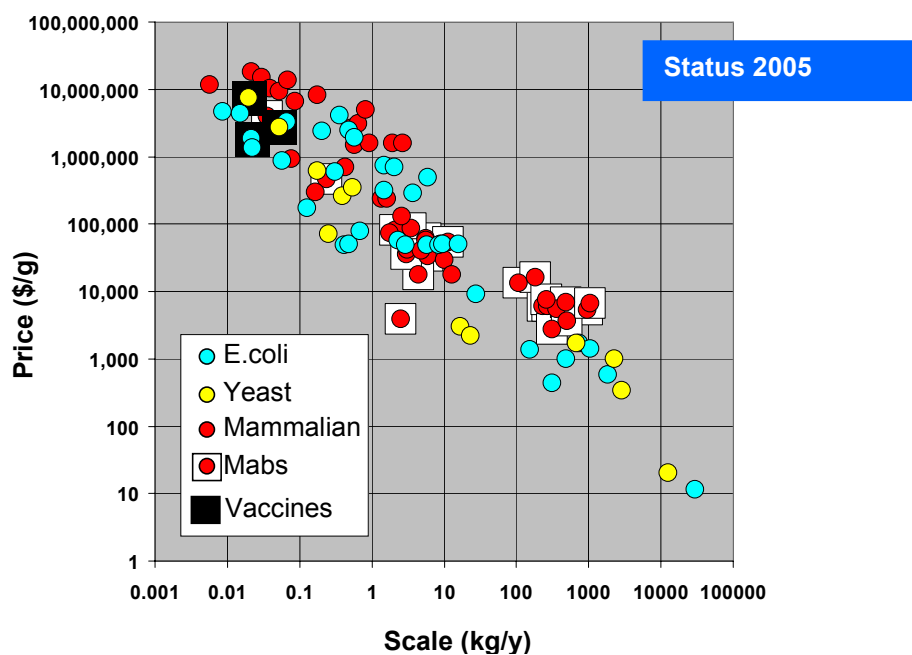


Abbildung 1: Produktionsmengen von 89 derzeit am Markt befindlichen therapeutischen Proteinen

Quelle: Steiner (2005).

Selbst wenn man von Produktionsmengen um die 10 Tonnen ausgeht (was entsprechend Abbildung 1 derzeit nur auf zwei von 89 Biopharmazeutika zutrifft, was aber in Zukunft auf Antikörper, die in hohen Dosen verabreicht werden, zutreffen könnte), handelt es sich im Vergleich zur landwirtschaftlichen Produktion noch immer um sehr begrenzte Flächen. Hinzu kommt, dass wahrscheinlich noch viel Optimierungspotenzial im Hinblick auf den Proteinерtrag besteht.

Tatsächlich berichten Gleba et al. (2004) und Marillonet et al. (2004) von einer Anreicherung bis zu 80% des Zielproteins an gesamtem löslichem Protein in Blättern von Tabak (5 g Protein/kg Frischgewicht Blätter) bei Anwendung eines speziellen Systems zu transienten Expression. Aufgrund des hohen erwartbaren Biomassertrags bei Tabak im Bereich von ca. 100 Tonnen/Jahr/Hektar würde dies einer Proteinausbeute von ca. 100 bis 500 kg/Jahr/Hektar

entsprechen. Ein Scale-up auf den 10 Tonnenmaßstab könnte demnach bereits auf 20 bis 100 Hektar erreicht werden. Wenn sich dies in die kommerzielle Praxis umsetzen lässt, würde das tatsächlich bedeuten, dass ein Großteil der pharmazeutischen Proteine auf sehr kleinen Flächen kommerziell produziert werden könnte – eine Fläche von 20 Hektar liegt sogar im Bereich der großen Glashausanlagen.¹³

Daraus ergibt sich, dass das zweistufige Konzept zur Kommerzialisierung für diese GVP nicht wirklich passt. Aus den oben genannten Gründen alleine bestünde für die Firmen kein Bedarf für eine Genehmigung nach Teil C. Dazu kommt noch, dass ev. die Firmen aus Gründen der Haftung oder auch der öffentlichen Wahrnehmung gar nicht aus der behördlichen Kontrolle entlassen werden wollen. Letzteres trifft derzeit jedenfalls auf die US-Firmen zu.

Der Logik des Entwicklungs- und Produktionsprozesses folgend kann eine Firma durchaus den Entwicklungsprozess und die gesamte Produktion innerhalb eines Mitgliedsstaates abwickeln. Die derzeitige Praxis mit mehrjährigen Genehmigungen und gleichzeitiger Freisetzung auf mehreren Flächen¹⁴ wäre vermutlich für eine kommerzielle Produktion ausreichend.

Die Möglichkeit einer kommerziellen Produktion aus Freisetzungsversuchen scheint allerdings nicht gegeben, da Artikel 6 der Richtlinie 2001/18/EG ein Inverkehrbringen von Material aus Teil B Versuchen explizit untersagt.¹⁵ Dieser Artikel ist gegenüber der vorhergehenden Richtlinie 90/220/EWG neu hinzugekommen, nachdem ein Fall von kommerzieller Stärkeproduktion aus Freisetzungsversuchen mit einer genetisch veränderten Kartoffel auf ca. 400 Hektar bekannt wurde (Tomme, persönl. Mitteilung). Dieser Artikel wäre ev. entscheidend, um die Notwendigkeit für eine Genehmigung von Molecular Farming nach Teil C zu begründen.

Außerdem stellt sich die Frage, ob der Begriff des Inverkehrbringens nach Artikel 6 (9) für PMPs hinreichend genau gefasst ist. Ist es damit beispielsweise möglich, dass Firma A auf dem Wege des Contractings für Firma B die Pflanzen anbaut und verarbeitet oder unverarbeitet an diese abgibt, wie das derzeit in den USA häufig der Fall ist?

Eine weitere Aspekt bezieht sich auf die Charakteristika der Freisetzungsversuche für PMPs: Aufgrund der langen Zeitspanne von 12 und mehr Jahren und des mitunter beträchtlichen Materialbedarfs für die vorklinischen und klinischen Versuche sowie für die Entwicklung, Optimierung und Validierung der Downstream-Aufreinigung und der allfälligen Notwendigkeit verschiedene Hybridpflanzen zu testen, ist von einer relativ langen Periode von Freisetzungsversuchen mit größerem Flächenbedarf in den späteren Phasen auszugehen. Dies zeigt sich beispielsweise am Fall von Meristem Therapeutics: Seit 1997 werden

¹³ Siehe z. B. <http://www.bevoagro.com>.

¹⁴ Letzteres ist dezidiert ermöglicht durch Artikel 7 (5), Richtlinie 2001/18/EG.

¹⁵ „Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass kein Material, das aus gemäß Teil B absichtlich freigesetzten GVO stammt, in den Verkehr gebracht wird, außer in Übereinstimmung mit Teil C.“ (Artikel 6 (9)).

Freisetzungsversuche mit der gv-Mais (Magenlipase) durchgeführt, derzeit steht man in der klinischen Phase II mit Freisetzungsf lächen von wenigen hundert Quadratmetern bis zu 10 Hektar. Für Phase III-Versuche werden ab 2005 Flächen von 20 bis 100 Hektar angestrebt; eine Marktzulassung und kommerzielle Produktion strebt man bis 2008 an. (siehe dazu Abschnitte 2.3.6.2 und 2.3.9.2; Interview Industrie A7).

Inwiefern dies den Intentionen der Freisetzungsr ichtlinie entspricht, bliebe zu klären. Nun ist es zwar nicht so, dass Freisetzungen nach Teil B keine Umweltverträglichkeitsprüfung und Evaluierung derselben durchlaufen müssen, gegenüber der Prüfung auf Inverkehrbringen gibt es aber zwei bedeutsame Unterschiede: die Umweltverträglichkeitsprüfung nach Teil B wird nur von den nationalen Behörden überprüft. Das macht aus geographischer Sicht sicher Sinn, da es sich zumeist um regional begrenzte Versuche mit definierbaren Umwelten handelt, die am ehesten die nationalen Behörden beurteilen können. Aber es entfällt dadurch der derzeitige „peer-review“ durch EFSA und die nationalen Behörden. Zum zweiten ist es in der Praxis so, dass die Anforderungen an die Umweltverträglichkeitsprüfung im Allgemeinen geringer sind als bei Teil C Anträgen (Gaugitsch, persönl. Mitteilung) und dass nur bei Teil C die Anhänge 4 und 7 (Monitoring) der Richtlinie zu erfüllen sind. Weiters können die Anforderungen an die Umweltverträglichkeitsprüfung und das Risikomanagement – je nach Umsetzung der Richtlinie – zwischen Mitgliedsstaaten variieren.

Die Relevanz dieser Überlegungen wird vermutlich vom jeweiligen Fall abhängen: welche Pflanze verwendet und welches Protein auf welchen Flächen produziert wird. Da hier aber der Bogen von unproblematischen bis hin zu toxischen oder allergenen Proteinen gespannt ist und von Lebensmittepflanzen zu Nicht-Lebensmittepflanzen, ist die Frage zu stellen, ob nach den Intentionen der Gesetzgebung ein nationales Verfahren auf der Basis von Fall zu Fall Beurteilungen hinreichend ist oder ob es beispielsweise erweiterte Möglichkeiten für Kommentierung oder Einflussnahme für andere Mitgliedstaaten oder für die Europäische Kommission geben sollte.

Am ehesten passt noch ein großflächiger Anbau von GVP für Niedrigpreis- oder Bulk-Produkte für andere industrielle Zwecke (PMIs) in die Logik der Freisetzungsr ichtlinie, beispielsweise Enzyme für Waschmittel und für technische Prozesse. In diesem Bereich wird der Flächenbedarf weit jenseits der oben für PMPs skizzierten Bereiche liegen¹⁶ und die Umwelt- und Gesundheitsrisiken werden sich möglicherweise anders darstellen. Aber auch hier stellt sich die Frage, ob derartige Pflanzen nicht doch einer anderen Form der Kontrolle sowie bestimmter Anbaubeschränkungen bedürfen.

Wenn man von denkbaren kommerziellen Produktionsszenarien ausgeht, könnten sich vier Gruppen von Produktionsweisen im Freiland abzeichnen, die vermutlich einer unterschiedlichen Regulierung bedürfen: (a) Hochpreis- und problematische Produkte im Glashaus; (b)

¹⁶ Für Niedrigpreisprodukte werden von Seiten der Industrie Flächen von 10.000 bis 50.000 Hektar genannt, für Bulk-Produkte würde es um größere Flächen gehen (Klein, Projektworkshop, TAB Berlin, 24.2.2005).

unproblematische Hochpreisprodukte, voraussichtlich zumeist PMPs und Proteine, die als Diagnostika und Feinchemikalien verwendet werden, angebaut auf sehr kleinen Flächen bis 100 Hektar im Freiland; und (c) Niedrigpreisprodukte auf Flächen bis zu 10.000 bzw. 50.000 Hektar sowie (d) Bulk-Produkte jenseits davon. Letzteres würde am ehesten dem derzeitigen unlimitierten landwirtschaftlichen Anbau mit der Erfordernis von Teil C Genehmigung entsprechen. Bei GVP der letzteren beiden Kategorien könnte man sich ev. auch eher eine – eingeschränkte Form des Handels mit derartigen Saatgut vorstellen.

2.1.2.4 Risikoabschätzung und Risikomanagement

Die Anforderungen an die Risikoabschätzung für Freisetzen und das Inverkehrbringen von GVP in der EU sind in Richtlinie 2001/18/EG geregelt und in den Entscheidungen 2002/623/EG, 2002/811/EG, 2002/812/EG, 2002/813/EG und 2003/701/EG sowie in Leitlinien der EFSA (EFSA 2004) detailliert ausgeführt.

In keinem Fall wird dabei Bezug auf die hier interessierende Kategorie von GVP genommen. Lediglich das EFSA Dokument kündigt diesbezüglich spezielle Leitlinien an (siehe auch Abschnitt 2.3.3).

Da es bislang in der EU keinen Antrag auf Inverkehrbringen derartiger GVP nach Teil C der Richtlinie 2001/18/EG gegeben hat, liegen auch keine Stellungnahmen der wissenschaftlichen Komitees der Kommission bzw. der EFSA vor. Anders ist die Sachlage bei Anträgen auf Freisetzung nach Teil B der Richtlinie. Hier liegen zumindest die Anträge und die Stellungnahmen der zuständigen Behörden bzw. der sie beratenden wissenschaftlichen Komitees vor. Diese liegen jedoch üblicherweise nur den Behörden vor und sind nicht öffentlich zugänglich. Zudem sind sie in der Landessprache abgefasst.

Da bis jetzt nur die französischen Behörden über ein gewisses Maß an Erfahrung mit derartigen GVP haben, ergibt sich die Frage, ob sich aus deren Erfahrungen und Praxis bereits Ansätze zu einer Vorgangsweise erkennen lassen, die für derartige GVP als geeignet scheint.

Diese Frage kann allerdings im Rahmen des vorliegenden Gutachtens aufgrund der schwierigen Zugänglichkeit des empirischen Materials und des damit verbundenen Untersuchungsaufwandes nicht beantwortet werden.¹⁷ Dies betrifft auch die analoge Frage, inwiefern sich in den USA und Kanada für die Freisetzung von derartigen GVP spezifische Erfordernisse für Risikoabschätzung und Vor-Ort-Risikomanagementmaßnahmen herausgebildet haben.

Damit soll jedoch der Stellenwert dieser Frage nicht gemindert werden: Im Gegenteil, die Betrachtungen zum Thema im Überblicksgutachten (Spök et al. 2003) haben gezeigt, dass sich

¹⁷ Nach bislang vorliegenden Informationen der französischen Behörden, unterscheiden sich möglicherweise die Anforderungen nicht im besonderen Maße von denen für GVP der ersten Generation (Grevet, persönl. Mitteilung; siehe auch Abschnitte 2.3.6.2 und 2.3.9.2).

infolge der Expression von Proteinen, die in Menschen oder Tieren eine biologische Aktivität entfalten sollen, die Anforderungen an die Risikoabschätzung verändern können. Die Auswirkungen eines Gentransfers auf Wild-/Kulturpflanzen oder Mikroorganismen und die Exposition von Tieren oder Menschen mit dem Genprodukt werden hierbei voraussichtlich eine noch sorgsamere Einschätzung erfordern. Damit verbunden gewinnt die Frage nach der Persistenz der Proteine im Ökosystem bzw. deren Schicksal nach oraler Aufnahme durch Tier und Mensch an Bedeutung.

Aufgrund der Produktionslogik ist im Unterschied zu GVP der ersten Generation davon auszugehen, dass die Expressionslevel für die Zielproteine maximiert werden, was wiederum die Exposition erhöht (siehe dazu auch den vorhergegangenen Abschnitt). Das Ausmaß der Veränderung der gesamten Pflanzen könnte zudem über die Vorstellung von „ein zusätzliches Gen für ein zusätzliches Protein“ deutlich hinausgehen und die Wahrscheinlichkeit auf pleiotrope Effekte erhöhen: z. B. indem Anreize entstehen, das „Produktionssystem“ mittels Resistenzgenen gegen allerlei Pflanzenschädlinge zu schützen bzw. herbizidresistent zu machen, weil dies nicht nur den Ertrag sichert, sondern auch das Kontaminationsrisiko mit Pestiziden im Produkt verringert; indem – wie teilweise gefordert – zwei molekulargenetische Confinementstrategien, die eine Ausbreitung der Pflanze bzw. einen Gentransfer erschweren sollen, gleichzeitig verwendet werden.

Aufgrund der denkbaren unterschiedlichen Kombination aus Proteinen, Wirtspflanzen und Expressionssystemen kann das sich dabei ergebende Risikopotential vernachlässigbar oder aber auch sehr hoch sein: ob Collagen, bestimmte Antikörper, Interleukine oder anderweitig hormonell aktive Substanzen oder Allergene für Therapien oder Diagnostik produziert werden, wie deren Expressionslevel und Stabilität ist, ob diese Substanzen in allen Pflanzenteilen exprimiert werden, ob die Gene durch Samen oder Pollen weitergegeben werden können und ob es sich um essbare Pflanzenteile handelt, sind nur einige Beispiele, die die Notwendigkeit einer fallspezifischen Betrachtung aufzeigen. Genauso kann es eine Frage des Produktionsmaßstabes sein: z. B. ändert sich das Expositionsszenario und damit das Ergebnis der Risikoabschätzung, wenn man ein technisches Enzym auf einigen zehntausend oder hunderttausend Hektar und ev. in mehreren Mitgliedsstaaten der EU produzieren würde oder ein Pharmazeutikum auf wenigen Hektar innerhalb einer begrenzten Region.

In diesem Zusammenhang werden eventuell auch die Fragen von Unsicherheit und Wissenslücken in der Einschätzung sowie in deren empirischen Basis an Gewicht gewinnen. Exposition avanciert damit folgerichtig zum Endpunkt der Risikoabschätzung. Aus diesen Gründen könnte es ein wesentlicher Aspekt der Risikoabschätzung sein, Maßnahmen zur Reduktion der Exposition von Mensch und Umwelt zu beurteilen.¹⁸

¹⁸ Dies schafft dann allerdings einen nicht unproblematischen Link: Nach dem neueren Paradigma der Trennung von Risikoabschätzung und Risikomanagement wäre die Bewertung von Risikomanagementmaßnahmen nicht mehr Angelegenheit der Risikoabschätzer. Selbst wenn man sich diese Aufgabe als Risk Management Option Assessment auf Basis eines vorformulierten Vorsorge Rahmens vorstellt, stellt sich die Frage, wer und wie man ausgehend vom

Weil die Vermeidung von Kontaminationen wohl die zentrale Frage für die Öffentlichkeit und die Lebensmittelindustrie ist, sind hierzu auch bereits konkretere Überlegungen angestellt worden. Die meisten Lösungsstrategien und Empfehlungen, die man diesbezüglich in den USA und Kanada entwickelt hat, haben bislang noch keinen Eingang in EU-Dokumente oder Diskussionen innerhalb der EU-Behörden und den wissenschaftlichen Komitees gefunden. Zur Illustration des US- und kanadischen Status-Quo sei auf die entsprechenden Tabellen im Anhang verwiesen:

Tabelle 8 und Tabelle 9 im Anhang geben in diesem Zusammenhang Auskunft über die Zulassungsanforderungen für Freisetzungsversuche in den USA und Kanada.

Tabelle 8 und

Tabelle 11 im Anhang vergleichen die diesbezüglichen Anforderungen, soweit dies auf der Basis der derzeit öffentlich zugänglichen Dokumente überhaupt möglich ist, mit der Praxis bei der ersten Generation GVP. (Anhang) stellt die Anforderungen in den USA und Kanada schließlich den Risikomanagementmaßnahmen, wie sie im jüngsten Antrag von Meristem Therapeutics enthalten sind, denen aus US- und kanadischen Leitlinien gegenüber.¹⁹

Folgende Maßnahmen werden in diesem Zusammenhang diskutiert²⁰:

1. Containment-Strategien, d. h. verschiedene Formen der „festen“ Einschließung: Glashäuser mit verschiedenen Sicherheitsstufen, Saranhäuser, Anbau in Minen etc.
2. Molekularbiologische Confinementstrategien: dazu gehören u. a. die Verwendung von männlich-sterilen Pflanzen, Apomixis, Chloroplastentransformation, transiente Expression, indizierbare und gewebsspezifische Expression (siehe dazu auch Abschnitt „Bioconfinement“ und die Tabelle 1 im Überblicksgutachten; Spök et al. 2003).
3. Physikalische, organisatorische und prozedurale Confinementstrategien: diese Konzepte sind bislang am weitesten entwickelt worden und haben bereits Eingang in Gesetzesentwürfe und Leitlinien gefunden.²¹
 - Methodisches Vorgehen zur Ermittlung der Prozesspunkte mit Kontaminations- oder Verlustrisiken

Risikopotenzial und der damit verbundenen Unsicherheit ein bestimmtes Containment/Confinement als hinreichende Risikomanagementmaßnahme beurteilt.

¹⁹ Dieser Vergleich muss allerdings mit Vorsicht interpretiert werden: u. a. deshalb, weil nicht klar ist, ob tatsächlich alle Vor-Ort-Risikomanagementmaßnahmen in der öffentlich zugänglichen SNIF Datenbank (<http://gmoinfo.jrc.it/>) enthalten sind und weil hier generelle Leitlinien mit Einzelfallanträgen verglichen werden.

²⁰ Einzelne Maßnahmen bzw. Maßnahmengruppen sind bereits ausführlich im Überblicksgutachten (Spök et al. 2003) diskutiert worden und werden daher an dieser Stelle nicht näher beschrieben.

²¹ Wichtige Policy-Dokumente und Regelungen in diesem Zusammenhang sind FR (2002), USDA (2003), USDA (2004), BIO (2005), CFIA (2003, 2004a, 2004b), Directive 94-08.

- Standard Operation Procedures (SOP), z. B. für Reinigung von Geräten und Behältern und bei Aussaat, Ernte, Lagerung, Saatgutreinigung, -prozessierung und -trocknung, Handhabung der Geräte; auch hierzu gibt es Kriterien von USDA-APHIS (USDA 2004)
- Höhere Isolationsabstände und Bruchzonen
- Pollenbarrieren (z. B. konventionelle Pflanzengürtel um das Feld)
- Entfernung oder Abdeckung der Blütenstände
- Zeitlich versetzter Anbau
- Anbau in geographisch abgelegenen Regionen
- Ev. Umzäunungen, um Wildtiere abzuhalten
- Transport in gesicherten und gekennzeichneten Behältern (Anforderungen an die Behälter definiert)
- Zweckgewidmete Geräte und Maschinen
- Prozessierung von Biomasse nicht in Anlagen, die auch für Lebens- und Futtermittelpflanzen verwendet werden
- Spezielle Vorschriften über den Umgang mit nicht mehr benötigter Biomasse und Abfall aus Prozessierungsschritten
- Zutrittskontrollen und -beschränkungen
- Identity Preservation System
- Monitoring auf Durchwuchs
- Spezielle Schulungen des Personals (hierzu gibt es beispielsweise bereits Kriterien von USDA-APHIS (USDA 2004))
- Genaue Protokollierung des Umgangs mit und Transports von Saatgut und Biomasse, der Pollenausbreitung, der Nachnutzung des Feldes, des Umgangs mit Durchwuchs
- Genaue Lokalisierung und Identifizierung der Anbaufläche (z. B. via GPS)
- Verfügbarkeit von Tests zur Detektion der GVP in landwirtschaftlichem Material
- Kontrolle der Einhaltung der Maßnahmen durch Behörden oder unabhängige Dritte (Third-Party Audits).

Die jüngste Aktivität in diesem Zusammenhang war die Entwicklung von Leitlinien für die Confinementanalyse aufbauend auf dem HACCP-Konzept, das in der Lebensmittelherstellung angewandt wird (Hazard Analysis and Critical Control Points;²² BIO 2005). Das „Handbook for Understanding and Implementing the Containment Analysis and Critical Control Point Plan for Production for Plant-Made Pharmaceuticals and Plant-Made Industrial Products“ wurde von der Biotechnologieindustrie gemeinsam mit der FDA erstellt. Es bezieht sich auf die Kernpunkte für Confinement/Containment und beinhaltet auch Best-Practice Überlegungen für das Downstream-Processing.

Am weitesten entwickelt scheinen die Konzepte in den USA zu sein, wobei sich die kanadischen Maßnahmen – soweit man das derzeit sagen kann – nicht wesentlich von den US Vorgaben unterscheiden. Ein Beispiel für geringfügige Unterschiede sind die Isolierabstände (siehe auch Tabelle 2). Hier schlägt die USDA derzeit bei Mais höhere Abstände als ihr kanadisches Pendant die CFIA vor.

Die Maßnahmen, die hierbei in Nordamerika entwickelt wurden, haben teilweise Entsprechungen in den Koexistenzkonzepten der EU sowie in den Warenflusskontrollen und Zertifizierungssystem des Biolandbaus. Im Rahmen der Freisetzung oder des kommerziellen Anbaus von GVP und der Herstellung von Produkten aus diesen in der EU sind die meisten Maßnahmen allerdings typischerweise nicht erforderlich. Ausnahmen bestehen teilweise für ähnliche Maßnahmen im Zusammenhang mit der Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit von Lebens- und Futtermittel aus GVP und für Isolierabstände. Tabelle 2 vergleicht Isolierabstände für Molecular Farming mit denen aus Koexistenzkonzepten. 25 m Abstand für gv-Mais aus der niederländischen Koexistenzempfehlung kontrastieren 1600 m für Molecular Farming aus der USDA Empfehlung. Hierbei muss man sich aber vor Augen führen, dass die Zielvorgabe für die USDA eine Null-Prozent-Toleranz ist.

Tabelle 2: Isolierabstände für Molecular Farming und für GVP-Anbau

GVP	Abstand zu konventionellem Anbau/Saatgutgewinnung	Isolierabstand [m]	Quelle
Mais	n.a.	20	Vorergebnis Erprobungsanbau: ausreichend um unter 0,9% zu kommen
Mais	Konventioneller Anbau	25	niederländische Koexistenzempfehlungen
Mais	Konventioneller Anbau	200	CFIA ^a
Mais (männlich steril)	n.a.	200	Antrag auf Teil B Freisetzung (Meristem Therapeutics)

²² Das HACCP-Konzept wird als Instrument benutzt, um die kritischen Punkte eines Prozesses und damit die Festlegung bestimmter Kontrollen zu ermitteln. Die Hauptansatzpunkte sind die Ausgangsmaterialien und die Bedingungen des Produktionsprozesses, die in Kenntnis der Risiken zu steuern sind. Bei den Rohstoffen müssen Ursprung, Gewinnung, Veredelung, Lagerung und Transport festgelegt und vertraglich gesichert werden. Für den Prozess sind Herstellung, Behandlung, die Darreichungsform und das Verteilsystem qualitätsbestimmend. Diese Methode ist in der Lebensmittelindustrie besonders verbreitet, da dort in vielen Bereichen eine sichere Endkontrolle nicht möglich ist.

GVP	Abstand zu konventionellem Anbau/Saatgutgewinnung	Isolierabstand [m]	Quelle
Mais	Konventioneller Anbau	200	Praxis Erprobungsanbau Deutschland
Mais	Biologischer Anbau	250	Niederländische Koexistenzempfehlungen
Mais	Saatgutgewinnung	400	CFIA ^c
Mais (Saatgutgewinnung)	n.a.	400	Antrag auf Teil B Freisetzung (Meristem Therapeutics)
Mais ^a	n.a.	800	USDA 2003 (für/bis 2002)
Mais ^b (männlich steril)	n.a.	800	USDA 2003 (ab 2003)
Mais ^a	n.a.	1600	USDA 2003 (ab 2003)
Kartoffel	Konventioneller Anbau	Zwei Reihen brach	CFIA ^c
Kartoffel	Saatgutgewinnung	Vier Reihen brach	CFIA ^c
Kartoffel	Konventioneller Anbau	3	Niederländische Koexistenzempfehlungen
Kartoffel	Biologischer Anbau	10	Niederländische Koexistenzempfehlungen
Soja, Gerste	Konventioneller Anbau	6	CFIA ^c
Soja, Gerste	Saatgutgewinnung	12	CFIA ^c
Luzerne	Konventioneller Anbau	600	CFIA ^c
Alfaalfa	Saatgutgewinnung	1200	CFIA ^c
Tabak	Konventioneller Anbau	800	CFIA ^c
Tabak	Saatgutgewinnung	1600	CFIA ^c

a) Gilt für Mais mit normaler Pollenbildung. Mais innerhalb eines Radius zwischen 800 und 1.600 m muss spätestens 21 Tage vor oder nach der transgenen Maissorte ausgepflanzt werden.

b) Mais innerhalb eines Radius zwischen 800 und 1.600 m muss spätestens 21 Tage vor oder nach der transgenen Maissorte ausgepflanzt werden.

c) Diese Abstandserfordernisse können reduziert werden, falls zusätzliche Methoden reproduktiver Isolierung zum Einsatz kommen. Quellen: Directive 2000-07: Guidelines for the Environmental Release of Plants with Novel Traits Within Confined Field Trials in Canada, Appendix 2: Minimum Isolation Distances And Periods of Post-harvest Land Use Restriction, <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/dir/dir0007appe.shtml#APPENDIX%202>; CFIA (2003); CFIA: Minimum Isolation Distances and Periods of Post-Harvest Land Use Restriction of Confined Research Field Trials, <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/diste.pdf>.

Grau-schattierte Bereiche beziehen sich auf Molecular Farming.

2.1.2.5 Transparenz und Information der Öffentlichkeit

Richtlinie 2001/18/EG sieht folgende Informationen für die Öffentlichkeit vor:

- Ergebnisse des verpflichtenden Monitorings für Teil C Zulassungen
- Anhörungen nach Artikel 9 und Informationen nach Artikel 10 im Zuge von Freisetzungsverfahren nach Teil B
- Informationen nach Artikel 24 beim Verfahren auf Inverkehrbringen (Bewertungsberichte).

Nach den Erfahrungen in den USA könnten bei Molecular Farming Probleme mit vertraulichen Daten auftreten: Das grundsätzlich verständliche Interesse von Seiten der Industrie ihre Entwicklungen zu schützen und relevante Informationen nur der Prüfbehörde, nicht aber einer weiteren Öffentlichkeit preiszugeben, hat dort in der bisherigen Genehmigungspraxis dazu geführt, dass bei Molecular Farming im Vergleich zu GVP der ersten Generation weniger Informationen publik gemacht werden. Beispielsweise werden die konkrete pharmazeutische Substanz, die von der GVP produziert wird, und die Lage und Größe von Anbauflächen als vertraulich eingestuft und nicht angegeben (Pew 2002; siehe auch APHIS Datenbanken <http://www.aphis.usda.gov/brs/>). Nach ersten erfolgreichen Klagen könnten allerdings zumindest Informationen über die Lage der Felder in Hinkunft Interessierten zugänglich gemacht werden müssen (Hao 2004).

Dies wiederum würde aber der derzeitigen EU-Politik zuwiderlaufen, immer mehr Informationen zu Freisetzungen und Inverkehrbringen von GVP für Stakeholder und eine breite Öffentlichkeit transparent zu machen. Ein Abgehen von dieser Politik der Transparenz könnte jedoch kontraproduktiv für die Versuche sein, das Vertrauen der KonsumentInnen im Zusammenhang mit Gentechnik wieder zu gewinnen.

2.1.2.6 Import, Export und Binnentransport

Die EU hat das UNEP-Protokoll von Cartagena über die Prävention biotechnologischer Risiken als Teil des Übereinkommens über die biologische Vielfalt unterzeichnet. Dieses ist am 11. September 2003 in Kraft getreten. Allgemeiner Zweck dieses Übereinkommens ist es, gemeinsame Regelungen für die grenzüberschreitende Verbringung von GVO festzulegen, um weltweit den Schutz der Artenvielfalt und der menschlichen Gesundheit sicherzustellen. Die Umsetzung des Cartagena-Protokolls in EU-Recht geschieht mit der im Juni 2003 angenommenen Verordnung 1946/2003 über grenzüberschreitende Verbringungen von GVO. Die Verordnung regelt vor allem die Ausfuhren von GVO zur absichtlichen Freisetzung sowie von GVO, die als Lebens- oder Futtermittel oder in deren Verarbeitung Verwendung finden sollen, weiters die Information der Öffentlichkeit und internationalen Partner über die Verfahren, die Rechtsvorschriften und die Entscheidungen der EU über GVO sowie über die unbeabsichtigte Freisetzung von GVO (EC 2004). Für die Umsetzung der Einfuhr von GVO in die EU wird auf die Richtlinie 2001/18/EG verwiesen.²³ Ebenfalls anderweitig umgesetzt ist die Frage des Transports.^{24, 25}

²³ „Da das geltende Gemeinschaftsrecht – insbesondere die Richtlinie 2001/18/EG sowie sektorale Rechtsvorschriften, in denen eine spezifische Risikobewertung gemäß den Prinzipien jener Richtlinie verlangt wird – bereits Regelungen enthält, die mit dem Ziel des Protokolls im Einklang stehen, ist es nicht erforderlich, zusätzliche Bestimmungen für die Einfuhr von GVO in die Gemeinschaft zu erlassen“ (Erwägungsgrund 14, Verordnung 1946/2003).

²⁴ „Es ist notwendig sicherzustellen, dass GVO auf sichere Weise befördert, gehandhabt und verpackt werden. Da das geltende Gemeinschaftsrecht – insbesondere die Richtlinie 94/55/EG des Rates vom 21. November 1994 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten für den Gefahrguttransport auf der Straße und die Richtlinie 96/49/EG des Rates vom 23. Juli 1996 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten für die Eisenbahnbeförderung gefährlicher Güter – bereits geeignete Bestimmungen enthalten, ist es nicht erforderlich, diesbezüglich zusätzliche Rechtsvorschriften zu erlassen“ (Erwägungsgrund 15, Verordnung 1946/2003).

Im Rahmen dieser Studie erscheint insbesondere die Frage des Imports als besonders relevant. Aufgrund des – verglichen mit Nordamerika – langsameren Kommerzialisierungsprozesses sowie aufgrund von Rechtsunsicherheit und möglichen Akzeptanzproblemen für Molecular Farming, könnte der Freilandanbau von GVP zur Produktion der PMPs zumindest vorerst in anderen Ländern stattfinden, während das (komplette) Downstream-Processing in der EU verbleiben könnte. Diese Situation erscheint auch deshalb als wahrscheinlich, da aus wirtschaftspolitischen Erwägungen heraus Bemühungen vorstellbar sind, den wesentlichen Teil der Wertschöpfung – die Herstellung des Pharmazeutikums aus dem Rohstoff – in der EU zu behalten. Tatsächlich führen die in F&E aktiven Firmen in der EU ihre Anbauversuche auch/oder ausschließlich in Nord- und Südamerika durch (z. B. Syngenta, Bayer, Meristem; Rouan, persönl. Mitteilung, Interview Industrie A7). Wenn nun z. B. Mais in Körnerform in die EU importiert wird,²⁶ könnte hierbei ein Import eines nicht-autorisierten GVP vorliegen.²⁷

Entsprechend dem Text der Richtlinie 2001/18/EG gelten Einfuhren in die EU als Inverkehrbringen,²⁸ gleichzeitig sind aber Ausnahmen definiert, wenn die GVP ausschließlich im geschlossenen System oder nur für Freisetzungen nach Teil B der Richtlinie weiterverwendet wird.²⁹

Hier wäre aber vorerst zu klären, ob ein Inverkehrbringen nach Richtlinie 2001/18/EG vorliegt. In diesem Fall wäre vor der Einfuhr eine Genehmigung nach Teil C der Richtlinie erforderlich.

²⁵ „Diese Richtlinie gilt nicht für die Beförderung von genetisch veränderten Organismen auf Schiene, Straße, Binnenwasserwegen, zur See oder in der Luft“ (Artikel 3 (2), Richtlinie 2001/18/EG).

²⁶ Da einer der Vorteile von PMPs, in der Stabilität der biologisch aktiven Proteine in den Dauerstadien (Samen) der GVP liegt. Damit ist es ev. aus technischen Gründen durchaus attraktiv, PMPs in dieser Form zu transportieren und zu lagern.

²⁷ Dauerstadien gelten als GVO. Es kann hierfür vorausgesetzt werden, dass die GVP, um die es hierbei geht, nicht für das Inverkehrbringen nach Richtlinie 2001/18/EG genehmigt sind.

²⁸ „Das Inverkehrbringen umfasst auch die Einfuhren. Produkte, die unter diese Richtlinie fallende GVO enthalten und/oder aus ihnen bestehen, können nicht in die Gemeinschaft eingeführt werden, wenn sie nicht den Bestimmungen dieser Richtlinie genügen.“ (Erwägungsgrund 13, Richtlinie 2001/18/EG). Teil C gilt zwar nicht für Arzneimittel, die GVO sind oder solche enthalten. Hier ist ausschließlich die Verordnung 2309/93 zuständig. Letzteres könnte auf essbare Vakzine zutreffen, wohl aber weniger wahrscheinlich auf die Maiskörner aus unserem Beispiel.

²⁹ „Inverkehrbringen‘: die entgeltliche oder unentgeltliche Bereitstellung für Dritte. Die folgenden Vorgänge gelten nicht als Inverkehrbringen:

- „[...] die Bereitstellung von GVO [...] ausschließlich für Tätigkeiten, bei denen geeignete strenge Einschließungsmaßnahmen angewandt werden, um den Kontakt der GVO mit der Bevölkerung und der Umwelt zu begrenzen und ein hohes Sicherheitsniveau für die Bevölkerung und die Umwelt zu erreichen; die Maßnahmen sollten auf den Einschließungsgrundsätzen der Richtlinie 90/219/EWG beruhen;

- die Bereitstellung von GVO ausschließlich für die absichtliche Freisetzung im Einklang mit den Anforderungen gemäß Teil B dieser Richtlinie; dafür Sorge, dass alle geeigneten Maßnahmen getroffen werden, damit die absichtliche Freisetzung oder das Inverkehrbringen von GVO keine schädlichen Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt hat. GVO dürfen nur im Einklang mit Teil B bzw. Teil C absichtlich freigesetzt oder in den Verkehr gebracht werden“ (Artikel 2 (4)).

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die voraussichtlichen Szenarien.³⁰ Mit einiger Sicherheit wäre eine Genehmigung nach Teil C nur bei Anbau für kommerzielle Zwecke erforderlich (z. B. bei Saatgutvermehrung außerhalb der EU) und Reimport.

Tabelle 3: Voraussichtliche Regelungsszenarien für den Import von nicht-zugelassenen GVP für Molecular Farming in die EU

Importprodukt	Anwendungszweck im Zielland	Bestimmungen
GVP ist Pharmazeutikum, z. B. Dauerstadien als essbare Vakzine	Inverkehrbringen	Ausgenommen vom Regelungsbereich der Richtlinie 2001/18/EG – Zulassung nach Verordnung 2309/93 erforderlich
Verarbeitungsprodukte von GVP als Pharmazeutikum	Inverkehrbringen	Zulassung nach Verordnung 2309/93 erforderlich
Teile, Verarbeitungsprodukte von GVP (z. B. Maismehl) oder nicht lebensfähige GVP	Beliebig	Gelten nicht als GVO – fallen nicht unter Richtlinie 2001/18/EG
Dauerstadien, z. B. Maiskörner, oder lebensfähige GVP	Anbau für Freisetzung nach Teil B Verarbeitung im geschlossenen System	Ausgenommen vom Inverkehrbringen (Artikel 2 (4)) Verarbeitung im geschlossenen System erfordert Genehmigung nach Richtlinie 90/219/EWG
Dauerstadien, z. B. Maiskörner, oder lebensfähige GVP	Kommerzieller Anbau, Handel	Gilt als Inverkehrbringen – Genehmigung nach Teil C erforderlich

Cartagena Protokoll

Jenseits der derzeitigen Umsetzung des Protokolls in der EU enthält aber auch der Protokolltext selbst Passagen, die im Zusammenhang mit GVP, die Pharmazeutika produzieren, relevant und interpretationsbedürftig sind.

Artikel 5 nimmt Arzneimittel, die GVO sind, vom Protokoll aus.^{31, 32} Nach dem Verständnis der Autoren dieses Berichts, würden GVP, die Pharmazeutika produzieren sowie deren Dauerstadien nicht unter diese Ausnahmeregelung fallen. Selbst essbare Vakzine – und hier könnte man tatsächlich sagen, dass Pharmazeutika „GVO sind“ – würden nicht darunter fallen, solange sie nicht durch andere völkerrechtliche Übereinkünfte geregelt sind oder andere internationale Organisationen dafür zuständig sind. Allerdings haben die Vertragsstaaten die Implementierung und Operationalisierung dieses Artikels nicht diskutiert, weshalb dies eine offene Frage wäre (siehe auch Hill & Sendashonga 2005).

³⁰ Bei dieser Übersicht bestehen allerdings aufgrund fehlender Praxiserfahrungen mit derartigen Produkten in der EU und fehlenden konsensualen Auslegungen, z. B. durch den Ständigen Ausschuss, noch große Unsicherheiten.

³¹ „Notwithstanding Article 4 and without prejudice to any right of a Party to subject all living modified organisms to risk assessment prior to the making of decisions on import, this Protocol shall not apply to the transboundary movement of living modified organisms which are pharmaceuticals for humans that are addressed by other relevant international agreements or organisations“ (Artikel 5, Cartagena-Protokoll).

³² Selbiges gilt auch für die Richtlinie 2001/18/EG.

Im Fall einer Einfuhr von gv-Maiskörner aus Vertragsstaaten in die EU zu Verarbeitungszwecken würden diese vom Advance Information Agreement (AIA) Verfahren ausgenommen sein, allerdings wäre eine Informationsübermittlung über den Biosafety Clearing House Mechanismus nach Artikel 11 (1) erforderlich (siehe auch Tabelle 4).³³ Falls die Maiskörner in der EU als Saatgut verwendet würden, würde dies hingegen ein AIA Verfahren erfordern. Zusätzlich wären Dokumentationsanforderungen nach Artikel 18 (2) a oder b gegeben (Hill & Sendashonga, persönl. Mitteilung; Hill & Sendashonga 2005).

Unklar ist die Situation, wenn der Exporteur kein Vertragsstaat ist, wie z. B. USA, Kanada oder Chile – inwiefern hier Importeure die Exporteure verpflichten müssten, die Bestimmungen des Protokolls einzuhalten.^{34,35}

Für den Fall von Export von gv-Saatgut zu Freisetzungszwecken *aus der EU* und Import in einen Vertragsstaat wäre ein AIA Verfahren erforderlich.³⁶ Unklar ist auch hier, wie sich die Situation darstellt, wenn das Zielland kein Vertragsstaat ist und welche Verpflichtungen die EU-Exporteure in diesem Fall hätten.

³³ „Each Party shall take measures to require that documentation accompanying: (a) Living modified organisms that are intended for direct use as food or feed, or for processing, clearly identifies that they „may contain“ living modified organisms and are not intended for intentional introduction into the environment, as well as a contact point for further information. The Conference of the Parties serving as the meeting of the Parties to this Protocol shall take a decision on the detailed requirements for this purpose, including specification of their identity and any unique identification, no later than two years after the date of entry into force of this Protocol; (b) Living modified organisms that are destined for contained use clearly identifies them as living modified organisms; and specifies any requirements for the safe handling, storage, transport and use, the contact point for further information, including the name and address of the individual and institution to whom the living modified organisms are consigned“ (Artikel 18, Cartagena Protokoll).

³⁴ „The Parties shall encourage non-Parties to adhere to this Protocol and to contribute appropriate information to the Biosafety Clearing-House on living modified organisms released in, or moved into or out of, areas within their national jurisdictions“ (Artikel 24).

³⁵ „1. Each Party shall adopt appropriate domestic measures aimed at preventing and, if appropriate, penalizing transboundary movements of living modified organisms carried out in contravention of its domestic measures to implement this Protocol. Such movements shall be deemed illegal transboundary movements. 2. In the case of an illegal transboundary movement, the affected Party may request the Party of origin to dispose, at its own expense, of the living modified organism in question by repatriation or destruction, as appropriate. 3. Each Party shall make available to the Biosafety Clearing-House information concerning cases of illegal transboundary movements pertaining to it“ (Artikel 25).

