



# White Paper

**Translation – von der Stammzelle zur innovativen Therapie**  
Analyse und Empfehlungen zur klinischen Translation von  
Stammzellforschung in Deutschland





## Inhalt

<b>Zusammenfassung und Kernempfehlungen .....</b>	<b>2</b>
<b>Einleitung.....</b>	<b>5</b>
<b>Wie Stammzellen für Therapien genutzt werden können.....</b>	<b>7</b>
<b>Erfolgsbeispiele und Hoffnungsträger für stammzellbasierte Therapien .....</b>	<b>8</b>
<b>Wo stammzellbasierte Therapieansätze nicht zielführend sind .....</b>	<b>10</b>
<b>SWOT-Analyse: Klinische Translation von Stammzellforschung in zellbasierte Therapien – Aspekte von internationaler Relevanz.....</b>	<b>12</b>
<b>SWOT-Analyse: Klinische Translation von Stammzellforschung in Deutschland.....</b>	<b>14</b>
<b>Impulse für eine bessere klinische Translation stammzellbasierter Therapien .....</b>	<b>16</b>
a) Forschung und Entwicklung: Gewachsenes Know-how nutzen .....	16
b) Regulierung: Angemessen flexibel agieren .....	18
c) Klinische Studien: Sorgfältig planen und Akteure einbinden .....	22
d) Translationsinfrastruktur: Lücken im Prozess schließen .....	23
e) Ausbildung: Wissenschaftlichen Nachwuchs fit für Translation machen .....	27
<b>Erläuterungen zur Methodik.....</b>	<b>28</b>

## Zusammenfassung und Kernempfehlungen

Die Stammzellforschung ist ein hochdynamisches Forschungsfeld, das aufgrund zahlreicher technologischer Durchbrüche und eines enormen Wissenszuwachses in die klinische Anwendung strebt. Während Blutstammzelltransplantationen längst zum unverzichtbaren Repertoire der Medizin gehören, hat in den vergangenen Jahren weltweit eine neue Generation von stammzellbasierten Therapien Einzug in die klinischen Studienzentren gehalten: es handelt sich um Gewebeersatz, der auf humanen pluripotenten Stammzellen basiert.

Obwohl in Deutschland Stammzellforschung auf internationalem Spitzenniveau betrieben wird, bleibt die medizinische Translation, also die Überführung von relevanten Forschungsergebnissen aus dem Labor in für den Menschen nützliche Therapien, immer noch hinter den Erwartungen zurück. Stammzellbasierte Therapien sind innovative, aber auch sehr komplexe Behandlungskonzepte. Sie erfordern eine enge Zusammenarbeit verschiedenster Disziplinen und Akteure. Mit einer exzellenten Hochschulmedizin, einer hochinnovativen Biotechnologiebranche, Global Player in der Pharmaindustrie sowie kompetenten Regulierungsbehörden ist Deutschland prädestiniert dafür, weltweit eine führende Rolle bei der Entwicklung von innovativen zellbasierten Behandlungsansätzen zu spielen.

Wo sind die Lücken und Hürden für die Translation stammzellbasierter Therapien in Deutschland? Wie können Infrastrukturen und Rahmenbedingungen gestaltet werden, um den Translationsprozess zu verbessern? Das German Stem Cell Network (GSCN) hat nationale und internationale Stammzellexperten aus akademischer Forschung und der Industrie sowie Regulierungsexperten nach ihren Einschätzungen gefragt.

Ausgehend von einer SWOT-Analyse leitet das GSCN Schlussfolgerungen und Handlungsempfehlungen zu fünf übergreifenden Aspekten der Innovationskette ab.

- **Das enorm gewachsene Know-how in der Stammzellforschung für die Entwicklung sicherer und effektiver Therapieansätze nutzen:** Innovative Technologien, relevantere Modelle und standardisierte Herstellungsverfahren liefern die Basis für die klinische Anwendung von Präparaten aus adulten und pluripotenten Stammzellen. Um Translation von innovativen Therapien mit humanen embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) zu forcieren, plädiert das GSCN für eine Verschiebung des derzeitigen Stichtags 1. Mai 2007 im Stammzellgesetz und die Aufhebung des bestehenden Forschungsvorbehalts.
- **Den regulatorischen Rahmen zur Herstellung von Zelltherapeutika überblicken, ausschöpfen und kontinuierlich anpassen:** Biotechnologisch bearbeitete Zelltherapeutika sind in der EU als „Arzneimittel für neuartige Therapien“ (*Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP*) eingestuft und werden zentral zugelassen. Der regulatorische Rahmen ist flexibel und risikobasiert angelegt und es wurden Formate für eine beschleunigte Zulassung geschaffen. ATMP-Entwickler aus dem akademischen

Bereich und der Industrie sollten früh den Kontakt zu Regulierungsbehörden suchen und vorhandene Beratungsmöglichkeiten nutzen. Zudem sollten die Entwickler zellbasierter Therapien bereits früh im Entwicklungsprozess bei der aufwendigen Planung und dem Aufbau von Produktionsanlagen gemäß guter Herstellungspraxis (*Good Manufacturing Practices*, GMP) unterstützt werden.