³⁶ Eine derartige Situation ist beispielsweise gegeben, wenn das in der EU entwickelte gv-Saatgut zur Freisetzung- oder Vermehrungszwecken in das Zielland exportiert wird.

Tabelle 4: Mögliche Szenarien für PMP im Cartagena Protokoll

Country of Origin	Destination & Purpose	Relevance of Protocol
A	A, for any use	Decision-making procedures and documentation procedures not relevant Measures to prevent unintentional TB movements may be required (Article 16.3)
A	B, for planting	AIA procedure applies Documentation requirements apply
A (planted & harvested)	B, grains for extraction and purification	Intended for contained use therefore AIA procedure not relevant Documentation requirements apply
A (planted, harvested, processed)	B, after processing	Protocol does not apply once the product does not meet the definition of LMO

Die hinterlegten Optionen sind im Text beschrieben. Quelle: Hill & Sendashonga (2005).

2.1.3 Koexistenz, Schwellenwerte und Haftung

Im Jahr 2003 wurden von der Kommission Leitlinien für die Erarbeitung einzelstaatlicher Strategien und geeigneter Verfahren für die Koexistenz gentechnisch veränderter, konventioneller und ökologischer Kulturen erstellt (Empfehlung 2003/556/EG). Die Kommission hat dem Subsidiaritätsprinzip folgend den Mitgliedstaaten die Ausarbeitung und Anwendung von Verwaltungsvorschriften für die Koexistenz zu überlassen. Konkrete Maßnahmen zur Einhaltung der Schwellenwerte für GVO-Beimischungen sollen auf nationaler Ebene festgelegt werden. Das betrifft die Regeln für eine „gute fachliche Praxis“ beim Anbau von GVP ebenso wie Fragen der Haftung und der Registrierung.

Landwirte sollen „unter den verschiedenen Erzeugungsformen wählen können, ohne dass sie gezwungen sind, in ihrer Umgebung bereits etablierte Anbaustrukturen aufzugeben“ (EC 2004). Eine Kontamination von konventionellem oder ökologischem Anbau durch zugelassene gv-Sorten ist trotz Segregation der Verarbeitungswege möglich und kann einen wirtschaftlichen Schaden für Betriebe bedeuten, die dann ihre Produkte kennzeichnen müssen. Der Schwellenwert von GVO-Beimischungen für Lebens- und Futtermittel, die ohne Kennzeichnung hinzunehmen sind, wurde mit 0,9% festgelegt. Dieser Schwellenwert gilt sowohl für konventionelle wie ökologisch erzeugte Produkte. Für Saatgut sind bisher keine GVO-Schwellenwerte festgelegt worden. Hier liegen die Standpunkte derzeit mit 0,9 und 0,1% weit auseinander. Nach einem Entwurf aus dem Jahr 2003 sollten nach Pflanzenarten differenzierte Schwellenwerte eingeführt werden: 0,3% bei Raps, 0,5% bei Zuckerrüben, Mais, Kartoffeln, Baumwolle, Chicorée sowie Tomaten und 0,7% bei Sojabohnen. Damit würden die unterschiedlichen biologischen Fortpflanzungseigenschaften berücksichtigt werden.

Nationale Regelungen bzw. Leitlinien für die Koexistenz sind bislang u. a. in Deutschland, Dänemark und den Niederlanden entwickelt worden. Im Zuge dieser Regelungen hat man auch die Haftungsfrage aufgegriffen.

Nach den deutschen Regelungen haften GVP anbauende Landwirte gesamtschuldnerisch für „wesentliche Beeinträchtigungen“ durch GVP-Einträge in konventionellen Betrieben. Diese Haftpflicht der GVP-nutzenden Landwirte gilt unabhängig von einem schuldhaften Verhalten. GVP-Landwirte haften demnach auch dann, wenn sie die Regeln der guten fachlichen Praxis eingehalten und nicht gegen Vorschriften verstoßen haben. Für den Fall, dass wirtschaftliche Schäden durch GVP-Einträge nicht eindeutig auf einzelne Verursacher zurückzuführen sind, haften alle Landwirte einer Region, welche die betreffende GVP anbauen und als mögliche Verursacher in Betracht kommen. Beides, die verschuldensunabhängige und gesamtschuldnerische Haftung sind sehr umstritten.

Die niederländischen Regelungen sehen dagegen einen Haftungsfond und eine verschuldensabhängige Haftung vor: Landwirte, die GVP anbauen, haften für wirtschaftliche Schäden bei ihren Nachbarn nur dann, wenn sie die festgelegten Koexistenzregeln nicht eingehalten haben. Schadensfälle, bei denen es keinen schuldhaften Verursacher gibt, werden aus einem Haftungsfond beglichen. In diesen Fond zahlen Industrie, Züchter, Landwirte, Abnehmer der gv-Agrarprodukte und in der Startphase auch der Staat ein.

Ähnlich sind die dänischen Regelungen: Ein Landwirt, der GVP anbaut, haftet nur dann, wenn er gegen die Koexistenz-Regeln verstoßen hat. Entschädigungsberechtigt sind nur Vermarktungsverluste, etwa wenn durch GVP-Beimischungen Produkte kennzeichnungspflichtig werden und dadurch niedrigere Marktpreise erzielen. Zunächst werden die erforderlichen Analysen vom dänischen Staat bezahlt. GVP-bedingte Mindereinnahmen eines Landwirts gleicht die dänische Pflanzenbehörde aus. Im zweiten Schritt wird ein Fond eingerichtet, aus dem Vermarktungsverluste entschädigt werden. Der Fond soll über eine Abgabe finanziert werden, die jeder GVP anbauende Landwirt zu zahlen hat.

2.1.3.1 Koexistenz und Schwellenwerte bei Molecular Farming

Grundsätzlich stellt sich die Koexistenzproblematik auch bei Molecular Farming. Jedoch ist in Zweifel zu ziehen, dass die derzeitigen Leitlinien und Regelungen direkt auf Pflanzen, die Pharmazeutika oder anderweitige Industriestoffe produzieren, umlegbar wären.

Es ist sehr fraglich, ob ein Schwellenwert von 0,9% im Fall von derartigen Pflanzen akzeptabel ist. Zudem wäre in diesen Fällen ein einheitlicher Grenzwert für alle GVP wohl nicht zielführend. Etabliert man aber abgestufte Schwellenwerte, die zumeist unter 0,9% liegen würden, so würden sich diese wahrscheinlich an den jeweiligen Eigenschaften der Proteine orientieren. Eine Vielzahl von Schwellenwerten könnten aber dann die Kontrollen verkomplizieren – u. a. weil sie nicht einfach kumulativ, sondern auf den jeweiligen Event bezogen gemessen werden müssten. Diese „individuellen Schwellenwerte“ für Industrie- und Pharmapflanzen würden dann mit den bisherigen Schwellenwerten für GVP der ersten und zweiten Generation „koexistieren“ und würden auf jedem Fall die Lebensmittelkontrolle komplizierter machen: Bereits jetzt existiert neben den 0,9% für zugelassene GVP auch der 0,5% Schwellenwert für noch-nicht zugelassene, aber positiv bewertete GVP und ein quasi 0,0% Schwellenwert für nicht-zugelassene GVP. Die

derzeitigen Schwellenwerte beziehen sich nicht auf den jeweiligen Event, sondern auf die Zutat, dazu kämen dann die eventspezifischen Schwellenwerte für Molecular Farming.

Werden niedrigere Schwellenwerte etabliert, müssten jedenfalls entsprechend stringenter Risikomanagementmaßnahmen etabliert werden. Für die Produktion von PMPs ist anzunehmen, dass entsprechende Auflagen bereits mit den Freisetzungs- und Anbaugenehmigungen verknüpft sind. Während derartige Maßnahmen bei kleinflächiger Produktion gut vorstellbar sind, könnten diese aber bei großflächigem Anbau, z. B. von PMIs, schwieriger in die Praxis umzusetzen sein.

Wird gar ein Kurs der Nulltoleranz verfolgt, wie dies derzeit in den USA der Fall ist, sind praktische Probleme vorprogrammiert. Zum einen bedeutet dies, dass die gemessenen Anteile unter der Nachweisgrenze liegen müssen. Zum anderen ist die Wahrscheinlichkeit, dass durch die Entwicklung von immer sensitiveren Methoden Kontaminationen aufgespürt werden, sehr hoch.

Letztlich stellt sich die Frage der Schwellenwerte aber auch bereits ohne Anbau von derartigen Pflanzen in der EU. Sollte man in den USA und Kanada beispielsweise Schwellenwerte etablieren, könnten daraus Erfordernisse für die EU entstehen, bei Importen von landwirtschaftlichen Rohstoffen und Lebensmitteln aus diesen Ländern mit diesen Schwellenwerten umzugehen: sie entweder zu akzeptieren, ev. eigene zu definieren, auf deren Einhaltung dann auch im Zuge der Lebensmittelkontrolle überprüft werden müsste.

Bei alledem würde sich ev. eine unterschiedliche Betroffenheit von konventionellem und biologischem Landbau einstellen. Grundsätzlich würden aber derartige Schwellenwerte ebenso in gv-Saatgut oder gv-Lebensmittel gelten. Komplizierend könnten hierbei noch national unterschiedliche Schwellenwerte für den Biolandbau sein: während beispielsweise in Deutschland 0,9% als Schwellenwert gilt, sind dies in Österreich 0,1%. Bei geringeren Schwellenwerten als den gesetzlich vorgegebenen, wie z. B. im Biolandbau und bei als freiwillig gentechnikfrei ausgelobten Produkten, könnte auch die Haftungsfrage schwieriger sein, da es sich hierbei um privatrechtliche Vereinbarungen handelt.

Ein weiterer Diskussionspunkt ergibt sich aus der Frage, ob Koexistenz- oder Haftungsregelungen für diese Gruppe von GVP sinnvoll auf Mitgliedsstaatenebene gelöst werden sollten. Wenn man die derzeitigen Koexistenz- und Haftungsmodelle als Beispiel heranzieht und auch noch bedenkt, dass die deutsche Versicherungswirtschaft es bislang ablehnte, Risiken in diesem Zusammenhang zu versichern, könnte die Produktion von PMPs im Freiland in manchen Mitgliedsstaaten nahezu unmöglich sein.

Allerdings scheint sich – auch ohne Inspiration durch Molecular Farming – eine diesbezügliche Politikänderung anzukündigen. Die derzeitige Agrarkommissarin Fischer-Boel (federführend für Koexistenz) lässt derzeit Vorschläge zu verbindlicheren EU-Koexistenzregelungen erarbeiten (Büchner 2005).

Einschränkend muss aber darauf hingewiesen werden, dass die Relevanz der oben gestellten Fragen sehr stark von der Anzahl, Fläche und Lage von Freisetzung und kommerziellem Anbau derartiger Pflanzen, sowie von der Verwendung von Lebensmittel- oder Futtermittelpflanzen und natürlich von den jeweiligen Eigenschaften der produzierten Substanz abhängen. Kleine Felder können hierbei ebenso Relevanz haben, wenn es um eine biologisch hochaktive Substanz geht, wie flächenmäßig großer kommerzieller Anbau von relativ unproblematischen Industriestoffen.

2.1.4 Verordnung 1829/2003 zu gentechnisch veränderten Lebens- und Futtermitteln

Diese Verordnung betrifft ausschließlich Lebens- und Futtermittel; essbare Vakzine aus/als GVP und andere Pharmazeutika aus GVP sind nach Artikel 2 (d) der Verordnung 178/2002 vom Geltungsbereich der Verordnung ausgenommen.³⁷ Aus diesen Gründen beschränkt sich die nachfolgende Betrachtung auf zwei, möglicherweise interessante Aspekte.

Eine interessante Problematik ergibt sich aus der Intention der gemeinsamen und identen Regelung von Lebens- und Futtermitteln – nämlich Fälle wie Starlink, bei dem eine ausschließlich als Futtermittel zugelassene GVP in der Lebensmittelkette nachgewiesen worden ist (siehe dazu ausführlicher im Überblicksgutachten Spök et al. 2003), zu vermeiden. Wenn man die implizierte Vermutung, dass eine 100%ige Segregation der Produktions- und Verarbeitungswege nicht möglich ist, auf Molecular Farming umlegt, würde sich daraus die Frage ergeben, ob nicht doch auch eine Zulassung nach Verordnung 1829/2003 erforderlich wäre (ähnlich auch Weber, persönl. Mitteilung). Dies könnte zumindest für die großflächigere Produktion von PMIs ein Thema sein, müsste aber ev. im Einzelfall auf Basis der jeweiligen Eigenschaften der produzierten Substanz, des Flächenbedarfs, der Anzahl und Lage von Feldern, von Confinementmaßnahmen etc. erwogen werden.

Eine weitere Frage knüpft an ein bereits bestehendes Interpretationsproblem der Verordnung an. Entsprechend Erwägungsgrund 16 fallen in den Anwendungsbereich der Verordnung Produkte, die ‚aus‘ GVOs hergestellt wurden, nicht aber solche, die ‚mit‘ GVOs hergestellt wurden. Der Ständige Ausschuss für die Lebensmittelkette und Tiergesundheit legte am 24. September 2004 vorläufig fest, dass keine Zulassung und Kennzeichnung erforderlich ist, wenn die Herstellung im geschlossenen System stattfindet und keine GVO Bestandteile im Endprodukt verbleiben. Diese Feststellung wurde allerdings im Hinblick auf Fermentationsprodukte aus Mikroorganismen getroffen (Neubauer 2004). Im Fall der Produktion von Zusatzstoffen³⁸ durch GVP im Freiland könnte demnach die Verordnung anwendbar sein und Zulassungs- und Kennzeichnungserfordernisse gegeben sein. Dies würde möglicherweise selbst dann gelten, wenn

³⁷ Die Verordnung 1829/2003 verweist auf die Definitionen der Verordnung 178/2002, die wiederum „Arzneimittel im Sinne der Richtlinien 65/65/EWG und 92/73/EWG des Rates“ nicht als Lebensmittel betrachtet (Artikel 2 (d)). Rückstände und Kontaminanten gelten ebenfalls nicht als Lebensmittel i. S. dieser Verordnung (Artikel 2 (h)).

³⁸ Verarbeitungshilfsstoffe sind ebenfalls vom Geltungsbereich der Verordnung ausgenommen.

diese Proteine identisch mit jenen sind, die aus Mikroorganismen produziert werden und daher keinen Zulassungs- und Kennzeichnungserfordernissen unterliegen.³⁹

2.1.5 Codex Alimentarius

Die Codex Alimentarius Kommission ist ein gemeinsames Instrument der WHO und der FAO mit 165 Mitgliedsländern. Die Codex Kommission erarbeitet internationale Lebensmittelstandards, die die Gesundheit der Verbraucher zu schützen und redliche Praktiken im internationalen Verkehr mit Lebensmitteln sicherstellen sollen. Codex-Normen stellen die Basis dar, auf der die Mitgliedstaaten der Codex-Alimentarius Kommission ihre lebensmittelrechtlichen Bestimmungen harmonisieren sollen. Ihre besondere Bedeutung haben sie einerseits durch ein internationales Abkommen im Rahmen der Welthandelsorganisation WTO erlangt, gemäß dem sie als Referenz im internationalen Handel gelten, und andererseits seit dem Zeitpunkt, wo sie im Rahmen des von der WTO völkerrechtlich verbindlich, geschaffenen Streitbeilegungsverfahrens bei Handelskonflikten eine maßgebliche Rolle spielen.

Die Hauptaufgabe der Codex Ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology (CCFBT) war die Ausarbeitung von Normen, Leitlinien oder Empfehlungen für biotechnologisch erzeugte Lebensmittel unter Berufung auf wissenschaftliche Erkenntnisse und Risikoanalysen. Nachdem die CCFBT im Jahr 2003 ihre Tätigkeit eingestellt hatte, wurde 2004 im Rahmen der 27. Session der Codex Alimentarius Kommission die Einrichtung einer neuen Task Force on Foods Derived from Biotechnology beschlossen (Codex Alimentarius Commission 2004a). Molecular Farming findet sich auch unter den vorgeschlagenen Themenfeldern für diese Task Force (als „plants expressing bioactive substances“ bezeichnet; Codex Alimentarius Commission 2004b, S. 6).⁴⁰

Im Rahmen eines Treffens in Japan, im Herbst 2005 sollen die Themen für die Task Force definitiv festgelegt werden. Molecular Farming wird daher in diesem Zusammenhang ein Diskussionsthema sein. Aus den bislang eingelangten Rückmeldungen der Mitgliedsstaaten der Codex Kommission lässt sich aber nicht abschätzen, ob Molecular Farming tatsächlich auf die künftige Tagesordnung der Task Force kommen wird – dies wird z. B. von Seiten der Europäischen Kommission stark unterstützt.⁴¹ Fragen, die von Seiten der Europäischen Kommission für dieses Thema aufgeworfen wurden, sind beispielsweise, welche Substanzen in

³⁹ Eine Produktion von Zusatzstoffen in GVP im geschlossenen System würde die Situation zwar komplizieren, was aber als praktisch irrelevant angesehen werden kann, da eine Herstellung von low-value/high tonnage Produkten, wenn überhaupt, nur im Freiland ökonomisch relevant wäre.

⁴⁰ Bereits im Jahr 2000 hatte Consumers International im Rahmen der First Session der Task Force gefordert, dass sich die Task Force der Lebensmittelsicherheitsaspekte der Produktion von Pharmazeutika und Industriepflanzen durch Lebensmittelpflanzen annehmen sollte (Codex Alimentarius Commission 2000, S. 21).

⁴¹ Das Thema war auch von Seiten der Mitgliedsstaaten der EU kaum umstritten (Neubauer, Europäische Kommission, persönl. Mitteilung).

Lebensmittelpflanzen produziert werden dürfen, wie das Containment aussehen sollte, wie eine Sicherheitsbewertung im Bezug auf Lebensmittelsicherheit durchgeführt werden sollte und welche Maßnahmen im Fall einer zufälligen Kontamination der Lebensmittelkette möglich wären (EC 2004; Interview Europäische Kommission A6; Umeda, persönl. Mitteilung).

2.2 Forschungs- und Policy-Initiativen auf EU-Ebene

Nachfolgend werden drei Initiativen beschrieben, die sich dadurch auszeichnen, dass ihre Aktivitäten entweder direkt Politikberatung zum Ziel haben (z. B. Plants for the Future) oder erheblichen Einfluss auf die künftige Politik haben können (z. B. Pharma-Planta, ev. auch US-EU Task Force). Obwohl es in allen drei Fällen vordergründig um Forschung bzw. Forschungspolitik geht, sind diese Initiativen für das Politikfeld „Molecular Farming“ von hoher Relevanz, weil in diesem Rahmen eine erste Formierung der AkteurInnen stattfindet und ein erster Austausch von ExpertInnen und BehördenvertreterInnen auch/oder gezielt zum Thema Regulierung erfolgt.

2.2.1 Pharma-Planta⁴²

Das auf fünf Jahre ausgelegte und mit 12 Mio. Euro dotierte Integrated Project (IP) „Pharma-Planta“ wird von einem Konsortium aus 39 universitären Forschungsinstitutionen und Firmen aus 11 europäischen Ländern sowie aus Südafrika durchgeführt. Gemäß ihrem Missionsstatement zielen die Aktivitäten darauf ab, wirksame und sichere Produktionsplattformen für pharmazeutische Proteine zu entwickeln und Prozedere und Methoden für die Proteinproduktion in Übereinstimmung mit entsprechenden Regelungen („in compliance with all appropriate regulations“; www.pharma-planta.com) festzulegen.

Dieses Ziel soll anhand von zwei Produkten, Antikörper für Tollwut und für HIV in Mais und Tabak, verfolgt werden. Die Aktivitäten reichen demnach von Grundlagen- und anwendungsorientierter Forschung über eine Produktion im kleinen Maßstab bis hin zu Phase I der klinischen Tests.

Die besondere Bedeutung für die Regulierung dieser Technologie liegt darin, dass das Konsortium die Zulassung zu Feldversuchen im Ausmaß von ca. einem Hektar und die Durchführung von diesen in der EU anstrebt und dies als Modellfälle für die Entwicklung von geeigneten Regulierungen und Leitlinien betrachtet.

Konkret bedeutet dies, dass von Seiten des Konsortiums zwei Modellanträge auf Freisetzung nach Richtlinie 2001/18/EG ausgearbeitet werden (voraussichtlich Mais und Tabak), die dann eine konkrete Grundlage der EFSA-Self-tasking Aktivitäten bilden sollen, in deren Rahmen ein

⁴² Der Abschnitt stützt sich im Wesentlichen auf ein Interview mit einem Mitglied des Projektteams (A8) und auf die Informationen der Projekthomepage (www.pharma-planta.com, download am 12.02.2005).

Konzept für die wissenschaftliche Risikoabschätzung bei Molecular Farming erstellen werden soll. Mitglieder des Konsortiums werden in diesem Prozess als BeraterInnen involviert sein.⁴³

Ähnlich gestalten sich die Verbindungen zur EMEA, bei der die Zulassung(en) als Impfstoff angestrebt wird: Mitglieder des Konsortiums haben bereits den Leitlinienentwurf der EMEA zu Arzneimittel aus Pflanzen (EMEA 2002a) kommentiert und sind in die Erstellung der Endversion mit eingebunden.

Betont wird dabei der wissenschaftliche Charakter der Risikoabschätzung. Da die EFSA im Wesentlichen auf Agenden der wissenschaftlichen Risikoabschätzung festgelegt ist, hofft man scheinbar, politische Aspekte von der Diskussion fernhalten zu können. Steht das Thema erst einmal auf der Agenda von der EFSA, ist allerdings aus Sicht der Autoren eine Ausweitung der Diskussion auf andere Institutionen und Stakeholder sowie auf die Mitgliedsländer sehr wahrscheinlich.

Unter anderem deshalb, weil die Schlüsselthemen in diesem Zusammenhang eher Risikomanagementthemen sind, z. B. die Kontamination der Lebens- und Futtermittelversorgung. Diese könnten aber demnach nicht innerhalb der EFSA geklärt oder gar entschieden werden. Darum ist wohl jedenfalls von einer Ausweitung der Diskussion – zumindest auf die zuständigen Generaldirektionen (siehe Abschnitt 2.3.1 bis 2.3.5) – auszugehen. Zudem entspreche es der bisherigen Politik der EFSA, dass der Dialog mit den Stakeholdern gesucht wird (Schiemann, BBA persönl. Mitteilung).

Damit könnte dem Projekt eine bedeutende Funktion als Schrittmacher und der EFSA-Self-tasking Aktivität die eines Agenda-Settings für die EU-Regulierungspolitik zukommen – beides könnte bedeutsam für den Gesamtverlauf der Diskussion zum Thema Molecular Farming sein. Von Seiten des Konsortiums wird dies wohl auch so betrachtet, wenn die Self-tasking Aktivität als „crucial for the future of these kind of crops in Europe“ angesehen wird und man sich bewusst ist, dass das Konsortium „have to work very hard to make sure that it is an intelligent sensible process and comes with some sound recommendations.“

2.2.2 Plants for the Future

Diese Europäische Technologieplattform wurde im Auftrag des Rates als Stakeholderforum zu Pflanzengenomik und Biotechnologie eingerichtet. Koordiniert wird die Plattform durch die European Plant Science Organisation (EPSO) und die Dachorganisation der EU-

⁴³ Die Anträge werden gleichzeitig auch in Südafrika gestellt, sodass eine Weiterführung des Projekts auch bei Verzögerungen in der Diskussion oder ungünstiger Entwicklung gesichert scheint. Ferner bestünde eine weitere Möglichkeit, die Anträge einfach an die zuständigen nationalen Behörden in Großbritannien und/oder Deutschland zu richten.

Biotechnologieindustrie EuropaBio. Die Finanzierung erfolgt aus dem 6. Rahmenprogramm sowie direkt aus den Mitteln der Stakeholder.⁴⁴

Aufgabe dieser Plattform ist die Ausarbeitung von Empfehlungen für F&E Fördermaßnahmen im 7. Rahmenprogramm⁴⁵ und auch jenseits davon. Industriepflanzen, auch solche die Pharmazeutika produzieren, sind bereits im so genannten „Vision Paper“ erwähnt (EC 2004). Die Produktion von Proteinen und Peptiden durch GVP wird als ein neues Konzept auch in einem Konsultationsdokument erwähnt (Technology Plattform „Plants for the Future“ 2004) – und wird voraussichtlich einen Schwerpunkt in den Empfehlungen bilden.⁴⁶ Risikobezogene, regulatorische und weitere horizontale Themen werden ebenfalls in die Überlegungen mit einbezogen (Kuett, Europäische Kommission, persönl. Mitteilung).

2.2.3 US-EC Task Force on Biotechnology Research

Im Rahmen eines Workshops zu „Plant Based Bioproducts“ der US-EC Task Force on Biotechnology Research im April 2004 befasste sich ein Panel aus VertreterInnen von Behörden (u. a. USDA-APHIS, EFSA), Wissenschaft und Forschungsförderungsorganisationen unter dem Titel „The Scientific Bases for Regulation“ mit regulatorischen Fragen, Fragen des Risikomanagements und damit im Zusammenhang stehenden Forschungsthemen von Molecular Farming (US-EC Task Force on Biotechnology Research 2004).

Die Task Force fungiert so ev. als wichtiger Input für die Entwicklung einer harmonisierten Regelung im Politikfeld „Molecular Farming“ – zumindest in der frühen Phase der Diskussion.

2.3 Policy-Akteure

2.3.1 Generaldirektion (GD) für Umwelt

Hauptaufgabe der GD Umwelt ist es, neue Rechtsvorschriften im Umweltbereich zu initiieren, auszuarbeiten und sicherzustellen, dass vereinbarte Maßnahmen in den Mitgliedstaaten auch tatsächlich umgesetzt werden.

Diese GD wäre bei Molecular Farming zuständig für Versuche und Produktion im geschlossenen System gemäß Richtlinie 90/219/EWG sowie für Freisetzen, Inverkehrbringen und die möglichen Auswirkungen auf die Umwelt und die menschliche Gesundheit von GVP, die Pharmazeutika oder andere Industriestoffe produzieren, gemäß Richtlinie 2001/18/EG. Ferner

⁴⁴ <http://www.epsoweb.org/Catalog/TP/index.htm>, download am 12.02.05.

⁴⁵ Erstes Resultat: http://www.epsoweb.org/Catalog/TP/TP_FP7_1.PDF, download am 12.02.05.

⁴⁶ Julien Ma, der Koordinator des IP Pharma-Planta ist in eine der Arbeitsgruppen eingebunden.

wäre die GD federführende Behörde in Bezug auf die mögliche Kontamination von Saatgut und der damit im Zusammenhang stehenden Schwellenwerte (Interview Europäische Kommission A6) (siehe auch Abschnitte 2.1.1, 2.1.2).

Bislang war Molecular Farming kaum ein Thema innerhalb der GD (Tomme; Weber, Europäische Kommission, persönl. Mitteilung). Dies trifft auch für die Beratungen im Ständigen Ausschuss zu. Übereingekommen sei man allerdings, dass ein Inverkehrbringen von derartigen Pflanzen nicht nach der Verordnung 1829/2003 genehmigt werden könnte, sondern nur nach der Richtlinie 2001/18/EG⁴⁷ (Haas, BMGF, persönl. Mitteilung).

2.3.2 Generaldirektion für Landwirtschaft

Diese GD ist für die Agrarpolitik und die Politik zur Entwicklung des ländlichen Raums zuständig.

Molecular Farming wäre jedenfalls ein Thema, wenn von Molecular Farming eine mögliche Beeinträchtigung der (konventionellen) Landwirtschaft ausginge. Die GD ist federführende Behörde in der Koexistenzfrage (Interview Europäische Kommission A6) (siehe auch Abschnitt 2.1.3).

Die bisherigen Diskussionen im Umfeld der GD betreffend Schwellenwerte haben Molecular Farming nicht berücksichtigt. In der jüngsten Debatte zu Saatgutschwellenwerten ist das Thema zwar aufgetaucht, aber mangels konkreter Fälle und Problemdruck nicht vertieft worden (Maier, Europäische Kommission, persönl. Mitteilung).

2.3.3 Generaldirektion für Gesundheit und Verbraucherschutz⁴⁸

Zur Aufgabe dieser GD gehört u. a. die Lebensmittelsicherheit, auch von genetisch veränderten Lebens- und Futtermitteln. Die GD wird in ihrer Arbeit von der EFSA unterstützt, die vor allem wissenschaftliche Expertisen im Zusammenhang mit Gesundheitsrisiken zur Verfügung stellt. Molecular Farming würde die GD im Bezug auf mögliche Kontaminationen der Lebens- und Futtermittelkette und der damit verbundenen Risiken betreffen, sowie hinsichtlich Festlegung und Administration von möglichen Schwellenwerten und Kennzeichnungen (siehe auch Abschnitte 2.1.3 und 2.1.4).

⁴⁷ Nach dem One-Door-One-Key Prinzip, können Anträge auf Inverkehrbringen von GVP auch unter der Verordnung 1829/2003 eingebracht und genehmigt werden. Es müssen hierfür natürlich die Anforderungen aus der Richtlinie 2001/18/EG erfüllt werden. Der Unterschied liegt vor allem im Evaluierungsverfahren. Während im ersteren Fall die wissenschaftliche Stellungnahme und auch die Umweltverträglichkeitsprüfung gem. Richtlinie 2001/18/EG durch die EFSA erfolgen kann, geschieht dies im zweiten Fall zwingend durch die nationalen Behörde bzw. deren wissenschaftlicher Komitees, bei der der Antrag eingebracht worden ist. Das jüngste Guidance Document der EFSA sieht – sofern das Inverkehrbringen von Saatgut oder anderen vermehrungsfähigen Material vorliegt – die Konsultation einer nationalen Behörde durch EFSA allerdings verpflichtend vor (EFSA 2004).

⁴⁸ Dieser Abschnitt basiert im Wesentlichen auf das Interview mit einem Kommissionsmitarbeiter (A6).

Molecular Farming ist bislang nur im Rahmen einer Stellungnahme zu möglichen Themen für die Codex Alimentarius Task Force ein offizielles Thema gewesen (siehe auch Abschnitt 2.1.5). Aber auch behördenintern wird die Auseinandersetzung mit dem Thema als „sehr, sehr begrenzt“ eingeschätzt. Dies könnte sich ab 2005 insofern ändern, da von der GD die Self-tasking Aktivität der EFSA zu Molecular Farming (siehe auch Abschnitt 2.3.1) verfolgt und voraussichtlich ein Forschungsprojekt zum Thema am Institute for Prospective Technology Studies (IPTS) beauftragt werden wird.

Unmittelbarer Handlungsbedarf wird in der GD derzeit nicht gesehen, ob und inwiefern sich Handlungsbedarf ergeben wird, wird voraussichtlich von den Resultaten der EFSA und den IPTS-Aktivitäten abhängen.

2.3.4 Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA)

Von Seiten der EFSA hat man auf die Notwendigkeit für spezifische Leitlinien zur Risikoabschätzung bei Pharmapflanzen bereits hingewiesen (EFSA 2004).⁴⁹ Ein entsprechendes Dokument wurde vom GMO Panel bereits im April 2004, allerdings ohne konkrete Terminisierung, angekündigt (Kärenlampi 2004).

Molecular Farming wird derzeit vom GMO Panel als mögliche Self-tasking Aktivität erwogen (Panel Meeting 18./19.2.2005). Ein Konzept dazu soll im März vorliegen und die Entscheidung darüber noch in der ersten Jahreshälfte fallen. Während das genaue Mandat sowie Rahmen und Zeitplan der Aktivitäten noch unklar ist, scheint es als relativ sicher, dass sich die EFSA jedenfalls mit dem Thema auseinandersetzen wird. Ein mögliches Ziel könnte die Erstellung von Leitlinien für die Risikoabschätzung sein. Eventuell werden in diesem Rahmen auch Konsultationen mit Stakeholdern stattfinden. Ein erstes Ergebnis dieser Aktivitäten ist jedenfalls nicht vor Frühjahr 2006 zu erwarten (Renckens; Schiemann, persönl. Mitteilung).

Voraussichtlich wird der Diskussionsprozess innerhalb des GMO Panels wesentliche Inputs und Impulse aus dem IP Pharma-Planta beziehen (siehe dazu auch Abschnitt 2.2.1).

2.3.5 Generaldirektion für Forschung

Die Aufgaben dieser Generaldirektion (GD) sind ausgerichtet auf die Verwirklichung des Europäischen Forschungsraums und inkludieren:⁵⁰

⁴⁹ „Additional guidance also needs to be developed' for the environmental risk assessment of GM plants used to produce medicinal products ('plant-made pharmaceuticals') for human and veterinary use (Regulation (EEC) 2309/93; EC, 1993) as well as other non-food purposes (e.g. 'plant-made industrial compounds' and GM plants for phytoremediation)" (EFSA 2004, p 7).

⁵⁰ http://europa.eu.int/comm/dgs/research/index_de.html.

- Entwicklung der EU-Politik im Bereich Forschung und technologische Entwicklung und damit Leistung eines Beitrags zur Stärkung der Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Industrie ;
- Koordinierung der europäischen Forschungsaktivitäten mit den Aktivitäten der Mitgliedstaaten ;
- Unterstützung der EU-Politiken in anderen Bereichen, wie etwa Umwelt, Gesundheit, Energie, Regionalentwicklung und anderen;
- Förderung eines besseren Verständnisses der Rolle von Wissenschaft und Forschung in der modernen Gesellschaft und Beitrag zur öffentlichen Diskussion über Forschungsfragen im Allgemeinen.

Ein wesentliches Instrument zur Umsetzung dieser Politik ist das mehrjährige Forschungs-Rahmenprogramm, das die Kooperation zwischen Universitäten, Forschungszentren und Firmen, einschließlich kleiner und mittlerer Unternehmen, fördert und finanziell unterstützt.

Diese GD erarbeitet zwar nicht i.e.S. Regulierungspolitiken, ihre Aktivitäten im Zusammenhang mit Molecular Farming erscheinen jedoch als bedeutsam (Kuett, Europäische Kommission sowie Schiemann, BBA, persönl. Mitteilung; Interview Wissenschaft A8):

- Im aktuellen sechsten Rahmenprogramm wird das IP „Pharma-Planta gefördert, das sich u.a. dezidiert zur Aufgabe gemacht hat, anhand von exemplarischen Produkten die Entwicklung von Regulierung und Leitlinien für die Kommerzialisierung dieser Technologie in der EU voranzutreiben (siehe auch Abschnitt 2.2.1).
- Technologieplattform „Plants for the Future“: Aufgabe dieser Plattform ist die Ausarbeitung von Empfehlungen für F&E für den EU-Forschungsraum. Industriepflanzen werden dabei voraussichtlich als ein Schwerpunkt vorgeschlagen werden, risikobezogene, regulatorische und weitere horizontale Themen werden ebenfalls mit einbezogen (siehe auch Abschnitt 2.2.2).
- Im Rahmen der US-EC Task Force Biotechnology Research fand ein Workshop zu „Plant Based Bioproducts“ statt, in dessen Zentrum ein Erfahrungsaustausch mit der USDA stand (siehe auch Abschnitt 2.2.3).

2.3.6 Industrie

2.3.6.1 EuropaBio⁵¹

EuropaBio (European Association for Bioindustries) fungiert als europäische Dachorganisation der Biotechnologieindustrie. Ihr gehören 40 weltweit operierende Konzerne sowie 25 nationale Verbände der Biotechnologie, die rund 1500 kleine und mittlere Firmen vertreten, an, die alle in den Bereichen Forschung und Entwicklung, Prüfung, Fertigung und Verbreitung von biotechnologischen Produkten tätig sind.

Gegen Ende 2003 hat EuropaBio eine Arbeitsgruppe (Plant Molecular Farming Working Group) eingerichtet, die bislang allerdings erst einmal zusammen getroffen ist. Darin vertreten sind vor allem Firmen, die Interesse an der Technologie haben. Die pharmazeutische Industrie⁵² und die Lebensmittelindustrie ist in der Arbeitsgruppe nicht vertreten.

Das Thema Molecular Farming hatte innerhalb von EuropaBio bislang geringe Priorität und es wird derzeit nicht angestrebt, eine gemeinsame Position zu entwickeln oder eine breitere Diskussion anzustoßen. Mögliche Gründe hierfür könnten darin liegen, dass sich die kommerziellen Aktivitäten in der EU noch in frühen Stadien befinden (mit Ausnahme von Meristem Therapeutics), dass nur wenige Firmen überhaupt in diesem Bereich aktiv sind und dass die Aufmerksamkeit der Industrie derzeit durch den schwierigen Kommerzialisierungsprozess der ersten Generation von GVP und deren Lebensmittel- und Futtermittelprodukten gebunden ist. Wesentlich könnten in diesem Zusammenhang auch Bedenken bezüglich der Wahrnehmung durch Stakeholder und KonsumentInnen sein. Unabhängig von „tatsächlichen Risiken“ für Gesundheit und Umwelt könnte eine pointierte Medienberichterstattung mit Überschriften wie „would you like to have pharmaceuticals in your morning cornflakes?“ kommerzielle Risiken für Produkte, Firmen oder ganze Branchen bedeuten und letztlich sich auch negativ auf die Marktchancen von GVP der ersten Generation auswirken.

Von Seiten der Industrie wird daher vermutlich eher angestrebt, das Thema als längerfristige Perspektiven anzusehen und im Zusammenhang mit der Förderung von R&D Aktivitäten in der EU über Forschungskontexte, voraussichtlich über die Technologieplattform „Plants for the Future“, zu lancieren, (siehe dazu auch Abschnitt 2.2.2).

⁵¹ Der Abschnitt beruht im Wesentlichen auf zwei Interviews mit einem Vertreter der Biotechnologieindustrie (A5).

⁵² Soweit deren Interessen nicht ohnedies durch Firmen wie Syngenta und Bayer eingebracht werden.

2.3.6.2 Meristem Therapeutics⁵³

Meristem Therapeutics ist eine Gründung der Limagrain Gruppe (1992). Seit 1997 ist die Firma unabhängig. Die Firma entwickelt derzeit 8 Proteinprodukte und hat bereits zwei Produkte in klinischen Versuchen: Das derzeitige Leitprojekt ist eine Magenlipase zur Behandlung der cystischen Fibrose, die bereits in Phase II klinisch getestet wird und voraussichtlich zu den ersten kommerziellen Biopharmazeutikern auf den Markt gehören wird (siehe auch Abschnitt 3.2.1.5). Humanes Lactoferin befindet sich in klinischen Versuchen der Phase I.

Ihre Produktentwicklungen führt die Firma teilweise in Zusammenarbeit mit und teilweise im Auftrag von anderen Firmen durch. Zum Portfolio gehört auch die Herstellung eines Allergens der Hausstaubmilbe für eine US-Firma. Aufgrund der damit verbundenen Risiken und der geringen Mengenerfordernisse findet diese Produktion allerdings im Glashaus statt.

Für die Produktion von Mengen, die über mehrere Kilogramm hinausgehen, wird Mais eingesetzt, darunter wird Tabak verwendet. Die Firma betreibt ein 600 m² Glashaus der Sicherheitsstufe S2 und eine Pilotanlage zur Herstellung des Proteins mit einer Jahreskapazität von bis zu 20 kg/Jahr – das entspricht in etwa der Prozessierung von 700 kg Mais pro Woche. Diese Pilotanlage ist nach Firmenangaben weltweit die derzeit größte Aufreinigungsanlage. Meristem hat nach eigenen Angaben bislang etwa 5 kg Magenlipase für Versuchszwecke hergestellt.

Die Firma produziert die Proteine aus Freisetzungsversuchen in Frankreich, Spanien, USA und Chile. 2004 wurden Feldversuche nur in Chile durchgeführt, für 2005 und die Folgejahre sind Feldversuche mit der Magenlipase auf größeren Flächen in Frankreich geplant, vor allem um genügend Protein für die klinischen Versuche der Phase III herzustellen.

Die Magenlipase wird in gv-Mais hergestellt, der zusätzlich herbizidresistent ist. Zudem existieren auch männlich-sterile Linien für die Biomasseproduktion.⁵⁴

Eine kommerzielle Produktion der Magenlipase erwägt man auf ca. 400 Hektar – das würde dann den gesamten Marktbedarf abdecken. Für diesen Fall wird eine Genehmigung auf Inverkehrbringen nach Teil C der Richtlinie 2001/18/EG für erforderlich gehalten und würde angestrebt werden.

⁵³ Dieser Abschnitt basiert im wesentlichen auf einem Interview mit Vertretern der Biotechnologieindustrie (A7) sowie auf Firmenangaben auf der Homepage <http://www.meristem-therapeutics.com> (download am 14.02.2005).

⁵⁴ "Hybrid seeds with cytoplasmic male sterility - parental male lines (male fertile, non restorer) - parental female lines (male sterile and male fertile, non restorer)" (siehe Anhang, S.125).

2.3.7 Umweltschutzorganisationen

Im Unterschied zu den USA wurde das Thema Molecular Farming von EU-Umweltorganisationen bislang noch kaum aufgegriffen. Während Friends of the Earth (FoE), die PEW Initiative, Center for Science in the Public Interest und die Union of Concerned Scientists (alle USA) teils umfangreiche Berichte zum Thema veröffentlichten und diese in ihre Kampagnen mit einschlossen,⁵⁵ haben sich in der EU bis dato nur GeneWatch in Großbritannien und das Genethische Netzwerk (GEN) in Deutschland ausführlicher und kritisch mit dem Thema auseinandergesetzt (GeneWatch 2003, 2004; Vogel & Potthof 2003).

In beiden Fällen wurde Molecular Farming nicht als Thema für sich betrachtet, sondern als Teilaspekt der „non-food crops“ (GeneWatch) oder der nächsten Generation von GVP (Genethisches Netzwerk, Vogel & Pottotf 2003). Diese Auseinandersetzung ist eher orientierend und hat keine Verbindung zu laufenden Kampagnen in der EU. Auf den Internetseiten von Greenpeace Europe und F&E Europe wird man zum Thema jedenfalls nicht fündig.

Eine Auseinandersetzung mit regulatorischen Aspekten von Molecular Farming hat in diesem Zusammenhang bislang nicht stattgefunden.⁵⁶

2.3.8 PatientInnenorganisationen

PatientInnen- und Betroffenenorganisationen stellen einen völlig neuen Akteurstyp in der Diskussion um die grüne Biotechnologie dar. Diese mitunter einflussreichen Organisationen betreiben Lobby-Arbeit für die jeweilige Klientel sowie Fundraising zumeist für Forschungsmittel.

Bislang hatten sich erst wenige Organisationen, z. B. die Cystic Fibrosis Foundation (Cystic Fibrosis Foundation 2003) und die Vaincre la Mucoviscidose (Vaincre la Mucoviscidose 2003) zum Thema PMP geäußert. Deren Stellungnahmen waren dann auch vorsichtig positiv. Im Rahmen der Conference on Plant-Made-Pharmaceuticals im Januar/Februar 2005 wurde erstmals ein Briefing Paper der International Alliance of Patients' Organizations (IAPO 2005)⁵⁷ vorgestellt, das nach eigenen Angaben vor allem die nationalen und regionalen Organisationen über die Technologie informieren und den Dialog darüber unterstützen soll. Obwohl der Tenor des Briefing Papers positiv gehalten ist, wird auf mögliche Nachteile und Risiken eingegangen, allerdings werden dabei auch Umweltschutzaspekte und „archetypical fear“ als potenzielle

⁵⁵ <http://www.foe.org/biopharm/>, <http://pewagbiotech.org/events/0717/>, <http://cspinet.org/biotech/reports.html>, http://www.ucsus.org/food_and_environment/biotechnology/page.cfm?pageID=1033.