- **Klinische Studien sorgfältig planen und relevante Akteure einbinden:** Zellersatztherapien sind neuartige und meist individualisierte Therapieansätze, ihre Erprobung in randomisierten kontrollierten klinischen Studien nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin erfordert entsprechendes Know-how in Planung, Durchführung und Auswertung. Hier kommt es auf die enge Zusammenarbeit von Stammzellforschern, Klinikern und den zuständigen Behörden an. Es wird die Einrichtung von auf ATMP-Therapien spezialisierten „*Clinical Trial Units*“ an deutschen Universitätskliniken empfohlen.
- **Verbesserung der Infrastruktur, um bestehende Lücken im Translationsprozess zu schließen:** Translationszentren für Regenerative Medizin müssen stärker auf Wertschöpfung ausgerichtet werden. Dabei könnten die Entwickler stammzellbasierter Therapien von der dynamischen Entwicklung bei den zellbasierten Gentherapien in der Krebsimmuntherapie profitieren. Für eine effizientere Translation sind neue Kooperations- und Finanzierungsmodelle von Forschungseinrichtungen und Industrie gefragt. Noch zu selten werden externe Beratungsdienstleistungen und Expertise für Projektmanagement in Anspruch genommen. Technologietransferstellen sollten besser und flexibler aufgestellt werden und Inkubator- sowie Accelerator-Konzepte klug in die Innovationsförderung eingebunden werden.
- **Den medizinisch-wissenschaftlichen Nachwuchs gezielt für die Translation stammzellbasierter Therapieansätze ausbilden:** Die komplexe Translation stammzellbasierter Therapien benötigt Wissenschaftler eines neuen Typus, etwa „*Clinical Translation Scientists*“. An den Universitätskliniken müssen die Voraussetzungen geschaffen werden, translationsorientierte Nachwuchswissenschaftler auszubilden und diesen attraktive Berufsperspektiven zu eröffnen. Auch für die Herstellung von Zellprodukten in Reinraumlaboren gibt es einen hohen Bedarf an Fachkräften, der von Ausbildungsstätten noch unzureichend abgedeckt wird.

November 2018

## Einleitung

Vor genau 20 Jahren markierte die Gewinnung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) durch den US-Entwicklungsbiologen James Thomson einen Meilenstein der biomedizinischen Forschung. Das sich seither hochdynamisch entwickelnde Feld der Stammzellforschung hat für das Verständnis molekularer und zellulärer Grundlagen von Krankheiten entscheidende Beiträge geliefert. Stammzellen sind erfolgreich zur Entwicklung neuartiger Modellsysteme für die Krankheitsforschung und die Wirkstoffsuche eingesetzt worden. Beflügelt wurde diese Entwicklung durch technologische Durchbrüche wie die Reprogrammierung von Körperzellen zu induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) oder in jüngerer Zeit die Genom-Editierung.

Stammzellen vereinen die besondere Eigenschaft, sich in ihrer undifferenzierten Form vermehren zu können, mit der Fähigkeit, sich zu spezialisierten Zelltypen zu entwickeln. Deshalb eignen sich Stammzellen auch als biologische Basis für Behandlungsansätze in der Regenerativen Medizin, die auf die zellbasierte Wiederherstellung von zerstörtem oder verlorengegangenem Gewebe oder von Organfunktionen abzielt. Pluripotente Stammzellen stellen eine potenziell unerschöpfliche Materialquelle für Zellersatztherapien dar. Sie bieten somit eine potenzielle Alternative zur Organ- und Gewebetransplantation, die auf Spenderorgane und -gewebe beruht, die in nur unzureichenden Mengen verfügbar sind.

Für einige Erkrankungen gehören stammzellbasierte Behandlungen zum klinischen Standard, etwa die Transplantation von Blutstammzellen. Die jüngsten technologischen Entwicklungen – insbesondere bei Erforschung pluripotenter Stammzellen – haben die möglichen Anwendungsbereiche deutlich erweitert. Derzeit drängt eine neue Generation stammzellbasierter Therapien aus den Laboren der Grundlagenforscher in die Klinik zu Ärzten und Patienten. Von humanen pluripotenten Stammzellen (ES-Zellen oder iPS-Zellen) abgeleitete, spezialisierte Zelltypen werden inzwischen weltweit und auch in Europa in ersten klinischen Studien erprobt.

Mit Blick auf die großen gesundheitlichen Herausforderungen einer alternden Gesellschaft hat das vielversprechende Potenzial von pluripotenten Stammzellen als Ressource für innovative Therapieansätze sowohl in der Politik als auch bei den Patientinnen und Patienten hohe Erwartungen geweckt. Gleichzeitig rückte die Stammzellforschung in den Mittelpunkt ethischer und politischer Debatten und Kontroversen. In Deutschland hat der Gesetzgeber die Herstellung von humanen ES-Zellen verboten. Sie dürfen gemäß dem Stammzellgesetz allenfalls für Forschungszwecke aus dem Ausland importiert werden, wenn sie vor dem 1. Mai 2007 erzeugt wurden und weitere gesetzlich festgelegte Kriterien erfüllen.

Mit Ausnahme der Blutstammzelltransplantation ist die Zahl klinisch geprüfter und auf dem Markt zugelassener stammzellbasierter Therapien unter Verwendung von körpereigenen, adulten Stammzellen immer noch sehr gering. Nach der Aufbruchsstimmung und dem globalen Stammzell-Hype um die Jahrtausendwende stellte sich hinsichtlich der baldigen Verfügbarkeit

effektiver Zellersatztherapien Ernüchterung ein. Das liegt zu einem großen Teil daran, dass Stammzellen und die daraus abgeleiteten Zellen sehr komplexe Eigenschaften haben, ihre Biologie oft nicht ausreichend verstanden ist und der Weg bis zu ihrer Anwendung als sichere und wirksame Medizinprodukte lange Zeiträume und äußerst aufwendige und kostenintensive Aktivitäten in Forschung und Entwicklung erfordert. In der medizinischen Realität hinkt die Verfügbarkeit stammzellbasierter Therapien den Erwartungen hinterher, ein Vakuum, das dubiose Anbieter mit ungeprüften Stammzelltherapien füllen. Solche ungeprüften Therapien sind nicht nur hochriskant für die Patienten, sie schaden auch dem Bemühen, einer evidenzbasierten Stammzellmedizin zu einer breiten Akzeptanz zu verhelfen.