⁵⁶ Eine Vertreterin von GeneWatch ist allerdings Mitglied von ACRE, das mit Untersuchungen zu regulatorischen Aspekten von Molecular Farming begonnen hatte. Diese Aktivitäten sind allerdings aufgrund der Ankündigung, ACRE mit Ende des britischen Finanzjahres aufzulösen, eingestellt worden (siehe auch Abschnitt 2.3.9.1).

⁵⁷ Ca. 130 internationale, nationale, regionale und lokale PatientInnenorganisationen weltweit sind in IAPO vertreten, darunter auch zahlreiche Dachorganisationen, die wiederum mehrere hundert Mitgliedsorganisationen repräsentieren.

Bremse einer möglicherweise für die Klientel nützlichen Entwicklung dargestellt. Molecular Farming könnte – so das Briefing Paper – angesichts des steigenden Bedarfes von therapeutischen Proteinen zumindest teilweise die Nachfrage nach einer Quelle, die „technologically feasible, cost-effective, readily available, uncontaminated, socially and environmentally acceptable, therapeutically effective, safe“ ist, abdecken (IAPO 2005, S. 7).

Diese ersten Positionierungen und speziell das Briefing Paper mögen durchaus eine Agenda-Setting Funktion für die nationalen und regionalen PatientInnenorganisationen haben und lassen erwarten, dass sich diese Organisationen aktiv in einer öffentlichen Debatte beteiligen und dass sie für technologisch und ökonomisch bessere Lösungen eintreten werden, wenn damit die Versorgungssituation verbessert und das Angebot an therapeutischen Proteinen verbreitet werden würde.

2.3.9 AkteurInnen und Aktivitäten in den Mitgliedsstaaten

Es gibt auch Hinweise auf Police-Aktivitäten im Bereich Molecular Farming in einzelnen Mitgliedsstaaten, insbesondere in Großbritannien, Frankreich und den Niederlanden. Die nachfolgende Darstellung erhebt allerdings keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da eine systematische Identifizierung von nationalstaatlichen Initiativen bzw. AkteurInnen im Rahmen dieses Gutachtens nicht geleistet werden konnte. Generell scheint es auch auf Ebene der Mitgliedsstaaten bislang nur wenig Aktivitäten im gegenständlichen Themenbereich zu geben.

2.3.9.1 Großbritannien

In Großbritannien lassen sich vermehrt Aktivitäten zu Molecular Farming bzw. im Zusammenhang damit feststellen. Einige dieser Aktivitäten finden im Rahmen der vor allem von DEFRA und DTI getragenen Strategie statt, die Nutzung von Pflanzen außerhalb des konventionellen Nahrungs- und Futtermittelsektors zu verstärken,.

Positiv für den Einsatz von GVP zur Produktion von Pharmazeutika spricht sich auch ein Bericht der Strategy Unit im Kabinett des Premierministers aus.⁵⁸

⁵⁸ „GM crops could play a significant role in specific areas across a range of industries, particularly in producing speciality chemicals and pharmaceuticals“ (Strategy Unit, Cabinet Office, 2003b, S.146).

Das britische Government-Industry Forum on Non-Food Uses of Crops (GIFNFC)⁵⁹ spricht sich in den Berichten für eine weitere Explorierung des Einsatzes von GVP zur Produktion von Vakzinen und hochpreisigen therapeutischen Produkten aus, wenngleich man sich eine Produktion dieser Proteine eher im Glashaus vorstellt. Aber auch eine Produktion von bestimmten Industriestoffen im Freiland sollte verfolgt werden.⁶⁰ Die agronomischen Konzepte aus den USA für die Herstellung von PMPs werden für europäische Verhältnisse und Verhältnisse in Großbritannien als nicht geeignet angesehen (GIFNFC 2004, S 50). Wesentlich positiver und realistischer werden contained-use Konzepte eingeschätzt, vor allem im Zusammenhang mit der Anwendung von rekombinanten Pflanzenviren zur Proteinexpression. Nach Einschätzung der GIFNFC resultieren daraus auch keine genetisch veränderten Pflanzen (siehe dazu auch Fußnoten im Abschnitt 2.1.1).

Im November 2004 publizierten DEFRA und DTI ein gemeinsames Strategiepapier zu Industriepflanzen (DEFRA & DTI 2004), das darauf ausgerichtet ist, die wirtschaftlichen Chancen zu verbessern sowie Innovationstätigkeiten, bei gleichzeitiger Reduktion an Abfall und Umweltschäden und unter Erhalt der natürlichen Ressourcen, anzuregen. Molecular Farming wird zwar nicht explizit angesprochen, Hinweise auf GVP zur Produktion von Vakzinen und anderen industriell relevanten Substanzen werden jedoch gegeben.

Das Strategiepapier enthält auch einen Aktionsplan zu Klimaschutzmaßnahmen, Forschungsförderung und zur Anwendung von nachhaltigen Produkten. Zu den bereits begonnenen Maßnahmen gehört auch eine Studie der AEBC zu Biotechnologie und Landwirtschaft außerhalb des Lebensmittelbereiches. Im Rahmen dieser Studie sollte u. a.

⁵⁹ „In the UK the Government-Industry Forum on Non-Food Uses of Crops (GIFNFC) has been set up to provide strategic advice to government and industry on the development of non-food uses of crops. In particular to keep under review technological developments and market opportunities for non-food uses of crops and to make recommendations on policy affecting non-food uses of crops and on R&D priorities. The Forum identifies opportunities where non-food uses of crops can make an important contribution towards sustainable development, yet the opportunity has not substantially been taken up. The Forum examines why progress has not occurred and formulates advice to Government that will help to accelerate development of the opportunity in the UK. Areas that the Forum considers must involve crops grown or capable of being grown in the UK, and/or which stand to add to UK economic activity“ (<http://www.defra.gov.uk/farm/acu/non-food/non-food.htm>, download am 4.1.2005).

„Awareness will be raised among industry, scientists and farmers of the emerging non-food uses of crops by the National Non-Food Crops Centre (NNFCC), launched on 24 November 2003. The York-based centre will provide a single, independent and authoritative source of information on the use and implementation of non-food crop products and technologies in the United Kingdom. The Centre will disseminate scientific and technical information on these issues as widely as possible in order to increase knowledge and understanding, to initiate and facilitate technology uptake and to meet the government's and society's wider objectives for sustainable development.“

⁶⁰ „Examples of beneficial applications that could only be made possible by GM include the use of crop plants to manufacture vaccines for human and animal health, high value pharmaceuticals whose use is restricted by availability (e.g. interferon). Many of these applications do not require the extensive production of field-grown crops and could therefore be contained to minimise any possible risk to the environment. There appears to be no reason why use of glasshouse-grown high value GM non-food crops should not be maintained on the agenda of UK government. However, the Forum believes that field-grown applications, for example the production in plants of plastics that therefore do not depend on petrochemical availability for their synthesis, should also be explored to assess fully the use of GM in each different application, its potential benefits and the potential risks to the environment“ (DEFRA & DTI 2003, S. 18).

anhand von Fallstudien in den Bereichen Bioplastik, Biomaterialien für Verpackung, Bioenergie und Pharmazeutika (HIV, Microbicide) der regulatorische Kontext über den gesamten Entwicklungsprozess hin untersucht werden (AEBC 2004a, 2004b). Aufgrund von Unsicherheiten über die Fortführung der AEBC-Arbeiten über den April 2005 hinaus, werden diese Fallstudien allerdings nicht weiterverfolgt (Brown 2004; Interview Umweltorganisation A1).

Darüber hinaus scheint jedoch Molecular Farming kein Thema für die britischen Behörden zu sein und sind zumindest innerhalb von DEFRA auch keine Aktivitäten geplant. Freisetzungsversuche haben bislang nicht stattgefunden. Eine Behördenvertreterin zeigt sich überzeugt, dass das bestehende Regulierungssystem für derartige Fälle gerüstet ist (Interview Umweltorganisation A1; Ball, persönl. Mitteilung; Interview Wissenschaft A8; Ball 2005).

2.3.9.2 Frankreich

Frankreich kommt innerhalb der EU eine Sonderstellung zu: In Frankreich wurden bislang 21 von EU weiten ca. 29 Anträgen auf Freisetzung von GVP, die pharmazeutische oder anderweitig industriell relevante Proteine herstellen, nach Teil B Richtlinie 90/220/EWG bzw. 2001/18/EG eingebracht (siehe auch Tabelle 7, Anhang). Zumindest seit 1995 sind in Frankreich derartige Anträge mit Mais und Tabak als Produktionssystemen bewilligt worden, zuletzt 2005.

In Frankreich ist mit Meristem Therapeutics zudem die einzige europäische Firma ansässig, die in der EU Freilandversuche für die PMP-Produktion durchführt.

Daraus ergibt sich, dass die französischen Behörden als einzige innerhalb der EU nennenswerte Erfahrungen mit derartigen Pflanzen im Freiland haben und sich bereits mehrfach mit den Anforderungen an Risikoabschätzung und Risikomanagement befasst haben.

In Frankreich müssen Anträge auf Freisetzung von GVP an das federführende Ministère de l'Agriculture gestellt werden. Das Ministère de l'Écologie et du Développement Durable fungiert als Einvernehmensbehörde. Grundlage der Entscheidung über den Antrag bildet eine Stellungnahme der Commission du Génie Biomoléculaire (CGB) (Breckling et al. 2004).

Derzeit befindet sich ein weiterer Antrag auf Freisetzung im Begutachtungsverfahren. Darin werden von Meristem Therapeutics Freisetzungsversuche mit transgenem Mais zur Produktion der Magenlipase auf eine Dauer von vier Jahren und auf Flächen zwischen 20 und 100 Hektar beantragt. Die CGB hat bereits im Januar 2005 den Antrag diskutiert und wird voraussichtlich die Genehmigung des Antrags in ihrer nächsten Sitzung im März 2005 empfehlen (Grevet, Ministère de l'Agriculture, persönl. Mitteilung).

Die Besonderheiten des Antrags bestanden vor allem im beantragten Flächenbedarf – mehr als jemals zuvor. Die Risikomanagementmaßnahmen des Antragstellers wurden im Wesentlichen als ausreichend befunden: Im Fall von männlich-sterilen gv-Mais zur Biomasseproduktion: 200 m Abstand zu anderen Maisflächen; von gv-Mais zur Saatgutproduktion: 400 m Abstand; in beiden Fällen zweckgewidmetes landwirtschaftliches Gerät. Dem Antrag kam in der Diskussion der CGB

keine Sonderrolle zu – lediglich die Vollversionen der Toxizitätsstudien wurden nachgefordert (Grevet, Ministère de l’Agriculture, persönl. Mitteilung; Interview Industrie A7). Wie in einer vorangegangenen öffentlichen Stellungnahme der CGB werden zudem vier Reihen von konventionellem Mais um das Versuchsfeld (als Pollenbarriere), die Verwendung von männlich-sterilem Mais für die Biomasseproduktion, die Zerstörung von nicht anderweitig verwendeter Biomasse nach der Ernte und die Überwachung auf Durchwuchs im Folgejahr, Verbote des Anbaus von konventionellem Mais am selben Feld im Folgejahr und die Verwendung des Mais für Lebens- und Futtermittelzwecke genannt (siehe Notification Report Magenlipase aus Mais (auf Basis SNIF, Januar 2005) im Anhang; siehe auch CBG 2000).

2.3.9.3 Niederlande

Die Aktivitäten in Holland haben sich bislang im Wesentlichen auf eine Stellungnahmen der Commissie Genetisch Modificatie (COGEM) zum Thema beschränkt (Interview A10). Die COGEM berät die Regierung zu Risiken sowie ethischen und gesellschaftlichen Aspekten von GVO und Gentechnik.

Die Kommission betont, dass man keine allgemeine Stellungnahme über die möglichen Risiken von Molecular Farming abgeben könne, eine Einschätzung könne nur produkt- und pflanzen-spezifisch erfolgen (COGEM 2004a; englische Zusammenfassung COGEM 2004b). Die Kontamination der Lebensmittelkette könnte allerdings zu einem Verlust des KonsumentInnenvertrauens führen.⁶¹ Die Einführung dieser Technologie in den Niederlanden würde deshalb eine Fall zu Fall Beurteilung der Risiken und der Möglichkeit einer Kontamination der Lebensmittelkette erfordern.

Die Kommission empfiehlt darüber hinaus

- Keine Lebensmittel- oder Futtermittelpflanzen zu verwenden
- Stringente Regulierung der Trennung zur Lebensmittelversorgung auf allen Stufen der Produktion, u. a. durch Zertifizierung.

Das bestehende Regelwerk im Bezug auf Lebens- und Futtermittel und Umweltsicherheit wird als ausreichend erachtet, ein neues Gesetz als nicht erforderlich angesehen. Die Kommission geht davon aus, dass bei Verwendung von Lebens- und Futtermittelpflanzen innerhalb der EU eine Bewertung im Rahmen der Verordnung 1829/2003 erforderlich wäre – selbst wenn diese Pflanzen nicht für Lebens- oder Futtermittelzwecke vorgesehen wären. Bestehende Regelungen zur Koexistenz (nationale) würden ebenfalls auf diese Pflanzen anwendbar sein.

⁶¹ „COGEM points out that any future contamination of the food chain with pharmaceuticals, even if the safety and health of humans and animals is not threatened, is likely to damage public support for biopharming” (COGEM 2002b).

2.4 AkteurInnen, Politikfelder u. mögliche Handlungserfordernisse: Zusammenfassung und Analyse

Bereits aus dem Überblicksgutachten (Spök et al. 2003) ist deutlich geworden, dass in der EU im Vergleich zu den USA und Kanada bislang keine öffentliche Debatte zum Thema Molecular Farming stattgefunden hat und dass bislang nur wenige Aktivitäten im Politikfeld sichtbar geworden sind.

Die Recherchen, Interviews und Gespräche mit ExpertInnen im Rahmen dieses Gutachtens bestätigten dies im Wesentlichen, lieferten aber ein detaillierteres Bild über die Perspektiven von EU Policy-AkteurInnen in Bezug auf Molecular Farming, ermöglichten eine Identifizierung von voraussichtlichen Regulierungsfeldern, Schlüsselthemen und -faktoren für den Kommerzialisierungsprozess in der EU und ergaben Hinweise auf die zu erwartende Entwicklung.

Bis 2003/2004: „rather a theoretical issue“

Während in den USA und in Kanada seit dem Jahr 2000 über Molecular Farming diskutiert wird, wurde in der EU diese Technologie von BehördenvertreterInnen und Stakeholdern zwar wahrgenommen, bis vor kurzem aber nicht mit einem unmittelbaren Handlungsbedarf verknüpft.

Die Gründe dafür sind vielfältig:

Erstens, gab es bisher wenig aktive Firmen und kaum Produktentwicklungen in der EU. Vermutlich sind auch derzeit (Anfang 2005) kaum mehr als ein Dutzend Firmen in der EU in der Produktentwicklung aktiv, die meisten davon sind kleine Firmen, die erst seit kurzer Zeit am Markt sind. Große internationale Firmen mit Hauptsitz in der EU sind ebenfalls aktiv, teilweise aber auch erst seit kurzer Zeit. Zudem werden die Freisetzungen der GVP aufgrund des als unvorteilhaft empfundenen regulatorischen Umfeldes eher in den USA, Kanada und in anderen Ländern durchgeführt oder es wird eher auf Produktion im geschlossenen Systemen gesetzt. Eine Ausnahme ist die französische Firma Meristem Therapeutics, die vor allem in Frankreich, aber auch in Spanien Freisetzungsversuche durchführt. Von den ca. 29 Freisetzungen, die bislang in der EU stattgefunden haben, gehen 21 auf diese Firma zurück. Nachdem sich aber die meisten dieser Versuche auf einen einzigen Mitgliedsstaat und dort auf ein wenig konflikträchtiges Produkt (die Magenlipase) bezogen haben, gingen offensichtlich auch hiervon keine Impulse für eine (breitere) Auseinandersetzung mit dem Thema aus. Vor allem aber wurden bislang keine Anträge auf Inverkehrbringen nach Teil C der Freisetzungsrichtlinie gestellt, die ein Agenda-Setting auf EU-Ebene hätten bewirken können.

Im Vergleich dazu sind US und kanadische Firmen (mittlere und größere Unternehmen) bereits länger am Markt aktiv, befinden sich bereits in späteren Stadien der Produktenwicklung und haben bereits wesentlich mehr Freisetzungen durchgeführt: in den USA sind bislang ca. 300, in Kanada ca. 70 Freisetzungen durchgeführt worden.

Zweitens, Freisetzen zu F&E Zwecken werden in der EU im Unterschied zum Anbau für kommerzielle Zwecke nationalstaatlich geregelt und entschieden. Dadurch ist auch die Notwendigkeit eines Austausches zwischen den Mitgliedsländern nicht gegeben. Ein Behördenvertreter meinte dazu: „niemand redet über Teil B, alle reden über Teil C“. Dazu gibt es keine Entsprechung in den USA – hier haben bundesstaatliche Behörden zwar ein Mitspracherecht bei Freisetzen, die Entscheidungen werden jedoch von der USDA-APHIS getroffen, wobei es sogar möglich wäre, gegen die Position eines Bundesstaates zu entscheiden.

Drittens, im Unterschied zu den USA sind die EU-Öffentlichkeit und Stakeholder nicht durch Skandale wie StarLink und den Fall ProdiGene für das Risiko der Kontamination der Lebens- und Futtermittelkette durch GVP oder gar Pharmapflanzen sensibilisiert worden. In den USA kam wesentlicher Druck für ein strenges Zulassungs- und Überwachungsregime von der durch diese Skandale alarmierten Lebensmittelindustrie, die von der USDA eine Garantie auf Nullkontamination verlangte. Dies spiegelt sich auch in den Aktivitäten der kritischen Umweltorganisationen wieder: während in den USA voluminöse Berichte produziert, kontroverielle Veranstaltungen durchgeführt und Kampagnen injiziert werden, wurde dieses Thema zumindest von den EU-weit aktiven Organisationen bislang nicht aufgegriffen.

Viertens, sind die Akteure der grünen Biotechnologie in der EU nach wie vor damit beschäftigt den gesetzlichen Rahmen für den Kommerzialisierungsprozess nicht nur zu vervollständigen, sondern auch durchführbar zu gestalten und Produkte durch das Genehmigungsverfahren der neuen Regelungen der Richtlinie 2001/18/EG und Verordnung 1829/2003 zu bringen. Die unterschiedlichen Positionen der Mitgliedsstaaten zum Thema GVP ermöglichen selbst bei Zulassungsanträgen keine Entscheidungsfindung in dem komplexen und zeitintensiven EU-Entscheidungsverfahren (Comitologie), während gleichzeitig die Kommission unter dem Druck des laufenden WTO-Verfahrens bemüht ist, Produkte auf den Markt zu bringen.

Ab 2004/2005: Erste Initiativen zu Molecular Farming

Die Untersuchungen zeigen aber auch, dass in jüngster Zeit eine Reihe von Aktivitäten initiiert worden sind, was ein guter Indikator dafür ist, dass das Thema langsam in den Focus von Behörden und Stakeholdern rückt: Die EFSA plant die Erarbeitung von Leitlinien zu Molecular Farming im Rahmen ihrer Self-tasking Aktivitäten. Am IPTS in Sevilla, das sich im Rahmen von Technology Foresight Projekten immer wieder mit Horizon-Scanning für die Kommission beschäftigt, wird voraussichtlich ein von der GD Gesundheit und Verbraucherschutz beauftragtes Forschungsprojekt anlaufen, das sich mit sozioökonomischen Aspekten von Molecular Farming auseinandersetzt. In Großbritannien war eine Untersuchung der regulatorischen Herausforderungen von Molecular Farming im Rahmen der AEBC geplant, die nur durch die Ankündigung der britischen Regierung, diese Kommission aufzulösen, wieder eingestellt worden ist. Molecular Farming ist zudem als Thema für die wieder eingesetzte Codex-Alimentarius Task Force on Biotechnology Derived Food vorgesehen.

Ähnliche Entwicklungen zeigen sich auch in den Regelungsbereichen, die für die Zulassung von Pharmazeutika zuständig sind: Im Januar 2005 hat eine informelle WHO-Konsultation zu

Vakzinen aus transgenen Pflanzen stattgefunden, bei der auch alle wichtigen Zulassungsbehörden für Arzneimittel vertreten waren. In jüngere Zeit haben sich auch die Aktivitäten der für die Evaluierung zuständigen EU-Behörde EMEA verstärkt (siehe dazu ausführlicher im Kapitel 3 dieses Gutachtens). Nicht zuletzt ist auch das TA-Projekt, in dessen Rahmen dieses Gutachten durchgeführt wurde, ein Beispiel.

Des Weiteren kann auch von einem gewissen Spill-Over der nordamerikanischen Debatte zu Molecular Farming ausgegangen werden. Dieser löst eine zweifache europäische Besorgnis aus, die in den Aussagen von ExpertInnen zum Thema spürbar ist: einerseits die Bedenken, neue Impulse oder gar eine neue Dimension in die ohnehin komplizierte Auseinandersetzung und Regulierung der grünen Biotechnologie in der EU zu tragen, und damit verbunden, andererseits wiederum in einer Life Sciences Technologie gegenüber den USA den „Zug zu versäumen“.

Innerhalb der EU scheint das Thema Molecular Farming zunächst vor allem über innereuropäische und nationale F&E Strategieprogramme und Forschungsprojekte lanciert zu werden. Die Technologieplattform „Plants for the Future“ setzt ebenso wie britische Initiativen einen stärkeren Focus auf das Potenzial von Industriepflanzen (Stichwort: non-food crops) – durchaus auch mit Blickrichtung auf nachhaltige Entwicklung bzw. erneuerbare Ressourcen. Molecular Farming ist in beiden Initiativen ein Thema. Im Vorjahr ist ein im 6. Rahmenprogramm der EU mit 12 Mio. Euro gefördertes Integrated Project zum Thema gestartet worden, in dem für zwei exemplarische Produkte, Antikörper für Tollwut und für HIV, der gesamte Entwicklungsprozess einer Produktion aus transgenen Pflanzen (Mais und Tabak) bis hin zum Beginn der klinischen Versuche durchlaufen werden soll. Besonders wichtig für die gegenständlichen Betrachtungen ist, dass in diesem Projekt der Zulassungsprozess – sowohl für Freisetzung als auch für Biopharmazeutika – in der EU nicht nur durchlaufen werden soll, sondern anhand dieser konkreten Fälle die Entwicklung von Leitlinien und die Anpassung der Regulierung vorangetrieben werden soll. Entsprechende Links zwischen SchlüsselakteurInnen in diesem Projekt, EFSA und EMEA bestehen bereits: eine Einbindung derselben in die Aktivitäten der EFSA als auch in die Leitlinienentwicklung der EMEA ist teilweise bereits erfolgt. Damit spielt dieses Projekt zum einen eine zentrale Rolle als unmittelbarer Policy Driver und zum anderen für die Frage, wie in der ersten Phase auf regulatorischer Ebene das Framing des Themas erfolgt (siehe dazu auch weiter unten). Gleichzeitig treten europäische Firmen in fortgeschrittenere Entwicklungsstadien ein – allen voran die Firma Meristem Therapeutics, die für klinische Versuche der Phase III mit ihrem Leitprojekt Magenlipase im Rahmen von Freisetzungsgenehmigungen nach Teil B der Richtlinie 2001/18/EG in Frankreich auf bis zu 100 Hektar pro Jahr transgenen Mais auspflanzen will und für 2007/2008 eine Zulassung auf Inverkehrbringen nach Teil C der Richtlinie 2001/18/EG sowie als Arzneimittel und den Aufbau einer kommerziellen Produktion auf bis zu 400 Hektar anstrebt. EuropaBio hat inzwischen eine Arbeitsgruppe zum Thema eingerichtet und auch von Seiten der Umweltorganisationen wird das Thema langsam aufgegriffen (GeneWatch, GEN).

Das Thema Molecular Farming spielt auf Ebene der Kommission gleichzeitig in die Regelungsbereiche mehrere Generaldirektionen hinein: GD Umwelt (geschlossenes System,

Freisetzung und Inverkehrbringen), GD Gesundheit und Verbraucherschutz (u. a. Kontamination der Lebens- und Futtermittelkette, Schwellenwerte, Kennzeichnung), GD Landwirtschaft (federführende Behörde für Koexistenz; betrifft aber auch die zuvor genannten Generaldirektionen). Die EFSA wäre für die Formulierung von Leitlinien für Risikoabschätzung und die Evaluierung derselben in allfälligen Anträgen nach Teil C der Richtlinie 2001/18 angesprochen.

Eine öffentliche Debatte? „it will be a difficult ride“

Die Zunahme der Aktivitäten in der EU und die daraus resultierende Öffentlichkeit, die verteilten Verantwortlichkeiten in der Kommission und den Mitgliedsstaaten, die zunehmende Sichtbarkeit der öffentlichen Debatte in den USA und Kanada, und eine vermutlich geringe Bereitschaft der EU-Lebensmittelindustrie, die sich nach einer Reihe von Skandalen (die allerdings nichts mit Gentechnik zu tun hatten), dem vorläufigen Abschluss der Kennzeichnungs- und noch mitten in der Koexistenzdebatte im Zusammenhang mit GVP nun in ein weiteres komplexes – noch dazu für sie in keinem Fall nutzbringendes – Thema hineingezogen sehen könnte, lassen den Schluss zu, dass eine breitere öffentliche Diskussion wohl unumgänglich sein wird.

Während einzelne AkteurInnen durchaus pro-aktiv für eine öffentliche Diskussion eintreten würden, scheint sich die europäischen Biotechnologieindustrie bisher eher zurückzuhalten. Noch ist der Kommerzialisierungsdruck in der EU nicht stark genug, und die Biotech-Unternehmen scheinen auch negative Effekte auf ihre Produkte der ersten Generation zu fürchten.

Zudem hat sich die Europäische Kommission zu einer Politik der Transparenz bekannt und dies beispielsweise auch in den Tätigkeiten der EFSA umgesetzt. Insofern hat man wohl aus der bisherigen Gentechnikdiskussion und den zahlreichen europäischen Gesundheits- und Lebensmittelskandalen gelernt. Stakeholder werden nun zunehmend in Risikoabschätzungs- und Managementprozesse einbezogen. Eine Rückkehr zur Politik der geschlossenen Türen ist kaum mehr zu erwarten.

An der Schwelle zu einer breiteren Diskussion stehend wird deutlich, dass voraussichtlich viel davon abhängt, wie das Thema in der EU lanciert und die Debatte gestaltet wird. Ein wichtiger Punkt könnte sein, ob diese Technologie als eine *Form von Landwirtschaft* angesehen wird, z. B. zur Erhöhung der Wertschöpfung für Landwirte, wie das teilweise in Nordamerika und in Großbritannien thematisiert wurde, oder gar als eine Lösung für das Strukturproblem und die Überschussproduktion.⁶² Ein zweiter wichtiger Punkt wäre, ob Molecular Farming von Beginn an als eine weitere Bedrohung der Lebensmittelversorgung verstanden wird, in anderen Worten,

⁶² APA-Meldung: 05.04.2005 Agrartechnologie: Pharma-Landwirtschaft wäre Weg aus der Krise. http://www.bmgf.gv.at/cms/site/news_einzel.htm?channel=CH0262&doc=CMS1112689973243, download am 11.4.2005.

oder wie man sich zu einer ev. Freilandproduktion von PMPs oder PMIs in Lebensmittelpflanzen positioniert.

Während derartige Versprechungen für die Landwirte schon angesichts des voraussichtlichen Flächenbedarfs höchst zweifelhaft erscheinen, erweckt dies auch Assoziationen, die nichts mit der voraussichtlichen Praxis eines hochregulierten, streng kontrollierten, kleinflächigen und ev. regional begrenzten Anbaus zu tun haben wird. Ähnliche Sichtweisen wurden mehrfach in den ExpertInneninterviews geäußert: „when you are talking about producing pharmaceuticals in plants in an open environment [...] you are not talking about farming any more“ (Interview Wissenschaft A4). Ob eine ähnlich gelagerte Sichtweise auf das Thema Lebensmittelpflanzen den selben Überzeugungswert hat, ist in Zweifel zu ziehen: „maize producing a gastric lipase as a therapeutic protein is no longer corn – it is still corn – the species – but is not food grade corn. It sends kind of the wrong message that’s the farmer gone a be able to buy those seeds that contain pharmaceutical protein and take it to the local elevator – by the way what’s in my truck here is pharmaceutical protein make sure you keep it separate“ (Interview Wissenschaft A4).

Die Diskussion ist allerdings tatsächlich schwierig: argumentiert man, dass es sich um ganz normale Pflanzen handelt, wie andere GVP auch, und dass daher die bestehenden Regelwerke bestens geeignet sind, wird man vielleicht eher in die oben beschriebenen Probleme laufen. Argumentiert man hingegen, dass es sich nicht um Landwirtschaft, sondern um einen pharmazeutischen Produktionsprozess handelt, und dass die Flächen aufgrund der strengen Risikomanagementmaßnahmen viel eher Produktionsanlagen gleichen, wird man gut überlegen müssen, wie man diese „Produktionsanlagen“ nicht nur technisch-organisatorisch, sondern auch in der Wahrnehmung der KonsumentInnen ausreichend sicher macht. Vor allem letzteres ist für Lebensmittelpflanzen wohl kein einfaches Unterfangen. Ob man dabei die derzeit positive Wahrnehmung der roten Gentechnik im Allgemeinen – und der Produktion von Medikamenten im Besonderen – nutzbar machen kann, um PMPs als ein Produkt zu präsentieren, das klaren Nutzen und großen Wert hat oder ob man damit letztlich den umgekehrten Effekt eines Spill-Over der Debatte und kritischen Rezeption der grünen in die rote Biotechnologie erreicht, bleibt abzuwarten.

Am Kreuzungspunkt zwischen roter und grüner Biotechnologie treten jedenfalls auch neue Wertdimensionen und Betroffenheiten hinzu – und damit neue Akteurskonstellationen. Was wird es für die Auseinandersetzung bedeuten, wenn sich an den runden Tischen nicht mehr nur Industrie- und Umweltorganisationen, sondern Biotechnologie- und Lebensmittelindustrie und Umweltschutz- und PatientInnenorganisationen gegenüber sitzen? Wenn der Nutzenfaktor nicht von Betriebswirten der Agrarkonzerne, sondern von PatientInnenvertreterInnen und unter Hinweis auf die tatsächlichen und sichtbaren Leiden ihrer Klientel vorgebracht wird? Wie werden die Diskussionen verlaufen, wenn man in der EU kostengünstig einen Antikörper gegen HIV in Mais produzieren könnte, der noch dazu einfach in den hauptbetroffenen Ländern der Dritten Welt transportiert, gelagert und eingesetzt werden könnte?

Schlüsselthemen für den EU-Kontext

Die oben skizzierte Situation und die Erfahrungen in den USA lassen die Schlüsselthemen einer EU-Debatte erahnen: Lebens- und Futtermittelpflanzen vs. andere Kulturpflanzen, landwirtschaftlicher Anbau vs. Kultivierung im geschlossenen System und damit zusammenhängend Kontaminationsrisiken der Lebens- und Futtermittelkette. Zumindest im Fall von Lebens- und Futtermittelpflanzen im landwirtschaftlichen Anbau ist ebenfalls eine Diskussion über Schwellenwerte und Haftung zu erwarten.

Befragt man EntwicklerInnen und ForscherInnen zu diesen Themen erhält man häufig Antworten wie folgt: Zum einen könne man das ökonomische Potenzial von Molecular Farming nicht ohne landwirtschaftlichen Anbau realisieren. Zum anderen sei die Frage nach dem „entweder – oder“ falsch: dies müsse vielmehr in jedem Einzelfall auf Basis der jeweiligen Produkteigenschaften, der benötigten Mengen, des erzielbaren Marktpreises und damit in Zusammenhang stehend vom Produktionssystem entschieden werden. Beispielsweise lassen sich nicht alle Pflanzen aufgrund ihrer biologischen Erfordernisse in Glashäusern kultivieren, z. B. Luzerne wegen ihrer Wurzeltiefe. Allergene für die Diagnostik könne man natürlich im Glashaus ev. sogar unter Sicherheitsstufe 2 (S2) produzieren, nicht aber Antikörper gegen Krebs, die man aufgrund der hohen Dosierungen im Maßstab von 10 T/Jahr herstellen müsste. Letztere könne man zudem aufgrund der Verknappung der Produktionskapazitäten bei Säugerzellkulturen nicht im ausreichenden Maßstab mit anderen Verfahren herstellen.

Im Zusammenhang mit der Frage Lebensmittelpflanzen als Produktionsplattform zu verwenden wird argumentiert, dass eine Produktion in Mais sicherer sei, da dieser anders als Tabak keine Toxine bildet und man infolge der langen Erfahrung mit Mais als Lebens- und Futtermittelpflanze mit hoher Sicherheit sagen könne, dass keine problematischen Inhaltsstoffe vorliegen.

Tatsächlich wäre zu überprüfen, ob eine a-priori Festlegung auf Nicht-Lebensmittelpflanzen, die zwar die Risiken für eine Kontamination der Lebensmittelkette verringern würden, andererseits aber infolge der geringeren Erfahrungen mit den Begleitstoffen und Kontaminanten bzw. infolge der bekannten Giftstoffe, wie z. B. in Tabak, die gesundheitlichen Risiken für die PatientInnen erhöhen könnten.

Im Hinblick auf das gesamte Feld des Molecular Farmings könnte auch wichtig sein, wie man mit den doch sehr unterschiedlichen regulatorischen Anforderungen umgeht, die aus den Verschiedenheiten der Produkte folgen. Hier könnte im einen Extrem ein kleinflächiger Anbau von Hochpreispharmazeutika mit aufwendigem Confinement und Monitoring erfolgen. Im anderen Extrem aber großflächiger ev. sogar unbegrenzter Anbau von GVP zur Produktion von Bulk-Produkten, wie Kollagen, Enzyme für technische Zwecke oder auch die Lebensmittelproduktion etc. In diesem Zusammenhang meinte ein Interviewpartner: „the big issue that any country [...] is going to have to divide the regulatory process into streams. One is going to have to deal with industrial components so things that go into bio-plastics or bio-diesel that have an industrial value in terms of safety affecting the supply chain for food, there is really

no issue because we are already growing industrial products, crops for industrial applications and this is just an extension of that. However, growing crops for the pharma side is going to require very onerous regulations from federal governments" (Interview Wissenschaft A3).

Als weiteres Schlüsselthema kommen die ökonomischen und technischen Zwänge hinzu: hier ist auch der Druck auf die durch Venture-Capital finanzierte Industrie nachvollziehbar, nach langwierigen Entwicklungsphasen und teuren klinischen Versuchen möglichst das volle Potenzial dieser Technologie zu realisieren. Und das lässt sich am ehesten mit der verfügbaren molekulargenetischen und zellbiologischen Technologie, der Nutzung des vorhandenen agronomischen Know-Hows bzw. der Infrastruktur für hohe landwirtschaftliche Erträge realisieren; die besten Voraussetzungen bestehen daher aus historischen Gründen für die wichtigen Lebens- und Futtermittelpflanzen.

Die Vorträge und Diskussionen im Rahmen der Conference on Plant-Made Pharmaceuticals in Montreal (Januar/Februar 2005) relativieren dieses Bild dann aber doch etwas. Der häufig zitierte Flaschenhals in den Produktionskapazitäten mit Säugerzellkulturen wird selbst von IndustrievertreterInnen angezweifelt. Eine Vielzahl von pflanzlichen Produktionssystemen lässt noch keine dominanten Konzepte erkennen, selbst die schwerpunktmäßige Ausrichtung auf den Freilandanbau ist nicht so deutlich, wie man aufgrund von Industriestellungnahmen glauben möchte: Proteine werden u. a. aus Mais, Reis, Kartoffel und anderen Lebens- und Futtermittelpflanzen im landwirtschaftlichen Anbau hergestellt, Tabak wird im Freiland und im Glashaus, Tomaten werden im Glashaus erdfrei kultiviert. Der Anbau von Lebensmittelpflanzen findet im Zentrum des US-Getreidegürtels genauso – wie in abgelegenen Regionen Islands oder in aufgelassenen Minen – statt. Mit Moos, Lemna und Pflanzenzellkulturen wird im geschlossenen System produziert. Firmen wie Bayer setzen ausschließlich auf Tabak als Nicht-Lebensmittelpflanze, Icon-Genetics und kubanische Initiativen setzen auf transiente Expression mit Tabak im Glashaus.

Hierbei wird man – auch von Seiten der EU-Förderungs- und Regulierungspolitik – also auch die vermeintlichen Zwänge kritisch prüfen müssen, um nicht frühzeitig bereits Alternativtechnologien auszubremsen, die vielleicht etwas geringere Produktivität und höheren Infrastrukturaufwand haben, aber mit geringeren ökologischen und ökonomischen Unsicherheiten behaftet und weniger kontroversiell wären.

Im Bezug auf eine öffentlichen Debatte wird man sich wohl auch gut überlegen müssen, mit welcher Technologie (und welchen Produkten) man zuerst am Markt auftritt. Die Diskussion um GVP der ersten Generation hat dies auch hinlänglich vor Augen geführt.

Mögliche Handlungsfelder und -erfordernisse

Welche Handlungsfelder sich eröffnen und welche Erfordernisse sich konkret ergeben wird entscheidend davon abhängen, ob man – ähnlich wie derzeit in den USA – alle Optionen offen lässt und auch den landwirtschaftlichen Anbau und die Verwendung von Lebens- oder Futtermittelpflanzen ermöglichen will. Die kanadischen Behörden empfehlen hingegen

dringlich, keine derartigen Pflanzen einzusetzen. Welcher Kurs auch immer in der EU einschlagen wird, eine zumindest vorläufige Meidung von Lebensmittelpflanzen im Freiland für die Produktion würde die Diskussion vermutlich etwas entschärfen und die Komplexität für die Regulierung reduzieren, aber jedoch nichts am grundsätzlichen Handlungsbedarf ändern. Zudem stellt sich bei einer Gesamtbetrachtung auch die Frage, ob und welche zusätzlichen Risiken durch Nicht-Lebensmittelpflanzen auf Produktebene entstehen: „you are not protected of danger because you are using a non-food crop instead of a food crop“ (Interview Industrie).

Einschließungsstufen im geschlossenen System: Beim Anbau im geschlossenen System könnte die Notwendigkeit entstehen, die unterschiedlichen Einschließungsstufen für Pflanzen detaillierter und in einer EU-harmonisierten Weise zu fassen und klarer zu definieren, welche Maßnahmen vorliegen müssen, damit überhaupt noch von einem geschlossenen System gesprochen werden kann. Derzeit scheint diese Trennlinie in verschiedenen Mitgliedsstaaten unterschiedlich zu verlaufen, z. B. bei Anbau im Saranhaus.

Freisetzung und Inverkehrbringen: Im Fall von Freilandanbau stellt sich die Frage, ob das zweistufige System aus Freisetzung für F&E Zwecke und flächenmäßig sowie geographisch uneingeschränktem Anbau für kommerzielle Zwecke, das auf Lebens- und Futtermittelpflanzen abstellt, mit der Entwicklungslogik und dem Produktionskonzept von Pflanzen, die Pharmazeutika produzieren, zusammengeht. Ähnlich war die Situation bis vor kurzem auch in den USA und Kanada. „This concept of regulation is not appropriate for PMPs: field trials, monitoring and freedom to go. But: for Molecular Farming the industry said even before the regulators we will not want this kind of release: we want to remain regulated!“ (Interview Industrie A 13). Auf EU-Verhältnisse umgelegt: Freisetzungsversuche nach Teil B haben ähnlich wie in den USA keine grundsätzlichen Flächenbegrenzungen (zumindest nicht in der Richtlinie 2001/18/EG), dürfen aber, anders als in den USA, nicht kommerziell genutzt werden. Inverkehrbringen nach Teil C der Freisetzungsrichtlinie im Sinne eines flächenmäßig und geographisch uneingeschränkten Anbaus oder freier Handel von Saatgut und Pflanzen ist kein angestrebtes Ziel für die Molecular Farming Industrie. Eine denkbare Ausnahme hierzu könnte ein großflächiger Anbau zur Herstellung von niedrigpreisigen Bulk-Produkten darstellen, für die keine Umwelt- oder Gesundheitsbedenken bestehen, z. B. Kollagen oder bestimmte Enzyme.

Aufgrund der Tatsache, dass sich die Freisetzungsversuche nach Teil B bis zur Erteilung der Marktzulassung nach Arzneimittelrecht über eine Periode von 12 und mehr Jahren hinziehen können und für die Produktion des Materials für klinische Versuche mit steigendem Flächenbedarf zu rechnen ist, stellt sich auch die Frage, ob für derartige GVP nicht eventuell analog der Zulassungspolitik bei Biopharmazeutika ein zentrales Verfahren (oder genauer gefasste harmonisierte Rahmenbedingungen) bereits für Freisetzungen zu F&E Zwecken angebracht wäre. Diese könnten höhere Monitoringanforderungen (hier könnten auf Basis der Anforderungen für Teil C Genehmigungen Überlegungen angestellt werden) und eine genauere Beurteilung der Monitoringergebnisse aus vorangegangenen Feldversuchen beinhalten, um so Erfahrungswissen im Umgang mit derartigen Pflanzen zu generieren.,

In den USA werden GVP, die Pharma- oder andere Industrieprodukte bilden, nach den Vorstellungen des USDA bislang nicht „dereguliert“ – ihnen also keine uneingeschränkte Marktzulassung entsprechend der Genehmigung nach Teil C in der EU gewährt. Dagegen sind Freisetzungsvorhaben mit derartigen Pflanzen mittlerweile hochreguliert und streng kontrolliert.

Bedingt durch die Entwicklungslogik von PMPs, mit langjährigen vorklinischen und klinischen Tests und Prozessoptimierungen und -validierungen verändert sich auch die Charakteristik von Freisetzungsvorhaben, vor allem in Bezug auf Flächenbedarf, Anzahl der Felder und Länge der Versuche: „when you get to 500 hectares with a five-year plan, eventually you are getting into agriculture – you are not talking about field trials any more“ (Interview Industrie A13).

Kanada hingegen begrenzt Freisetzungsvorhaben strikt auf einen Hektar pro Provinz und Jahr und schließt eine kommerzielle Nutzung des Materials aus den Freisetzungsvorhaben aus. Über adäquate regulatorische Rahmenbedingungen für eine kommerzielle Produktion wird noch debattiert.

Anforderungen an Risikoabschätzung und -management für die Freilandproduktion: Dabei wird es wichtig sein, die Anforderungen an Risikoabschätzung und Risikomanagementmaßnahmen des Freisetzers klar zu definieren und ein effizientes System der Kontrolle zu etablieren.

Da man sich sehr unterschiedliche Eigenschaften der Kombination Produkt/Expressionssystem/Pflanze/ Produktionsform vorstellen kann, und das Spektrum auch von kleinflächiger Produktion von Hochpreispharmazeutika bis zur großflächigen Produktion von Bulk-Produkten reicht, könnten diese Anforderungen sehr verschieden ausfallen und wären letztlich von Fall zu Fall einzuschätzen. Vermutlich lassen sich aber grobe Kategorisierungen entwickeln oder zumindest für typische und häufige Fälle Leitlinien erstellen, die Antragstellern Orientierung und damit auch mehr Planungssicherheit geben und die Bearbeitbarkeit für Behörden erleichtern.

Da bei Molecular Farming das Kontaminationsrisiko der Lebens- oder Futtermittelkette im Vordergrund steht, geht es beim Risikomanagement primär um Maßnahmen, diese Wahrscheinlichkeit zu minimieren. In den USA und Kanada hat man diesbezüglich schon Vorstellungen entwickelt und besonders physikalische, prozedurale und organisatorische Confinementmaßnahmen bereits in Leitlinienentwürfe bzw. Regelungsentwürfe eingebracht. Diese gehen über das typischerweise bei Freisetzungen in der EU übliche Maß deutlich hinaus. Zu derartigen Maßnahmen gehören u. a. HACCP-analoge Vorgangsweise zur Ermittlung von potenziellen Schwach- und Kontrollpunkten im Confinement, die Etablierung von Standard Operation Procedures, höhere Isolationsabstände und Bruchzonen, Pollenbarrieren, Entfernung oder Abdeckung der Blütenstände, zeitlich versetzter Anbau, Anbau in geographisch abgelegenen Regionen, Umzäunungen, Transport in gesicherten und gekennzeichneten Behältern, zweckgewidmete Geräte und Maschinen, spezielle Vorschriften für den Umgang mit nicht mehr benötigter Biomasse und Abfall aus Prozessierungsschritten, Zutrittskontrollen und -beschränkungen, Identity Preservation System, Monitoring auf Durchwuchs, spezielle Schulungen des Personals, genaue Dokumentation, Tests zur Detektion der GVP im

landwirtschaftlichen Material, Kontrolle der Einhaltung der Maßnahmen durch Behörden oder unabhängige Dritte. Zusätzlich wird intensiv an molekulargenetischen Confinementstrategien gearbeitet.

Weniger lässt sich derzeit über die Risikoabschätzung aussagen: aufgrund der großen Unterschiede zwischen Produkten und Produktionssystemen werden sich generelle Leitlinien nicht so einfach ausarbeiten lassen. ExpertInnen, die im Rahmen dieses Gutachtens befragt wurden, haben sich deutlich für eine Fall zu Fall Beurteilung ausgesprochen – ausgehend von den jeweiligen Eigenschaften von Produkt und Produktionssystem. Dass Leitlinien sinnvoll wären, ist aufgrund der Besonderheiten von Molecular Farming, der Expression von in Mensch oder Tier biologisch aktiven Proteinen und der Tatsache, dass es sich eher um eine Produktionsanlage als um Landwirtschaft im herkömmlichen Sinn handelt, aus Sicht der Autoren jedenfalls gegeben.

Koexistenz, Schwellenwerte und Haftung: Im Zusammenhang mit den oben genannten Kontaminationsrisiken der Lebens- oder Futtermittelversorgung stellt sich auch die Frage, ob und wie sich das derzeitige Koexistenzkonzept auf Molecular Farming adaptieren lässt. Grundlegender noch wäre zu überlegen, ob man entsprechende Regelungen aus dem bestehenden Koexistenzleitlinien heraus entwickelt oder ob man eher an bestehende Koexistenzregelungen zwischen Industrie und Lebens- bzw. Futtermittelpflanzen, wie sie beispielsweise in Kanada und USA für Hoch-Erucasäure-Raps (rapeseed) und Niedrig-Erucasäureraps (canola) bestehen, anknüpft:⁶³ „Now whether they will be able to use those existing structures and reinforce them a little bit to be industrial biotech, or whether they are going to have to go through the much more lengthy process of developing it through coexistence legislation is going to be the big issue for Europeans, simply because the cost and the timeframe of having to go through the coexistence route may ultimately mean that companies just aren't willing to make back to investment or take the time to get their products into field trials for industrial applications“ (Interview Wissenschaft A3). Eine weitere grundlegende Frage ist, ob Fragen der Koexistenz und Schwellenwerte im Zusammenhang mit Molecular Farming nicht sinnvollerweise in einer EU-harmonisierten Weise geregelt werden sollen. Zumindest bei den Schwellenwerten sollte man ev. analog den Grenzwerten für Pestizidrückstandswerte (MRLs) im Rahmen der Verordnung 396/2005 eine EU-harmonisierte Lösung suchen (auf deren Einhaltung dann ev. nationale Koexistenzmaßnahmen abstellen müssten). Im Fall von unterschiedlichen (rein) nationalstaatlichen Lösungen wäre aufgrund der geringen Flächenerfordernisse ansonsten ein „Produktionstourismus“ von PMPs und PMIs innerhalb der EU mit negativen Auswirkungen auf den Binnenhandel von Lebens- und Futtermittelprodukten zu befürchten.

Sehr wahrscheinlich werden – unabhängig davon *wie* eine Koexistenzregelung für Molecular Farming etabliert würde – die Anforderungen an diese unterschiedlich sein: je nachdem ob PMPs

⁶³ In Kanada wird seit 20 Jahren parallel Industrieraps und Lebensmittleraps angebaut. Industrierapsanbau findet derzeit auf zumindest 60.000 Hektar statt (Interview Wissenschaft).

kleinflächig und unter hohen Confinement- und Monitoring Auflagen oder ob PMIs großflächig mit geringeren oder gar ohne Confinement-Auflagen angebaut werden.

Ebenfalls unabhängig vom *wie* einer Regelung wären wahrscheinlich die Anforderungen an unterschiedliche Grenz- bzw. Schwellenwerte. Ein einheitlicher Schwellenwert von 0,9% bzw. 0,5%, wie er derzeit für Lebensmittel- und Futtermittelprodukte etabliert ist, ist aufgrund der sehr unterschiedlichen biologischen Eigenschaften der Pflanzen bzw. produzierten Proteine wohl nicht sinnvoll. Risikobezogene Grenzwerte für Produkte mit möglichem Gefährdungspotenzial und ev. allgemeine Schwellenwerte für GVP mit eher unproblematischen Proteinen könnten das Controlling deutlich aufwendiger machen und verkomplizieren. Eine Politik der generellen Nulltoleranz für PMPs und PMIs, wie sie gegenwärtig vom USDA verfolgt wird (siehe dazu auch weiter unten), ist allerdings nach einheitlicher Meinung der interviewten ExpertInnen und auch der AutorInnen dieser Studie nicht umsetzbar und auch nicht sinnvoll. Eine derartige Vorgangsweise würde letztlich darauf hinaus laufen, die politische Entscheidung über Schwellen- und Grenzwerte an die Gerichte zu delegieren, die dann im Anlassfall angerufen werden müssten (Interview Behörde A9; Interview Wissenschaft A3).

Grenz- bzw. Schwellenwerte für Molecular Farming könnten ein Thema für die Lebensmittelkontrolle und/oder für Lebens- und Futtermittelimporteure werden, bevor noch in der EU derartige Pflanzen in nennenswerten Ausmaß angebaut werden. Importiertes Saatgut oder Lebens- oder Futtermittelprodukte sowie deren Rohstoffe könnten kontaminiert sein. Aufgrund des großflächigeren Anbaus in den USA und der Tendenz weiterhin Lebensmittelpflanzen für derartige Zwecke zuzulassen (bzw. des möglichen Szenarios, dass bestimmte GVP für Molecular Farming in weiterer Folge doch dereguliert und damit für den unbeschränkten Anbau freigegeben werden; Interview Behörde A9) könnten Lebensmittel- und Futtermittel bzw. Saatgutimporte kontaminiert sein.

Die Grenzwert- bzw. Schwellenwertregelung wäre ganz klar mit der Haftungsfrage verknüpft und auch hier stellt sich die Harmonisierungsfrage nochmals in aller Deutlichkeit.

Import in und Export aus der EU: Das verglichen mit der EU günstigere regulatorische Klima in Nordamerika und anderen Ländern, ev. auch geringere Kosten für die landwirtschaftliche Produktion und die hohe Stabilität der produzierten Proteine in Dauerstadien bilden günstige Rahmenbedingungen, den eigentlichen Anbau auf Contracting-Basis auszulagern. Das Saatgut wird von Land A nach Land B verschickt und die Biomasse – in Fall von Mais wiederum die Maiskörner – werden zurück ins Land A versandt. Nützt man den Stabilitätsvorteil von Dauerstadien gegenüber vorverarbeiteter Biomasse, geht es allerdings per definitionem um GVO, wodurch man hierbei vermutlich auf die Import- und Exportregelungen für GVO Rücksicht (Richtlinie 2001/18/EG; Verordnung 1946/2003 und das Cartagena Biosafety Protokoll) nehmen müsste, und z. B. zu klären ist, ob ein Import in die EU ein Inverkehrbringen nach Teil C der Richtlinie 2001/18/EG begründen würde. Hier wären ev. auch Anpassungen bzw. Detaillierungen der derzeitigen rechtlichen Bestimmungen notwendig. Neben dem Sicherheitsaspekt kommt dieser Frage möglicherweise auch eine ökonomische Bedeutung im Zusammenhang mit der Verlagerung von Freisetzen von EU-Firmen aus der EU zu: wenn ein Import von stabilen

PMP-Rohproduktformen, z. B. Maiskörnern, wegen regulatorischer Barrieren problematisch wäre, könnte das auch die Bereitschaft erhöhen, Teile der Verarbeitung oder die gesamte Verarbeitung ebenfalls zu verlagern (siehe dazu auch weiter unten).

Risikoabschätzung/Zulassung nach Verordnung 1829/2003: Aufgrund des Kontaminationsrisikos wäre bei Freilandproduktion unter Verwendung von Lebensmittel- oder Futtermittelpflanzen zu klären, ob mit dem Inverkehrbringen oder auch bereits mit großflächigeren Freisetzungen eine Zulassung nach Verordnung 1829/2003 oder zumindest eine Risikoabschätzung der Lebensmittelsicherheit erforderlich werden würde. Jedenfalls würden sich Fragen im Zusammenhang mit Koexistenz stellen, z. B. zu Isolierabständen und anderen erforderlichen Confinementmaßnahmen, zu Schwellenwerten und zur Haftung bei Schwellenwertüberschreitungen.

Nulltoleranz des USDA – ein Abweichen von der bisherigen Politik?

Einer der Gründe, warum sich derzeit wenig über Risikoabschätzung bei Molecular Farming und mehr über die Erfordernisse für das Risikomanagement aussagen lässt, besteht darin, dass die derzeitige Politik der USDA und größtenteils auch die Diskussion zur Vermeidung von Exposition und Kontamination mit derartigen GVP und deren Produkten in den USA – losgelöst von deren konkreten Eigenschaften – auf eine Vermeidung in jeglicher Form fokussiert. Während Industrie und Wissenschaft eine case-by-case Einschätzung auf wissenschaftlicher Basis und darauf basierende angemessene Risikomanagementmaßnahmen fordern, setzt das USDA ihren Kurs in Richtung Null-Prozent Toleranz fort – unabhängig ob es sich um ein PMI oder ein PMP handelt und unabhängig von den konkreten Eigenschaften von Pflanze und Produkt.

Die Gründe dafür scheinen u. a. in der relativ großen Aufmerksamkeit zu liegen, mit der die Lebensmittelindustrie und Umweltorganisationen, die durch die Ereignisse um StarLink und ProdiGene alarmiert sind, die Entwicklung verfolgen: „Obviously there is a lot of concern from the food industry, and there are several food manufacturing organizations that can't tolerate, they can't tolerate any contamination. Therefore zero has to be the threshold" (Interview Behörde A9). „The regulatory agencies are under some pretty severe public scrutiny at the moment because of this issue, the issue of molecular farming and the issue of transgenic plants in general, is such a hot issue that if they let up on regulations on any product at this moment, they're suspect for all products" (Interview Industrie/Wissenschaft A2). Die US-Lebensmittelindustrie könnte jedenfalls Risiken für ihre Exportmärkte für den Fall sehen, dass Schwellenwerte etabliert werden. USDA-VertreterInnen speziell bezogen auf Schwellenwerte: „We do not want to establish a threshold because what that says is that there is a risk and we don't want to get involved in saying that of course there is a risk but if you get below this amount, you are okay. And what they wanted to do was look at each product, say there is no risk and deregulate it. Or look at a product and say: yes there is a risk and if you do these things there is no risk of getting it co-mingled with a food crop or whatever" (Interview Industrie/Wissenschaft A2).

Das USDA folgt hier nicht länger dem bisherigen Konzept der produkt-basierten und fallspezifischen Regelung, sondern agiert eher prozess-orientiert – eine Vorgangsweise, die dem Regelungszugang der EU entspricht und die von US-KommentatorInnen häufig kritisiert worden ist. So überrascht es auch nicht, dass dieser Politikwechsel der USDA auf US-Seite ganz ähnlich kommentiert wird, wie vor Jahren die EU-Regelungen: „I think that treating a transgenic plant as being dangerous just because it is a transgenic plant is not a correct way of looking at this. That you should look at each particular product individually and determine if there is a safety risk involved with that particular product, whether it is produced in a plant or bacterium or an animal or any other source” (Interview Industrie/Wissenschaft A2).

Schlussbetrachtungen

Die Nordamerikanische Industrie und Behörden sind – wohl aufgrund der Erfahrungen aus den Kontaminationsskandalen und aufgrund des Drucks der Lebensmittelindustrie – auf eine vorsichtige Markteinführung und einen wohlüberlegten Umgang mit dieser Technologie eingestellt. Wie ein Interviewpartner aus dem Bereich der Wissenschaft stellvertretend für mehrere ähnlich lautende Meinungen zusammenfasste: „they obviously can’t afford to make any mistakes on this because it is a potential of one big screw-up, then you could jeopardize a lot of investment in this country, and I don’t think anybody wants to take that” (Interview Wissenschaft A3).

Für die EU wäre wohl ebenfalls ein sehr vorsichtiger Zugang angezeigt – besonders, wenn man bedenkt, dass hierzulande das Thema GVP im Allgemeinen wesentlich weniger Akzeptanz hat als in Nordamerika, und dass diesbezüglich auch sehr unterschiedliche Anschauungen in den einzelnen Mitgliedsländern bestehen. Die im Rahmen dieses Gutachtens befragten ExpertInnen waren dementsprechend auch wenig überraschend nahezu einhellig der Ansicht, dass sich der Kommerzialisierungsprozess von Molecular Farming in der EU schwieriger darstellen wird als in Nordamerika. Man rechnet mit strengeren gesetzlichen Auflagen, einer hohen Aufmerksamkeit von Seiten der Umwelt- und KonsumentInnenschutzgruppen und schwierigeren Rahmenbedingungen. Daher rechnen die meisten der Befragten nicht mit einer baldigen kommerziellen Produktion unter Verwendung von Lebensmittelpflanzen im Freiland, sondern eher mit Nicht-Lebensmittelpflanzen und/oder Anbau im Glashaus.

Dem stehen einerseits die realen Fakten entgegen, die in Frankreich durch die Freilandproduktion von PMPs in Mais geschaffen werden, andererseits auch der wirtschaftliche Druck, das volle Potenzial der Technologie zu realisieren – und das ist nach Aussagen von ExpertInnen derzeit nur mit traditionellen Lebensmittelpflanzen und im Freiland möglich. Weiteres stellt sich die Frage, inwieweit man jedenfalls in der EU reagieren müsste, falls in den USA oder Kanada Schwellenwerte eingeführt oder Kontaminationen bekannt werden.

Bevor man sich vermeintlichen Sach- bzw. ökonomischen Zwängen ergibt, ist man gut beraten, nicht nur die Risiken sondern auch die in Aussicht gestellten Vorteile kritisch zu prüfen. Hier hat die Industrie auch noch Erklärungsbedarf, der sich nicht in kurzen – eher an potenzielle Shareholder – gerichteten Stehsätzen von verknappenden Produktionsressourcen mit

Zellkulturen, steigendem Mengenbedarf an therapeutischen Proteinen und geringeren Produktionskosten erschöpfen kann. Diese Verfügbarkeitsengpässe sind umstritten, höhere Compliance-Kosten für PMPs werden in die Produktionskostensvergleiche nicht mit einbezogen, die Rolle der Produktionskosten vor Aufreinigung im Verhältnis zu den Gesamtherstellungskosten wird tendenziell überbewertet und Probleme mit den Produkteigenschaften wie Glykosylierung und pflanzen-spezifische Kontaminanten müssen erst noch gelöst werden.

Dazu zählt auch das immer wieder gern strapazierte Szenario der Abwanderung der Produktion nach den USA in andere Nicht-EU-Länder. Solange jedoch nur Anbauversuche und Biomasseproduktion außerhalb der EU durchgeführt werden, während Forschung, Prozessierung sowie Vermarktung innerhalb und ausgehend von der EU geschehen, bleibt der deutlich überwiegende Teil der Wertschöpfung erhalten. Für eine Abwanderung der Produktherstellung gäbe es aber aus derzeitiger Sicht nur Gründe, wenn der Transport des abgeernteten und ev. aufbereiteten Pflanzenmaterials zu lange dauern würde, zu teuer oder zu schwierig wäre, z. B. letzteres könnte künftig im Fall von Mais oder Reiskörnern zutreffen, ersteres würde vermutlich für eine Proteinproduktion in Blättern gelten, z. B. bei Tabak.

Auf der anderen Seite ist man – will man sich eine Option auf diese viel versprechende Technologie vorbehalten – ebenfalls gut beraten, konstruktiv an Handlungspfaden zu arbeiten, die einen Kommerzialisierungsprozess in der EU und den Venture Capital finanzierten Firmen zumindest ein Überleben am Markt ermöglichen. Eine Herausforderung wird dabei für die EU darin bestehen, derartige Pfade für eine vorsichtige Einführung und nachhaltige Entwicklung dieser Technologie zu definieren. Eine wichtige Frage könnte auch sein, ob man in der öffentlichen Diskussion und in der Regulierung eine Differenzierung zwischen PMPs und PMIs erreichen kann.

Um einen derartigen Prozess zu gestalten, wird man über die Regulierungspolitik hinausgehend wohl auch förderpolitische Anreize für F&E setzen müssen: die derzeitige Betonung von Mais als Produktionssystem ergibt sich auch deshalb, weil man im Laufe der Forschung an und Entwicklung von konventionellen und transgenen Maissorten für Lebens- und Futtermittelzwecke sehr viel Wissen angesammelt hat. Hier könnte es Sinn machen ausreichend Ressourcen für Forschung an anderen Kulturpflanzen wie Tabak, Färberdistel etc. sowie für geschlossene Produktionssysteme zur Verfügung zu stellen, um die (Weiter)entwicklung von Alternativen zu fördern

Insgesamt ist davon auszugehen, dass sich der Diskussions- und Politikentwicklungsprozess unter genauer Beobachtung und Beteiligung aller Stakeholder vollziehen, und dass dieser Prozess nicht einfach sein wird. Dabei wird sich jedenfalls zeigen, ob man in der EU aus der bisherigen Diskussion um die Anwendung der Gentechnologie in Landwirtschaft- und Lebensmitteln gelernt hat.

3 Regelungsumfeld Pharmazeutika

Diese Kapitel beschreibt den zweiten wichtigen Politik- und Regelungskontext für PMPs – den der Pharmazeutika und des Arzneimittelrechts. Die derzeit verfügbaren Regelungen und Leitlinien beziehen sich größtenteils auf „konventionelle“ Biopharmazeutika, d. h. solche, die im geschlossenen System aus genetisch veränderten Mikroorganismen oder Säugerzellkulturen hergestellt werden. Da die regulatorischen Anforderungen und Probleme in allen Fällen ähnlich sind, kann man diese Regelungen und Leitlinien zumeist auch auf PMPs umlegen. Wo sich Ansatzpunkte anbieten, werden auch direkte Bezüge zu PMPs hergestellt. Derartige Ansatzpunkte sind beispielsweise jüngste Leitlinienentwürfe und Diskussionen der zuständigen Behörden in der EU, den USA und Kanada. Diese berücksichtigen zum Teil die Spezifika von pflanzlichen Systemen, die beispielsweise mit dem Anbau im Freiland zusammenhängen.

Abschnitt 3.1 beschreibt Charakteristika der Pharmabranche, insbesondere der Herstellung von Biopharmazeutika. Abschnitt 3.2 gibt den Stand der Regulierung in der EU, den USA und Kanada im Bezug auf drei wichtige regulatorische Handlungsfelder wieder: die Neuzulassung von Biopharmazeutika, die Erfordernisse bei Änderungen im Herstellungsprozess und bei der Herstellung von Biogenerika. Abschnitt 3.3 fasst das Kapitel zusammen und bietet auch Schlussfolgerungen an.

3.1 Die Branche im Überblick: AkteurlInnen und Produktentwicklungen

Der weltweite Pharmamarkt ist stark fragmentiert: als globaler Leader verfügt Pfizer (USA) über einen Marktanteil von 7,3 %, es folgen GlaxoSmithKline (GB, 6,9%), Merck (USA, 5,2%) und AstraZeneca (GB, 4,4%). Die pharmazeutische Industrie ist charakterisiert durch hohe Eintrittsbarrieren, die sich aus staatlichen Regulierungen und hohen Kosten für Forschung und Entwicklung – in etwa 14% bis 18% des Umsatzes – ergeben.⁶⁴

Die wichtigsten Pharmamärkte sind die USA, die EU und Japan, wobei die EU gegenüber den USA kontinuierlich an Konkurrenzfähigkeit verliert. Waren die absoluten Ausgaben für Forschung und Entwicklung zu Beginn der neunziger Jahre noch annähernd gleich hoch, so betragen die der US-Unternehmen im Jahr 2000 bereits nahezu das Zweifache aller europäischen Unternehmen.

Für die großen Pharmaunternehmen ist es von enormer Bedeutung, dass ihre Produktpalette so genannte „Blockbuster“ enthält, die einen jährlichen Umsatz von mehr als 1 Milliarde US-Dollar bringen. Damit werden die Risiken der Produktentwicklung abgedeckt. Erlischt der Patenschutz

⁶⁴ Diese und folgende Angaben des Abschnitts stammen aus Leu Investment Research (2001).

eines Blockbusters, reduziert in der Regel ein auf den Markt gebrachtes identisches Produkt (Generikum) den Umsatz in der Folge um 70% bis 80%. Bei Medikamenten wird zwischen rezeptpflichtigen und rezeptfreien (over-the-counter OTC) unterschieden. Rezeptfreie Medikamente sind etwa Arzneien gegen Grippe, Schnupfen, Erkältungen, Schmerzmittel, Vitamine oder Mineralstoffe. Für ihre Blockbuster streben die Unternehmen Rezeptpflicht an, um so in Verbindung mit dem Patentschutz die angestrebten hohen Margen zu erreichen.

Der Patentschutz spielt eine wichtige Rolle, da nur dadurch für eine bestimmte Dauer – in der Regel 20 Jahre – eine Exklusivität gewährleistet ist und in dieser Zeit die hohen Entwicklungskosten hereingespielt werden können.

Der Lebenszyklus eines Medikamentes bis zum Verkauf erstreckt sich über 10 bis 12 Jahre („Pipeline“) und die Unternehmen müssen darauf achten, rechtzeitig ihre in Bezug auf den Patentschutz auslaufenden Blockbuster durch neue zu ersetzen.

Ein SWOT Analyse von Pharmaunternehmen lieferte folgendes Ergebnis:

- Stärken: die Erschließung neuer Märkte (Diagnostika, Krankheiten, Regionen), hohe Margen, hohe Eintrittsbarrieren und eine steigende F&E Effizienz.
- Schwächen: Abhängigkeit von Blockbustern, hohe F&E Kosten, starker politischer Einfluss und die öffentliche Wahrnehmung.
- Chancen: neue Technologien in F&E, Bio- und Gentechnologie, demographische Entwicklung, Outsourcing.
- Gefahren: Zulassungsverfahren, Preisdruck im Gesundheitssystem, Produkthaftpflicht, steigende F&E Kosten und Konkurrenz durch Generika.

3.1.1 Biopharmazeutika

Biopharmazeutika sind Arzneimittel, die nicht chemisch-synthetisch, sondern mit Hilfe biotechnologischer Methoden hergestellt werden. Die sich derzeit auf dem Markt befindlichen Biopharmazeutika werden zur Gänze in geschlossenen (contained) Systemen aus transgenen Zellkulturen mit Bakterien oder Hefen hergestellt. Generell werden komplexere, glykosylierte Proteine mit Säugerzellen, einfachere bzw. kurzkettige mit Bakterienkulturen hergestellt.

2002 befanden sich in den USA ca. 370 Biopharmazeutika in der klinischen Pipeline, d. h. in verschiedenen Phasen der Produkttestung.⁶⁵ Das Marktvolumen für therapeutische Proteine beträgt 32 Milliarden Dollar und ist von einem starken Wachstum geprägt: Bis 2006 wird ein Umsatz von 70 Milliarden Dollar erwartet. Der Anteil am gesamten Arzneimittelweltmarkt beträgt 7%. Sieben der fünfzig umsatzstärksten Pharmazeutika werden biotechnologisch

⁶⁵ The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) homepage.

hergestellt.⁶⁶ Wichtige Produkte sind monoklonale Antikörper, Blutproteine und Gerinnungsfaktoren, Wachstumshormone und Impfstoffe. Deren Anteil am Gesamtmarkt wird sich erhöhen, da ein Viertel der Produkte in der Zulassungspipeline bereits biotechnologischen Ursprungs ist (Hüsing 2004)

Insgesamt wird eine Zunahme des Bedarfs an Produktionskapazitäten erwartet, dabei könnten auch Engpässe auftreten, wie dies bereits der Fall war: So kam es 2001 bei dem aus Säugerzellkulturen zur Behandlung von Arthritis hergestellten Enbrel® zu einer unzureichenden PatientInnenversorgung (Arcand & Arnison 2004). Die Einschätzungen, ob dieser zunehmende Bedarf über die Erweiterung bestehender Produktionskapazitäten hinaus, auch grundlegendere Alternativen, wie etwa die Herstellung mit Pflanzen erfordert, gehen auseinander.

Derzeit werden nur einige wenige Biopharmazeutika, wie z. B. Insulin in größeren Mengen hergestellt. Die Produktion erfolgt in diesen Fällen mit kostengünstigen transgenen Bakterien (*E. coli*) oder Hefen. Für 2008 wird vorausgesagt, dass über 70% der monoklonalen (therapeutischen) Antikörper in Produktionsmengen über 10 Tonnen pro Jahr benötigt werden (Peterson & Arntzen 2004).

3.1.2 Molecular Farming als alternativer Herstellungsweg

Bei Molecular Farming handelt es sich um den Anbau von transgenen Pflanzen, die für die Herstellung von Biomolekülen konzipiert und entwickelt wurden. Eine Variation dieses Konzeptes ist die Einschleusung eines transgenen Virus (Tabakmosaikvirus) in eine nichtgentechnisch veränderte Pflanze mit anschließender Vermehrung des Virus und Produktion der gewünschten Substanz. Letzteres Konzept wird nur von einigen wenigen Unternehmen verfolgt,⁶⁷ die dabei hergestellten Produkte sind in ihrer Marktreife aber bereits weit fortgeschritten.

Molecular Farming ist als eine Ergänzung, Alternative oder auch Konkurrenz zu bekannten und etablierten Herstellungsverfahren aus Säugetier-Zellkulturen, Hefen oder Bakterien zu sehen. Diese Entwicklungen befinden sich auf den Weg zur Marktreife, insbesondere in den USA und Kanada wird ein Anbau von derartigen GVP durchgeführt. Diese GVP werden als die „zweite und dritte Generation“ bezeichnet. Mit ihnen als „Pflanzenfabriken“ (Plant Factories) – auch Novel Protein-Production Systems (NPSS) genannt – sollte die Synthese von Biomolekülen (Pharmazeutika, Vakzine, Enzyme, Biopolymere, Synthesezwischenprodukte, Nahrungsergänzungsstoffe) möglich sein.

⁶⁶ Im Sinne der EU Zulassung werden biotechnologisch hergestellte Pharmazeutika als „Biological Medicinal Products“ bezeichnet, im vorliegenden Dokument als Biopharmazeutika (englisch: Biopharmaceuticals). Eine weitere häufige Bezeichnung ist Plant-made Pharmaceutical (PMP).

⁶⁷ Bekanntestes Beispiel ist Large Scale Biology Corporation.

Molecular Farming als alternativer Herstellungsweg für bestimmte Typen von Biopharmazeutika – insbesondere monoklonale Antikörper, Vakzine, Enzyme – steht in Konkurrenz zur Herstellung mittels gentechnisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen (Tabelle 5 zeigt eine Gegenüberstellung der Charakteristika möglicher Produktionsverfahren).

Als Vorteile der Herstellung von Pharmazeutika aus transgenen Pflanzen wird das Fehlen humanpathogener Organismen sowie eine günstigere Glykosylierung genannt (Hüsing 2004). Es wird vermutet, dass pflanzliche Produktionssysteme – im Vergleich zur Herstellung durch Zelllinien im Bioreaktor – Kostenvorteile bei der Errichtung der Anlagen als auch bei der Herstellung der Biomasse bieten und deshalb bei größeren Herstellungsmengen konkurrenzfähig sind.

Tabelle 5 gibt einen Überblick und qualitativen Vergleich wichtiger Indikatoren aller möglichen biotechnologischen Verfahren (Ma et al. 2003). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Herstellungsverfahren für Biopharmazeutika „Transgene Tiere“, „Pflanzenzellkulturen“ und „Transgene Pflanzen“ noch nicht die Marktreife erreicht haben und die Indikatoren deshalb Einschätzungen darstellen.

Tabelle 5: Vergleich von Produktionssystemen für Biopharmazeutika

System	Kosten	Zeitbedarf Produktion	Produktqualität	Scale capacity up	Glykosylierung	Kontaminationsrisiken	Lagerkosten
Bakterien	Niedrig	Kurz	Niedrig	Hoch	Keine	Endotoxine	Mäßig
Hefen	Mittel	Mittel	Mittel	Hoch	Inkorrekt	Gering	Mäßig
Säugerzellkulturen	Hoch	Lang	Sehr hoch	Sehr niedrig	Korrekt	Viren, Prionen, onkogene DNA	Hoch
Transgene Tiere	Hoch	Sehr lang	Sehr hoch	Niedrig	Korrekt	Viren, Prionen, onkogene DNA	Hoch
Pflanzenzellkulturen	Mittel	Mittel	Hoch	hoch	Kleine Abweichungen	gering	Mäßig
Transgene Pflanzen	Sehr niedrig	lang	Hoch	hoch	Kleine Abweichungen	gering	billig

Insbesondere die Kosten für die Errichtung einer Produktionsanlage für Zellkulturen oder Mikroorganismen sind beträchtlich und tragen ca. 50% zu den Gesamtkosten bei, die übrigen Kosten entfallen auf Reinigungsschritte. Schätzungen ergeben bei der Produktion von Biopharmazeutika mit Molekular Farming Kostenvorteile, die um Faktor 3 bis 1000 geringer sind als derzeit (Arcand & Arnison 2004; Peterson & Arntzen 2004). Diese Kostenvorteile hängen davon ab, ob künftige signifikante Verbesserungen in der Produktausbeute bei der Herstellung mit Säugerzelllinien stattfinden. Umgekehrt gilt, dass sich weitere Kostenvorteile für das pflanzliche Produktionssystem ergeben würden, wenn die Aufreinigung effizienter gestaltet werden könnte. Es wird aber vermutet, dass Kostenvorteile für das pflanzliche System jedenfalls

bei höheren Produktionsmengen (250 kg/Jahr) erhalten bleiben. Die Kosten begünstigen insbesondere dann ein pflanzenbasierendes System, wenn eine direkte (orale) Aufnahme gefriergetrockneter Pflanzenbestandteile möglich ist und somit aufwendige und teure Aufreinigungsschritte entfallen.⁶⁸ Diese Systeme oraler Impfstoffe befinden sich aber noch in einem frühen Stadium von F&E. Sind die Aufwendungen für die Aufreinigung gleich hoch, ist das pflanzliche Produktionssystem etwa um den Faktor 2 begünstigt, vergleicht man die Investitionskosten in die Fermentation bzw. in den Anbau pflanzlicher Produktionssysteme (Steiner 2001).

Obwohl die Machbarkeit des Konzepts Biopharmazeutika aus transgenen Pflanzen belegt ist, steht der Nachweis des kommerziellen Erfolges noch aus. Hemmende Faktoren bzw. technische Herausforderungen sind:

- Patenschutz und geistiges Eigentum
- Lange Entwicklungszeiten und Konkurrenz zu anderen Produktionssystemen (Zellkulturen, Mikroorganismen)
- Spezifität und Niveau der Expression
- Confinement und Containment
- Aufreinigungsverfahren
- Korrekte posttranslationale Modifikation.

Bei pflanzlichen Produktionssystemen ist – wie auch bei den Herstellungsverfahren mit Mikroorganismen – mit der Möglichkeit toxischer Beimengungen und einem charakteristischen Spektrum an Nebenprodukten zu rechnen. Dazu kommen systemspezifische posttranslationale Modifikationen am Protein (N-Glykosylierung). Posttranslationale Prozessierungen können bei Pflanzen anders verlaufen als bei Säugerzellsystemen – jedenfalls verläuft die Glykosylierung anders. Unterschiede im Glykosylierungsmuster können Wirksamkeit, Stabilität und Nebenwirkungen beeinflussen, wobei speziell über eine mögliche immunogene Wirkung der pflanzen-spezifischen N-Glykane kontrovers diskutiert wird. (In Bezug auf diese Fragen unterscheiden sich Pflanzen aber nicht grundlegend von anderen Expressionssystemen, da die Glykosylierung auch bei Insektenkulturzellen, Hefen und Pilzen sowie abhängig von den jeweiligen Kulturbedingungen unterschiedlich verläuft; siehe dazu auch Überblicksgutachten, Spök et al. 2003 und ausführlich de Kathen & Pickardt 2005). Da man jedoch von der Proteinstruktur bzw. Glykosylierung nicht zwingend auf die Immunogenität schließen kann, müssen diese Aspekte jedenfalls auf Basis klinischer und nicht-klinischer Versuchsreihen getestet werden. Dies gilt auch für die Nebenprodukte.

⁶⁸ „Orally administered vaccines [...] have specific regulatory hurdles and high technical challenges, but promise to bring significant cost advantages, as purification costs could be limited to formulation of biomass“ (: Arcand & Arnison 2004, S. 36).

In einer Datenrecherche (Arcand & Arnison 2004) wurden Unternehmen, Universitäten und Forschungseinrichtungen identifiziert, die im Bereich von Novel Protein Production Systems (NPPS) Aktivitäten setzen.⁶⁹ Davon sind 121 Unternehmen (70%) als Technologiezulieferer tätig, 26 Unternehmen (21%) besitzen das Potenzial, eine Produktion durchzuführen und 15 Unternehmen bzw. Institutionen (9%) sind in der Produktentwicklung tätig.

Die auf diesem Gebiet führenden Unternehmen sind ProdiGene, Epicyte, Large Scale Biology (alle USA), SemiBioSys Genetics (Kanada) und Meristem Therapeutics (Frankreich) (Hüsing 2004). Von diesen Firmen werden auch Schlüsselpatente gehalten, z. B. von Epicyte für die Herstellung von Antikörpern in transgenen Pflanzen, ProdiGene für die Herstellung von Proteasen oder Meristem Therapeutics für humanes Hämoglobin (Mayer 2004a). Häufig werden auch Kooperationen mit großen Pharmakonzernen eingegangen.

Weitere Firmen, die Produktentwicklungen betreiben sind: Agrenvec (Spanien); Chlorogen (USA); Crop Design (Belgien); ERA Plantech (Spanien); Farmacule Bioindustries (Australien); Fraunhofer USA (USA); Icon Genetics (Deutschland); MALTAGen (Deutschland); Nexgen/Guardian (Korea); Novoplant (Deutschland); Phylogix (USA); Phytomedics (USA); Phytoprotein (Singapore); Plantgenix (USA); SunGene (Deutschland); TIFO (USA).

Die Angaben in den Freisetzungsdatabanken geben keinen Aufschluss über die pharmazeutischen Wirkstoffe, unter anderem bedingt durch Einschränkungen wie „confidential business information“. Die beantragten Wirkstoffe gehören zu folgenden Wirkstoffgruppen (Hüsing 2004):

- Proteine für therapeutische Anwendungen
- Antikörper
- Impfstoffe
- Blut- und Blutgerinnungsproteine (Serumalbumin, Alpha und Beta Hämoglobin, Aprotinin, Antithrombin)
- Gerüstsubstanzen
- Antimikrobielle und antivirale Wirkstoffe.

Bei den fortgeschritteneren Produktentwicklungen handelt es sich in vielen Fällen um monoklonale Antikörper, d. h. um komplexe Proteinsysteme mit hohem Molekulargewicht (30.000 – 250.000 Da). Umgekehrt finden sich kaum Produktentwicklungen, die Moleküle mit niedrigeren Molekulargewichten (100 – 1.000 Da) betreffen. Demnach stellt Molecular Farming derzeit keine Alternative zu chemisch-synthetischen Herstellungsverfahren dar.

⁶⁹ Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Zahl sowohl pflanzliche und tierische Organismen umfasst.

Tabelle 6: Biopharmazeutika und klinische Testphase

	Hersteller	Pflanze	Produkt, Indikation	Phase
1	Meristem	Mais	Gastric lipase for cystic fibrosis	II/III
2	Meristem	Mais	Lactoferrin	I
3	Planet Biotechnology	Tabak	Prevention of common cold	I
4	Planet Biotechnology	Tabak	IgGs for the prevention of dental decay	II
5	Large Scale Biology Corporation (LSBC)	Tabak	Cancer vaccine for non-Hodgkin's lymphoma	I/II
6	ProdiGene	Mais	Lt-B vaccine (Traveller's disease)	I
7	Arizona State University	Kartoffel	Plant derived, orally administrated vaccines against E. coli, Norwalk virus and Hepatitis	I

Quelle: Arcand & Arnison (2004).

Die in der EU am weitesten fortgeschrittene Produktentwicklung ist die therapeutische Anwendung einer Lipase aus gv-Mais durch Meristem Therapeutics. Dieses Produkt befindet sich derzeit in Phase II der klinischen Tests (siehe auch Abschnitt 3.2.1.5) für die therapeutische Anwendung. Lactoferrin, ein Infektionen hemmendes Enzym derselben Firma befindet sich in der klinischen Phase I.

Monoklonale Antikörper sind eine Klasse pharmazeutischer Proteine, die derzeit hauptsächlich in Zellkulturen (Säugerzellsysteme) hergestellt werden. Sie werden zur Bekämpfung von Krebs, Herzleiden, Arthritis und Infektionen eingesetzt, eine weiteres Anwendungsgebiet ist die Diagnostik. Für den Markt wird künftig ein starkes Wachstum erwartet, das prinzipiell neben mikrobieller Fermentation und Säugerzellkulturen auch durch pflanzliche Produktionssysteme abgedeckt werden könnte und wo erwartet wird, dass beide Systeme miteinander in Konkurrenz treten werden. Als Einflussfaktoren auf das Potenzial des jeweiligen Produktionssystems werden genannt (Steiner 2001):

- In Bezug auf die Glykosylierung wird entscheidend sein, ob diese für die Funktionalität des jeweiligen Antikörpers eine Rolle spielt.
- Die Bedarfsprognosen für die benötigten Mengen an Antikörpern sind wichtig. Die Herstellungskosten (COG cost of goods) begünstigen das pflanzliche Produktionssystem, da die Investitionskosten in der Erzeugung geringer sind. Dies wäre ein Vorteil des pflanzlichen Produktionssystems.
- Der Zeitbedarf für die Entwicklung (Genexpression bis zur GMP konformen Produktion) wird für Säugerzellkulturen auf 3 Jahre geschätzt, für pflanzliche Systeme ist er vermutlich länger. Letztlich ergeben sich aus einer „Marktabwesenheit“ Kosten, die den Einsparungen bei den Investitionen gegenüberstehen. Dies ergibt einen Nachteil für das pflanzliche Produktionssystem.

Monoklonale Antikörper sind diejenigen biopharmazeutischen Proteine, die bisher am intensivsten in pflanzlichen Produktionssystemen untersucht wurden Dabei werden

Expressionsraten von 1% des gesamten löslichen Proteins erzielt. In den USA sind derzeit ca. 12 monoklonale Antikörper als Therapeutika zugelassen, die alle mit Säugerzellkulturen hergestellt werden (Peterson & Arntzen 2004). Eine um den Faktor 10 höhere Menge (ca. 130) befindet sich weltweit in klinischen Tests (Hüsing 2004). Eine zunehmende Anwendung ist neben der Therapie in der Diagnose, Analytik, Qualitätskontrolle sowie in Forschung und Entwicklung festzustellen.

Zu den am weitesten fortgeschrittenen Produktentwicklungen gehören u. a. die Entwicklung von Antikörpern für die Prävention von Karies durch Planet Biotechnology

Eine weiteres fortgeschrittenes Entwicklungskonzept biopharmazeutischer Proteine aus GVP sind Impfstoffe (Antigene). Für die meisten dieser Antigene wurde gezeigt, dass sie im Kleinterversuch eine Immunantwort auslösen können. Antigene zu E. coli oder Norwalk Virus befinden sich auch bereits in der Phase klinischer Tests (siehe Tabelle 5 und Tabelle 12 im Anhang). Ein weiteres attraktives Produktkonzept sind essbare Impfstoffe, die von einer kommerziellen Umsetzung noch relativ weit entfernt sind. Ein besonderes methodisches Konzept dabei ist das Einschleusen und die Vermehrung transgener Pflanzenviren in Pflanzen, welche das Antigen auf ihrer Hülle exprimieren.

3.1.2.1 Produktentwicklungen

Der Zeitbedarf sowie die Kosten für die klinischen Tests im Rahmen der Produktentwicklung sind erheblich: 6 bis 10 Jahre fallen schätzungsweise an; Konzeptentwicklung: 5 Mio. US \$; Produktentwicklung, vorklinische Tests: 20 Mio. US \$; Klinische Tests bis Phase II: 100 Mio. US \$. Das bedeutet über einen großen Zeitraum einen hohen Bedarf an Risikokapital bzw. von Investoren. Dies wird zumindest teilweise durch Joint Ventures mit großen Pharmaunternehmen erreicht.

Entsprechend Kapitel „Pharmabranche im Überblick“ stellen sich die sich zum Teil überschneidenden Phasen bei der Entwicklung eines Biopharmazeutikums wie folgt dar:

- Entwicklungsphase – Protein
- Herstellung geringer Testmengen eines Proteins mit Säugerzellkulturen
- Vorklinische (pre-clinical) Tests
- Bei erfolgreicher Durchführung die Vergabe einer „Clinical Trial Application“ (CTA)⁷⁰ durch die zuständige Zulassungsbehörde
- Phase I, II klinische Tests

⁷⁰ In den USA als Investigational New Drug Application – IND bezeichnet.