Nur zögerlich reift in der Öffentlichkeit die Erkenntnis, dass der Weg von der experimentellen Anwendung von Stammzellprodukten in frühen Versuchsphasen bis hin zu einer anerkannten breiten Nutzung in der medizinischen Praxis ein langwieriger und komplexer Prozess ist, der viele Jahre dauert.

Die medizinische Translation, also die Überführung von relevanten Forschungsergebnissen aus dem Labor in für den Menschen nützliche Therapien und Anwendungen, ist generell eine der großen Herausforderungen für die Gesundheitsforschung und die Gesundheitswirtschaft. Trotz eines rechtlich schwierigen Umfelds hat sich in Deutschland eine Stammzellforschungslandschaft auf Spitzenniveau entwickelt. Mit einer exzellenten Hochschulmedizin, einer hochinnovativen Biotechnologiebranche, Global Player in der Pharmaindustrie sowie kompetenten Regulierungsbehörden ist Deutschland zudem prädestiniert dafür, weltweit eine führende Rolle bei der Entwicklung von innovativen, zellbasierten Behandlungsansätzen zu spielen.

Obwohl die Bundesregierung stark in den Ausbau der Infrastruktur für eine bessere medizinische Translation – etwa in die Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung und in Translationszentren für Regenerative Medizin – investiert hat, erweist es sich immer noch als schwierig, relevante Erkenntnisse von der Laborbank der Stammzellforscher in die Klinik und zum Patienten zu bringen. Gleich an mehreren Stellen der Innovations- und Wertschöpfungskette existieren Lücken im Translationsprozess. Und auch eine erfolgreich zugelassene stammzellbasierte Therapie bedeutet nicht zwangsläufig, dass sich hiermit bereits auch ein wirtschaftlich tragfähiges Arzneimittelprodukt auf dem Markt etablieren lässt.

Wo bestehen Lücken und Hürden für die Translation stammzellbasierter Therapien in Deutschland? Wie lassen sich Stärken der Stammzellforscherszene nutzen, wie Schwächen und Hindernisse zu reduzieren? Wie können die Infrastruktur und die Rahmenbedingungen gestaltet werden, um den Translationsprozess zu verbessern? Das German Stem Cell Network (GSCN) hat Experten aus verschiedenen Bereichen der translationalen Forschung von Hochschulen und der Industrie sowie Regulierungsexperten dazu befragt. Zusätzlich hat sich eine eigene Arbeitsgruppe mit dem Thema „Translation stammzellbasierter Therapien“ befasst. Einschätzungen der Experten wurden in einer SWOT-Analyse zusammengetragen. Sie skizziert, wo hierzulande



Stärken, Schwächen, Risiken und Möglichkeiten für die Entwicklung stammzellbasierter Therapien in Deutschland existieren und wie diese in Zukunft gestaltet werden sollten, um eine erfolgreiche Translation der Stammzellforschung zu ermöglichen.

## Wie Stammzellen für Therapien genutzt werden können

Wie funktionieren stammzellbasierte Therapien, die in diesem GSCN White Paper näher beleuchtet werden? Stammzellen können entweder direkt oder indirekt in der Regenerativen Medizin zum Einsatz kommen. Sie werden dazu eingesetzt, die Funktion verletzter oder zerstörter Gewebe wiederherzustellen oder zu ersetzen – entweder durch Ankurbelung endogener regenerativer Prozesse im Körper des Patienten oder durch direkten Gewebeersatz. Der Gewebeersatz könnte die Notwendigkeit von Organtransplantationen hinauszögern oder zum Teil gänzlich ersetzen.

Stammzellbasierte Therapien lassen sich je nach Zelltyp in zwei Kategorien einteilen:

- **Gewebestammzelltherapien:** Hier kommen Gewebestammzellen, auch **adulte Stammzellen** genannt, direkt zum Einsatz: Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks (HSCT) ist ein etabliertes und gut erprobtes Behandlungsverfahren für Patientinnen und Patienten, die an Leukämie oder anderen lebensbedrohlichen Erkrankungen des Blutes leiden. Wenn die Blutstammzellen vom Patienten selbst gewonnen wurden, handelt es sich um eine **autologe** Zelltherapie. Bei **allogenen** Transplantationen werden die Zellen hingegen von fremden Spendern gewonnen. Neben dem Blut verfügen weitere Organe mit hohem Regenerationspotenzial wie die Hornhaut oder die Haut über Gewebestammzellen, die bereits in Therapien genutzt werden (siehe unten). Adulte Stammzellen sind allerdings meist nicht in ausreichender Menge und Qualität verfügbar. Die sogenannten mesenchymalen Stromazellen (MSCs) wurden zunächst ebenfalls zu den adulten Stammzellen zugerechnet und können aus diversen Geweben wie Knochenmark, peripheren Blut und Fettgewebe sowie aus der Nabelschnur und Plazenta gewonnen werden. Ihr Stammzellcharakter wird jedoch infrage gestellt und viele Wissenschaftler ordnen sie eher den Vorläuferzellen zu, daher auch die Umbenennung von Stamm- in Stromazellen. Ihre Eignung für klinische Anwendungen ist auf indirekte Förderung der endogenen Regeneration zurückzuführen, nicht auf einen direkten Gewebeersatz. Die Wirkung wird derzeit in zahlreichen klinischen Studien erprobt.
- **Zelltherapien auf der Basis von pluripotenten Stammzellen:** Hier werden Stammzellen als Vorstufe für den Gewebeersatz genutzt: Pluripotente Stammzellen – also humane embryonale Stammzellen (hES-Zellen) und induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) – sind eine potenziell unerschöpfliche „Materialquelle“ und lassen sich in nahezu alle spezialisierten Zelltypen des menschlichen Körpers differenzieren. Sie sind