- Phase III klinische Tests
- „Zulassung“
- Planung und Durchführung der Produktion; Verkauf; Postmarket Testing.

Darin nehmen die klinischen Prüfungen eine wichtige, weil kosten- und zeitintensiv, Rolle ein. Derzeit befindet sich kein aus transgenen Pflanzen hergestelltes Pharmazeutikum als zugelassenes Arzneimittel auf dem Markt, aber – mit Stand 2004 – mehrere Produkte in den für die Zulassung erforderlichen klinischen Tests der Phase I, II und III. Eine größere, aber nicht genannte Anzahl durchlaufen vorklinische Testungen (Arcand & Arnison 2004).

Ab 2005 werden die ersten Produktentwicklungen die Phase III erreichen; mit den ersten für den Markt zugelassenen und aus Pflanzen hergestellten Biopharmazeutika ist zwischen 2008 und 2010 zu rechnen.

Nach Horn et al. (2004) können folgende aus GVP hergestellte Biopharmazeutika innerhalb der nächsten 5 Jahre die Marktzulassung erreichen: Trypsin, β -Glucuronidase, Avidin, Aprotinin, Collagen, Lipase, Lactoferrin, Lysozym, Brazzein, oraler TGEV-Impfstoff, alpha-Herpes-mAK, alpha-Karies-mAK.

3.1.3 Anwendungen in klinischer Forschung, technischen Prozessen und als Diagnostika

Bei einigen der am weitesten fortgeschrittenen Produktentwicklungen handelt es sich um Proteine, die sowohl, in der Diagnose, in Forschung und Entwicklung, im industriellen Processing als auch in therapeutischen Erprobungen eingesetzt werden und die bereits Marktreife erreicht haben. Diese potenzielle Mehrfachanwendung zusammen mit einem künftig erwarteten günstigen Preis für das Ausgangsmaterial macht sie attraktiv für die HerstellerInnen von Feinchemikalien und Produkten für Life Science Research, die erste Proteine auch bereits in ihr Programmangebot aufgenommen haben. Die HerstellerInnen verschaffen sich damit einen Marktzugang für ihre Proteine, ohne die pharmazeutische Zulassung abwarten zu müssen.

Bei den angeführten Beispielen handelt es sich um Proteine, die von der Fa. Sigma Aldrich angeboten werden. Die HerstellerInnen der transgenen Pflanzen liefern dabei den Rohstoff – etwa in geringfügig prozessierter Form als gemahlener Mais oder aufbereitetes Extrakt (z. B. bei Aprotinin). Sigma übernimmt die Produktaufbereitung und -reinigung nach den Kriterien der Good Manufacturing Practice (GMP). Letztere ermöglicht die Einhaltung einer für Pharmazeutika erforderlichen Prozess- und Produktqualität und eröffnet damit auch die Durchführung von vorklinischen Testungen mit der Perspektive einer späteren Pharmazeutikazulassung. Zwischen der/dem Chemikalien- und dem PflanzenherstellerIn gibt es einen Vertrag, der für Sigma Sicherheit bei der Produktvermarktung erlaubt. Die/Der PflanzenherstellerIn ist dabei für die Einhaltung der gesetzlichen Erfordernisse im Rahmen der Freisetzen verantwortlich.

Aprotinin aus transgenen Tabakmosaikvirus von Large Scale Biology Corporation

Aprotinin (CAS 9087-70-1) ist ein Proteaseinhibitor, der u. a. Trypsin und Chymotrypsin hemmt. Neben seiner therapeutischen Wirksamkeit – der Behandlung postoperativer Blutungen bei Bypassoperationen – kann Aprotinin auch in Herstellungsprozessen verwendet werden, bei denen der Abbau von Proteinen vermindert oder verhindert werden soll. Das Präparat ist mit einem Sicherheitsblatt als gefährlicher Stoff mit der bei Enzymen üblichen Gefahrenkennzeichnung Xn (R42/43) versehen. Die bisher übliche Herstellung von Aprotinin aus tierischen Material (Rinderlungen) ist mengenmäßig beschränkt; für die Bereitstellung aus transgenem pflanzlichem Material werden sowohl eine bessere Produkt- und Versorgungssicherheit als auch niedrigere Produktionskosten erwartet.

Avidin und Trypsin aus transgenen Mais von ProdiGene

Ebenfalls von Sigma Aldrich vermarktet wird das aus transgenen Mais von der US Firma ProdiGene hergestellte Avidin (CAS 1405-69-2) und Trypsin (CAS 9002-07-0). Das aus vier Untereinheiten bestehende Avidin bildet eine irreversible Bindung zu Vitamin H (Biotin) aus und wird für diagnostische Zwecke und in Forschung und Entwicklung eingesetzt; bei Trypsin handelt es sich um eine Protease. Eine pharmazeutische Anwendung ist ebenfalls denkbar, wird allerdings erst in einigen Jahren erreicht sein

Lysozym und Lactoferrin aus transgenen Reis von Ventria

Diese Proteine werden von der Fa Ventria aus transgenem Reis hergestellt und ebenfalls von Sigma Aldrich vertrieben. Weitere Produkte aus Reis sind bis Ende 2005 zu erwarten.

Die pharmazeutische Anwendung von Lysozym, welches sich beim Menschen u.a. im Blutserum und in den Zellen des humoralen Abwehrsystems, in der Tränenflüssigkeit, im Nasenschleim, im Speichel, im Fruchtwasser und in der Muttermilch findet und das biozide Wirksamkeit besitzt, ist im gastrointestinalen Bereich sowie bei topischen Entzündungen zu sehen. Die Indikationen für Lactoferrin sind gastrointestinale Erkrankungen sowie infektiöse Arthritis.

3.2 Regulierung von Biopharmazeutika

Derzeit sind weltweit noch keine Plant made Pharmaceuticals (PMPs) zugelassen, allerdings ist mit Zulassungsverfahren zu rechnen, wenn man vom derzeitigen Stand der Produktentwicklung (Produktpipeline) ausgeht. Dabei sind folgende Szenarien denkbar:

- Ein PMP wird erstmalig hergestellt: Dies entspricht einer Neuzulassung. Dafür ist – entsprechend den jeweiligen Zulassungsverfahren – ein umfangreiches Datendossier bereitzustellen.

- Ein PMP wird als Biogenerikum⁷¹ hergestellt, wobei das Erstprodukt beispielsweise aus Zellkulturen oder Mikroorganismen hergestellt wird. Der für die Zulassung erforderliche Datenumfang überschreitet, zumindest nach den bisherigen Erfahrungen in der EU mit Biopharmazeutika, den eines herkömmlichen Generikums, es werden aber weniger Daten als bei einer Neuzulassung benötigt (Interview Industrie M1).
- Es erfolgen Änderungen im Herstellungsprozess. Grundsätzlich sind Änderungen im Herstellungsprozess – soweit es die EU betrifft – nach Richtlinie 2001/83/EC innerhalb einer bestehenden Zulassung geregelt. Es ist aber unklar und eher unwahrscheinlich, ob dies auch gilt, wenn ein ursprünglich biotechnologisch hergestelltes Produkt nunmehr aus transgenen Pflanzen hergestellt wird. Dies entspricht einer massiven Änderung im Herstellungsprozess. Für dieses Szenario gibt es derzeit noch keine Präzedenzfälle und es finden sich in den derzeitigen Guidelines der EMEA auch keine eindeutigen Hinweise.

Für alle Szenarien gibt es derzeit – wenn überhaupt – nur Beispiele aus der konventionellen Produktion, d. h. aus Zellkulturen oder Mikroorganismen. Die Anforderungen in den Gesetzen und Leitlinien sind dem entsprechend auf diese Produkte zugeschnitten – sehr wenige Dokumente beziehen GVP als Herstellungssysteme mit ein.

Aufgrund der Parallelen der Herstellungssysteme und der hergestellten Produkte ist aber davon auszugehen, dass kein völlig neuer Zulassungspfad etabliert wird, und dass die derzeitigen Anforderungen einfach den allfälligen Besonderheiten von PMPs angepasst werden.

Nachfolgend werden die Rahmenbedingungen und Prozeduren für die oben genannten Szenarien in der EU, den USA und Kanada primär für konventionelle Biopharmazeutika beschrieben. Wo bereits von Seiten der Zulassungsbehörden Überlegungen zu PMPs angestellt worden sind bzw. wo Unterschiede für PMPs möglich scheinen, wird darauf eingegangen.

3.2.1 Neuzulassung

3.2.1.1 Datenerfordernisse für eine Zulassung

Für Biopharmazeutika wie auch für Pharmazeutika wird eine umfangreiche Menge an Angaben, Test- und Prüfdaten sowie Studien benötigt. Folgende Angaben sind im Allgemeinen erforderlich:⁷²

- Chemische, pharmazeutische und biologische Tests: Dabei handelt es sich um Art der Anwendung, qualitative und quantitative Zusammensetzung, Verabreichungsform, Testmethoden zur Produktkontrolle, Stabilität der aktiven Substanz; den Herstellungsprozess sowie dessen Validierung.

⁷¹ In der Gesetzgebung bezeichnet als Similar Biological Medicinal Product, biosimilar oder follow-on biological.

⁷² Aus: Notice for Applicants – Medicinal Products for Human Use: Presentation and Content of the Dossier (Volume 2B).

- Vorklinische Studien: Dabei handelt es sich um Studien an Tieren oder mit Zellsystemen. Gegenstand ist die Beschreibung der pharmakodynamischen und -kinetischen sowie toxischen Eigenschaften des Produkts.
- Klinische Studien der Phase I, II und III: Diese Studien werden am Menschen durchgeführt und sind mit einem beträchtlichen Aufwand an Zeit und Kosten verbunden. Studien der Phase I werden an freiwilligen Probanden durchgeführt, um die Verträglichkeit und erste Nebenwirkungen zu ermitteln. Studien der Phase II werden an entsprechend erkrankten Personen durchgeführt, um die Wirksamkeit zu prüfen. Abschließende Studien der Phase III werden an einem größeren Personenkreis durchgeführt, um das Nutzen/Risiko-Verhältnis zu erheben.
- Post Market Surveillance: Dabei handelt es sich um die Beobachtung der während der Vermarktung in der Gesamtheit der Bevölkerung auftretenden Nebenwirkungen. Diese obliegt den jeweiligen HerstellerInnen in Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden.

Allgemeine Zulassungskriterien für Pharmazeutika sind Qualität (Quality), Sicherheit (Safety) und Wirksamkeit (Efficacy). Die Art des Herstellungsverfahrens ist kein Kriterium per se. Dieses entscheidet lediglich über den Pfad der Zulassung, d. h., dass ein zentrales Zulassungsverfahren erforderlich ist, wenn es sich um biotechnologisch hergestellte Produkte handelt.

Beim Zulassungsverfahren obliegt den Behörden auch eine Abschätzung darüber, ob die in Erfahrung gebrachten Nebenwirkungen (Risiken) im Zusammenhang mit dem Nutzen des Medikamentes vertretbar sind. Die Toleranz gegenüber Nebenwirkungen wird demnach davon abhängen, ob eine lebensbedrohende oder eher harmlose Krankheit bekämpft wird oder welche Alternativen existieren. Eine Freiheit von Nebenwirkung ist demnach für eine Zulassung nicht erforderlich und auch nicht gegeben. Außerdem ist durch die klinischen Tests statistisch nicht auszuschließen, dass gravierende Nebenwirkungen erst nach der Zulassung erkannt werden. Ein Beispiel dafür ist das Produkt Lipobay von Bayer, welches in Zusammenhang mit Todesfällen gebracht und vom Markt genommen wurde. Dadurch wurde auch die Diskussion über eine zu rasche Zulassungspraxis der FDA ausgelöst.

3.2.1.2 EU

Die Zulassungsbehörde für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel ist seit 1995 obligatorisch die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimittel (European Medicine Evaluation Agency, EMA) in London. Die Zulassung erfolgt nach dem zentralen europäischen Zulassungsverfahren (Centralised Procedure), das durch die Richtlinie 2001/83/EG und die Verordnung 2309/93 festgelegt wird. Für die nach folgenden Verfahren hergestellten Arzneimittel ist das Zentrale Zulassungsverfahren verpflichtend:

- rekombinante DNA Technologien
- kontrollierte Expression von Genen, die für biologisch aktive Proteine kodieren, in Prokaryonten und Eukaryonten, einschließlich transformierter Säugetierzellen

- Verfahren auf Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern

Daraus kann abgeleitet werden, dass prinzipiell alle durch transgene Pflanzen hergestellte Arzneimittel dieses Verfahren zu durchlaufen haben.

Bereits vier bis sechs Monate zuvor ist die EMEA vom Hersteller über den geplanten Einreichung zu informieren. Dabei sind auch – für den Fall des Einsatzes transgener Organismen – Details über die Einhaltung der Richtlinie 2001/18/EG (Freisetzungsrichtlinie) mitzuteilen.⁷³ Bereits vor Einreichung und Annahme des Antrags⁷⁴ für ein Humanarzneimittel beruft das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)⁷⁵ aus seinen Reihen eine/n BerichterstatterIn (RapporteurIn) sowie gegebenenfalls eine/n Co-RapporteurIn. Daneben wird aus der EMEA selbst ein/e für die Organisation des Verfahrens zuständige/r KoordinatorIn (Project Manager) bestellt. Das Zulassungsverfahren beginnt mit der Zuteilung des Antrages an RapporteurIn und Co-RapporteurIn. Die/der RapporteurIn hat die Aufgabe, die Evaluierung zu koordinieren. Die Expertise erfolgt durch die Mitglieder des CHMP selbst sowie nominierte ExpertInnen. Gegebenenfalls wird beim Einreicher zusätzlich Information eingeholt. Bei Bedarf können Inspektionen der Good Manufacturing Practice (GMP) bei der Herstellung durchgeführt werden. Diese Kriterien sind auch bei Importen aus Drittländern zu erfüllen. Bis zum 70. Tag nach Verfahrensbeginn wird ein vorläufiger Bewertungsbericht, der Joint Assessment Report erstellt, dieser geht zur Kommentierung an die Mitglieder des CHMP sowie HerstellerInnen. RapporteurIn, Co-RapporteurIn und CHMP bestimmen schließlich bis zum 120. Tag eine Fragenliste an den Antragsteller (consolidated list of questions). Das Verfahren ist mit der Zusendung unterbrochen und wird bei Erhalt der Antworten mit dem 121. Tag wieder aufgenommen. In dieser zweiten Runde werden die Antworten geprüft und spätestens bis zum 210. Tag erstellt das CHMP eine Fachinformation (Opinion). Für die Öffentlichkeit als Information von Bedeutung ist der Europäische Bewertungsbericht (European Public Assessment Report – EPAR), der in kurzer Form die Charakteristika des Präparates darstellt und am 300. Tag nach Verfahrensbeginn erstellt wird (EMEA 2002c). Das Verfahren geht danach in einen Entscheidungsfindungsprozess der Kommission (Generaldirektion Unternehmen) über, welche über eine rechtsverbindliche EU weite Zulassung als Produkt entscheidet. Die Zulassung gilt jeweils für fünf Jahre.

⁷³ Die Beschreibung des Verfahrens beruht auf Dokumenten der Kommission (European Commission 2002) und Fachliteratur (Schwanig 2002).

⁷⁴ Marketing Authorisation Application File.

⁷⁵ Vornals Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP).

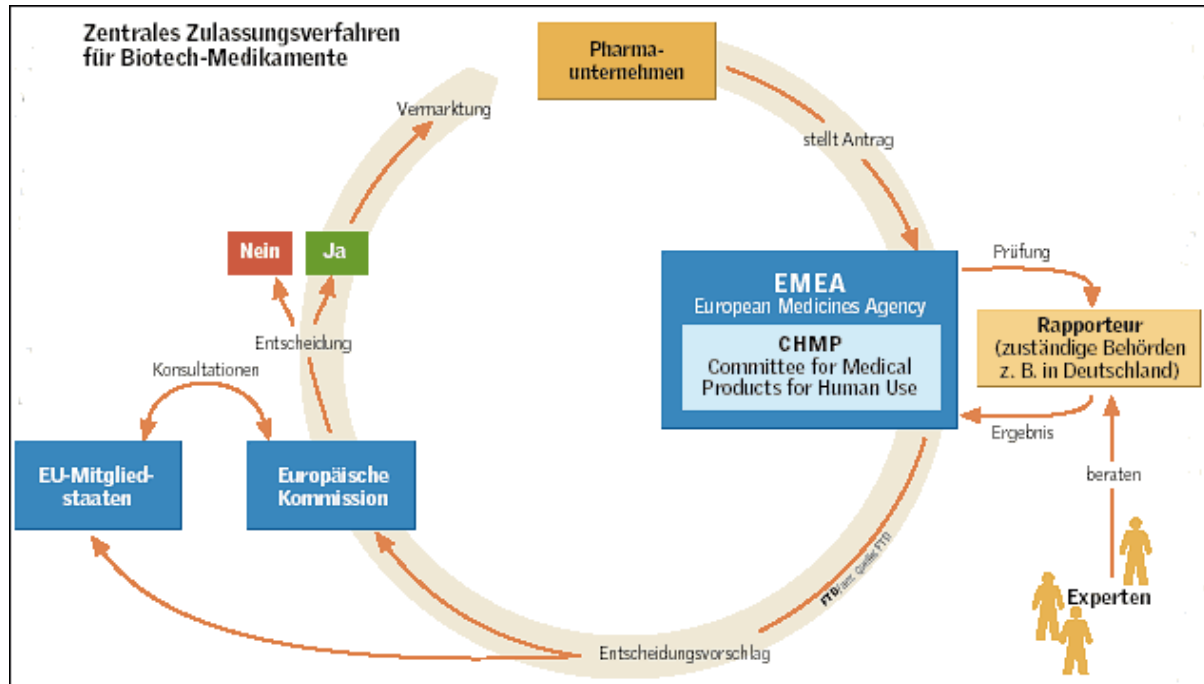


Abbildung 2: Zentrales Zulassungsverfahren der EMEA/EU

Quelle: Peter Kuchenbuch, 2004 (<http://www.fdt.de>).

Die einzelnen Dokumente des europäischen Arzneimittelrechts (Eudralex) sind zusammengefasst auf einer Webpage der Kommission zugänglich.⁷⁶ Dieses besteht aus drei Teilen, soweit sie sich auf Pharmazeutika für den Menschen (Medicinal Products for Human Use) beziehen:

- Volume 1 – Legislation: Enthält die Richtlinien, Verordnungen und sonstigen Dokumente, welche die Grundlage der europäischen Pharmagesetzgebung bilden.
- Volume 2 – Notice for Applicants: Dieser Teil besteht aus den Bänden 2A, 2B und 2C. Band 2A beschreibt die einzelnen Zulassungsverfahren. In Kapitel 4 wird das zentrale Zulassungsverfahren beschrieben. Band 2B bezieht sich auf die Präsentation und den Inhalt des Dossiers für die Zulassung. Band 2C enthält Regulatory Guidelines, z. B. mit spezifischen Datenanforderungen an bestimmte Typen von Vakzinen.
- Volume 3 – Guidelines: Umfasst Leitlinien für Antragsteller in insgesamt 3 Bänden. Diese decken die Bereiche „Quality and Biotechnology“ (3A), „Safety, Environment and Information“ (3B) sowie „Efficacy“ (3C) ab. Während für aus transgenen Tieren hergestellte Arzneimittel bereits ein Guideline Dokument verfügbar ist (3AB7A: „Use of Transgenic Animals in the Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use“), ist ein vergleichbares Dokument für transgene Pflanzen derzeit nur als Draft verfügbar bzw. befindet sich in Überarbeitung und ist somit nicht ins Eudralex integriert.

⁷⁶ DG Enterprise, Pharmaceuticals Unit (F2); <http://pharmacos.eudra.org/F2/>.

Das einzige direkt auf die Herstellung von Biopharmazeutika aus transgenen Pflanzen bezugnehmende Dokument, ist der Entwurf einer EMEA Guideline (CPMP/BWP/764/02) und derzeit nicht Bestandteil von Eudralex, sondern über die EMEA Homepage zugänglich.⁷⁷ Einleitend heißt es im Draft: „This Document outlines those quality related points, specific to the field, which should be considered by applicants proposing to market medicinal products with pharmacologically or immunologically active substances produced by the expression of transgene stably located in plant nuclei, or in germ line-transmitted extra-chromosomal organelle. Guidance is offered on production using plant lines cultivated in closed or open field conditions” (S. 3).

Das Dokument geht in allgemein gehaltener Weise auf die Besonderheiten transgener Pflanzen ein und zeigt ein Ablaufdiagramm für die Entwicklung und Herstellung eines transgenen pflanzlichen Produktionssystem. Es weist auf die – im Vergleich zu Säugerzellkulturen oder Hefen – unterschiedliche Glykosylierung hin, die in dem Zulassungsdossier entsprechend zu behandeln ist. Während der Produktentwicklung ist bereits eine Produktcharakterisierung durchzuführen. Dabei werden u. a. als mögliche Verunreinigungen aufgezählt: Pflanzenproteine, DNA, pflanzliche Sekundärmetabolite (Alkaloide, Glykoside), Aflatoxine und Mycotoxine, pflanzliche Hormone und Pestizide. Wichtige Kriterien sind die mikrobielle Reinheit und Freiheit pflanzlicher Viren. Kurz wird auch auf essbare therapeutische Proteine eingegangen (Edible Plant Tissue) und auf die Schwierigkeit verwiesen, eine gleichförmige Produktion (Inter- and Intra-Batch Uniformity) aufzubauen. Die Frage einer möglichen Ausbreitung gentechnischer Veränderungen in der Umwelt wird thematisch ausdrücklich ausgeklammert, aber unter Bezugnahme auf die Verordnung 2309/93 (Artikel 6) wird festgestellt: „An application to place on the EU market a medicinal product, the active substance of which is a purified transgene-expressed protein, is not expected to fall within the scope of Directive 2001/18/EC, as a substance of this nature is clearly not a biological entity capable of replication or of transmitting genetic material. On the other hand, any proposal to market a medicinal product which consists of, or contains, transgene-bearing plant tissues should be considered in relation to its potential for falling within the scope of the definition of a GMO which appears in Directive 2001/18/EC, including in particular any potential for replication or for transmitting genetic material. In the event that the medicinal product is deemed to consist of, or contain, a GMO within the meaning of the Directive, then the complete environmental risk assessment particulars for the placing on the market of the medicinal product are required to be included in the application for the MA, as stated in Articles 12.2 and 36.2 of the Directive, and in Articles 6.2. and 6.4 of Council Regulation (EEC) 2309/93” (S. 15). Abschließend heißt es: „Transgenic plant technology may provide interesting possibilities for extending the range of recombinant DNA production systems available for consideration by biopharmaceutical manufacturer. The challenge appears to be to emulate the quality attributes of established medicinal products produced in banked microbial and mammalian cell culture systems” (S. 15).

⁷⁷ <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/076402en.pdf>.

Das Dokument befindet sich in Überarbeitung durch die Biotechnology Working Party, eine Arbeitsgruppe des CHMP, nachdem in einem nicht-öffentlichen Verfahren Stellungnahmen von Stakeholdern eingeholt wurden. Laut Auskunft der EMEA⁷⁸ sind aufgrund der laufenden Revision keine Aussagen über den entgeltigen Inhalt des Dokuments möglich. In einem Interview mit dem Leiter der Biotechnology Working Party legte dieser das Konzept des Dokumentes wie folgt fest: „The guideline covers the quality aspects of the product. And as such, it describes all the points which have to be taken into consideration in the development of the transgenic plant, if it is for a transgenic plant. In the production process, how to characterize and qualify the quality of the final product, i.e. the recommended protein, particularly in terms of consistency of the production process, in terms of characterization of the product, product related impurities, product related substances and so on. So it is very, very classical to document the quality of medicinal product, whatever the production process” (Interview Behörde M10).

3.2.1.3 Kanada

Legislative Basis der kanadischen Pharmazeutikazulassung ist Food and Drug Act and Regulations, die Zulassung erteilt das Therapeutic Products Directorate (TPD) von Health Canada. Freisetzen von Plants with Novel Traits (PNTs)⁷⁹ werden von der Canadian Food Inspection Agency bewilligt. Zuständige Behörde für Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität von Biopharmazeutika ist das Biologics and Genetic Therapies Directorate (BGTD) von Health Canada mit Unterabteilungen, welche unter anderem folgenden Aufgaben durchführen:

- Centre for Policy and Regulatory Affairs (CPRA): Entwicklung von Guidelines und Standards sowie legislativen Instrumenten.
- Centre for Biologics Research (CBR): Wissenschaftlicher Support.
- Biologics and Radiopharmaceuticals Evaluation Centre (BREC): Review der klinischen, chemischen und herstellungsbezogenen Herstellerdaten; Bewertung des Herstellungsprozesses sowie Analytik der Produkte, sowohl vor als auch nach der Zulassung.

Im Zusammenhang mit den Fragestellungen dieses Gutachtens wurde mit dem Leiter des BREC ein Interview geführt, um die Position der kanadischen Zulassungsbehörde zu Molecular Farming bzw. daraus hergestellten Biopharmazeutika zu beleuchten. Demnach definiert der Herstellungsprozess weitgehend das Produkt: „If your plan is to produce a biologic for human use using a very novel manufacturing system, i.e. a plant system then the level of regulatory oversight that is required obviously is more than, sort of, a traditional product that has been expressed in mammalian cells and culture for example” (Interview Behörde M5).

⁷⁸ Nolte, persönl. Mitteilung.

⁷⁹ In Kanada werden GVP und bestimmte konventionelle Züchtungen als PNTs bezeichnet und gemeinsam reguliert.

Die Entwicklung der Technologie wird von der Regulierungsbehörde aktiv beforscht: „And we have internally within Health Canada a research group that is actually looking at molecular farming, and in fact doing some very active research”.(ibid.) Der Nutzen darin wird in einer von den HerstellerInnen unabhängigen Informationsbasis gesehen: „We’ve had a rich history with Health Canada of doing molecular farming kind of research, so that we have an independent base of information not influenced by industry or outside parties”. (ibid.) Es gibt (noch) keine direkt auf die Herstellungsmethode Molecular Farming Bezug nehmende Guidelines von Health Canada, sondern es wird auf solche für Good Manufacturing Practice (GMP) und Biologics verwiesen. Derzeit befindet sich noch kein PMP im Zulassungsverfahren, es werden aber erste klinische Tests erwartet. Im Verlauf dieser werden entsprechende – vom Antragsteller zur Verfügung gestellte – Proben von der Behörde in eigenen Labors auf ihre Spezifikationen hin untersucht. Die Tests werden sich – abhängig vom jeweiligen Produkt – auf Reinheit, posttranslationale Modifikation oder die Sequenz beziehen.

3.2.1.4 USA

Die Genehmigungen für Freisetzen und umweltrelevante Risikobewertungen werden von USDA-APHIS (Biotechnology Regulatory Services Division (BRS)) nach dem Plant Protection Act erteilt. Verantwortlich dafür, dass die auf den Markt gebrachten Pharmazeutika und Medizinprodukte die Kriterien der Reinheit, Wirksamkeit und Sicherheit erfüllen, ist die Food and Drug Administration (FDA). Die entsprechenden Rechtsgrundlagen gehen auf den Public Health Service Act und der Federal Food, Drug, and Cosmetic Act zurück. Das Zulassungsverfahren (siehe auch Abbildung 3) ist vom Aufbau (vorklinische und klinische Phasen) mit dem der EMEA vergleichbar, allerdings gibt es bereits im Vorfeld der Zulassung Treffen sowie einen Datentransfer zwischen FDA und dem Entwickler (Sponsor). Dies ist als Unterstützung bzw. Voraussetzung für den Übergang in die jeweils nächste Phase zu sehen. So werden am Ende der vorklinischen Phase deren Ergebnisse in Form einer Investigational New Drug Application (IND) an die FDA übermittelt. Diese beinhaltet auch Vorschläge für die nachfolgenden klinischen Tests. Im Fall einer positiven Stellungnahme der FDA (Center for Drug Evaluation (CDER)) darf der Entwickler klinische Tests durchführen, welche insgesamt drei Phasen umfassen: In Phase I wird das Produkt an einer kleinen Gruppe gesunder Probanden getestet, um so dessen Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung zu erfassen und Aussagen über die Toxizität und Nebenwirkungen treffen zu können. In Phase II wird das Produkt an einer größeren Gruppe von PatientInnen getestet, um die Wirksamkeit bzw. die therapeutisch optimalen Dosierungen zu bestimmen.

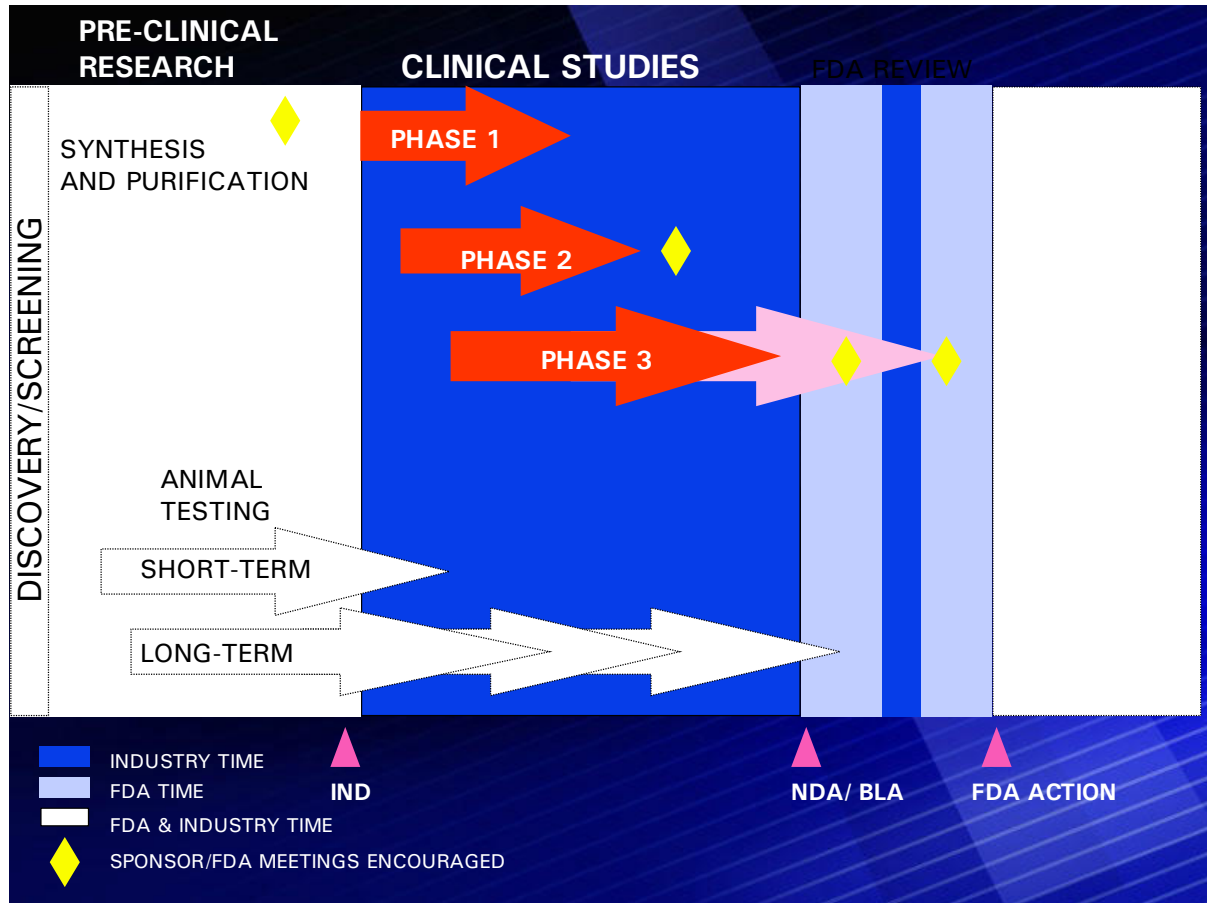


Abbildung 3: Zulassung von Pharmazeutika durch die FDA

Quelle: <http://www.connectlive.com/events/drugdev/viewvideos.html>

Phase III dient dazu, an einer großen Gruppe von Probanden Sicherheit, Wirksamkeit sowie das Verhältnis Risiko zu Nutzen umfassend abzusichern. In diesem Zusammenhang gibt es auch die Möglichkeit, Pharmazeutika mit vermuteten hohen Nutzen bereits therapeutisch einsetzen zu können (Accelerated Approval). Nach Abschluss der klinischen Tests übermittelt der Antragsteller der FDA die gesammelten Daten aller Tests und Prüfungen und der Beschreibung des Herstellungsprozesses in Form einer New Drug Application (NDA) oder Biologic License Application (BLA). Die Daten werden von einem ExpertInnenteam – einem Review Team oder alternativ dazu einem mit auswärtigen ExpertInnen besetzten Advisory Committee – dahingehend geprüft, ob aus ihnen eine angemessene Sicherheit und Wirksamkeit des Produkts abgeleitet werden kann. Nach der Zulassung folgt ein Monitoring der Vermarktung, samt Erhebung dabei auftretender Nebenwirkungen.

Im Besonderen für die Zulassung von Biopharmazeutika – einschließlich der aus transgenen Pflanzen (Bioengineered Pharmaceutical Plants) hergestellten – zuständig ist das Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Über die klinischen Tests hinausgehend betrifft diese Zuständigkeit auch die Good Manufacturing Practices (GMP) des Herstellungsprozesses, sofern diese die Qualität und Wirksamkeit des Pharmazeutikums beeinflussen können. Die Anwendung umfasst neben der therapeutischen auch die Diagnose (Clinical Diagnostic Systems).

FDA (2002) Draft Guidance for Industry: Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered plants for Use in Humans and Animals: Das Dokument wurde in Abstimmung zwischen FDA und USDA erstellt. Es betrifft „the use of bioengineered plants or plant materials to produce biological products, including intermediates, protein drugs, medical devices, new animal drugs and veterinary biologics regulated by FDA or USDA“. Demnach werden als die vom Hersteller zu berücksichtigenden Punkte genannt: Beschreibung der pflanzlichen Eigenschaften und Maßnahmen, welche die Vermischung mit der Nahrungskette verhindern, Art und Stabilität der gentechnischen Veränderung entweder der Pflanze selbst oder eines in Pflanzen vermehrten gentechnisch veränderten Virus. Für erforderliche Confinementmaßnahmen wird der Kontakt zu APHIS/BRS empfohlen. Der Anbau ist mittels Standard Operating Procedures (SOPs) zu dokumentieren, der Transport erfordert eine Genehmigung durch APHIS/BRS. Der Aufreinigungsprozess ist zu beschreiben und die einzelnen Schritte sind zu validieren. Eine umfassende Produktbeschreibung ist erforderlich. Bei aufgereinigten Proteinen betrifft das die physiko-chemischen und funktionellen Eigenschaften: Molekulargewicht, Untereinheiten, Isoelektrischer Punkt, posttranslationale Veränderungen und Verunreinigungen. Des Weiteren sind klinische Tests und Aussagen über die Produktstabilität erforderlich. Mittels in-vitro und in-vivo vorklinischen Tests ist im Produkt Art und Konzentration von Toxinen, Pathogenen, Pflanzenschutzmitteln, Schwermetallen und Allergenen zu beschreiben.

3.2.1.5 Orphan Drugs

Dabei handelt es sich um Medikamente zur Diagnose, Prävention oder Behandlung von ernsten bzw. lebensbedrohlichen Krankheiten, die nur einen kleinen Personenkreis betreffen⁸⁰ und die deshalb für Pharmaunternehmen nicht von prioritärem Interesse sind, weil sie nicht das Potenzial für umsatzstarke Blockbuster aufweisen. Die WHO geht weltweit von ca. 5000 derartigen Krankheiten aus. Es ist deshalb von gesundheitspolitischem Interesse, die Entwicklung von Arzneimitteln in diesem Bereich zu fördern bzw. dafür Anreize zu schaffen. Eine entsprechende Politik wurde dazu unter anderem in der EU, den USA, Japan und Australien etabliert. Anreize sind etwa die Garantie von Marktexklusivität, finanzielle Unterstützung bei F&E und der Zulassung sowie Gebührenermäßigungen. Die EU – repräsentiert durch die EMA – fördert aus diesem Grund die Entwicklung derartiger Medikamente. Die Anreize für Investoren sind etwa eine Marktexklusivität innerhalb der EU für die Dauer von 10 Jahren nach der Erteilung für das Inverkehrbringen (Marktzulassung), Unterstützung und wissenschaftliche Beratung bei der Erstellung eines Dossiers für die Zulassung sowie Gebührenermäßigungen. Damit verbunden ist eine vom Committee of Orphan Medicinal Products (COMP) zu empfehlende Ausweisung (Designation). Diese beinhaltet nur die Bestätigung der Erfüllung der Kriterien für ein Orphan Medicinal Product, sagt aber nichts darüber aus, ob eine Zulassung erteilt wird oder ob das Arzneimittel die Kriterien für die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität

⁸⁰ Nach den Kriterien der EU weniger als 5 von 10.000 Personen innerhalb der europäischen Gemeinschaft.

erfüllt, welche Voraussetzungen für das Inverkehrbringen darstellen. Wie für jedes andere Arzneimittel werden diese Kriterien anhand eines Antrages beurteilt.

Rekombinante Magenlipase von Meristem Therapeutics (Orphan Drug Application)

Eine positive Beurteilung für die Ausweisung als Orphan Medicinal Product einer aus gentechnisch modifiziertem Mais (genauer: Maiskörner) hergestellten Lipase zur Behandlung der cystischen Fibrose wurde vom COMP abgegeben (EMA 2003c). Bei der cystischen Fibrose handelt es sich um eine durch einen genetischen Defekt hervorgerufene Krankheit. Dieser Defekt bedingt, dass ein für den Transport von Wasser und Salzen in Zellen zuständiges Protein (CFTR) nicht korrekt hergestellt wird. Folge des gestörten Wasser- und Salzhaushalts ist die Ansammlung von Sekret in Lunge und Pankreas, was zu chronischen Infektionen und Entzündungen führt. Langfristig entstehen dadurch lebensbedrohliche Lungenschäden. Schäden am Pankreas können den Abbau und die Aufnahme von Fetten beeinträchtigen und damit Ernährungsmängel hervorrufen. Das Produktkonzept sieht vor, dass die rekombinante Lipase den Abbau von Fett ermöglicht oder verbessert. Ein vollständiger Nachweis dieser Annahme (Wirksamkeitskriterium) erfolgt erst im Zulassungsverfahren und ist keine Voraussetzung für die Orphan Drug Designation, ebenso wenig wie der Herstellungsprozess aus transgenen Pflanzen. Zum Zeitpunkt der positiven Beurteilung der Ausweisung war die Wirksamkeit erst durch eine klinische Testserie (Phase I) bestätigt. Bezeichnenderweise wird in der Ausweisung der Herstellungsprozess nicht erwähnt.

β -Galactosidase A von Large Scale Biology Corporation (Orphan Drug Application)

β -Galactosidase wird in der Enzymersatztherapie für die metabolische Erkrankung Fabry Disease eingesetzt. Large Scale Biology Corporation hat eine Version des Proteins unter der Bezeichnung ENZAGAL™ entwickelt, für die im Januar 2003 von der FDA der Orphan Drug Status zuerkannt wurde.⁸¹ Als Produktionssystem fungieren Tabak und Mais (transiente Expression nach Infektion mit transgenen Pflanzenviren).

3.2.2 Änderungen im Herstellungsprozess

3.2.2.1 Bedeutung des Herstellungsprozesses

Biopharmazeutika sind meist komplexe Stoffe bzw. Stoffgemische, die nur bedingt vollständig charakterisierbar sind. Die Schwierigkeiten einer Charakterisierung nehmen zu, je komplexer das Molekül ist. Dies betrifft sowohl die physikalisch-chemischen Eigenschaften, Verunreinigungen, aber auch den Status der Glykosylierung, der dreidimensionalen Faltung sowie der Primärsequenz. Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion in diesem Zusammenhang ist zum Beispiel, ob und wie analytische Methoden Variationen innerhalb eines Produktes erfassen

⁸¹ <http://www.lsb.com/thera.html#thera>.

und so die Gleichwertigkeit zwischen zwei Produkten oder Chargen festgestellt werden kann. Die Klärung dieser Frage beeinflusst die Kriterien für die Arzneimittelzulassung.

Bisher wurde bei den Biopharmazeutika der Herstellungsprozess als eine die Produkteigenschaften und damit die Produktidentität wesentlich bestimmende Größe gesehen. Bei Biopharmazeutika ist es nicht unerheblich, von welchem Produktionsorganismus ausgehend die Gewinnung erfolgt und ob gar – wofür es praktisch noch keine Beispiele gibt – die Herstellung auf ein auf Pflanzen basierendes System umgestellt wird. Diese und ähnliche Fragestellungen sind Teil des Zulassungsverfahrens, wenn ein gewünschtes Medikament biotechnologisch aus Zellkulturen, Mikroorganismen oder auch aus GVP hergestellt werden kann.

Die konkrete Fragestellung lautet, ob ein Protein im Sinne eines pharmazeutischen Produkts von Charge zu Charge (Batch to Batch) auf die Wirksamkeit und Sicherheit bezogen „gleich bleibt“ (Comparability) und ob darüber hinaus Produkte von verschiedenen Herstellern miteinander vergleichbar sind und dabei „Gleichwertigkeit“ (Similarity) feststellbar ist.

Mögliche Änderungen betreffen neben dem Produktionsorganismus bzw. die verwendete Zelllinie, den Prozess selbst (z. B. Fermentationsmedium) sowie Reinigungsschritte. Es handelt sich dabei um Unterschiede von Batch to Batch, die zu modulieren bzw. vorausszusehen sind und für die Kriterien der Comparability festgelegt werden müssen, sollte das Protein in die pharmazeutische Anwendung gehen. Für das Entwerfen geeigneter Testsstrategien ist eine möglichst umfassende Kenntnis des Wirkmechanismus und des Zusammenhangs zwischen Struktur und Funktion wichtig.

Der Herstellungsprozess kann das physikalisch-chemische Eigenschaftsprofil des Proteins ändern und dies kann Auswirkungen auf die biologische Aktivität haben. Dies drückt sich in pharmakokinetischen bzw. pharmakodynamischen Untersuchungen an Tiermodellen oder in einer Änderung der Bioverfügbarkeit (Bioavailability) aus, wie sie etwa von einer geänderten Glykosylierung hervorgerufen werden kann. Die Bewertung und das Monitoring von Änderungen erfolgt durch die kombinierte Anwendung validierter Tests während der Produktentwicklungs- und Herstellungsphase.

3.2.2.2 Fragen der Comparability und (Bio)Similarity

Auf die wichtige Frage, welche Auswirkungen und Änderungen im Herstellungsprozess auf das Produkt – d. h. das (Bio)Pharmazeutikum – haben können, wird in Guidance Dokumenten sowohl der EMEA als auch der FDA Bezug genommen. Beide Dokumente stellen dazu grundlegende Überlegungen an, geben aber keine detaillierten Anweisungen. Die Dokumente zielen unter anderem auf Produktionssysteme mit transgenen Zellkulturen ab; pflanzliche Produktionssysteme werden nicht explizit erwähnt. Die sehr allgemein gehaltenen Empfehlungen können vermutlich auch auf die Produktion aus Pflanzen umgelegt werden .

Zu gewährleisten ist jedenfalls, dass die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Produktes durch Prozessänderungen nicht signifikant beeinträchtigt wird. Dies bedingt, dass vor der Prozessänderung hergestellte Produkte mit solchen nach der Prozessänderung vergleichbar sind (comparable, similar). Die Vorgangsweise entspricht jedenfalls im Prinzip einer case-by-case Untersuchung, der Umfang der Untersuchung ist solange zu erweitern, bis die Fragestellung eindeutig – im positiven oder negativen Sinn – beantwortet werden kann.

Der derzeit noch theoretische Fall, dass ein Herstellungsprozess mit Zellkulturen durch einen solchen mit Pflanzen substituiert wird, wird explizit in keinem Dokument erwähnt und es ist mehr als zweifelhaft, ob dazu der Nachweis von Similarity bzw. Comparability im Sinne der Guidelines ausreichen würde (Griffith 2005).

Baut zum Zweck vorklinischer und klinischer Tests die Herstellung des Produktes auf Säugerzelllinien auf, wird dieses durch die damit verbundene Art der Herstellung derart stark charakterisiert, so dass ein nachträglicher Wechsel der Herstellungsart zumindest problematisch erscheint, weil dies zum Beispiel die Aussagekraft der (kostenintensiven) klinischen Tests untergraben würde. Im Extremfall könnte es sich dann um zwei unterschiedliche Produkte handeln. Dieses Argument wird dadurch unterstützt, dass ein Großteil von Biopharmazeutika – insbesondere Proteine – durch die sie produzierende Zelllinie und ein standardisiertes Herstellungsverfahren charakterisiert wird und weniger durch das Molekül an sich.

Eine „parallele“ Produktentwicklung von Beginn an oder das Umschalten spätestens vor der klinischen Testphase III wären Möglichkeiten mit dieser Schwierigkeit umzugehen.

3.2.2.3 Leitlinien der EMEA

Die Datenerfordernisse hinsichtlich vorklinischer und klinischer Tests und der Qualität werden in zwei Guidelines der EMEA (EMEA 2000, 2002b) festgelegt. Darüber hinaus sind für Vakzine, Antikörper, oder Plasmaproducte spezifische Guidelines zu berücksichtigen. Entsprechend der EMEA Guideline (EMEA 2002b) gibt es zwei Fälle, bei der die Klärung der Frage der Comparability von Bedeutung ist: Zum einen im Fall der Änderungen im Herstellungsprozess eines Produktes, sowohl vor als auch nach der Zulassung (Varied Version of the Product), zum anderen wenn von einem Hersteller der Anspruch erhoben wird, dass ein Produkt einem in der EU zugelassenen Produkt ähnlich (similar) ist. Letzterer Fall wird nachfolgend im Abschnitt 3.2.3 diskutiert.

Guideline (2002b) betont – bezogen auf die durch Änderungen im Herstellungsprozess hervorgerufenen Abweichungen der Produkteigenschaften – eine auf das jeweilige Produkt bezogene case-by-case Betrachtung, die gegebenenfalls eine Kombination aus nichtklinischen und klinischen Datensätzen darstellt. Nichtklinische Datensätze stellen in-vitro Tests (Bioassays) und Tierversuche dar. Untersucht werden die Dauer der Wirkung, der Abbau, die Immunantwort, organspezifische Parameter und toxikologische Befunde (Dose-Response Curve) und die dabei auftretenden Abweichungen von der Referenz.

Finden größere Änderungen statt, z. B. im Glykosylierungsmuster, sind Studien zur klinischen Äquivalenz erforderlich. Änderungen in der Primärsequenz der aktiven Substanz stellen in diesem Zusammenhang ein unakzeptables Qualitätskriterium (Unacceptable Quality) dar, das durch klinische Tests nicht behoben werden kann.

Ein insgesamt kritischer Punkt sowohl bei Prozessänderungen als auch bei Produktvergleichen (siehe Abschnitt 3.2.3) ist das immunologische Eigenschaftsprofil des Produkts. Es handelt sich dabei um die Reaktion auf das Protein durch eine körpereigene Immunreaktion, etwa in Form von Neutralisation oder Komplexbildung. Eine Beeinflussung der Pharmakokinetik und -dynamik ist so zusammen mit dem Auftreten klinischer Befunde möglich. Derzeit sind keine Methoden verfügbar, die Reaktionen des menschlichen Immunsystems vorauszusagen. Für die Bewertung der Immunantwort sind Testsysteme erforderlich, die empfindlich genug auf Antikörperreaktionen reagieren.

3.2.2.4 Leitlinien der FDA

Thema des Guidance Dokuments ICH Q5E (FDA 2003) sind die Grundsätze der Bewertung von Änderungen im Herstellungsprozess von Pharmazeutika. Der Hersteller hat jedenfalls nachzuweisen, dass diese Änderungen keine signifikanten Auswirkungen auf die Produktsicherheit und -wirksamkeit haben. In diesem Zusammenhang wird ein Nachweis der Vergleichbarkeit (Comparability, High Similarity) nicht mit der völligen Identität der Produkte gleichgesetzt: „The demonstration of comparability does not necessary mean that the quality attributes of the pre-change and post-change products are identical; but they are highly similar and that the existing knowledge is sufficiently predictive to ensure that any differences in quality attributes have no adverse impact upon safety or efficacy of the drug“ (FDA 2003, S. 2).

Die Vergleichbarkeit im Hinblick auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit kann durch eine Kombination aus analytischen Tests, Bioassays und – nach Bedarf – durch weitere nicht-klinische und klinische Tests nachgewiesen werden. Es handelt sich dabei um eine komplexe Fragestellung, für die sowohl Daten aus dem Herstellungsprozess (Stabilität, Abbauwege des Produktes, Drift der Qualitätsparameter, Critical Control Points) als auch Daten zum Produkt selbst (physikalisch-chemische Eigenschaften, biologische Aktivität, immunologische und toxische Eigenschaften) benötigt werden. Die Untersuchungen sind solange fortzusetzen, bis eine hinreichend sichere Bewertung der Auswirkungen der Änderungen möglich ist. Wichtig ist eine geeignete Auswahl der zu untersuchenden Parameter. Es ist auch nachzuweisen, dass etwa Testsysteme, welche mögliche Verunreinigungen erfassen, geeignet sind, diese Veränderungen festzustellen. Andernfalls sind zusätzliche Tests vorzunehmen. Kann nicht direkt nachgewiesen werden, dass die Proteinstruktur (Primär- Sekundär- und Tertiärstruktur) erhalten bleibt, sind klinische Untersuchungen durchzuführen.

3.2.3 Biogenerika bzw. Follow-On Biologics

Unter Generika versteht man Pharmazeutika, die einem am Markt befindlichen Produkt ähnlich sind und einen Wirkstoff enthalten, deren Patentschutz abgelaufen ist. Üblicherweise werden Generika in einem verkürzten Verfahren zugelassen. Für die Regulierung geht es dabei um den Nachweis der Gleichartigkeit zweier Biopharmazeutika (EU: Biological Medicinal Products), wobei es sich einerseits um ein in der EU zugelassenes Produkt (Reference), andererseits um ein gleichartiges neues Produkt (EU: Similar Biological Medicinal Product) handelt. Pharmazeutika werden für einen Nachbau besonders dann interessant, wenn der Patentschutz des Wirkstoffes in den nächsten Jahren ausläuft, wenn es sich um Pharmazeutika mit hohem Umsatz und Gewinnmargen, einem geringeren Anteil der Herstellkosten (Costs of Goods Sold) am Preis und um eine einfache, nicht geschützte Formulierung handelt. Auch für Biopharmazeutika besteht – bedingt durch das Auslaufen einiger wichtiger Wirkstoffpatente in den nächsten Jahren – ein potenzieller Markt für Generika (Biogenerika). Von einem Auslaufen der Patentrechte betroffen sind etwa Epoetin alfa,⁸² Humaninsulin,⁸³ Interferon alfa oder monoklonale Antikörper.⁸⁴ Die Umsätze der entsprechenden Pharmazeutika sind hoch und bewegen sich zwischen 0,5 und 1,5 Mrd. US \$. Damit sind bereits wesentliche Voraussetzungen für einen lohnenden Nachbau erfüllt.

Eine Reihe von Unternehmen sind auch in der Entwicklung von Biogenerika engagiert, es wurden weltweit aber noch keine Produkte auf den Markt gebracht.⁸⁵ Für Biogenerika ist zusätzlich der patenrechtliche Schutz des Herstellungsverfahrens zu beachten (Expressionssystem, Reinigung). Naturgemäß liegt es nicht im Interesse des Inhabers eines patentierten Blockbusters, dass ein Nachbau dessen Marktanteil übernimmt. Dementsprechende Abwehrreaktionen sind bekannt (Amgen gegen Transkaryotic Therapies in Hinblick auf den Nachbau von EPO). Zusätzlich zu ökonomischen und patentrechtlichen Interessenskonflikten kommen noch Schwierigkeiten beim regulatorischen Umgang mit den Biogenerika.

In der EU gab das CPMP am 26. Juni 2003 eine positive Stellungnahme für die Marktzulassung des Pharmazeutikums OMNITROP der Firma Sandoz ab, welches das Wachstumshormon Somatotropin enthält und damit das weltweit erste zugelassene (biotechnologisch hergestellte) Biogenerikum wäre: „It is concluded that the efficiency of OMNITROP parallels that of other growth hormone containing products“ (EMA 2003b). Eine Zulassung wurde allerdings von der EU Kommission im Frühjahr 2004 unerwartet verweigert, wogegen Sandoz klagte. Die offene

⁸² „Epoegen“ von Amgen (1989), „Procrit“ von Ortho Biotech Inc (1989).

⁸³ „Humulin“ von Eli Lilly (1992).

⁸⁴ „ReoPro“ von Eli Lilly (1994).

⁸⁵ Es sind dies etwa LG Chemicals of Korea (Interferone, HGH, GM-CSF, EPO und GCSF); GeneMedix in England (EPO, Interferon, Insulin), Cangene in Kanada (HGH, 6M-CSF), Rhein Biotech (Hepatitis Vakzin, Interferon, GM-CSF); E. Merck in Deutschland (HGH, Interferon, EPO); Teva in Israel (HGH), Biogenics und DSM Biologics (EPO, GM-CSF, Interferon).

Frage dabei war die Rechtsgrundlage des Zulassungsverfahrens, da zu diesem Zeitpunkt die Richtlinie 2004/83/EC noch nicht bestand.

Vom Unternehmen Large Scale Biology Corporation wird das aus transgenen Pflanzen hergestellte Aprotinin (APRONEXIN™) auch in Richtung Follow-on Biological, d. h. für die therapeutische Anwendung entwickelt. Aprotinin wird von Bayer unter dem Markenbezeichnung TRASYLOL vertrieben und intravenös zur Behandlung von postoperativen Blutungen eingesetzt. Die Entwicklung steht derzeit in der vorklinischen Phase, für die klinischen Phasen werden noch kompetente Partner aus der Pharmabranche benötigt. Ähnliche Überlegungen gelten für andere Proteine (Interview Industrie M3). Analoge Entwicklungen von anderen Unternehmen sind nicht auszuschließen werden.

3.2.3.1 EU Regelung

Die Datenerfordernisse hinsichtlich vorklinischer und klinischer Tests und der Qualität werden in zwei Guidelines der EMEA (EMEA 2000, 2002b) festgelegt. Im Kern läuft dies auf eine Feststellung der Äquivalenz zwischen zwei Produkten in Form eines case-by-case Verfahrens hinaus, was vor der Zulassung zu erfolgen hat. Die Äquivalenz ist einerseits in Bezug auf die Wirksamkeit, andererseits in Bezug auf die Sicherheit festzustellen. Was die Wirksamkeit betrifft, sind an klinischen Daten Bioverfügbarkeitsstudien und Studien zur Pharmakodynamik nötig. Kriterien für die Äquivalenz sind dabei vorher zu definieren. Im Fall einer festgestellten äquivalenten Wirksamkeit muss das Sicherheitsprofil nicht ebenfalls äquivalent sein. Da die vor der Zulassung gesammelten Daten für eine Klärung der äquivalenten Wirksamkeit zu wenig umfangreich sein könnten, ist ein entsprechendes Produktmonitoring erforderlich (Pharmavigilanzprogramm).

Für Biogenerika fehlten bis vor kurzem Regelungen, welche auf die Frage der Feststellung der therapeutischen Äquivalenz Bezug nehmen. Deshalb wurde in der EU durch die Änderungsrichtlinie 2004/83/EG⁸⁶ für Biogenerika eine Rechtsgrundlage geschaffen. Die Änderungen betreffen sowohl Kriterien für Generika als auch für Biogenerika. Folgende Präzisierungen werden gemacht:

- Der Begriff „essentially similar“ wird nicht mehr verwendet. Stattdessen werden die Begriffe „generic medicinal product“, „reference medicinal product“, „bioequivalence“ und „bioavailability studies“ eingeführt.

Begriffe werden wie folgt definiert:

- Biogenerikum: „biological medicinal product similar to a reference biological product“ (Artikel 10/4).

⁸⁶ Geändert wurde die Richtlinie 2001/83/EG (Artikel 10).

- Generikum: „Generic medicinal product shall mean a medicinal product which has the same qualitative and quantitative composition in active substances and the same pharmaceutical form as the reference medicinal product, and whose bioequivalence with the reference medicinal product has been demonstrated by appropriate bioavailability studies (...) Bioavailability studies need not be required of the applicant if he can demonstrate that the generic medicinal product meets the relevant criteria as defined in the appropriate detailed guidelines” (Artikel 10 (b)).

Das Vorliegen eines Generikums bzw. Biogenerikums kann darüber hinausgehend wie folgt nachgewiesen werden:

- „In cases where the medicinal product does not fall within the definition of a generic medicinal product (...) or where the bioequivalence cannot be demonstrated through bioavailability studies or in case of changes in the active substance(s), therapeutic indications, strength, pharmaceutical form or route of administration, vis-à-vis the reference medicinal product, the results of the appropriate pre-clinical test or clinical trials shall be provided” (Artikel 10/3).
- „Where a biological medicinal product which is similar to a reference biological product does not meet the conditions in the definition of generic medicinal products, owing to, in particular, differences relating to raw materials or differences in manufacturing processes of the biological medicinal product, the results of the appropriate pre-clinical or clinical tests relating to these conditions must be provided. The type and quantity of the supplementary data to be provided must comply with the relevant criteria stated in the Annex I and the related detailed guidelines. The results of other tests and trials from the reference medicinal products dossier shall not be provided” (Artikel 10/4).

Berücksichtigt man Artikel 10 (a) der Richtlinie 2001/83/EC scheint ein Verzicht auf die Erbringung vorklinischer oder klinischer Tests dann möglich zu sein, wenn der Nachweis geführt werden kann „that the active substance of the medicinal product have been in well-established medicinal use within the Community for at least ten years, with recognized efficacy and an acceptable level of safety in terms of the conditions set out in the Annex”. Für diesen Fall scheint die Erbringung geeigneter wissenschaftlicher Literatur als ausreichend.

3.2.3.2 US Regelung

In den USA besteht derzeit keine explizite gesetzliche Regelung für Biogenerika, die derjenigen der EU entspricht. Für die Zulassung herkömmlicher Generika ist die Food and Drug Administration (FDA) zuständig⁸⁷ und wäre es auch, wenn für Biogenerika eine Zulassung beantragt werden würde. Für die Zulassung von Generika ist lediglich eine Abbreviated New Drug Application erforderlich, die nicht die klinischen Tests (Phase I, II und III), wohl aber den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz (Bioäquivalenz und pharmazeutische Äquivalenz)

⁸⁷ Auf Basis des Drug Competition and Patent Term Restoration Acts.

beinhaltet (FDA 2004). Für Biogenerika findet derzeit zwischen der FDA, den Herstellern und ExpertInnen ein intensiver Diskussionsprozess statt.

Im September 2004 veranstaltete die FDA (Department of Health and Human Services) einen Public Workshop,⁸⁸ der Inputs für ein für 2005 geplantes Draft Guidance Dokument „Scientific Considerations Related to Developing Follow-On Protein Products“, d. h. zur Entwicklung von Biogenerika liefern sollte. In der Einladung zum Treffen wird festgestellt, dass die FDA zur Frage, wie Similarity zwischen Biopharmazeutika (Protein Pharmaceutical Products) festgestellt werden kann, bereits zahlreiche Anfragen erhalten hat. Biogenerika werden in den USA als „Follow-on Proteins“ bezeichnet. Die Workshop-Diskussion bezog sich auf wissenschaftliche und nicht auf regulatorische Fragestellungen und wird als Ausgangspunkt eines breiteren öffentlichen Dialogs gesehen. Die Fragenstellungen für den Workshop lauteten:

- Welche Aspekte des Herstellungsprozesses bestimmen die Charakteristika eines Proteins bzw. sind von der Behörde zu untersuchen, um Similarity zu beurteilen?
- Welches Potenzial besitzen analytische Methoden derzeit, um ein Protein adäquat zu charakterisieren? Gibt es Aussicht auf neue Methoden, die eine solche Charakterisierung ermöglichen?
- Welche Faktoren (Verunreinigungen, Qualitätsmerkmale, Änderungen im Herstellungsprozess) sind für die Bewertung von Similarity entscheidend?
- Welche Bedeutung kommt der Frage der Immunogenität zu?
- Auf welche Tierversuche bzw. klinischen Tests kann bei der Entwicklung eines Biogenerikums verzichtet werden?
- Welche Faktoren sind beim Vergleich von Bioaktivität und Potenzial von Bedeutung?
- Welche Rolle spielen in-vitro und in-vivo Testsysteme beim Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit?

3.2.3.3 Auszug – Diskussionsbeiträge zum FDA Workshop

Auszüge aus den Diskussionsbeiträgen belegen, dass die Frage, wie Similarity bzw. ein Follow-on Protein beschrieben werden kann, zum Teil schwierig erscheint und darüber keineswegs Einigkeit herrscht. Darüber hinaus zeigt sich insgesamt bei der Auswertung der Beiträge, dass sich die analytischen Methoden und Techniken auf diesem Gebiet sehr rasch entwickeln und künftig deren Bedeutung als Hilfsmittel zur Charakterisierung zunehmen wird. Eine case-by-case Betrachtung des jeweiligen Produkts wird jedenfalls erfolgen:

⁸⁸Zu den Diskussionsbeiträgen siehe: <http://www.fda.gov/cder/meeting/followOn/followOnPresentations.htm>.

- „Thus, to establish therapeutic equivalence for follow-on proteins, it will be necessary to conduct controlled clinical trials to clearly establish efficacy and safety profiles rather than to rely on pharmacokinetics or pharmacodynamic endpoints” (Hel Barron, Genentech).
- „‘Follow On’ Protein is not accurate (...) ‘Therapeutic equivalent biological products’ is more appropriate” (Joseph A. Carrado, Duramed Research).
- „The question is: It is possible to ensure that two products have equivalent safety and efficacy from analytical studies? Yes – modern analytical methods are much more sensitive indicators of product changes than are clinical studies. Analytical methods can readily detect minute batch-to-batch variations that are far too small to have any clinical consequences” (Charles E. DiLiberti, Barr Laboratories Inc.).
- „Different cells and different processes produce variants, not copies” (John Dingerdissen, Johnson & Johnson).
- „Important differences with large molecules (‘protein products’ or biologics) vs. small ones (‘drugs’): Pharmacokinetics can dramatically change with a slight change in the molecule (e.g. glycosylation) (...) Two different approaches can be sought from a clinical perspective, in order to bring a follow-on formulation of a protein on the market: (1) clinical Approach (by indication/mechanism of action, relying on extensive Phase III studies). (2) Bioequivalence Approach (using pharmacokinetics/pharmacodynamics approach, by concept in-line with clinical pharmacology principles, relying on extensive Phase I studies” (P. Murray, MDS Pharma Services).
- „Manufacturing changes that involve changes to the host-cell and vector systems for protein expression and to analytical and biological characterization profiles of the product and its impurities require reconfirmation of clinical safety and efficacy. Pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogates are generally not sufficient (...) A follow-on manufacturer does not have access to the same process and analytical systems that were used by the innovator. Therefore, the follow-on protein product cannot be considered therapeutically equivalent without clinical data” (Robert L. Garnick, Genentech Inc.).
- „However, as the product is manufactured, tested and formulated, using different cell lines, manufacturing methods, analytical testing methods and excipients, the prime concern of any regulatory agency will be its safety. For this reason, in Europe, the requirement for additional studies over and above the characterisation are considered on a case-by-case based on the complexity of the molecule and its therapeutic use during discussions between the company and the CHMP” (John Greenwood, European Generic Medicines Association).

3.2.3.4 Kanada

Kanada besitzt derzeit noch keine Guidelines, welche explizit diese Frage behandeln. Zu diesem Thema wurde ein Vertreter von Health Canada in Bezug auf die Position der kanadischen Zulassungsbehörde befragt. „We feel it is very difficult to prove absolute biochemical and biophysical identity between drugs, which is obviously the basis whereby we would say it is

acceptable to have a generic biologic. (...) Nevertheless, Health Canada has issued and we are preparing some guidance documents to say that we are prepared to consider a reduced portfolio of clinical trials for some biologics and the individual biologics would have to be considered case-by-case. (...) So if a molecular farming product came in as an application. We would be prepared to perhaps consider a reduced clinical trial data-set requirement but it would be determined on a case-by-case basis and it would obviously depend very much on the kind of biologic" (Interview Behörde M5). Daraus kann geschlossen werden, dass auch in Kanada noch keine letztgültige Position zum Umgang mit Biogenerika gefunden wurde.

3.2.3.5 Biogenerika aus transgenen Pflanzen

Zur Frage der Zulassung von Biogenerika, die aufgrund des ablaufenden Patentschutzes für eine Reihe wichtiger Biopharmazeutika zu erwarten ist, befindet sich die Diskussion in der EU, den USA und in Kanada nur scheinbar auf einem unterschiedlichen Stand. Der Kernpunkt dabei ist, wie der Nachweis der Ähnlichkeit (Similarity) zwischen einem zugelassenen Biopharmazeutikum und einem Nachbau (Biogenerikum, Follow-on Protein oder Follow-On Biologics) zu führen ist bzw. mit welchem Datenumfang im Rahmen eines Zulassungsverfahrens zu rechnen ist. Während in der EU Biogenerika bereits in eine gesetzliche Regelung integriert wurden, steht in den USA bzw. in Kanada die Erstellung von Guidance Dokumenten im Vordergrund. Dies ändert nichts an der Tatsache, dass auch in der EU eine von Fall zu Fall Abklärung des Zutreffens von Similarity bzw. der Relevanz der dafür benötigten Daten und Studien erforderlich sein wird. Es könnte so im Rahmen des weltweit ersten derartigen Zulassungsverfahrens in der EU das Sandoz Produkt OMNITROP zugelassen werden. Aus ersten Erfahrungen lässt sich folgern, dass der Datenumfang für die Zulassung eines Biogenerikums unter dem einer Neuzulassung, aber über dem eines herkömmlichen Generikums liegt (Interview Industrie M1).

Derzeit kann aus den untersuchten Dokumenten und den getroffenen Statements nicht abgeleitet werden, dass ein aus transgenen Pflanzen hergestelltes Biogenerikum eine grundlegend neue Dimension in diese Fragestellung bedeuten würde. Wie aus den Fragestellungen des FDA Workshops (siehe Abschnitt 3.2.3.2) abgeleitet werden kann, werden alle in diesem Zusammenhang wesentlichen Themen bereits im Rahmen der herkömmlichen – mikrobiologischen – Herstellung gestellt: Bedeutung des Herstellungsverfahrens an sich bzw. der kritischen Schritte, Verunreinigungen, analytische Charakterisierung der Proteine und der Immunogenität. Es sind vermutlich –bezogen auf transgene Pflanzen – im genannten Rahmen ähnliche Fragen zu klären.

In diesem Zusammenhang soll hervorgehoben werden, dass der Diskussionsprozess über den regulatorischen Zugang zu Biogenerika, insbesondere bei der FDA transparent, nachvollziehbar und für die interessierte Öffentlichkeit auf der Homepage zugänglich erfolgt.

3.2.4 Leitlinien der WHO

Im Rahmen eines ExpertInnentreffens der WHO (Consultation on Plant Derived Vaccines, Januar 2005) wurde von BehördenvertreterInnen – u. a. von der EMEA, FDA und Health Canada – zusammen mit HerstellerInnen die Frage einer internationalen Regulierung von Impfstoffen aus transgenen Pflanzen diskutiert. Diese Konsultation ist als Ausgangspunkt für ein Leitliniendokument zu sehen. Das Protokoll dieser Konsultation wurde anlässlich der Conference on Plant-Made Pharmaceuticals (30.1.2005-2.2.2005) in Montreal vom kanadischen Behördenvertreter Dr. Elwyn Griffiths als Foliensatz vorgestellt: Das Protokoll differenziert dabei zwischen zwei Produktionskonzepten: im einen Fall wird das Gen in das Pflanzengenom integriert, im anderen Fall wird es über einen Pflanzenvirus eingebracht. Für letzteres ist eine Aufreinigung und Virusinaktivierung notwendig. Was das Konzept der „essbaren Impfstoffe“ (Edible Vaccines) betrifft, wird empfohlen, im Hinblick auf die Applikation den Ausdruck „oral“ zu verwenden. Obwohl die Herstellungsmethode eine technische Novität darstellt, werden dabei aufgeworfene Fragen von bestehenden Guidelines für aus rDNA in Fermentern hergestellte Biopharmazeutika abgedeckt und kein grundsätzlich neuer Zugang benötigt. Sehr wohl bedingt aber der Wechsel von der „konventionellen“ Herstellungsmethode zu einem pflanzlichen Produktionssystem für ein zugelassenes Produkt eine Neuzulassung. Es werden keine „neuartigen“ Qualitätskriterien benötigt, sondern es sind die in entsprechenden Guidelines formulierten Kriterien auf das pflanzliche Produktionssystem zu adaptieren. Dies betrifft die einzelnen Schritte der Produktions- und Produktkontrolle. Wie bereits bisher, ist es in der Herstellung mit Säugerzellkulturen oder Mikroorganismen wichtig, die Variabilität der verschiedenen Chargen zu kontrollieren und mit (neuen) Bioassays die biologische Aktivität und Identität des Produkts zu beschreiben. Was die Sicherheitsvorkehrungen in der Produktion betrifft, wird darauf hingewiesen, dass diese im Grunde eine andere Regelungsmaterie betreffen. Ein Containment im Sinne der Pharmazeutikazulassung wird im Hinblick auf seine Auswirkungen auf die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Produktes betrachtet und nicht auf das Vermeiden möglicher Umweltauswirkungen. „Contained Production“ wird als der im Vergleich zum Freilandanbau geeignetere Herstellungsweg empfohlen, ohne dabei aber „Open Field Production“ auszuschließen. Für drei Impfstoffe wurde der FDA bereits eine Investigational New Drug Application (IND) vorgelegt, weshalb eine Diskussion der damit zusammenhängenden regulatorischen Fragen durch das CBER zu erwarten ist.

3.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Der Anteil von Biopharmazeutika am weltweiten Arzneimittelmarkt beträgt ca. 7%, wobei dem Markt ein starkes Wachstum prognostiziert wird. Ein wichtiger Indikator für das Wachstumspotenzial sind Produkte, die sich in den vorklinischen und klinischen Testphasen befinden. Der Pharmabranche kommt – was die Zulassung und Vermarktung von Biopharmazeutika betrifft – die Schlüsselrolle zu. Charakteristika der Branche sind die Notwendigkeit zur Entwicklung umsatzstarker Blockbuster, die Bedeutung des Patenschutzes sowie die langen Zeiträume und hohen Kosten, welche für die Produktentwicklung und -testung erforderlich sind. Biopharmazeutika werden aus Säugerzellkulturen mit genetisch veränderten

Hefen oder Bakterien hergestellt. Dafür wird eine relativ aufwendige technische Infrastruktur benötigt, die hohe Investitionskosten erfordert.

Molekular Farming wird als alternatives Herstellungsverfahren komplexer Biopharmazeutika bereits für die Produktgewinnung eingesetzt, obwohl es derzeit noch keine zugelassenen Biopharmazeutika aus transgenen Pflanzen gibt. Zum einen benötigt man entsprechende Mengen für die vorklinischen und klinischen Tests, darüber hinaus lassen sich aber medizinisch wirksame Proteine auch anderweitig – etwa als Feinchemikalien – vermarkten. Produktionssysteme sind nicht nur gentechnisch veränderte Nahrungs- und Kulturpflanzen, wie z. B. Mais, Kartoffeln oder Tabak. Eine besondere Variante der US-amerikanischen Firma Large Scale Biology Corporation verwendet als Produktionssystem gentechnisch veränderte Tabakmosaikviren in Tabakpflanzen.

Kostenvorteile des pflanzlichen Produktionssystems gegenüber den derzeitigen auf Zellkultur- oder Mikroorganismen basierten Produktionssystemen werden in den geringeren Investitionskosten und der besseren Möglichkeit eines Scale Ups gesehen. Im Falle der Verwendung des Produktionssystems Tabakmosaikvirus/Tabak scheint auch ein höhere zeitliche Flexibilität zu bestehen, weil mit dem viralen Produktionssystem schneller als mit dem pflanzlichen auf geänderte Produktionserfordernisse reagiert werden kann. Als Nachteil des pflanzlichen Systems wird immer wieder das – im Unterschied zu Säugerzellkulturen unterschiedliche Glykosylierungsmuster der hergestellten Proteine angeführt, was eine therapeutische Anwendung zumindest erschwert.

Bei den Unternehmen, die in diesem Bereich tätig sind, handelt es sich zum einen um eigenständige Firmen, die die Produktentwicklungen so lange vorantreiben, bis aufgrund der erheblichen Kosten bei klinischen Testungen die Partnerschaft mit einem großen Pharmaunternehmen notwendig wird. Zum anderen betreiben auch große Chemie- und Pharmaunternehmen eigenständig Produktentwicklungen. Die Produktentwicklungen konzentrieren sich derzeit auf therapeutische Proteine, Antikörper, Impfstoffe sowie Blut- und Blutgerinnungsproteine; mehrere befinden sich bereits in klinischen Tests, eine größere Anzahl in den vorklinischen Tests. Erste Marktzulassungen werden zwischen 2008 und 2010 erwartet.

Für diagnostische und F&E Zwecke sind erste Proteine aus GVP bereits am Markt. Allerdings zielt die Unternehmensstrategie eher auf eine Mehrfachnutzung als auf eine exklusive Nutzung als Feinchemikalien ab. Ein Beispiel dafür ist etwa das Protein Aprotinin von Large Scale Biology Corporation, welches therapeutisch zur Behandlung postoperativer Blutungen eingesetzt wird, aber als ein Produkt aus GVP zunächst als Feinchemikalie vertrieben wird. Ein weiteres Beispiel ist Trypsin, das derzeit in technischen Prozessen verwendet wird, für das aber auch pharmazeutische Anwendungsmöglichkeiten bestehen. Für Feinchemikalien entfällt die langwierige Zulassungsprozedur, da für derartige Anwendungen – einschließlich Forschungs- und Entwicklungsbereich – sowohl in der EU als auch den USA lediglich das Chemikalienrecht mit wesentlich geringeren Anforderungen gilt (siehe dazu auch Abschnitt 4.4).

Die Zulassungskriterien und -verfahren für Biopharmazeutika in der EU und darüber hinaus den USA und in Kanada wurden näher untersucht. Die Zulassung wird in der EU durch die European Medicine Evaluation (EMA), in den USA durch die Food and Drug Administration (FDA) und in Kanada durch das Biologics and Genetic Therapies Directorate (BGTD) von Health Canada durchgeführt. Allgemeine Zulassungskriterien für Pharmazeutika sind Qualität (Quality), Sicherheit (Safety) und Wirksamkeit (Efficacy).

Für PMP wurden folgende Szenarien als besonders relevant betrachtet und näher untersucht: (i) die Neuzulassung von Biopharmazeutika, (ii) die Zulassung von Biogenerika und (iii) die Frage des Aufrechterhaltens einer Zulassung bei Änderungen im Herstellungsprozess. Diese Szenarien ergeben sich aufgrund der besonderen Charakteristik der Wirkstoffe und biotechnologischer Herstellungsverfahren allgemein: Die Wirkstoffe der Biopharmazeutika sind komplexe Proteine bzw. Makromoleküle. Darüber hinaus treten – bedingt durch das Herstellungsverfahren durch lebende, transgene Organismen – Begleitstoffe und Verunreinigungen auf, die in Aufreinigungsschritten abzutrennen und/oder analytisch zu erfassen sind. Schwankungen der Produktionsparameter können Schwankungen in der Produktzusammensetzung bewirken. Deshalb kommt neben einer möglichst umfassenden Produktcharakterisierung durch validierte Analysemethoden, der Qualitätskontrolle des Herstellungsprozesses durch Good Manufacturing Practice (GMP) eine hohe Bedeutung zu und ist auch Thema im Zulassungsverfahren.

In der EU ist die EMA seit 1995 die ausschließliche Instanz zur Evaluierung für aus „rekombinanten DNA Technologien“ hergestellte „Medicinal Products“. Diese Zuständigkeit gilt unabhängig vom konkreten Herstellungsverfahren der Biopharmazeutika. Der für die Zulassung festgelegte Pfad wird als „Centralised Procedure“ bzw. zentrales europäisches Zulassungsverfahren bezeichnet. Das dafür zuständige wissenschaftliche Gremium bei der EMA ist das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), dieses ist in weitere Arbeitsgruppen untergliedert. Das Verfahren ist dadurch charakterisiert, dass vom Hersteller ein umfassendes Datendossier anzukündigen und einzureichen ist, welches von Beauftragten des CHMP innerhalb klar festgelegter Fristen geprüft wird. Schließlich erstellt das CHMP dazu eine Stellungnahme, die eine Empfehlung für oder gegen eine Zulassung enthält. Entschieden wird auf Basis der Empfehlungen der EMA vom Ständigen Ausschuss⁸⁹ bzw. der Europäischen Kommission. Die Zulassung ist für alle EU Mitgliedstaaten verbindlich und erlangt durch eine Verordnung der Kommission (GD Forschung) bzw. durch deren Veröffentlichung im europäischen Amtsblatt Rechtsgültigkeit.

Bislang wurde bei der EMA kein Antrag auf Zulassung eines PMP gestellt. Eine Anerkennung einer Magenlipase aus gv-Mais durch die EMA weist diese lediglich als ein Mittel gegen eine seltene Krankheit aus.

(i) Im Rahmen der Neuzulassung von Medikamenten sind u. a. chemische, pharmazeutische und biologische Tests zur qualitativen und quantitativen Zusammensetzung, Produktstabilität,

⁸⁹ Standing Committee on Medicinal Products for Human Use.

Validierung des Herstellungsprozesses, vorklinische Studien an Tieren und Zellsystemen und schließlich klinische Studien an Menschen durchzuführen.

Die bisherigen Leitlinien der EMEA beziehen sich mit einer Ausnahme alle auf Proteine aus konventioneller Herstellung, d. h. aus Zellkulturen bzw. Mikroorganismen. Das einzige auf PMP bezugnehmende Dokument ist ein Leitlinienentwurf zu Qualitätskriterien, der sich derzeit in entgeltlicher Ausarbeitung durch die Biotechnology Working Party (BWP) des CHMP befindet (CPMP/BWP/764/02). Über die endgültige Form der Guideline – die Veröffentlichung ist für 2005 vorgesehen – kann aus den Aussagen des Vorsitzenden der BWP geschlossen werden, dass der Herstellungsprozess lediglich als ein auf die Qualitätseigenschaften des Produkts Einfluss nehmender Prozess angesehen wird und nur dahingehend von Bedeutung ist. Als Konsequenz ist also sicherzustellen, dass der Herstellungsprozess so gelenkt werden kann, dass die Produktqualität beschreibbar ist bzw. über die Dauer der Produktion gewährleistet bleibt. Die Verwendung von GVP zur Herstellung von Biopharmazeutika erfordert daher keine substantiell neuen Regeln in den Zulassungskriterien der EMEA, diese sind lediglich an die Besonderheiten des Produktionssystems anzupassen.

Während die EMEA eher auf ein strukturiertes Zulassungsverfahren am Ende aller vom Antragssteller durchzuführenden Untersuchungen orientiert ist und selbst keine Prüfungen des Pharmazeutikums durchführt, nimmt etwa in Kanada die zuständige Behörde eine vergleichsweise aktivere Rolle ein. Und zwar in dem Sinne, als von dieser Behörde Prüfungen der Qualität und der Eigenschaften des Biopharmazeutikums eigenverantwortlich durchgeführt werden. Dies geschieht bereits während der Phase der klinischen Tests vor einer Zulassung. Damit soll – wie von Behördenvertretern betont wird – auch ein Pool an Erfahrungswissen geschaffen werden (Interview Behörde M5).

Eine besondere Stellung nimmt die Entwicklung von Arzneimittel gegen seltene Krankheiten (Orphan Drugs) ein, welche im Regelfall mit Marktexklusivität und finanziellen Entlastungen beim Zulassungsverfahren „belohnt“ wird. Ein Beispiel dafür ist eine Magenlipase aus gv-Mais (Meristem Therapeutics, Frankreich). Auch Large Scale Biology Corporation scheint für β -Galaktosidase in den USA diesen Weg zu verfolgen.

(ii) Da Biopharmazeutika wesentlich über einen genau definierten und validierten Herstellungsprozess charakterisiert sind, ist bei Änderungen im Herstellungsprozess die Vergleichbarkeit (Comparability) zu gewährleisten. Im Hinblick auf Qualität und Testerfordernisse für vorklinische und klinische Studien liegen Leitlinien der EMEA und FDA vor. Diese sind grundsätzlich ähnlich, unterscheiden sich allerdings in Details. Z. B. verlangt die FDA bei Änderungen der Primärstruktur klinische Untersuchungen, während für die EMEA in einem solchen Fall kein vergleichbares Produkt mehr vorliegt und eine Neuzulassung erforderlich ist. Zumindest von Seiten der EMEA ist bei PMPs ein Augenmerk auf die Art der Glykosylierung zu erwarten, da bereits derzeit im Fall von größeren Änderungen des Glykosylierungsmusters Studien zur klinischen Äquivalenz gefordert werden. Ein strittiger Punkt könnte in diesem Zusammenhang werden, ob und welche Änderungen des Glykosylierungsmusters man ev. auch ohne klinische Studien akzeptieren würde.

(iii) Bislang befindet sich erst ein einziges Biogenerikum (Biosimilars, Follow-on Biologicals) aus konventioneller biotechnologischer Herstellung unmittelbar vor Marktzulassung, Biogenerika aus GVP befinden sich in frühen Entwicklungsstadien. Fragen der Produktcharakterisierung und Prozesskontrolle spielen eine wichtige Rolle bei der Zulassung dieser Produkte. Dabei hat ein Biogenerikum dem Original ausreichend ähnlich (similar) zu sein, um als solches anerkannt und zugelassen zu werden. Dies betrifft sowohl die physiologische Wirksamkeit als auch die Sicherheit und inkludiert beispielsweise auch das immunologische Eigenschaftsprofil.

Sowohl von der EMEA als auch von der FDA gibt es Leitlinien zur Vergleichbarkeit von Biopharmazeutika, eine gesetzliche Grundlage zur Regelung der therapeutischen Äquivalenz gibt es weltweit bisher nur in der EU (durch die Richtlinie 2004/83/EG). Leitlinien in den USA und Kanada sind in Vorbereitung. Bei näherer Betrachtung ist jedoch der Diskussionsstand in der EU, den USA und Kanada ähnlich: In allen Fällen wird eine case-by-case Betrachtung vorgeschlagen, zu den einzelnen Kriterien für die Bewertung der Similarity – vor allem Art und Ausmaß klinischer Studien – wird in allen Jurisdiktionen noch diskutiert. Während die Anforderungen für Biogenerika über denen von Generika für niedermolekulare und konventionell hergestellte Arzneien liegen, ist davon auszugehen, dass PMP noch kritischer betrachtet werden.

4 Regelungsumfeld Chemikalien

Die Entwicklung der Herstellung von Biopolymeren oder Enzymen aus Pflanzen ist weniger weit fortgeschritten, als etwa die von Biopharmazeutika. Es gibt entsprechend weniger Projekte mit transgenen Pflanzen und eingeschränktere Perspektiven auf ein großes Marktvolumen, da für industrielle Rohstoffe die Gewinnspannen wesentlich kleiner sind, als für die vergleichsweise hochprofitablen Biopharmazeutika. Deshalb müssen mit den Pflanzen hohe Produktionskapazitäten bzw. hohe Ausbeuten erreicht werden. Insbesondere letzteres ist aber infolge unzureichende Kenntnis pflanzlicher Stoffwechselfvorgänge schwierig (Arcand & Arnison 2004).

Biotechnologisch produzierte Substanzgruppen, bei denen es auch Herstellungsversuche aus GVP gibt, sind nahezu ausschließlich Enzyme, Biopolymere und Fettsäuren. Im Folgenden werden Beispiele für eine Produktion dieser Substanzen aus GVP kurz vorgestellt. Regulatorische Aspekte werden am Beispiel der Enzyme im Chemikalienrecht diskutiert.

4.1 Enzyme für technische Anwendungen

Enzyme spielen eine wichtige Rolle in der industriellen Produktion und in Konsumprodukten. Die wichtigsten Anwendungen sind:

- Rezepturbestandteile von Wasch- und Reinigungsmittel
- Prozesshilfsmittel bei der Papier- und Textilienherstellung
- Prozesshilfsmittel und Inhaltsstoffe für Lebens- und Futtermittel
- Kosmetika.

Die mengenmäßig bedeutendste Anwendung für Enzyme stellen die Wasch- und Reinigungsmittel dar. Die Herstellung erfolgte bislang praktisch ausschließlich durch Fermentation mit zumeist genetisch veränderten Mikroorganismen. Derzeit werden auch einige wenige transgene Pflanzen im Freiland getestet, die industrielle Enzyme produzieren, Zulassungen erfolgten bisher keine.

Derzeit erfolgt eine kommerzielle Herstellung sowie ein Vertrieb von im technischen Bereich einsetzbaren Enzymen aus transgenem Mais von der US Firma ProdiGene . Diese werden nur in geringen Mengen hergestellt. Ein Beispiel ist Trypsin (TrypZeanTM), eine Protease, die etwa bei biotechnologischen Herstellungsverfahren eingesetzt werden kann. Der ursprüngliche Weg der Herstellung von Trypsin ist aus Schweine- oder Rinderpankreas. Trypsin wird aber als ein beträchtliches künftiges Marktpotenzial gesehen: so sieht ProdiGene für Trypsin einen Bedarf, der einer Anbaufläche von 80.000 bis 800.000 Hektar entspricht (200.000 bis 2 Mio. Acre).