vergleichsweise einfach gentechnisch zu verändern und lassen sich in großen Mengen kultivieren, wie es für den klinischen Einsatz nötig ist. Aus ES-Zellen abgeleitete Transplantate sind in der Regel allogene, sie stammen von einem anderen Individuum als dem Patienten. Der große Vorteil der iPS-Zellen: sie sind nicht nur ethisch weniger umstritten als ES-Zellen, sondern erlauben auch die Herstellung patientenspezifischer, autologer Zelltransplantate, die vom Körper des Patienten aller Voraussicht nach nicht abgestoßen werden. Da die Herstellung patientenspezifischer Zellpräparate aber Monate dauert und äußerst aufwendig ist, werden derzeit auch zunehmend Zellprodukte aus allogenen iPS-Zelllinien entwickelt, die dann zur Herstellung geeigneter therapeutischer Produkte genutzt werden können, die beispielsweise mit dem Immunsystem des betreffenden Patienten immunologisch gut verträglich sind (mit passenden HLA-Gewebsmerkmalen). Solche Zellen lassen sich in Stammzellbanken als Reserve vorhalten, ein Konzept, das u.a. in Japan und Europa sowie im Rahmen der *Global Alliance for iPSC Therapy (GAI-T)* derzeit etabliert wird. Zu den zahlreichen technologischen Hürden für eine erfolgreiche Translation von Gewebeersatz aus pluripotenten Stammzellen zählen das Auftreten genetischer Veränderungen in den Zellen, die oft langwierigen und kostenintensiven Zelldifferenzierungsprotokolle sowie die Komplexität vieler Gewebe.

## Erfolgsbeispiele und Hoffnungsträger für stammzellbasierte Therapien

Die im Rahmen des vorliegenden White Papers beteiligten Experten wurden nach Beispielen für die erfolgreiche Translation stammzellbasierter Therapien gefragt. Auch wenn es verschiedene Ansichten gibt, was unter erfolgreicher Translation verstanden werden kann, so handelt es sich hier in der Regel um Therapien, die im klinischen Alltag etabliert sind oder die den Prozess der Arzneimittelentwicklung erfolgreich durchlaufen haben und durch zuständige Regulierungs- und Kontrollbehörden für den Markt zugelassen wurden.

Eine Erfolgsgeschichte ist hier zweifellos die **Blutstammzelltransplantation**. Dies ist eine weltweit in Kliniken etablierte Routineanwendung. Mehr als eine Million Blutstammzelltransplantationen wurden weltweit bereits durchgeführt. Gleichwohl gibt es weitere Innovationen in diesem gut erforschten Feld – etwa die haploidentische Blutstammzelltransplantation, bei der durch den Einsatz spezieller Aufreinigungsverfahren auch die Eltern des Transplantatempfängers als Spender für eine Blutstammzelltransplantation infrage kommen.

Bei anderen Typen adulter Stammzellen haben es bisher nur wenige Präparate geschafft, von der EU als „Arzneimittel für neuartige Therapien“ (ATMP) für den Markt zugelassen zu werden. Dazu zählt das Produkt namens Holoclar, das von dem italienischen Unternehmen Chiesi Farmaceutici vermarktet wird. Holoclar ist eine autologe Stammzellenanwendung am Auge, die bei Patienten mit

einer **geschädigten Hornhaut-Oberfläche** zum Einsatz kommt. Am Rand der Hornhaut werden patienteneigene limbale Stammzellen entnommen, aufgereinigt und in der Kultur expandiert. Die in Kultur entstandene Zellschicht wird in das geschädigte Auge transplantiert und führt zu einer Heilung. Im Jahr 2015 hat das Präparat als erste Stammzelltherapie eine konditionale Marktzulassung als ATMP erhalten. 2018 erhielt dann mit dem Produkt Alofisel der belgischen Firma Tigenix, die inzwischen vom Unternehmen Takeda Pharmaceuticals übernommen wurde, die zweite „Stamm“-Zelltherapie in der EU die Marktzulassung. Es handelt sich um eine allogene Therapie auf der Basis von mesenchymalen Stromazellen (MSCs) aus dem Fettgewebe fremder Spender. Das Zellpräparat dient der Behandlung von Patienten mit der entzündlichen **Darmerkrankung Morbus Crohn**, die an Fisteln im Analbereich leiden. Weitere Zulassungen für MSCs gibt es in verschiedenen asiatischen Ländern. Diese sind in der westlichen Welt allerdings selten durchführbar.

Alle weiteren stammzellbasierten Therapien befinden sich derzeit noch in einem experimentellen Stadium und werden in klinischen Studien auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit überprüft. Im Jahr 2010 starteten weltweit die ersten klinischen Studien auf der Basis von pluripotenten Stammzellen. Weltweit und auch in Europa werden Präparate erprobt, die von humanen ES-Zellen und iPS-Zellen abgeleitet sind<sup>1,2</sup>. Die erprobten stammzellbasierten Gewebeersatztherapien konzentrieren sich vor allem darauf, Patienten mit **Netzhauterkrankungen** wie Morbus Stargardt oder die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) zu behandeln. Weitere ins Visier genommene Erkrankungen in anderen Organsystemen sind **Diabetes mellitus Typ 2, Morbus Parkinson und Herzinfarkt**. Bei diesen Erkrankungen werden definierte Zelltypen zerstört. Daher sind diese Erkrankungen prädestiniert für eine Zellersatztherapie, bei der die nachgezüchteten Gewebezellen den Verlust körpereigener Zellen und die damit verbundene verlorene Organfunktion ersetzen und die Regeneration unterstützen sollen.

Im Auge lassen sich transplantierte Zellen sehr gut direkt kontrollieren. Zudem ist das Auge ein immun-privilegiertes Organ, d.h. es gibt ein verringertes Risiko einer immunologischen Abstoßungsreaktion. Daher wird der **Therapie von AMD mithilfe von retinalen Pigmentepithel-Zellen (RPE-Zellen)** von Experten derzeit das größte Potenzial für eine erfolgreiche Translation eingeräumt. Auch wenn in den bislang durchgeführten frühen klinischen Studien vor allem Fragen der Sicherheit des Transplantats untersucht wurden, so gibt es doch erste Hinweise auf eine therapeutische Wirksamkeit der Therapie. In Japan wurden mittlerweile die ersten iPS-zellbasierten klinischen Studien zur Therapie von AMD gestartet. Auch das Gehirn ist ein

---

<sup>1</sup> Martin, U. (2017) Therapeutic Application of Pluripotent Stem Cells: Challenges and Risks. *Front. Med.* 4: 229.

<sup>2</sup> Löser, P. et al. (2018) Zelltherapeutika auf der Basis humaner pluripotenter Stammzellen: internationale klinische Studien im Überblick, in: BBAW-Forschungsbericht „Stammzellforschung“, Hrsg. Zenke, Marx-Stölting, Schickl

immunologisch begünstigter Ort. In den USA werden derzeit Studien gestartet, in denen Parkinson-Patienten mit Dopamin-produzierenden Zellen behandelt werden, die aus pluripotenten Stammzellen abgeleitet wurden. Bei Diabetes und Herzinsuffizienz sahen die befragten Experten ebenfalls medizinische Indikationen mit realistischer Zukunft für stammzellbasierte Therapien. Bei diesen Organen muss jedoch eine immunologische Kompatibilität zwischen den transplantierten Zellen und dem Patienten berücksichtigt werden oder eine Immunsuppressionstherapie stattfinden.

Auch bei der **Kombination von Stammzell- und Gentherapie** wurden erste Erfolge der experimentellen klinischen Anwendung vermeldet. So berichtete ein italienisch-deutsches Team 2017 von einem jungen Patienten, der an der sogenannten Schmetterlingskrankheit (*Epidermolysis bullosa*) leidet und mithilfe einer stammzellbasierten Gentherapie erfolgreich behandelt werden konnte. Ihm wurden Hautstücke transplantiert, die mithilfe von gentechnisch veränderten epidermalen Stammzellen im Labor herangezüchtet wurden<sup>3</sup>. In der Kombination von hämatopoetischen Stammzellen mit Gentherapien sahen die befragten Experten ebenfalls vielversprechende Anwendungen.

Als Schlüssel für eine erfolgreiche Translation in die klinische Anwendung sahen die Experten die Wahl des für die jeweilige Indikation geeigneten Zelltyps, die Existenz von zuverlässigen Differenzierungs- und Herstellungsprotokollen für die Zellprodukte, wirksame Maßnahmen gegen eine immunologische Abstoßungsreaktion und eine detaillierte Kenntnis der Wirkungsmechanismen. Für die therapeutische Anwendung von Stammzellen gilt wie für andere Arzneimittel: Nur wenn eindeutige Endpunkte in klinischen Studien definiert sind, kann der Wirkungsnachweis auch gut belegt werden.

## Wo stammzellbasierte Therapieansätze nicht zielführend sind

Mit wenigen Ausnahmen befinden sich die meisten stammzellbasierten Therapiekonzepte in einem experimentellen Stadium der klinischen Forschung. Nicht zuletzt in Deutschland wurden auch durch die Bundesregierung große Hoffnungen in das medizinische Potenzial der adulten Stammzellen gesetzt – als Alternative zu den ethisch umstrittenen und gesetzlich nur eingeschränkt nutzbaren ES-Zellen. Nach Ansicht der befragten Experten hat das aber oftmals zu übersteigerten Hoffnungen und fehlgeleiteten Arbeitshypothesen bei klinischen Studien geführt. Das gilt insbesondere für die **mesenchymalen Stromazellen (MSCs)**.

---

<sup>3</sup> Hirsch, T. et al. (2017) Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature* 551: 327-332.