4.2 Biopolymere

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass auch Projekte zur Gewinnung von Biopolymeren aus herkömmlichen, d. h. nicht-transgenen Pflanzen durchgeführt werden. Ein derartiges Projekt wird etwa von CargillDow⁹⁰ durchgeführt. Gegenstand ist die Fermentation von Stärke zu Milchsäure, welche Ausgangsbasis für die Herstellung von Biopolymeren (Polylactide PLA) ist. Zur Gewinnung der Stärke werden keine transgenen Pflanzen verwendet. Ein ähnliches Projekt wird von DuPont betrieben.

Folgende Produktentwicklungen und Projekte setzen transgene Pflanzen als Ausgangsmaterialien zur Herstellung von Biopolymeren ein:

Kartoffeln mit hohem Amylopektingehalt (Amylogene/BASF Plant Science): Stärke als polymere Glukose ist ein wichtiger Rohstoff und wird etwa in der Papier-, Textil- und Lebensmittelindustrie eingesetzt. Stärke besteht zu 20% bis 30% aus Amylose und zu 70% bis 80% aus Amylopektin. Wichtigste Quelle ist Mais, daneben auch Kartoffeln, Weizen und Cassava. Für das Herstellungskonzept mit transgenen Pflanzen werden Kartoffeln eingesetzt. Die Stärkeeigenschaften werden durch das Verhältnis beider Bestandteile zueinander beeinflusst. Hohe Amylosegehalte sind günstig für die Oberflächenbehandlung von Lebensmitteln, hohe Amylopektingehalte verbessern die Stärke und Bedruckbarkeit von Papier und verbessern auch Futtermittel. Das Produktkonzept besteht darin, ein für die Anwendung optimales Verhältnis der Stärke bereits in der transgenen Pflanze herzustellen. In der Nähe einer kommerziellen Anwendung befinden sich Systeme mit einem erhöhten Amylopektingehalt: eine von Amylogene/BASF Plant Science entwickelte transgene Kartoffel produziert 98% Amylopektin und 2% Amylose. Die Anwendung ist in der Papier- und Futtermittelindustrie zu sehen. Ein Antrag auf Zulassung in der EU wurde gestellt, eine Genehmigung ist aber (noch) ausständig (Mayer, 2004b).

Polyhydroxyalkalonat (PHA)⁹¹: Als „Biopol“ seit den achtziger Jahren hergestellt, handelt es sich dabei um einen biologisch abbaubaren Thermoplast. PHA wird in Fermentation hergestellt, und konnte nie – etwa im Vergleich zu Polypropylen – einen konkurrenzfähigen Preis erreichen. Es wurden daher Wege gesucht, den Kunststoff in transgenen Raps zu synthetisieren und entsprechende Feldversuche durchgeführt. 2001 übernahm das US Unternehmen Metabolix die Produktrechte von Monsanto. Neben den Schwierigkeiten bei der Aufreinigung und Isolierung des Biopolymers sowie der Stabilität des pflanzlichen Metabolismus, ist die Produktion derzeit nicht ökonomisch möglich, d. h. Perspektiven für eine breite kommerzielle Nutzung außerhalb von Nischen sind derzeit nicht gegeben (Mayer 2004b, Vogel & Potthof 2003).

Rekombinante Gelatine (Fibrogen, Medicago, ProdiGene): Der Bedarf wird auf 10.000 t⁹² geschätzt, die dafür benötigte Anbaufläche – bei einer Produktivität von 25 kg/ha – auf 400.000

⁹⁰ Joint Venture zwischen Cargil und Dow.

⁹¹ Heteropolymer aus Hydroxybutyrat(HB) und Hydroxyvaleriat (HV).

⁹² Arcand & Arnison (2004): Die Schätzungen berücksichtigen wahrscheinlich nur den pharmazeutischen Bedarf.

ha. Gelatine wird u. a. als Bestandteil von Arzneimitteln (Kapseln, Tabletten, Stabilisator) verwendet, aber auch in der Nahrungsmittelindustrie. Grund für die Entwicklung ist die latente Kontamination der herkömmlichen Gelatinequelle tierischer Kollagen durch BSE Erreger. Ein großflächiger Anbau wird allerdings nicht vor 2010 erwartet.

Eine baldige kommerzielle Nutzung von aus transgenen Pflanzen hergestellten Biopolymeren ist demnach im Bereich Papierindustrie, Futtermittel und eventuell im Lebensmittelbereich (Verpackung) zu sehen.

Geringe bzw. überhaupt keine Entwicklungen gibt es, was den Einsatz transgener Pflanzen für die Herstellung von Treibstoffen wie Bioalkohol oder Biodiesel betrifft.

Was die Sicherheit möglicher Bioproteine bzw. Biopolymere betrifft, ist diese als höher einzuschätzen, wenn es sich um bereits bekannte Verbindungen handelt. Möglicherweise könnte ein Teil der Produktion (etwa produktionsbedingte Neben- und Abfallprodukte) aus Gründen der Kosteneffizienz als Futter- und Nahrungsmittel eingesetzt werden, womit zusätzliche Regulierungserfordernisse verbunden wären. Die Zeitspanne von der Entwicklung bis zur Markteinführung wird geringer sein als bei den Biopharmazeutika, da die mehrjährigen klinischen Tests wegfallen. Deshalb könnten derartige Produkte bzw. Produktionssysteme noch vor den Biopharmazeutika die Marktreife erreichen.

4.3 Fettsäuren

Die Anwendungsmöglichkeiten für Fettsäuren betreffen etwa den Chemikalien- und Kosmetikbereich. Die Synthese in transgenen Pflanzen für zumindest 7 ökonomisch bedeutende Fettsäuren konnte gezeigt werden, allerdings konnten bisher keine wirtschaftlich befriedigenden Ausbeuten erreicht werden: In den USA wurde ein Laurinsäure synthetisierender Raps entwickelt, bei dem sich aufgrund einer zu geringen Ausbeute von 40% kein kommerzieller Durchbruch abzeichnet (Mayer 2004).

4.4 Chemikalienregelung am Beispiel Enzyme

4.4.1 Bestehende Regelung in der EU⁹³

Das Chemikalienrecht betrifft in der EU alle Bereiche, die nicht explizit von anderen Regelungen abgedeckt werden: So fallen darunter die Anwendungen von Enzymen in Wasch- und Reinigungsmitteln und bei der Papier-, Textil- und Lederherstellung.

⁹³ Dieser Abschnitt basiert teilweise auf Federal Environment Agency/IFZ (2002).

Das bestehende Chemikalienrecht der EU baut auf Mengenschwellen und einer Zweiteilung der Chemikalien in Alt- und Neustoffe auf. Während die Altstoffe, zu denen die weitaus überwiegende Anzahl der Industriechemikalien gehört, keiner Anmeldung bedürfen, ist für die sogenannten neuen Stoffe eine behördliche Anmeldung (Notifizierung) ab einer Verkehrsmenge von 10 kg erforderlich. Für Altstoffe besteht ein gesondertes Verfahren, das eine Informationsübermittlung verfügbarer Firmendaten an das European Chemicals Bureau (ECB) vorsieht. Demnach werden in der EU zumindest neun Enzyme für technische Anwendungen in Mengen über 10 Tonnen pro Jahr produziert.

Altstoffe sind über eine Liste mit über 100.000 Einträgen (EINECS) definiert. Das bedeutet, dass ein Stoff dann nicht angemeldet werden muss, wenn er in dieser Liste aufscheint. In dieser Liste sind auch 368 Einträge von Enzymen enthalten. Technische Enzyme stellen aber hochmolekulare Stoffe mit produktionsstypischen Beimengungen und Verunreinigungen dar: Die Einträge im EINECS beziehen sich auf die katalytischen Aktivität (z. B. Peptidase) in Kombination mit der CAS Nummer und sind aus heutiger Sicht unzureichend.

Da die EINECS Liste für den Status als „Altstoff“ regulatorisch das einzige Kriterium darstellt, bewirkt dies, dass praktisch alle derzeit hergestellten Enzyme unter einem der 368 Einträge subsumiert werden können und keiner Neuanmeldung bedürfen. Tatsächlich wurde bisher auch nur ein Enzym als Neustoff (Laccase) angemeldet. Damit verbunden ist auch die Frage, welche Kriterien für die Feststellung der Identität oder der Vergleichbarkeit (Comparability) von Enzymen heranzuziehen sind. Dies wird etwa dann relevant, wenn unterschiedliche Herstellungsverfahren verwendet werden.

Einige tausend bedeutende Industriechemikalien sind, sofern sie aufgrund ihrer gefährlichen Eigenschaften die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt gefährden können, in Annex I der Stoffrichtlinie 67/548/EWG (EU-Stoffliste) aufgenommen. Darunter befinden sich auch 16 Enzyme. Danach weisen Enzymen ein Potenzial zu Sensibilisierung der Atemwege auf und können die Haut reizen. Alle 16 Enzymeinträge in den Annex I der Richtlinie weisen demnach eine Gefährdungspotenzial nach R42 (Sensibilisierung durch Einatmen möglich), neun Einträge zusätzlich ein solches nach R36/37/38 (reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut) auf.

Nach dem derzeitigen System müssten Enzyme aus GVP nur dann als Neustoffe angemeldet werden, wenn sie nicht bereits durch Einträge im EINECS erfasst sind. Die derzeitigen Regelungen zu Anmeldung von Neustoffen sind nicht für biotechnologisch hergestellte Proteine, sondern eher auf niedermolekulare Chemikalien aus klassischer chemischer Herstellung ausgelegt. Eine derartige Anmeldung würde als Einzelfall behandelt werden müssen, der sich nur auf die Erfahrungswerte mit der bisher einzigen Neustoffanmeldung, der Laccase, beziehen könnte. Allerdings bleibt dies mit hoher Wahrscheinlichkeit hypothetisch, da sich das europäische Chemikalienrecht in einer grundlegenden Umgestaltung befindet und derartige Produkte vermutlich erst unter dem neuen System notifiziert werden.

4.4.2 REACH Vorschlag und künftige Zulassungsregelung

Das neue Verfahren REACH⁹⁴ sieht eine Auflösung der Trennung in Neu- und Altstoffe vor. Ausgehend vom derzeit bestehenden Vorschlag für eine Verordnung (Europäische Kommission 2003) werden alle Stoffe erfasst, die nicht in die Regelungsmaterien *Human- und Tierarzneimittel, Aromastoffe und Zusatzstoffe in Lebensmittel und Tierfutter* fallen. Ab einer Herstellungs- oder Importmenge von einer Tonne hat der Hersteller oder Importeur ein Registrierungs-dossier einzureichen. Das gilt auch für Monomere in Polymeren, sofern deren Anteil im Polymer 2% überschreitet. Für alle in Mengen von 10 Tonnen und mehr pro Jahr hergestellten und importierten Stoffe ist zusätzlich zur Registrierung eine Stoffsicherheitsbeurteilung durchzuführen. Wenn diese zum Schluss kommt, dass es sich um einen Stoff mit gefährlichen Eigenschaften oder um einen PBT oder vPvB Stoff handelt, sind zusätzlich eine Expositionsbeurteilung, eine Risikobeschreibung und Vorschläge für ein Risikomanagement erforderlich (Artikel 13).

Unter der Annahme, dass derzeit mindestens 10 verschiedene Enzyme in Mengen über 10 Tonnen pro Jahr produziert werden (siehe oben) und unter Berücksichtigung des Umstands, dass diese wahrscheinlich weder PBT noch vPvB Eigenschaften, aber sehr wohl gefährliche Eigenschaften im Sinne der Richtlinie 67/548/EWG aufweisen (siehe Hinweis – Annex I der Richtlinie), werden für diese vom Hersteller als auch Importeur eine Expositionsbeurteilung, Risikobeschreibung und Vorschläge für ein Risikomanagement erforderlich werden. Im Zentrum der Betrachtung wird voraussichtlich der Umgang mit den – weitgehend bekannten – sensibilisierenden Eigenschaften sein. Eine Beschreibung des Herstellungsverfahrens ist bereits Gegenstand der Registrierung.

4.4.3 Enzyme aus transgenen Pflanzen aus der Sicht von REACH

In diesem Zusammenhang erhebt sich daher die Frage, ob eine mögliche künftige Herstellung von Enzymen aus transgenen Pflanzen einen zusätzlichen Risikoaspekt beiträgt, der im REACH Verfahren zu berücksichtigen wäre. Wieweit sich daraus tatsächliche Risiken ableiten, lässt sich derzeit nur hypothetisch diskutieren, da es für so hergestellte Enzymen derzeit noch keine Referenzprodukte gibt.

Trotzdem wurde die genannte Frage europäischen StoffrechtsexpertInnen⁹⁵ gestellt und zusätzlich die bisher vorliegenden Dokumente zu REACH auf der Homepage des European Chemical Bureau (ECB) nach bezugnehmenden Hinweisen untersucht.

Einhellig wurde von den kontaktierten ExpertInnen mitgeteilt, dass eine derartige Frage bisher im Rahmen des REACH-Entwurfs nicht thematisiert wurde und dies auch nicht geplant ist.

⁹⁴ REACH: Registration, Evaluation und Authorisation of Chemicals.

⁹⁵ Michael Wittmann (BMLFUW); Jürgen Vogelgesang (DG Environment); Jack de Bruijn (ECB).

Ebenso wird kein Handlungsbedarf für REACH wahrgenommen, sollten Enzyme aus GVP hergestellt werden. Dies wird etwa damit begründet, dass es „keinen Unterschied (macht), wie diese Chemikalien erzeugt werden, ob synthetisch, ob durch Anbau von Naturstoffen oder eben durch Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen“ (Wittmann, persönl. Mitteilung).

Dies schließt nicht aus, dass es dem Hersteller obliegen wird, aus der Beschreibung des Herstellungsverfahrens eine Risikoeinschätzung abzuleiten, und dass die Behörde diese Unterlagen prüfen und bewerten wird. Da bereits bisher technische Enzyme aus gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden, ist aber nicht zu erwarten, dass die künftigen Datenanforderungen an Enzyme aus GVP über die derzeit für eine Neustoffzulassung bestehenden hinausgehen werden. Es wird – wie dies auch bei Enzymen aus Mikroorganismen geschieht – erforderlich sein, dass der Herstellungsprozess eine Beständigkeit aufweist bzw. charakterisiert werden kann, um so das toxikologische Eigenschaftsprofil prognostizierbar zu machen. Dies wird eine entsprechende Beschreibung der Herstellungsbatches erfordern, auf dessen Basis die toxikologischen Daten gewonnen werden.

Einschränkend für obige Überlegungen ist darauf hinzuweisen, dass der derzeitige Verordnungsvorschlag keine Rechtsgültigkeit besitzt und auch keine erläuternden Guidance Documents existieren. Letztere befinden sich in einer Planungsphase.⁹⁶

In einem solchen Dokument wird eine auch für Enzyme wichtige und derzeit noch offene Frage diskutiert werden: die der Identität und Unterscheidbarkeit von Enzymprodukten. Dieses Thema spielte bisher – da die meisten Enzyme als Altstoffe keine Notifizierung benötigten – kaum eine Rolle. Wenn künftig verschiedene Hersteller ähnliche oder gleichartige Enzyme zur Registrierung bringen, wird dieser Frage im Zusammenhang mit den erforderlichen Prüfdaten einige Bedeutung zukommen. Es soll unter REACH für gleichartige Stoffe eine Teilung der Daten erfolgen, um so unnötige Tierversuche zu vermeiden. Dazu ist jedenfalls im Rahmen eines REACH Implementation Projects (RIP) die Ausarbeitung eines Guidance Documents geplant (RIP 3.10); die Arbeiten daran werden 2005 beginnen. Es ist durchaus vorstellbar, dass dabei die Frage der Gleichwertigkeit eines aus unterschiedlichen Herstellungsprozessen stammenden Enzyms⁹⁷ eingehend erörtert werden wird.

4.5 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Betrachtet man Projekte zu bzw. die Entwicklung von Produkten aus GVP, die nicht als Pharmazeutika oder Diagnostika verwendet werden, dann ist eine vergleichsweise geringe Entwicklungsdynamik sowie eine geringere Anzahl von Projekten festzustellen. Die Gründe sind einerseits in den deutlich niedrigeren Gewinnspannen dieser Anwendungen als auch in

⁹⁶ http://ecb.jrc.it/REACH/RIP_PROJECTS/.

⁹⁷ Ein Beispiel wäre eine Laccase aus einer Säugerzellkultur und eine zweite aus GVP.

Instabilitäten der Pflanzenzüchtungen zu sehen, wie sie für eine Optimierung der Produktausbeute durchgeführt werden. Beispielhafte Produktentwicklungen finden sich bei Biopolymeren, etwa die Synthese von Bioplasten aus transgenen Raps oder die Herstellung transgener Kartoffeln mit einem für industrielle Prozesse günstigerem Verhältnis der darin enthaltenen Stärketyphen. Produktkonzepte gibt es darüber hinaus für die Herstellung von Gelatine (Anwendung im medizinischen Bereich) oder von Fettsäuren aus Raps (verändertes Fettsäurenprofil).

Die nicht-pharmazeutische Anwendung von Enzymen ist analog zu den derzeit angebotenen und aus genetisch veränderten Mikroorganismen hergestellten Enzymen zu sehen: Potenziell könnten solche Produkte in Wasch- und Reinigungsmittel, bei der Papier- und Textilherstellung, in Kosmetika oder als Prozesshilfsmittel eingesetzt werden. Lediglich für die Anwendung als Prozesshilfsmittel ist derzeit ein Produkt am Markt: ein von der US Firma ProdiGene aus gv-Mais hergestelltes Trypsin. Andere am Markt befindlichen Enzyme aus transgenen Pflanzen wie Aprotinin, Avidin, Lysozym oder Lactoferrin werden derzeit als Feinchemikalien kommerziell vor allem in Forschungs- und Entwicklungstätigkeiten genutzt und sind eher als eine zusätzliche Vermarktungsschiene neben der pharmazeutischen Anwendung zu sehen. Für diese Anwendung muss kein zeit- und kostenaufwendiges Zulassungsverfahren durchlaufen werden, da im chemisch-technischen Bereich eine einfache Gefahrenkennzeichnung zusammen mit dem Vorliegen eines Sicherheitsdatenblattes genügt.

Sollte es dennoch zu einer Entwicklung von Enzymprodukten aus transgenen Pflanzen für den chemisch-technischen Bereich kommen, werden diese voraussichtlich nicht mehr unter das derzeit bestehende Chemikalienrecht fallen. Dieses befindet sich in einem grundlegenden Umgestaltungsprozess und wird künftig einem Konzept folgen, das als REACH⁹⁸ bezeichnet wird. Für die Gruppe der Enzyme, die mit Ausnahme eines Produkts im bisherigen System als sogenannte Altstoffe weitgehend ohne Prüfdaten und Risikoabschätzung vermarktet werden durften, wird sich künftig zumindest das Erfordernis einer Registrierung ergeben, sofern sie in jährlichen Mengen über einer Tonne hergestellt werden. Es werden in einigen Fällen sicher auch Risikoeinschätzungen der Hersteller eingefordert werden, allerdings in diesem Zusammenhang vermutlich keine, welche die Freisetzung von GVP betreffen. Eher könnten diese mögliche im Produkt verbliebene Bestandteile und Verunreinigungen betreffen. Da bereits bisher technische Enzyme aus genetisch veränderten Mikroorganismen hergestellt wurden, werden sich Enzyme aus pflanzlichen Systemen an den dafür benötigten Datenaufwand bzw. Qualitätsstandards orientieren: Es wird – um etwa das toxikologische Eigenschaftsprofil prognostizierbar zu machen – im Herstellungsprozess eine entsprechende Beständigkeit nachzuweisen und zu beschreiben sein. Es ist aber davon auszugehen, dass diese Datenanforderungen weit unter denen einer pharmazeutischen Zulassung liegen. Umgekehrt wird, sofern es zu Registrierungen von Enzymen kommen wird – gleichgültig ob diese aus pflanzlichen oder mikrobiellen Systemen hergestellt werden – die Frage der Identität und Unterscheidbarkeit eine wichtige Rolle spielen. Dies

⁹⁸ Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals.

deshalb, weil bei einer Identität von Stoffen von verschiedenen Herstellern von der Behörde darauf geachtet wird, dass nicht doppelte Prüfungen im Sinne von Tierversuchen durchgeführt werden. Entsprechende Guidance Documents werden vom European Chemical Bureau ausgearbeitet werden.

Die Frage von Enzymen oder Polymeren aus GVP scheint bisher kein Thema bei den Beratungen zu REACH zu sein und es wird auch kein Handlungsbedarf gesehen. Dies wird damit begründet, dass für die Chemikaliengesetzgebung (Risikobewertung, Einstufung und Kennzeichnung) das Herstellungsverfahren kaum Bedeutung hat, weil neben den inhärenten Stoffeigenschaften lediglich die Ausbreitung und Konzentration im Menschen und der Umwelt nach der Vermarktung⁹⁹ (in Verkehr bringen!) betrachtet wird. Der Herstellungsprozess beeinflusst das Produkt zwar über mögliche Nebenprodukte und Verunreinigungen, dieser Einfluss kann aber wahrscheinlich über Produkttestungen – Produkt zusammen mit der Festlegung der Rahmenbedingungen bei der Herstellung – ausreichend genau beschrieben werden, so dass sich aus der Technologie Molecular Farming zunächst kein Handlungsbedarf für die Chemikaliengesetzgebung ableitet.

⁹⁹ Also nicht in der Freisetzung oder Anbau vor der Vermarktung-

5 Literatur

- AEBC (2004a): Agricultural and Environmental Biotechnology Commission: Biotechnology Commission Non Food Agriculture Workstream Biotechnology and non-food agriculture: The future of farming? AEBC Meeting Paper May 2004.
- AEBC (2004b): Agricultural and Environmental Biotechnology Commission: Non-Food Agriculture (NFA) Background Information Paper on Case Studies and Regulatory Review (Draft). AEBC Meeting Paper 04/16.
- Arcand, F. & Arnison, P.G. (2004): Development of Novel Protein-Production Systems and Economic Opportunities & Regulatory Challenges for Canada. http://www.cmp2005.org/pdf/NPPS_040412.pdf
- Baez, J. (2004): State of Science: Role of Transgenic Technology in the Biosynthesis of BioPharmaceutical and Industrial Proteins. Vortrag im Rahmen des Risk Assessment Symposium of Corn Produced Pharmaceuticals and Industrial Proteins. April 22, 2004. Iowa.
- Ball, L. (2005): The Regulation of Plant made Pharmaceuticals in the EU. Vortrag im Rahmen der Conference on Plant-Made Pharmaceuticals 2005, 30.1.-2.2.2005, Montreal.
- BIO (2005): Biotechnology Industry Organization: Handbook for Understanding and Implementing the Containment Analysis and Critical Control Point Plan for Production for Plant-Made Pharmaceuticals and Plant-Made Industrial Products. BIO: Washington.
- Breckling, B.; Brand, V.; Winter, G.; Fishan, A.; Pagh, P. (2004): Fortschreibung des Konzeptes zur Bewertung von Risiken bei Freisetzungen und dem Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Organismen. Berichte des Umweltbundesamtes, Band 03/04. Berlin: Erich Schmidt.
- Brown, P. (2004): Minister to abolish GM scrutiny body. The Guardian, 29. December 2004. <http://education.guardian.co.uk/higher/sciences/story/0,12243,1380564,00.html>, download am 5.1.2005.
- Büchner, G. (2005): Verbindliche Normen für den Gempflanzenbau. EU-Kommissarin Fischer Boel will die Koexistenz von Agrarmethoden auf europäischer Ebene regeln. Interview mit Mariann Fischer Boel. Berliner Zeitung, 20. Januar 2005: <http://www.berlinonline.de/berliner-zeitung/politik/414070.html> download am 17.02.2005.
- Cartagena-Protokoll: Secretariat of the Convention on Biological Diversity (2000): Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity. Text and Annexes. Montreal.
- CBG (2000): Commission du Génie Biomoléculaire. Avis. B/FR/00.02.07.
- CFIA (2003): Canadian Food Inspection Agency: Interim Amendment to Dir2000-07 for Confined Research Field Trials of PNTs for Plant Molecular Farming. <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/dir/dir0007ie.shtml>, download 15.12.03.
- CFIA (2004a): Canadian Food Inspection Agency: Addendum to Discussion Document: Disposal of Plant Molecular Farming By-Products. <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/mf/worate/additie.shtml>, download am 27.1.2005.
- CFIA (2004b): Technical Workshop on the Segregation and Handling of Potential Commercial Plant Molecular Farming Products and By-Products. Ottawa, March 2-4, 2004; last updated 31 October 2004.
- Chirino, A.J. & Mire-Sluis, A. 2004: Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. Nature Biotechnology 22 (11), 1391–1383.
- Codex Alimentarius Commission (2000): Codex Ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology. First Session. Consideration of the Elaboration of Standards, Guidelines or other Principles for Foods Derived from Biotechnology. Document CX/FBT 00/4 Part I, February 2000.

- Codex Alimentarius Commission (2004a): Codex Alimentarius Commission. Report of the Fifty-Fourth Session of the Executive Committee of the Codex Alimentarius Commission, WHO, Geneva, 24-26 June 2004. ALINORM 04/27/4.
- Codex Alimentarius Commission (2004b): Codex Alimentarius Commission. Twenty-seventh Session. List of Proposals for the Elaboration of New Standards and Related Texts and for the Discontinuation of Work. ALINORM 04/27/09.
- COGEM (2004a): Commissie Genetisch Modificatie: Farmaceutische gewassen. Signalering en Advies. CGM/041214-01/02.
- COGEM (2004b): Netherlands Commission on Genetic Modification: Pharmaceutical crops. Monitoring and Advisory report. CGM/041214-01/02. Summary.
- Cystic Fibrosis Foundation (2003): Comments re: FDA/USDA Guidance for Industry. Letter to the FDA. 10 January 2003.
- De Kathen, A. & Pickardt, T. (2005): Pharming in gentechnisch veränderten Pflanzen. Prozesstechnische und produktbezogene Vor- und Nachteile von Plant made Pharmaceuticals und edible Vaccines. Gutachten im Auftrag des Deutschen Bundestags.
- DEFRA & DTI (2002): Department for Environment, Food and Rural Affairs & Department of Trade and Industry: Annual report of the Government-Industry Forum on Non-Food Uses of Crops. London: DEFRA.
- DEFRA & DTI (2003): Department for Environment, Food and Rural Affairs & Department of Trade and Industry: Annual report of the Government-Industry Forum on Non-Food Uses of Crops. London: DEFRA.
- DEFRA & DTI (2004): A strategy for non-food crops and uses – creating value from renewable materials. London: DEFRA.
- Directive 94-08: Canadian Food Inspection Agency: Assessment Criteria for Determining Environmental Safety of Plants With Novel Traits. October 2004.
- EC (2004): European Community comments on Codex Circular Letter CL 2004/7-FBT: Request for comments on the Draft Terms of Reference and Project Proposal for the New Ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology. 8 June 2004. http://europa.eu.int/comm/food/fs/ifsi/eupositions/tfibt/tfibt_ec-comments_cl2004-7_en.pdf, download am 13.02.2005.
- EC (2004): Fragen und Antworten zu den GVO-Vorschriften in der Europäischen Union. Aktualisiert am 8/11/2004. http://europa.eu.int/comm/food/food/biotechnology/gmfood/qanda_de.pdf download am 13.02.2005.
- EFSA (2004): European Food Safety Authority: Guidance Document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the Risk Assessment of Genetically Modified Plants and Derived Food and Feed. 8 November 2004. The EFSA Journal 99, 1–94.
- EMA (2000): Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Guideline on Comparability of Medicinal Products containing biotechnology-derived Proteins as active substances: Quality Issues (EMA/CPMP/BWP/3207/00/Rev1)
- EMA (2002a): Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Points to consider on quality aspects of medicinal products containing active substances produced by stable transgene expression in higher plants (EMA/CPMP/BWP/764/02) 12 March 2002. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/076402en.pdf>.
- EMA (2002b): Committee for Proprietary Medicinal products (CPMP): Guideline on Comparability of Medicinal Products containing biotechnology-derived Proteins as active substances: Non-Clinical and Clinical Issues (EMA/CPMP/BWP/3097/02/Final).
- EMA (2002c): Notice for Applicants – Procedures for Marketing Authorisation. Centralised Procedure Volume 2A.

- EMA (2003b): Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Summary of Opinion for OMNITROP (CPMP/3184/03).
- EMA (2003c): Committee for Orphan Medicinal Products (COMP): Public Summary of positive Opinion for Orphan Drug Designation of recombinant dog gastric lipase for the treatment of cystic fibrosis (EMA/COMP/1464/03).
- EMA (2004): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on Similar Biological Medicinal Products (CHMP/437/04).
- Empfehlung 2003/556/EG: Empfehlung der Kommission vom 23. Juli 2003 mit Leitlinien für die Erarbeitung einzelstaatlicher Strategien und geeigneter Verfahren für die Koexistenz gentechnisch veränderter, konventioneller und ökologischer Kulturen. Amtsblatt Nr. L 189 vom 29/07/2003 S. 0036–0047.
- Entscheidung 2000/608/EG: Entscheidung der Kommission vom 27. September 2000 über Leitlinien für die Risikobewertung gemäß Anhang III der Richtlinie 90/219/EWG des Rates über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen (Bekannt gegeben unter Aktenzeichen K(2000) 2736) (Text von Bedeutung für den EWR). Amtsblatt Nr. L 258 vom 12/10/2000 S. 0043–0048.
- Entscheidung 2001/204/EG: Entscheidung des Rates vom 8. März 2001 zur Ergänzung der Richtlinie 90/219/EWG hinsichtlich der Kriterien für die Feststellung, ob Typen genetisch veränderter Mikroorganismen sicher für die menschliche Gesundheit und die Umwelt sind (Text von Bedeutung für den EWR). Amtsblatt Nr. L 073 vom 15/03/2001 S. 0032–0034.
- Entscheidung 2002/623/EG: Entscheidung der Kommission vom 24. Juli 2002 über Leitlinien zur Ergänzung des Anhangs II der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates (Text von Bedeutung für den EWR) (Bekannt gegeben unter Aktenzeichen K(2002) 2715). Amtsblatt Nr. L 200 vom 30/07/2002 S. 0022–0033.
- Entscheidung 2002/811/EG: Entscheidung des Rates vom 3. Oktober 2002 über Leitlinien zur Ergänzung des Anhangs VII der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates. Amtsblatt Nr. L 280 vom 18/10/2002 S. 0027–0036.
- Entscheidung 2002/812/EG: Entscheidung des Rates vom 3. Oktober 2002 zur Festlegung – gemäß Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates – des Schemas für die Zusammenfassung der Anmeldeinformationen zum Inverkehrbringen genetisch veränderter Organismen als Produkte oder in Produkten.
- Entscheidung 2002/813/EG: Entscheidung des Rates vom 3. Oktober 2002 zur Festlegung – gemäß Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates – des Schemas für die Zusammenfassung der Informationen zur Anmeldung einer absichtlichen Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt zu einem anderen Zweck als zum Inverkehrbringen.
- Entscheidung 2003/701/EG: Entscheidung der Kommission vom 29. September 2003 zur Festlegung gemäß Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates des Formulars für die Darstellung der Ergebnisse der absichtlichen Freisetzung genetisch veränderter höherer Pflanzen in die Umwelt zu anderen Zwecken als dem Inverkehrbringen.
- European Commission (2004): Plants for the Future. A European vision for plant genomics and biotechnology. http://europa.eu.int/comm/research/biosociety/pdf/plant_genomics.pdf (download am 12.3.2004).
- European Commission (2002): Notice for Applicants. Volume 2A Procedures for marketing authorisation. Chapter 4. Centralised Procedure. ENTR/F2/BL
- Europäische Kommission (2003): Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlamentes und des Rates zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen Agentur für chemische Stoffe sowie zur Änderung der Richtlinie

- 1999/45/EG und der Verordnung (EG) über persistente organische Schadstoffe KOM(2003)644 endgültig. http://europa.eu.int/eur-lex/de/com/pdf/2003/com2003_0644de.html.
- FDA (2002): Draft Guidance. Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered plants for Use in Humans and Animals. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/bioplant.pdf>.
- FDA (2003): US Food and Drug Administration: ICH Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process. <http://www.fda.gov/cder/guidance/6003dft.pdf>.
- FDA (2004): US Food and Drug Administration: Drug Review and Related Activities in the United States <http://www.fda.gov/cder/learn/CDERLearn/default.htm>.
- Federal Environmental Agency/IFZ (2002): Final Report „Collection of Information on Enzymes“ <http://europa.eu.int/comm/environment/dansub/enzymerepcomplete.pdf>.
- FR (2002): Federal Register: Draft „Guidance for Industry – Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals“. Federal Register 67 (177), September 12, 2002.
- GeneWatch (2003): Non-Food GM Crops: New Dawn or False Hope? Part 1: Drug Production (December 2003) http://www.genewatch.org/CropsAndFood/Reports/Producing_Drugs_in_GM_Crops.pdf.
- GeneWatch (2004): Non-Food GM Crops: New Dawn or False Hope? Part 2: Grasses, Flowers, Trees, Fibre Crops and Industrial Uses. March 2004. http://www.genewatch.org/CropsAndFood/Reports/non-food_crops_part2.pdf.
- GIFNFC (2004): Government Industry Forum on Non Food Uses of Crops: Prospecting Bioscience for the Future of Non-Food Uses of Crops. Final Report January 2004.
- Gleba, Y.; Marillonnet, S.; Klimyuk, V. (2004): Engineering viral expression vectors for plants: the ‚full virus‘ and the ‚deconstructed virus‘ strategies. *Current Opinion in Plant Biotechnology* 7, 182–188.
- Griffiths E. (2005): WHO Consultation on Plant Derived Vaccines: Jan 2005. Regulatory Considerations. Vortrag im Rahmen der Conference on Plant-Made Pharmaceuticals 2005, 30.1.-2.2.2005, Montreal.
- Hao, S. (2004): USDA told to disclose 'biopharm' locations. Honolulu Advertiser August 5, 2004, <http://the.honoluluadvertiser.com/article/2004/Aug/05/ln/ln07a.html> (download am 12.3.2005).
- Hill, R. & Sendashonga C. (2005): Plant-Made-Pharmaceuticals and the Biosafety Protocol. Vortrag im Rahmen der Conference on Plant-Made Pharmaceuticals 2005, 30.1.-2.2.2005, Montreal.
- Horn, M.E.; Woodard, S.L.; Howard, J.A. (2004): Plant molecular farming: systems and products. *Plant Cell Rep* 22, 711-720.
- Hüsing, B (2004): Gentechnisch veränderte Pflanzen als Produktionssysteme für pharmazeutische Pflanzen. Bericht an den Deutschen Bundestag – vorgelegt dem Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB).
- IAPO (2005): International Alliance of Patients' Organizations: Briefing Paper on Plant-Made Pharmaceuticals. The use of genetically modified plants to produce human therapeutic proteins: A summary of existing and potential benefits and risks. IAPO.
- Kärenlampi, S. (2004): Scope and legal background. Vortrag im Rahmen der „EFSA Stakeholder Consultation“ zum „Draft guidance document for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed“, 25 May 2004, Brussels. http://www.efsa.eu.int/stakeholders/gm_consultation/483/presentation_gmo_04_scope_back_may20_41.pdf, download am 13.12.2004.
- Leu Investment Research (2001): Sektorstudie Pharma Europa – Biotechnologie als Hoffnungsträger. http://www.leu.com/pdf/pharma_de.pdf.
- Ma, J. K.-C.; Drake, P.M.W; Christou, P. (2003): The Production of Recombinant Pharmaceutical Proteins in Plants. *Nature Reviews Genetics* 4, 794-805.

- Marillonnet, S.; Giritich, A.; Gils, M.; Kandzia, R.; Klimyuk, V.; Gleba, Y. (2004): In planta engineering of viral RNA replicons: Efficient assembly by recombination of DNA modules delivered by Agrobacterium. PNAS 101, 6852–6857
- Mayer, S. (2004a): Non-Food GM Crops: New Dawn or False Hope. Part1: Drug Production. A GeneWatch UK Report. http://www.genewatch.org/CropsAndFood/Reports/Producing_Drugs_in_GM_Crops.pdf.
- Mayer, S. (2004b): Non-Food GM Crops: New Dawn or False Hope. Part 2: Grasses, Flowers, Trees, Fibre Crops and Industrial Uses. A GeneWatch UK Report http://www.genewatch.org/CropsAndFood/Reports/non-food_crops_part2.pdf.
- Neubauer, K. (2004): Die neuen Kennzeichnungsregeln in der EU. Vortrag im Rahmen des Stakeholder-Workshops „Gentechnik gehört auf's Etikett!“, 25.11.2004, Wien.
- Peterson, K.D. & Arntzen, C.J. (2004): On risk and plant-based biopharmaceuticals. Trends in Biotechnology 22 (2), 64–66.
- Pew (2002): Pew Initiative on Food and Biotechnology: Pharming the field. A look at the benefits and risks of bioengineering plants to produce pharmaceutical. Workshop Proceedings.
- Richtlinie 2000/54/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. September 2000 über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit (Siebte Einzelrichtlinie im Sinne von Artikel 16 Absatz 1 der Richtlinie 89/391/EWG). Amtsblatt Nr. L 262 vom 17/10/2000 S. 0021–0045.
- Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates - Erklärung der Kommission. Amtsblatt Nr. L 106 vom 17/04/2001 S. 0001 – 0039.
- Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Amtsblatt Nr. L 311 vom 28/11/2001 S. 0067–0128.
- Richtlinie 2004/27/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Amtsblatt Nr. L 136 vom 30/04/2004 S. 0034–0057.
- Richtlinie 90/219/EWG des Rates vom 23. April 1990 über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen. Amtsblatt Nr. L 117 vom 08/05/1990 S. 0001–0014.
- Richtlinie 90/220/EWG des Rates vom 23. April 1990 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt. Amtsblatt Nr. L 117 vom 08/05/1990 S. 0015 - 0027
- Richtlinie 98/81/EG des Rates vom 26. Oktober 1998 zur Änderung der Richtlinie 90/219/EWG über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen. Amtsblatt Nr. L 330 vom 05/12/1998 S. 0013–0031.
- Richtlinie 67/548/EWG des Rates vom 27. Juni 1967 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe. Amtsblatt Nr. P 196 vom 16/08/1967 S. 0001 – 0098.
- Schwanig, M. (2002): Die Zulassung von Impfstoffen – Regelungen und Prozesse auf europäischer Ebene. Bundesgesundheitsbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz 45, 338–343.
- Spök, A.; Karner, S.; Hall, M. (2003), Next GENERation of Risks? Stand der internationalen Diskussion zu Konzepten der Sicherheitsprüfung und -bewertung bei gentechnisch veränderten Pflanzen der zweiten und dritten Generation. Gutachten im Auftrag des Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag.
- Steiner, U. (2005): State of the Biologics Market. Vortrag im Rahmen der Conference on Plant-Made Pharmaceuticals 2005, Montreal, 30 January to 2 February 2005.

- Steiner, U.P. (2001): The Business Case for Plant Factories, Vortrag im Rahmen der Conference on Plant-Made Pharmaceuticals 2005, 30.1.-2.2.2005, Montreal.
- Strategy Unit, Cabinet Office (2003b): Field Work: weighing up the costs and benefits of GM crops. Analysis Papers. July 2003. <http://www.strategy.gov.uk/output/Page3673.asp>, download am 5.1.2005.
- Technology Platform „Plants for the Future“ (2004): Input to the European Commission online consultation to FP7 by the Technology Platform „Plants for the Future“. 14 October 2004; http://www.epsoweb.org/Catalog/TP/TP_FP7_1.PDF download am 12.02.2005.
- Traynor, PL; Adair, D.; Irwin, R. (2001): A practical guide to containment. Greenhouse Research with Transgenic Plants and Microbes. ISB: Blacksburg.
- USDA (2003): Highlight Factsheet FR 1137: <http://www.usda.gov/news/releases/2003/03/aphisfactsheet030603.pdf>.
- USDA (2004): Updated guidance on bioengineered plants for producing pharmaceuticals or industrial products for applicants developing these plants for release. 14 January 2004. <http://www.aphis.usda.gov/brs/pdf/011404.pdf>, download am 12.1.2005.
- US-EC Task Force on Biotechnology Research (2004): Applications of Molecular Biology for the Production of Plants for Biobased Products and Bioenergy. Proceedings of the US-EC Workshop, Albany, USA, April 28-30, 2004.
- Vaincre la Mucoviscidose (2003): Rapport annuel 2003 : [http://www.vaincrelamuco.org/publications/rapport annuel 2003.pdf](http://www.vaincrelamuco.org/publications/rapport%20annuel%202003.pdf).
- Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischer Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln. Amtsblatt Nr. L 214 vom 24/08/1993 S. 0001 – 0021.
- Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit. Amtsblatt Nr. L 031 vom 01/02/2002 S. 0001–0024.
- Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2003 über genetisch veränderte Lebensmittel und Futtermittel (Text von Bedeutung für den EWR). Amtsblatt Nr. L 268 vom 18/10/2003 S. 0001 – 0023.
- Verordnung (EG) Nr. 396/2005 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. Februar 2005 über Höchstgehalte an Pestizidrückständen in oder auf Lebens- und Futtermitteln pflanzlichen und tierischen Ursprungs und zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates. Amtsblatt. Nr. L 70 vom 16/3/2005 S. 1.
- Verordnung (EG) Nr. 1946/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Juli 2003 über grenzüberschreitende Verbringungen genetisch veränderter Organismen. Amtsblatt Nr. L 287 vom 05/11/2003 S. 0001–0010.
- Vogel, B. & Potthof, Ch. (2003): Vershobene Marktreife. Materialien zur zweiten und dritten Generation transgener Pflanzen. Gen-ethisches Netzwerk. Dezember 2003. http://www.gen-ethisches-netzwerk.de/gen/html/aktuell/dokus/Vershobene_Marktreife.pdf.