MSCs gelten als funktionell multipotent. Sie haben ein hervorragendes Sicherheitsprofil, wie Studien an einer großen Gruppe von Patienten (mehrere Tausend) gezeigt haben. Jedoch ist ihr Effektivitätsnachweis trotz vielversprechender Daten in frühen klinischen Studien in Zulassungsstudien bisher kaum erbracht worden – es gibt derzeit nur eine Zulassung in Europa. Das ist zum Teil auf die lange Zeit ungenügende Standardisierung und Probleme bei der Produktion von großen Zellmengen zurückzuführen. Dies konnte durch moderne Bioreaktortechnologie und bessere Phänotypisierung verbessert werden. Derzeit laufen hierzu eine Reihe von Phase III-Studien.

Die systemische intravenöse Verabreichung von MSCs hat vor allem immun-modulatorische Effekte, während lokale und intramuskuläre Anwendungen zusätzlich über mehrere Tage regenerative Faktoren freisetzen, die allerdings nicht umfassend bekannt sind. Therapeutische Effekte, insoweit sind sich viele Experten einig, sind vor allem auf parakrine Effekte zurückzuführen, d.h. die verabreichten Stammzellen setzen Faktoren frei und modulieren entzündliche Prozesse. Ein langfristiger Zellersatz findet anders als früher angenommen jedoch nicht statt. Nach Ansicht der befragten Experten ist es gerade bei den kardialen Zelltherapien mit MSC-Zellen zur Behandlung von Herzinfarktpatienten versäumt worden, das Ausgangsmaterial sehr gut zu definieren und damit die Studienergebnisse besser vergleichbar zu machen.

Übersteigter Enthusiasmus über das Potenzial der Stammzellmedizin, aber auch die starke Aufmerksamkeit und Präsenz der Stammzellforschung in den Medien haben in der Öffentlichkeit die Nachfrage nach stammzellbasierten Therapien geweckt. Die evidenzbasierte Stammzellmedizin kann diesen Bedarf derzeit nicht decken. In diese Lücke stoßen private Stammzellkliniken und Ärzte, die **ungeprüfte und nicht validierte Stammzelltherapien** anbieten. Diese bergen nicht nur gesundheitliche und finanzielle Risiken für die Patienten, sondern schaden der Stammzellforschung insgesamt.

## SWOT-Analyse: Klinische Translation von Stammzellforschung in zellbasierte Therapien – Aspekte von internationaler Relevanz

(Quelle: eigene Darstellung – siehe Methodik)

Stärken	Schwächen
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hämatopoetische Stammzellen als klinische Standardtherapie mit belegter Wirksamkeit</li> <li>▪ Erste klinische Erfolge außerhalb des Bereiches der hämatopoetischen Stammzelltherapie</li> <li>▪ Pluripotente Stammzellen als Ressource für „authentisches“ Zellmaterial für Ersatztherapie bzw. die Reparatur von Gewebe und Organen</li> <li>▪ Innovative Therapieansätze, die an Ursache von Erkrankungen ansetzen</li> <li>▪ Stark gewachsenes technologisches Know-how bei der Differenzierung und der Massenproduktion von Derivaten aus pluripotenten Stammzellen</li> <li>▪ Ausgearbeitete internationale Richtlinien zur klinischen Anwendung von Stammzellen der <i>International Society for Stem Cell Research</i> (ISSCR)<sup>4</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hochkomplexe Therapiekonzepte, die enge Zusammenarbeit unterschiedlichster Naturwissenschaften- und Ingenieursdisziplinen sowie medizinisch-klinischer Disziplinen erfordern</li> <li>▪ Produktqualität: schwierig, hohe Reinheit und homogene Differenzierung von Derivaten pluripotenter Stammzellen zu erreichen</li> <li>▪ Wirkmechanismen der Zellprodukte in vielen Fällen unzureichend aufgeklärt</li> <li>▪ Mangel an relevanten Tiermodellen, insbesondere Großtiermodellen</li> <li>▪ Klinische Studien äußerst aufwendig und kostenintensiv</li> <li>▪ Viele klinische Studien ohne fundierte Hypothese, adäquates Studiendesign und aussagekräftige Endpunkte</li> <li>▪ Lückenhaftes Berichten/Publizieren und oft geringe Verfügbarkeit von Publikationen, dadurch wenig Transparenz und kaum Darstellung negativer Ergebnisse</li> <li>▪ Viele existierende Stammzelltypen und Uneinigkeit über Definitionen, verschiedene akademische Lager (Silos)</li> <li>▪ Keine standardisierten Herstellungswege für die Zellen, komplexe Logistik in der Produktionskette</li> </ul>

---

<sup>4</sup> International Society for Stem Cell Research (2016) Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation, Quelle: <http://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation.pdf> [08.11.2018]

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übertriebene Kommunikation der therapeutischen Möglichkeiten</li> <li>▪ Stammzellregister und internationale Stammzellbanken sind vorhanden, allerdings nicht mit Stammzellen für klinische Anwendungen</li> <li>▪ Hohe Herstellungskosten aufgrund individueller Ansätze und wenig Automation</li> </ul>
<p><b>Chancen</b></p>	<p><b>Risiken</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mit neuen Therapieansätzen einen hohen medizinischen Bedarf adressieren; Volkskrankheiten, seltene oder bisher nicht behandelbare Erkrankungen behandeln, lindern oder sogar heilen</li> <li>▪ Neue Technologien wie Reprogrammieren, Genom-Editierung, Organoide oder Next Generation Sequencing helfen, Wirkmechanismen besser aufzuklären, sichere Zellprodukte zu schaffen und neue Therapiekonzepte zu verfolgen</li> <li>▪ Herstellung von Zellen, die mit dem Empfänger immunologisch kompatibel sind: Verwendung autologer induzierter pluripotenter Stammzellen oder solcher von Universalspendern als Ausgangsmaterial</li> <li>▪ Verbesserte Differenzierungsprotokolle und Herstellung im großen Maßstab (Upscaling)</li> <li>▪ Innovations- und Wirtschaftsfaktor (zum Beispiel Japan)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genetische Instabilität/Tumorrisiko bei Zelllinien</li> <li>▪ Geringe Kenntnisse der regulatorischen Anforderungen sowie Kenntnisse im Bereich der Arzneimittelentwicklung seitens der Therapieentwickler aus akademischen Einrichtungen</li> <li>▪ Hohe finanzielle Risiken für Entwickler</li> <li>▪ Keine oder internationaler Flickenteppich bei der nicht zentral geregelten Kostenerstattung der vermarkteten Produkte</li> <li>▪ Wissenschaftliches Fehlverhalten, manipulierte Daten und Missachtung ethischer Standards beschädigen das Forschungsfeld</li> <li>▪ Ungeprüfte Stammzelltherapien und Stammzelltourismus</li> <li>▪ Übersteigerte Erwartungen</li> </ul>