Anhänge

Tabellen und Abbildungen

Tabelle 7: Freisetzungen zur Proteinproduktion nach Teil B der Richtlinie 90/220/EWG bzw. Richtlinie 2001/18/EG

	GVP	Objective	Company	Notification No.
	Maize	synthesis of dog gastric lipase	Biocem SA - Limagrain Group	B/FR/97/11/02
	Maize	synthesis of dog gastric lipase	Meristem Therapeutics	B/FR/99/02/14
	Maize	synthesis of dog gastric lipase tolerance to glufosinate	Biocem SA - Limagrain Group	B/FR/97/05/13
	Maize	synthesis of dog gastric lipase tolerance to glufosinate	Meristem Therapeutics	B/FR/00/02/07
	Maize	pluriannuals field experimentations of genetically modified corn expressing a gastric lipase for medical uses.	Meristem Therapeutics	B/FR/05/02/01
	Maize	synthesis of human albumin tolerance to glufosinate	Meristem Therapeutics	B/FR/99/04/04
	Maize	synthesis of human collagen tolerance to glufosinate	Meristem Therapeutics	B/FR/99/04/02
	Maize	synthesis of human lactoferrin	Biocem SA - Limagrain Group	B/FR/97/11/06
	Maize	synthesis of human lactoferrin tolerance to glufosinate	Meristem Therapeutics	B/FR/99/04/03
	Maize	synthesis of human lactoferrin tolerance to herbicide (not specified)	Meristem Therapeutics	B/FR/01/05/04
	Maize	synthesis of rabies virus G glycoprotein tolerance to glufosinate	Biocem SA - Limagrain Group	B/FR/97/05/12
	Tobacco	synthesis of antibodies	Seita - Institut du Tabac	B/FR/98/05/07
	Tobacco	synthesis of collagen	Biocem SA - Limagrain Group	B/FR/97/05/17
	Tobacco	synthesis of collagen	Meristem Therapeutics	B/FR/99/02/13
	Tobacco	synthesis of dog gastric lipase	Biocem SA - Limagrain Group	B/FR/95/02/18-CON
	Tobacco	synthesis of dog gastric lipase	Biocem SA - Limagrain Group	B/FR/96/01/10-CON
	Tobacco	synthesis of dog gastric lipase	Biocem SA - Limagrain Group	B/FR/96/01/11-CON
	Tobacco	synthesis of dog gastric lipase	Biocem SA - Limagrain Group	B/FR/97/05/15
	Tobacco	synthesis of dog gastric lipase	Biocem SA - Limagrain Group	B/FR/97/05/16
	Tobacco	synthesis of human alpha-1 antitrypsin	Biocem SA - Limagrain Group	B/FR/95/02/17-CON
	Tobacco	synthesis of rabies virus G glycoprotein	Biocem SA - Limagrain Group	B/FR/96/01/12-CON
	Tobacco	synthesis of yeast lipase gene	R.A.G.T. Rustica Prograin Génétique	B/FR/99/05/04
	Potato	synthesis of a spider silk-elastin fusion protein	Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research	B/DE/02/146
	Potato	synthesis of non-plant carbohydrates synthesis of sucrose-isomerase	Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research	B/DE/02/138
	Potato	evaluation of transgenic potato as bioreactor for production of recombinant spider silk under field conditions	Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research	B/DE/04/160
	Tobacco	synthesis of human glucocerebrosidase protein synthesis of pharmaceutical compounds	PLANTECHNO S.r.l. Università Cattolica S. Cuore, Facoltà di Agraria, Istituto di Botanica e Genetica Vegetale	B/IT/01/02

	GVP	Objective	Company	Notification No.
	Tobacco	synthesis of collagen	Biocem SA, Clause Iberica	B/ES/97/32
	Tobacco	synthesis of dog gastric lipase	Biocem, Clause Iberica	B/ES/97/33
	Tobacco	synthesis of dog gastric lipase	Tézier Ibérica sl - Limagrain Group	B/ES/97/24

SNIFs gemäß Artikel 9, der Richtlinie 90/220/EWG zwischen 21. Oktober 1991 und 8. März 2004 bzw. zwischen 17. Oktober 2002 und 8. März 2004 gemäß Richtlinie 2001/18/EG. Grau hinterlegte Freisetzungen beziehen sich auf die Firma Meristem Therapeutics bzw. die Firmengruppe Limagrain.

Quelle: <http://biotech.jrc.it/deliberate/doc/snifs.doc>; http://gmoinfo.jrc.it/gmp_browse_geninf.asp. BE...Belgien, FR...Frankreich, ES...Spanien, IT...Italien, DE...Deutschland.

Tabelle 8: APHIS-Vorschlag zu Freisetzung von Pharmapflanzen (Quelle: USDA 2003)

Changes in the Permit Conditions for 2003	
1. Current:	FR Notice:
A fallow zone around test sites had been set in 2002 at 25 feet to avoid the potential mixing of plant materials caused by equipment activities surrounding the test site.	APHIS now requires that 50 feet be the minimum separation distance from any other crop.
2. Current:	FR Notice:
Previous APHIS restrictions required that the same crop, if non transgenic, not be grown on the site of production of the regulated crop because of the difficulty of detecting volunteer plants from the previous season.	In 2003, production of food or feed crops on the test site or in the fallow zone surrounding the pharm crop in the subsequent year will be restricted, especially when a concern exists about the ability to identify and remove volunteer plants in the subsequent crop.
3. Current:	FR Notice:
APHIS formerly required that adequate cleaning of all farm equipment be accomplished at the test site.	Under the new permit conditions, farm equipment such as harvesters and planters will need to be dedicated to pharmaceutical production only. Non dedicated mechanical farm equipment such as tractors and tillage equipment will continue to need special cleaning after use at permit sites and these procedures must be approved by APHIS.
4. Current:	FR Notice:
Previous rules specified that regulated articles, if stored, must be maintained in a destination facility so that the regulated articles could not be disseminated.	APHIS now requires dedicated facilities for storage of both the regulated article and farm equipment used at the field test site.
5. Current:	FR Notice:
APHIS has required protocols from each company detailing how the regulated crop will be produced.	APHIS now requires protocols that producers must specify procedures for seed cleaning and drying and both sets of procedures must be submitted to APHIS for approval.
6. Current:	FR Notice:
Previously, each company provided the requisite level of instructions for its staff and cooperators that it deemed adequate to perform the production tasks that were needed.	An approved training program is now required by APHIS so that personnel are prepared to implement and comply with the permit conditions assigned by APHIS.
Strengthening Field Test Conditions for Pharmaceutical Corn	
1. Current:	FR Notice:
The confinement strategies for transgenic corn produced under permit include conditions that confine corn pollen so that it may not pollinate surrounding corn. APHIS rules in 2002 prevented growing any open-pollinated corn within a radius of one half mile of the field test and all corn from one half mile to one mile must be planted no less than 21 days before or after the pharmaceutical corn.	APHIS will now require isolation by one mile (5280 feet), which is eight times greater than the distance required for production of foundation corn seed.
2. Current:	FR Notice:
APHIS rules in 2002 for corn produced under controlled pollination (using detasseling or bagging procedures) required that all corn within one quarter mile be isolated temporally from the regulated corn by 21 days and that such corn also be bagged or detasseled. Corn grown between one quarter and four-tenths miles needed to be only temporally isolated from the field test.	In the new policies stated in the FR notice, corn may be grown within one half mile (2640 feet) of the test site if the test site corn is controlled pollinated. Surrounding corn must be temporally isolated by planting it no less than 28 days before or after the regulated corn being field tested; these conditions apply to corn grown between one half and one mile of the regulated line.
3. Current:	FR Notice:
Previously, border rows of non transgenic corn could be used to reduce isolation distance requirements.	Border rows will no longer be used as a condition for reducing isolation distances.

Developments in Compliance	
1. Current:	FR Notice:
APHIS has made a goal of inspecting all field test sites for pharmaceutical plants at least once during the growing season.	The new FR notice announces an increase in the number of field site inspections to assure compliance with regulations and the assigned permit conditions. Every test site would be inspected more than once and inspections would correspond to critical times in the production. A sample inspection plan might be five site visits made during the growing season, and another two for assessing volunteers of the regulated line in the year subsequent to the field test.
2. Current:	FR Notice:
APHIS requires field data reports for all field tests. APHIS regulations required that these reports document any deleterious effects of regulated plants during field testing such as unusual events, impacts on other plants, on nontarget organisms, or on the environment. These reports are submitted to APHIS.	APHIS now requires that record keeping should document all those activities specified by the permit conditions, including planting dates of regulated and adjacent crops if applicable, dates of bagging and assessment of detasseling operations and so forth. Using these records, APHIS will be capable of more effectively overseeing and auditing the field tests and identifying any problems before mitigation is needed.
Enhancing Transparency of APHIS	
1. Current:	FR Notice:
APHIS has in the past provided information to the public about field tests conducted under notifications and permits. Recently, the field test conditions required for permits for the testing of various crops were published on the APHIS website.	As reported in the FR notice, APHIS recognizes the need to provide additional information about field testing and is considering how to make information about specific permits and necessary confinement standards available for each field test under permit. The FR Notice provides permit condition changes in a more formal way to the public and allows the public to provide comments on the regulatory process.
2. Current:	FR Notice:
APHIS recognizes that a public dialogue is necessary for refining the regulatory system and has sought out seminars and workshops at which to present policy issues and agency decisions. APHIS is seeking new opportunities for pursuing that dialogue, and has already begun discussions with consumer and environmental groups as well as other stakeholders.	<p>APHIS is looking for additional venues to hear and exchange views with the public and various organizations about the future regulation of biotechnology. The FR Notice asks specific questions on:</p> <ul style="list-style-type: none"> Releasing information about the genes being field tested, and other steps that might be taken to increase agency transparency; Additional methods or procedures that might further improve confinement; Additional methods that could be used for monitoring and promoting compliance, such as changing training procedures, engaging either auditors or standard setting organizations in the role of assessing the confinement protocols and their execution by the permit holder; and Any other suggestions for APHIS to improve its oversight of field testing of engineered crops.
Requests for comment	
1. Current:	FR Notice:
APHIS has provided information about some of the pharmaceutical crops being produced using the Informational Systems for Biotechnology Website, and the information made available is consistent with the limits of confidential business information claimed by many permit holders. APHIS has also provided descriptions of the permit process, and details of current confinement efforts.	APHIS, however, has further proposed to release information about the genes being field tested and now solicits other steps that might be taken to increase agency transparency.
2. Current:	FR Notice:
APHIS has continued to improve and strengthen conditions required for growing crops under permit as new information becomes available.	APHIS is now requesting that submitted comments include proposals regarding additional methods or procedures that might further improve field test confinement.

3. Current:	FR Notice:
APHIS compliance has been maintained by site visits of inspectors, and assessment by APHIS staff scientists of protocols used at the test sites. Fines have been assessed for negligence and consistent noncompliance with APHIS conditions.	The new Federal Register notice seeks comment for additional methods that could be used for monitoring and promoting compliance, such as by changes in training procedures, engaging either auditors or standard-setting organizations in the role of assessing the confinement protocols, and execution of confinement protocols by the permit holder.
4. Current:	FR Notice:
As the previous rules that have been promulgated were subjected to public comment, APHIS would like to receive further comments on the approach and scope of the actions that are proposed in this FR document.	Any other pertinent suggestions for guidance of APHIS and its oversight of field testing of engineered crops are also sought.
Planned Next Steps	
<p>1. As always, APHIS will continue to review its regulatory system to ensure safety. APHIS will continue to build enhancements and redundancies into the system to ensure that it is keeping pace with technology.</p> <p>2. Because plants engineered to produce industrials and pharmaceuticals are never meant to enter the food supply, APHIS believes a very stringent system is called for. APHIS will lead a public dialogue on this issue, as well as issuing new regulations, in the coming months.</p> <p>3. It is the intention of APHIS to publish an interim final rule which will require a permit for the field testing of industrials for the 2003 growing season. Until such time as this rule can be established, APHIS will be strongly encouraging applicants to request a permit for field testing of industrials.</p>	

Source: USDA 2003: Highlight Factsheet FR 1137: <http://www.usda.gov/news/releases/2003/03/aphisfactsheet030603.pdf>.

Tabelle 9: Vorgaben und Empfehlungen der CFIA

<p>Crop Choice (CFIA 2003, Section 1.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Use of major food or feed crop species for plant molecular farming is not recommended. - Use of crop species that are pollinated by bees that contribute to commercial honey production is also not recommended for plant molecular farming. - Developers are encouraged to consider fibre crops, crops with only minor food or feed use, small-acreage specialty food or feed crops, or new crops as production platforms. - The host species should also be as amenable to confinement as possible, i.e. developers should consider level of outcrossing, mode of pollination, weediness, seed dormancy, seed dispersal, harvest efficiency, tendency to volunteer, and available reproductive control mechanisms in choosing a host plant species. - Genetic mechanisms such as tissue-specific or post-harvest inducible expression of the compound may be useful in mitigating environmental exposures:
<p>Identity preservation system</p> <p>Mandatory in Directive 94-08.</p>
<p>Isolation distances (CFIA 2003, Appendix 4, Section 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> - For traditional food or feed crop species the minimum isolation distances are two times that prescribed for the species as listed in Section 2 of this appendix. These distances may be reduced if alternative methods of reproductive isolation are used: - For any species, the trial must be isolated from any seed production field of the same or related species by a distance of four times the isolation distance listed for the species in Section 2 of this appendix. (- Land within 50m of the trial perimeters may not be used for food or feed production, including grazing of livestock. It is not necessary that this 50m be left black. For example, ornamental species, or any other plant that will not be grazed or harvested for food or feed, may be cultivated in this area. Research trials of material that will not enter the food or feed chain will also be permitted within the 50m area. - Restrictions on cultivation of crops for food or feed use or on grazing of livestock during post-harvest years of sites of trials of PNTs intended for plant molecular farming.
<p>Disposal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disposal and destruction of all residual plant materials must be witnessed by a CFIA inspector (CFIA 2003, Section 3.6) - „Accidental entry of by-products of PMF into food or feed chain should be addressed within the IP system“ (CFIA 2004) - „[...] if a developer was considering feed or food use of the PMF by-product, a novel food/novel feed application for authorization for release under the Novel Food/Novel Feed Regulation would be triggered. IP systems again should address segregation of those products approved/not approved for feed and food use.“(CFIA 2004)
<p>POST-HARVEST LAND USE (CFIA 2003, section 3.7)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avoid cultivation of crops for food or feed use in post-harvest years following trials of PNTs intended for plant molecular farming. - If the PNT is a modification of a food or feed crop species and intended for plant molecular farming rather than for food or feed, the developer must submit exposure and hazard data for human and livestock health effects assessments (CFIA 2003, Section 3.10.6) - Food and feed crops additionally assessed by Health Canada (if a food crop species is used), and/or the Feed Section, CFIA (if a feed crop species is used) (CFIA 2003, Section 2.4).

Quellen::

CFIA 2003: Canadian Food Inspection Agency: Interim Amendment to Dir2000-07 for Confined Research Field Trials of PNTs for Plant Molecular Farming. <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/dir/dir0007ie.shtml> (download 15.12.03).

CFIA 2004: Canadian Food Inspection Agency: Addendum to Discussion Document: Disposal of Plant Molecular Farming By-Products. <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/mf/worate/additie.shtml>. Download am 27.1.2005.

Directive 94-08: Canadian Food Inspection Agency: Assessment Criteria for Determining Environmental Safety of Plants With Novel Traits. October 2004.

Koivisto, G. (2004): CFIA's regulatory perspective – challenges and opportunities to ensure science-based politics. Vortrag im Rahmen des Workshops „Biobased Molecular Production Systems“. Ottawa, 26-27 April.

Macdonald, P. (2004): Developing a Regulatory Framework for Novel Plant Based Molecular Farming. Vortrag im Rahmen des „Technical Workshop on the Segregation and Handling of Potential Commercial Plant Molecular Farming Products and By-Products“. Ottawa, 3 March 2004.

PNT... Plant with Novel Traits

Tabelle 10: Gegenüberstellung von beispielhaften Risikomanagementmaßnahmen für Freisetzen

Meristem Therapeutics Notification	USDA/CFIA
<p>„For biomass production (transgenic plants are male sterile or detasseled), a 200 meters isolation distance will be maintained to any other commercial corn crop. For seeds production, a 400 meters isolation distance will be maintained to any other commercial corn crop.“</p>	<p>USA: „APHIS now requires that 50 feet be the minimum separation distance from any other crop.“ (USDA 2003)</p> <p>„corn may be grown within one half mile“ [...entspricht ca. 800 m] „of the test site if the test site corn is controlled pollinated. Surrounding corn must be temporally isolated by planting it no less than 28 days before or after the regulated corn being field tested; these conditions apply to corn grown between one half and one mile of the regulated line“ (USDA 2003)</p> <p>Canada: „Land within 50m of the trial perimeters may not be used for food or feed production, including grazing of livestock. It is not necessary that this 50m be left black. For example, ornamental species, or any other plant that will not be grazed or harvested for food or feed, may be cultivated in this area. Research trials of material that will not enter the food or feed chain will also be permitted within the 50m area.“</p> <p>„For traditional food or feed crop species the minimum isolation distances are two times that prescribed for the species as listed in Section 2 of this appendix. These distances may be reduced if alternative methods of reproductive isolation are used, restrictions on cultivation of crops for food or feed use or on grazing of livestock during post-harvest years of sites of trials of PNTs intended for plant molecular farming. (Appendix 4, Section 1)</p>
<p>„At least 4 border rows of non transgenic maize will be sown all around each experimental field“</p>	<p>USA: Border rows will no longer be used as a condition for reducing isolation distances. (USDA 2003)</p>
<p>„Use of a cytoplasmic male sterility system for the production of biomass“</p>	<p>Canada: „The host species should also be as amenable to confinement as possible, i.e. developers should consider level of outcrossing, mode of pollination, weediness, seed dormancy, seed dispersal, harvest efficiency, tendency to volunteer, and available reproductive control mechanisms in choosing a host plant species.“(CFIA 2003a, Section 1.4).</p>
<p>„Destruction by crushing of the residues of culture at the end of the harvest.“</p> <p>„Maize will not be used for feed or food.“</p> <p>„The roots and other plant products will be destroyed. No product will be used for human or animal consumption“</p>	<p>Canada: „disposal and destruction of all residual plant materials must be witnessed by a CFIA inspector2 (Section 3.6)</p> <p>„accidental entry of by-products of PMF into food or feed chain should be addressed within the IP system“ (CFIA 2004)</p> <p>„[...] if a developer was considering feed or food use of the PMF by-product, a novel food/novel feed application for authorization for release under the Novel Food/Novel Feed Regulation would be triggered. IP systems again should address segregation of those products approved/not approved for feed and food use.“(CFIA 2004)</p>
<p>„Monitoring of possible volunteers during one year after harvest.“</p>	<p>USA: The new FR notice announces an increase in the number of field site inspections to assure compliance with regulations and the assigned permit conditions. Every test site would be inspected more than once and inspections would correspond to critical times in the production. A sample inspection plan might be five site visits made during the growing season, and another two for assessing volunteers of the regulated line in the year subsequent to the field test. (USDA 2003)</p>
<p>„No commercial corn culture will be established on these experimental fields the following year.“</p>	<p>USA: „In 2003, production of food or feed crops on the test site or in the fallow zone surrounding the pharm crop in the subsequent year will be restricted, especially when a concern exists about the ability to identify and remove volunteer plants in the subsequent crop.“ (USDA 2003)</p>
<p>Dedicated equipment and machinery (Grevet, perso. comm.)</p>	<p>USA: „Under the new permit conditions, farm equipment such as harvesters and planters will need to be dedicated to pharmaceutical production only. Non dedicated mechanical farm equipment such as tractors and tillage equipment will continue to need special cleaning after use at permit sites and</p>

Meristem Therapeutics Notification	USDA/CFIA
	these procedures must be approved by APHIS. (USDA 2003) APHIS now requires dedicated facilities for storage of both the regulated article and farm equipment used at the field test site" (USDA 2003)
	USA: „The new FR notice announces an increase in the number of field site inspections to assure compliance with regulations and the assigned permit conditions. Every test site would be inspected more than once and inspections would correspond to critical times in the production. A sample inspection plan might be five site visits made during the growing season, and another two for assessing volunteers of the regulated line in the year subsequent to the field test.“ (USDA 2003)

Quellen: siehe Quellenangaben

Tabelle 8 bis

Tabelle 11.

Tabelle 11: Additional terms and conditions for confined research field trials of tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) expressing industrial or pharmaceutical compounds (Terms and Conditions 2003)

Normal field trials	Expressing industrial or pharmaceutical compounds
1. The applicant must ensure that the trial seed and/or plant material are transported in clearly identified, secure containers and are kept separate from other seed and/or plant material.	1. Identical
2. Seeding, transplanting and site maintenance machinery and equipment must be cleaned at the trial site to prevent dispersal of plant material. Surplus seed or seedlings, and any plant material remaining after transplantation, that is to be destroyed, will be disposed of by autoclaving, burning, or burial at a depth of one metre. Composting of this material is not an acceptable destruction method.	2. Identical
3. In the case of accidental release, recoverable seeds or seedlings must be collected and destroyed, the site must be marked and monitored, and the PBO notified immediately. Plants from unrecoverable seed or seedlings must be mechanically or chemically destroyed.	3. Identical
4. Tobacco plants in the trial must be reproductively isolated from other tobacco plants by a minimum distance of 400 metres or by harvesting of the trial plants prior to flowering.	4. Modified: Tobacco plants in the trial must be reproductively isolated from other tobacco plants by harvesting of the trial plants prior to flowering. If there is a breakdown in reproductive isolation a minimum isolation distance of 400 metres must be imposed.
5. n/a	5. Additional: No food or feed production including livestock grazing is permitted within 50m of the trial during the growing season of the trial.
6. Measurements from permanent surrounding landmarks must be provided for precise location of the site. Markers must also be placed at all corners of the trial site to identify the confined field trial boundaries. The markers must be obvious, identifiable and in place for the growing seasons of both the trial and the post-harvest restriction period.	6. Identical
7. Global Positioning System (GPS) coordinates must be taken precisely at all corners of each trial site. The GPS coordinates of each confined research field trial site location must be submitted to the PBO within 7 days after planting.	7. Identical.
8. If a chemical treatment is used on the crop other than those used for general agronomic management, a sign must be posted at the access to the trial indicating the date and time of spraying as well as the time until safe entry. This condition is intended to protect the health and safety of the CFIA inspection staff.	8. Identical.
9. No plant material from these trials may enter the human food or livestock feed chain unless approved by Health Canada or the Feeds Section, CFIA, respectively.	9. Identical.
10. During the trial growing season the trial site, including the surrounding isolation distance, must be monitored at least weekly to ensure that all related species are removed.	10. Almost identical: during the trial growing season the trial site must be monitored at least weekly to ensure that all related species are removed.
11. Harvesting machinery and equipment will be cleaned of all residual plant material at the trial site prior to being moved to other locations. Plant material harvested, that is not to be retained, must be destroyed by burning, autoclaving, or burial to a depth of one metre. Composting of this material is not an acceptable destruction method.	11. Identical.

Normal field trials	Expressing industrial or pharmaceutical compounds
12. Harvested seed and/or propagable plant material from the confined research field trial may only be retained if requested in the application and authorized by the PBO. Any harvested seed and/or plant material must be clearly labelled, securely transported, and stored separately from other seed and/or plant material.	12. Identical
13. Applicants must provide the PBO in writing within 15 working days after harvest with information on: <ul style="list-style-type: none"> • quantity of seed and/or plant material harvested at the trial sites • date(s) of harvest • quantity of seed and/or plant material disposed of • location, method and date of disposal • quantity of seed and/or plant material retained and stored • storage location and method Disposal of plant material (propagable and/or non-propagable) includes harvested plant material as well as residual plant material on the trial site. If a trial is destroyed prior to harvest applicants must provide the PBO in writing within 15 working days after destruction with information on the trial's growth stage at the time of destruction, as well as the date and method of destruction.	13. Identical
14. A detailed trial log book must be kept. Records of the confined research field trial, including current season and post-harvest site monitoring, activities related to the trial site compliance, cleaning of machinery and transportation, disposition and storage of all harvested seed and plant material, must be maintained by the applicant and made available to the CFIA upon request. A report summarizing the completed trial and experimental data, including any amendments to the original protocol, must also be made available to the CFIA upon request. Detailed records requirements can be found in section 3.8 of Regulatory Directive 2000-07.	14. Identical
15. Applicants must notify the PBO in writing of crop species planted on trial sites for each year the sites are subject to post-harvest restriction. This notification must be received every year by June 15.	15. Identical
16. Seed or other propagable plant material from the confined research field trial must be harvested unless otherwise approved by the PBO. All plant residue remaining on the trial site must be soil incorporated or destroyed by incineration as soon as possible after harvest. Applicants are encouraged to destroy all non-propagable (residual) plant material in a manner whereby the material is not easily distributed by wind or local fauna yet does not promote seed dormancy. If the applicant decides to burn the plant material, incineration must be complete.	16. Additional: A CFIA inspector must witness this destruction. Applicants must notify the CFIA in advance to make the arrangements.
17. The trial site, including a minimum 10 metre zone (50 metre if a large combine or combination was used during harvest) around the trial site, must not be used to grow tobacco for one year following harvest of the trial. During the post-trial growing season the trial site, including the 10 metre zone, must be monitored, at least once every two weeks to ensure that all volunteer plants are removed before flowering.	17. Identical

Quellen: CFIA 2003b, 2003c, 2003d.

CFIA (2003b): Canadian Food Inspection Agency: Addendum II: Terms and conditions for confined research field trials of tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) expressing industrial or pharmaceutical compounds. Terms and Conditions 2003: <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/dt/term/2003/nictabe.shtml>. Download am 27.1.2005.

CFIA (2003c): Canadian Food Inspection Agency: Addendum II: Terms and conditions for confined research field trials of tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) expressing pharmaceutical compounds. Terms and Conditions 2003: <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/dt/term/2003/nictabae.shtml>. Download am 27.1.2005.

CFIA (2003d): Canadian Food Inspection Agency: Addendum II: Terms and conditions for confined research field trials of tobacco (*Nicotiana tabacum* L.). Terms and Conditions 2003. <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/dt/term/2003/nictabbe.shtml>. Download am 27.1.2005.

Tabelle 12: Entwicklung von Plant made Pharmaceuticals

Hersteller	Pflanze	Produkt	Land
Arizona State University	Tomato, potato	Plant derived, orally administrated vaccines against E. coli, Norwalk virus and Hepatitis	USA
Biolex	Lemna (?)	Human plasminogen for peripheral arterial occlusion; alpha interferon for infection diseases	USA
Cobento Biotech	Arabidopsis (?)	Human intrinsic Factor and Human transcobalamin (vitamin B12 uptake); Proteins for diagnostic use in vitamin B12 deficiency and cancer	Denmark
Croptech Corporation	Tobacco	TGF- β , Glucocerebrosidase-treatment of Gaucher's disease; Monoclonal antibodies	USA
Dow Agro Sciences	Maize	Vaccines and antibodies for animal disease prevention (Lt) and nutritional improvement	USA
Epicyte www.epicyte.com	Maize	Anti-HIV and Anti-Herpes simplex antibodies; topical contraceptive microbicides for pulmonary infection due RSV and Clostridium difficile-associated diarrhoea	USA
Greenovation	Moss	Factor IX for the treatment of haemophilia B	Germany
Large Scale Biology www.lsb.com	Tobacco	Cancer vaccine for non-Hodgkin's lymphoma; alpha galactosidase for enzyme replacement therapy	USA
Medicago	Alfalfa	Plasma proteins; Nutraceuticals; Industrial enzyme; Collagen; Monoclonal antibodies	Canada
Meristem Therapeutics www.meristem-therapeutics.com	Tobacco, maize	Gastric Lipase for Cystic fibrosis; H S A as excipient for vaccines and storage medium; Lactoferrin (preclinic) for gastrointestinal infection and dry eye syndrome	France
Planet Biotechnology www.planetbiotechnology	Tobacco	IgGs for the prevention of dental decay; prevention of common cold and neutralization of chemotherapeutic drug toxicity	USA
Plantigen	Tobacco	GAD & cytokines for Type 1 Diabetes; IL-10 for Inflammatory Bowel Disease	Canada
Planton	Potato	Antimicrobial peptides	Germany
ProdiGene www.prodigene.com	Maize	Vaccines for Hepatitis B transmission and Lt-B vaccine-Traveller's disease; TGEV (animal health); Aprotinin (protease inhibitor that prevents blood lost during heart surgery)	USA
SemBioSys Genetics	Safflower	Pharmaceuticals and Oil-body based products for oral and dermal delivery	Canada
SubTerra/Prairie Plant	Tobacco	Glycoprotein B of human cytomegalovirus (hCMV)	USA
Syngenta	Safflower	Antibodies, Allergens, others	Switzerland
Ventria Bioscience	Rice	Alternative to Antibiotics in Poultry Diets; Lactoferrin, Lysozym for gastrointestinal health; topical infections and inflammations	USA

Quelle: Arcand & Arnison (2004).

Notification Report Magenlipase aus Mais (auf Basis SNIF, Januar 2005)

General information

Notification Number: *B/FR/05/02.01*

Member State: *France*

Date of Acknowledgement: *06/01/2005*

Title of the Project:

Pluriannuals field experimentations of genetically modified corn expressing a gastric lipase for medical uses.

Proposed period of release From: *01/04/2005* To: *31/10/2008*

Name of the Institute(s) or Company(ies): *Meristem Therapeutics*

Is the same GMP release planned elsewhere in the Community?

No

Has the same GMP been notified elsewhere by the same notifier?

Yes

If yes, notification number(s):

B/FR/00/02/07

Genetically modified plant

1. Complete name of the recipient or parental plant(s)

Common Name	Family Name	Genus	Species	Subspecies	Cultivar/breeding line
<i>maize</i>	<i>poaceae</i>	<i>zea</i>	<i>zea mays</i>	<i>mays</i>	<i>- hybrid seeds with cytoplasmic male sterility - parental male lines (male fertile, non restorer) - parental female lines (male sterile and male fertile, non restorer)</i>

2. Description of the traits and characteristics which have been introduced or modified, including marker genes and previous modifications:

The genes introduced confer to the maize:

- Ability to produce a gastric lipase in seeds
- Tolerance to glufosinate

There have been no previous genetic modifications of the parental organism

Genetic modification

3. Type of genetic modification: *Insertion;*

4. In case of insertion of genetic material, give the source and intended function of each constituent fragment of the region to be inserted:

A binary plasmid which was introduced in a disarmed Agrobacterium strain has been used. The vector contains :

- a gene fusion between the signal peptide sequence from a rabbit protein precursor and a sequence that encodes a dog gastric lipase (seed specific expression). This enzyme catalyses the hydrolysis of alimentary long-chain triglycerides in vivo
- the bar coding sequence from *Streptomyces hygrosopicus*. This gene used as a selective marker confers tolerance to glufosinate ammonium (constitutive expression).

6. Brief description of the method used for the genetic modification:

The method used is the biologic transformation by Agrobacterium tumefaciens.

7. If the recipient or parental plant is a forest tree species, describe ways and extent of dissemination and specific factors affecting dissemination:

Not applicable

Experimental Release

1. Purpose of the release:

Previous field experimentations have allowed the extraction and purification of recombinant lipase from corn. This recombinant gastric lipase has been used to realize toxicological studies carried out on animals, clinical studies phase I carried out on healthy volunteers (men and women) and clinical studies phase IIa carried out on patients reached by cystic fibrosis. These studies showed:

- no toxicity of the gastric lipase ingested in great quantity,
- a good tolerance of the gastric lipase in single and repeated oral administration,
- a significant improvement of the absorption of the lipids for the sick subjects.

*The goal of these releases is to produce enough grains producing gastric lipase in order to:
o finish the clinical studies necessary to obtaining the marketing authorization with the purified recombinant lipase produced,
o realize galenic studies,*

o test the process of extraction and purification of the gastric lipase at pre-industrial scale,
o develop new maize hybrids to be able to diversify the area of cultivation,
o optimize our know how on Plant Made Pharmaceutical production in order to reach regulatory requirements applicable to the obtention of active ingredients for therapeutic uses.

2. Geographical location of the site:

In 2005 the releases are planned in the center of France (Puy de Dôme, Auvergne).

3. Size of the site (m²):

Puy de Dôme: 211 000 m² shared on 6 sites (including non transgenic border rows, and non transgenic maize used as pollinators for biomass production plots).

4. Relevant data regarding previous releases carried out with the same GM-plant, if any, specifically related to the potential environmental and human health impacts from the release: *Field experimentations were already conducted in several locations in France and abroad with the same event of transformation. These field experimentations (productions of seeds and biomass) were carried out during the years 2000, 2001, 2002 and 2003 on field from a few hundreds of square meters to around ten hectares and no environmental problems were reported for these trials.*

The handling of the GMPTs is daily; since many years many people are in contact with these GMPTs whatever the environment : laboratory, greenhouse, field, pilot unit and, up to today, nobody noted to have a problem of health and in particular an allergy of contact.

Environmental Impact and Risk Management

Summary of the potential environmental impact from the release of the GMPTs:

Introduced traits do not modify the plant persistency in the environment, the ability to survive, the capacities of dissemination. Even if these GMPTs are tolerant to the glufosinate ammonium, this benefit of selection can't be maintained in French agro systems because of the non use of glufosinate ammonium on commercial crops. Without pression of selection, the selective advantage cannot be maintained.

No selective advantage is conferred by the expression of a gastric lipase in seeds of GMPTs.

There is no wild species sexually compatible with maize in Europe so potential interspecific crossings are not possible in these sites. The only potential crossing can be between GMPTs and conventional maize.

However this type of crossing is very improbable due to the fact that measures are taken for the control of non intentional release in the environment and pollen dissemination (Cf. paragraph E).

In previous experiments, there was no direct or indirect negative or positive impact observed on non-target organisms. Moreover, the whole of the toxicological studies carried out on animals and clinical studies carried out on humans have not showed any toxicity of the gastric lipase.

Except the specific cultivation management, the techniques of cultivation used are the same ones as those usually used for conventional maize production. So no supplemental effect is expected for environment.

To our knowledge, no risks to human and animal health or the environment from the deliberate release of genetically modified maize expressing a gastric lipase and tolerant to glufosinate ammonium herbicide have been reported.

Brief description of any measures taken for the management of risks:

- For biomass production (transgenic plants are male sterile or detasseled), a 200 meters isolation distance will be maintained to any other commercial corn crop. For seeds production, a 400 meters isolation distance will be maintained to any other commercial corn crop.
- At least 4 border rows of non transgenic maize will be sown all around each experimental field.
- Use of a cytoplasmic male sterility system for the production of biomass.
- Destruction by crushing of the residues of culture at the end of the harvest.
- Monitoring of possible volunteers during one year after harvest.
- No commercial corn culture will be established on these experimental fields the following year.
- Maize will not be used for feed or food.

The regular follow-up of the trials makes it possible to identify in an early way any event or development which is not desirable. Thus the trials can be stopped quickly by the classic means of destruction (chemical treatment with a conventional total herbicide other than the glufosinate ammonium or mechanical treatment with crusher for example).

Summary of foreseen field trial studies focused to gain new data on environmental and human health impact from the release:

Not applicable

Quelle: http://gmoinfo.jrc.it/gmp_report_onepag.asp.

Interim Amendment to Dir2000-07 for Confined Research Field Trials of PNTs for Plant Molecular Farming – Appendix 6 und 7

APPENDIX 6

EXPOSURE AND HAZARD DATA THAT MAY BE REQUIRED FOR PNTs IN TRADITIONAL FOOD CROP SPECIES INTENDED FOR PLANT MOLECULAR FARMING RATHER THAN FOR FOOD USE

1. Potential exposure

1.1 Describe the plant tissues in which the novel compound(s) are expressed. Describe the extent to which these plant tissues may traditionally be present in human food.

1.2 Provide expression levels of the novel compound(s) in any plant tissues from which human food may be derived, or which may be inadvertently present in human food.

1.3 Describe if the novel compound(s) is present in an active form in the plant. If not, describe the trigger or procedure for activation.

2. Potential hazard

If any human food intentionally or unintentionally derived from or containing material derived from the PNT may contain the novel compound(s) as per section 1 above, please address the following:

2.1 Toxicity and other biological activity. Provide data or valid scientific rationale to show the anticipated human toxicity and/or biological activity of any human food derived from or containing material derived from the PNT if inadvertently consumed by humans, as follows:

For protein expression products, the assessment of potential toxicity should focus on amino acid sequence similarity between the protein and known protein toxins and anti-nutrients (e.g. protease inhibitors, lectins) as well as stability to heat or processing and to degradation in appropriate/representative gastric or intestinal model systems. Acute oral toxicity studies using gram/kg bw doses of the novel protein are appropriate for assessing the potential toxicity of proteins. A negative result using doses in the gram/kg body weight range together with evidence that the protein is digested to small peptides and amino acids would provide assurance that the protein is not a toxin and is digested to nutrients as are the vast majority of dietary proteins.

Different types of in vivo or in vitro studies would be needed to assess the toxicity of introduced substances other than proteins that will be used for industrial purposes (e.g. oils, plastics). The types of studies are determined on a case-by-case basis and depend on the original source of the introduced substances and their function. Such studies may include assays of metabolism, toxicokinetics, chronic toxicity/carcinogenicity, impact on reproductive function, and teratogenicity.

2.2 Allergenicity

Expression products of protein origin would require assessment for their potential to cause allergic reactions. This assessment should include consideration of whether a newly expressed protein is one to which certain individuals may already be sensitive as well as whether a protein is likely to induce allergic reactions in some individuals.

The steps in assessing possible allergenicity of any newly expressed proteins involve determination of: the allergenicity of the source of the introduced protein; any similarity between the amino acid sequence of the protein and that of known allergens; and certain physicochemical properties, including but not limited to, its susceptibility to enzymatic degradation. The endpoint of the assessment is a conclusion as to the likelihood of the expressed protein being a food allergen. For more information on the assessment of potential allergenicity, please refer to Health Canada's Guidelines for the Safety Assessment of Novel Foods Derived from Plants and Microorganisms (2003).

2.3 Processing of plant material

Provide a description of the processing of the plant material highlighting areas where by-products are produced.

2.4 Information on donor organism

Provide any available information on the history of use in food of the donor organism(s).

Provide a critical assessment of the ability of the donor organism(s) to produce potentially toxic compounds, anti-nutritional compounds and/or endogenous allergens.

APPENDIX 7

EXPOSURE AND HAZARD DATA THAT MAY BE REQUIRED FOR PNTs IN TRADITIONAL FEED CROP SPECIES INTENDED FOR PLANT MOLECULAR FARMING RATHER THAN FOR FEED USE

1. Potential exposure

1.1 Describe the plant tissues in which the novel compound(s) are expressed. Describe the extent to which these plant tissues may traditionally be present in livestock feed.

1.2 Provide expression levels of the novel compound(s) in any plant tissues from which livestock feed may be derived, or which may be inadvertently present in livestock feed.

1.3 Describe if the novel compound(s) is present in an active form in the plant. If not, describe the trigger or procedure for activation.

2. Potential hazard

If any livestock feed intentionally or unintentionally derived from or containing material derived from the PNT may contain the novel compound(s) as per section 1 above, please address the following:

2.1 Toxicity and other biological activity. Provide data or valid scientific rationale to show the anticipated livestock toxicity and biological activity of any livestock feed derived from or containing material derived from the PNT if inadvertently fed to livestock, as follows:

Describe the mode of action of the novel compound(s) in humans and animals.

Provide any available toxicology data for the expressed compound. Data on the compound does not need to be from the plant-expressed source; however, if it is not, provide data to demonstrate similarity of the plant-expressed compound to products produced from traditional sources.

Compare the amino acid sequence of the plant-expressed compound to amino acid sequences of known toxins to determine any potential homology.

2.2 Allergenicity

Compare the amino acid sequence of the plant-expressed compound to amino acid sequences of known allergens to determine any potential homology.

Based on those endogenous allergens known to be present in the host plant, parental lines, or donor organisms, provide any available data on levels of endogenous allergen(s) in the modified plant compared to that of an appropriate comparator.

2.3 Processing of plant material

Provide a description of the processing of the plant material highlighting areas where by-products are produced.

2.4 Information on donor organism

Provide any available information on the history of use in livestock feed of the donor organism(s).

Provide a critical assessment of the ability of the donor organism(s) to produce potentially toxic compounds, anti-nutritional compounds and/or endogenous allergens.

Quelle: <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/dir/dir0007ie.shtml>.

ExpertInneninterviews

1. Francois Arcand, Präsident der kanadischen Society for Moleculture, CEO ERA plantech, Barcelona-Montreal
2. Simon Barber, Plant Biotechnology Unit (PBU), EuropaBio, Brüssel
3. Heinz Breuer, Bayer Crop Science, Deutschland
4. John M. Cordts, UDSA-APHIS, BRS, Riverdale
5. Philip J. Dale, Pharma-Plant, Genetic Modification and Biosafety Research Group, John Innes Centre, Norwich, UK
6. Peter Ganz, Biologics and Genetics Therapies Directorate, Health Canada
7. Steve Garger, Large Scale Biology Corporation, USA
8. Tom Gelineau, Sigma Aldrich, USA
9. Elwyn Griffiths, Biologics and Genetic Therapies Directorate, Ottawa
10. Elizabeth Hood, Ex-Vice President ProdiGene, USA
11. Gottfried Kreutz, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMEA/EU
12. Sue Mayer, GeneWatch, Tideswell Buxton, UK
13. Piet van der Meer, Horizons sprl, Lasne, Belgien
14. Katja Neubauer, GD Gesundheit und Verbraucherschutz, Brüssel
15. Bob Peterson, Department of Entomology, Montana State University, Bozeman, USA
16. Jean Paul Rohmer (CEO), Philippe Bournat (plant production) and Dominique Mison (bio-industrial), Meristem Therapeutics, Clermont-Ferrand, France
17. Maggie Smallwood, The National Non Food Crops Centre, UK
18. Stuart Smyth, University of Saskatchewan, Kanada
19. Gudrun Tiedemann, Bundesverband pharmazeutischer Industrie e.V., Deutschland
20. Jean-Hugues Trouvin, Biotechnology Working Party / Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMEA/EU

21. Joerg Windisch, Novartis/Sandoz, Österreich
22. Philip Wright, The Association of the British Pharmaceutical Industry, UK

ExpertInnenkontakte zu punktuellen Themen

1. Louise Ball, CGMP, GM Science and Regulatory Unit, Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA), London
2. Bérangère Basin, Ministère de l'écologie et du développement durable, Paris
3. Jack de Bruijn, European Chemical Bureau, EU
4. Peter Eigdvet, Novozymes, Kopenhagen
5. Tanja Fielding, CFIA, Plant Biotechnology Office, Ottawa
6. Helmut Gaugitsch, Umweltbundesamt Wien, Österreich
7. Erwan Gicquel, EuropaBio, Brüssel
8. Anne Grevet, Commission du génie biomoléculaire, Ministère de l'agriculture, Paris
9. Michel Haas, Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, Wien
10. Wills Hughes-Wilson, Emerging Biopharmaceuticals Enterprises EBE/EFPIA
11. Waldemar Kuett, GD Forschung, Brüssel
12. Leo Maier, GD Landwirtschaft, Brüssel
13. Alexis Nolte, European Agency for Evaluation of Medicinal Products EMEA/EU
14. Alan Raybould, Ecological Sciences, Syngenta, Berkshire, UK
15. Suzy Renckens, GMO-Panel, EFSA, Brüssel-Parma
16. Emilio Rodriguez-Cerezo und Anne-Katrin Bock, Institute for Prospective Technology Studies (IPTs), Sevilla
17. Angela Rosco, Icon Genetics, Weinheim
18. Dominique Rouan, Global Regulatory Affairs, Bayer CropScience, Brüssel
19. Gabriele Satzinger, Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, Wien
20. Joachim Schiemann; Mitglied des GMO-Panels, Chairman Working Group „Horizontal Issues“ im Rahmen der Technology Platform „Plants for the Future“, Institut für Pflanzenvirologie, Mikrobiologie und biologische Sicherheit, BBA, Braunschweig-Berlin
21. Cyrie Sendashonga und Ryan Hill, Secretariat Convention on Biological Diversity, Montreal

22. Andrew Tommey, GD Umwelt, Brüssel
23. Jan Tuinstra, DSM, Belgien
24. Tamami Umeda, Host of Codex Alimentarius Task Force on Foods derived from Biotechnology, International Food Safety Planning, Department of Food Safety, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo
25. Jürgen Vogelgesang, DG Environment – B4 Biotechnology and Pesticides, EU
26. Barbara Weber, GD Umwelt, Brüssel
27. Michael Wittmann, Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft BMLFUW, Österreich