## SWOT-Analyse: Klinische Translation von Stammzellforschung in Deutschland

(Quelle: eigene Darstellung – siehe Methodik)

Stärken	Schwächen
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sehr gute Grundlagenforschung und klinische Expertise, oft Spitzenniveau</li> <li>▪ Leistungsfähige Infrastruktur in der Gesundheitsforschung: Universitätskliniken, Forschungszentren, Cluster, Deutsche Zentren für Gesundheitsforschung</li> <li>▪ Angepasste flexible Regulierung: Seit 2008 Zulassung von stammzellbasierten Therapien in der EU als Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP), jedes Zelltherapeutikum ist spezifisch</li> <li>▪ Kompetente und proaktive nationale Zulassungsbehörde: das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen ist zuständig für die Genehmigung klinischer Studien und bietet Beratung für Entwickler von ATMPs</li> <li>▪ Zahlreiche zertifizierte Einrichtungen gemäß Guter Herstellungspraxis (GMP) zur Herstellung von Zelltherapeutika</li> <li>▪ Wissensbasierte und innovative Biotechnologie- und Medizintechnikindustrie</li> <li>▪ Gute Balance von Grundlagenforschung und angewandter Forschung</li> <li>▪ Qualifizierte Fachkräfte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Restriktive Gesetzgebung durch das Embryonenschutzgesetz und das Stammzellgesetz: klinische Studien mit Derivaten aus importierten hES-Zellen möglich, aber keine Verwendung von hES-Zellderivaten zu kommerziellen Zwecken</li> <li>▪ Förderpolitischer Fokus lag lange auf der Erforschung und Anwendung adulter Stammzellen</li> <li>▪ Tierversuche: komplexe Tierschutz-Regelungen mit stark erhöhtem Aufwand für Dokumentation und Genehmigungen</li> <li>▪ Keine nachhaltigen und langfristigen Förderformate</li> <li>▪ Defizite bei regulatorischen Fragen und im Bereich Arzneimittelentwicklung, fehlendes Mindset für Translation in der akademischen Forschung</li> <li>▪ Geringes Angebot an Wagniskapital, wenig Anschubfinanzierungen (<i>Seed Funding</i>)</li> <li>▪ Geringe Förderung klinischer Studien</li> <li>▪ Regulierung für klinische Studien in der EU derzeit noch nicht harmonisiert in den Mitgliedsstaaten</li> <li>▪ Schwieriger Spagat zwischen Arztberuf und akademischer Forschung</li> <li>▪ Technologietransferstellen unterbesetzt und ausbaufähig hinsichtlich der Art der Unterstützung (z.B. Business Development)</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wenige Laborfachkräfte mit Industrieerfahrung in Zelltherapie, Daten-Wissenschaftler und klinische Forscher, da keine spezifischen Ausbildungsangebote für medizinisches, wissenschaftliches und technisches Personal im Bereich GMP/ Regenerative Medizin in den Universitäten und Hochschulen vorhanden sind</li> <li>▪ Integrierte Planung der Entwicklungs- und Zulassungsstrategie oft nicht vorhanden.</li> <li>▪ Vorbehalte bei der Nutzung von externer Fachkompetenz zur Unterstützung der Arzneimittelentwicklung und der regulatorischen Prozesse</li> </ul>
<p><b>Chancen</b></p>	<p><b>Risiken</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Innovative Therapiekonzepte in die klinische Anwendung bringen</li> <li>▪ Deutschland könnte Führungsrolle bei Entwicklung von Zell- und Gentherapien spielen</li> <li>▪ Teilhabe an Veränderungen und Innovationen des globalen Pharmamarktes</li> <li>▪ Hochwertige Arbeitsplätze entstehen</li> <li>▪ Entwicklung innovativer Herstellungsverfahren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Begrenzte Kooperationsmöglichkeiten für deutsche Akteure mit internationalen Partnern bei ES-Zellen wegen Stammzellgesetz; Anschlussfähigkeit für internationalen Wettbewerb geht verloren</li> <li>▪ Kompetenzverlust und Abwandern des Know-hows aufgrund fehlender Finanzierung und Wachstumsmöglichkeiten</li> <li>▪ Multinationale Pharmaunternehmen investieren im Ausland</li> </ul>

## Impulse für eine bessere klinische Translation stammzellbasierter Therapien

Mit Blick auf die Stärken, Schwächen, Chancen und Risiken der hiesigen und der internationalen Stammzellforschung und Translationsforschung in der Medizin ergeben sich aus Sicht des GSCN folgende Schlussfolgerungen, Einschätzungen und Empfehlungen, um die Translation stammzellbasierter Therapiekonzepte in Deutschland zu verbessern:

### a) **Forschung und Entwicklung: Gewachsenes Know-how nutzen**

**Mit innovativer Technologie zu effektiveren und sicheren Präparaten:** Stammzellbasierte Therapien erfordern komplexe und hochinnovative biologische Präparate. Neue Technologien wie die Reprogrammierung, die Genom-Editierung, moderne Sequenzierungstechniken und ausgereifte Differenzierungsprotokolle helfen, die Biologie und die Wirkmechanismen von Stammzellen und der daraus abgeleiteten differenzierten Zellen besser zu verstehen, die Produktionsprozesse zu optimieren und die Sicherheitsstandards zu definieren. Damit haben sich die Voraussetzungen für die Entwicklung von stammzellbasierten Therapien in den vergangenen Jahren entscheidend verbessert. Die neuen Technologien eröffnen auch Möglichkeiten für die bessere klinische Validierung, um zu prüfen, ob und inwieweit die betreffende Therapie dem Patienten hilft.

**Wahl des richtigen Zelltyps entscheidend:** Viele Zelltypen sind *in vitro* immer noch sehr schwierig aus Stammzellen herzustellen. In vielen Fällen ist nicht detailliert geklärt, ob sie vollständig äquivalent zu jenen normalen humanen Zellen sind, die sie im Körper des Patienten ersetzen sollen. Für einen erfolgreichen therapeutischen Einsatz ist die Wahl des richtigen Zelltyps jedoch entscheidend. Die Translationsforschung der vergangenen Jahre hat gezeigt, dass hierfür kein universeller Ansatz existiert, sondern jedes Gewebe und jede Erkrankung seine eigene krankheitsspezifische Herangehensweise erfordert. Für individualisierte Ansätze sind Anwendungen mit adulten Stammzellen vielversprechend. Hier sind insbesondere für die Transplantation von Blutstammzellen als klinisches Routineverfahren noch bedeutende Weiterentwicklungen zu erwarten – etwa indem das gestiegene Know-how bei Immuntherapien in stammzellbasierte Therapien integriert wird. Das Blut als „flüssiges“ Gewebe ist für diese innovativen Therapien am besten zugänglich. Der wissenschaftlich abgesicherte Einsatz von patienteneigenen, adulten Stammzellen zur Behandlung anderer Organ- und Gewebesysteme wurde bisher in vielen Fällen nicht durch klinische Erfolge belegt und ist aufgrund des hohen logistischen Aufwandes sehr kostenintensiv. Solche Therapien werden daher voraussichtlich auch weiterhin nur eine kleinere Rolle spielen.

**hES-Zellen – Stichtag im Stammzellgesetz verschieben und Forschungsvorbehalt aufheben:** Das GSCN sieht in der Herstellung von Ersatzgewebe auf der Basis von pluripotenten Stammzellen – also humanen ES-Zellen oder iPS-Zellen – das größte Potenzial für künftige stammzellbasierte Therapien. Mehrere Forschergruppen aus Deutschland stehen in fortgeschrittenen Stadien der präklinischen Entwicklung von im Labor hergestelltem Herzmuskelgewebe, das aus ES-Zellen

oder iPS-Zellen gewonnen wurde. Das Ersatzgewebe soll dereinst in infarktgeschädigte Herzregionen von Patienten implantiert werden. Sollte sich dieser Therapieansatz in Zukunft als sicher und wirksam erweisen, ließe sich damit ein breiter Markt mit einem großen medizinischen Bedarf bedienen. Die Therapien sind jedoch sehr komplex und benötigen noch viele Jahre sorgfältiger klinischer Forschung und Entwicklung.

Das GSCN sieht es als entscheidend an, deutschen Forschern einen Zugang zu humanen ES-Zellen zu ermöglichen, die nach dem im Stammzellgesetz festgelegten Stichtag (1. Mai 2007) abgeleitet wurden. Nur so sind eine effiziente Zusammenarbeit und Nutzung der Ergebnisse aus europäischen und weltweiten Netzwerken möglich. Es ist absehbar, dass als Ausgangspunkt für Gewebeprodukte künftig vor allem Zellen zur Anwendung kommen, die im Ausland nach dem Stichtag gewonnen wurden. Weiterhin ist der größte Teil klinisch zulassungsfähiger ES-Zellen erst in den vergangenen Jahren unter den erforderlichen Bedingungen der guten Herstellungspraxis (GMP) gewonnen worden. Gemäß Stammzellgesetz können hES-abgeleitete Zellen in klinischen Studien untersucht werden, da es sich hier um Forschungsaktivitäten handelt. Sobald hES-Zellen jedoch routinemäßig für die Herstellung von Zellprodukten für klinische Anwendungen genutzt werden sollen, wäre dies gemäß Stammzellgesetz nicht zulässig. Dieser Forschungsvorbehalt schränkt den Translationsprozess erheblich ein. Die Möglichkeit einer über die Forschung hinausgehende Nutzung von ES-Zellen zur Herstellung von Zellprodukten für die Entwicklung von Therapien ist jedoch essenziell. Das GSCN empfiehlt daher die Einführung eines nachlaufenden Stichtages oder dessen komplette Streichung. Zudem sollte der Forschungsvorbehalt im Stammzellgesetz zugunsten einer möglichen klinischen Anwendung auf hES-Zellen basierten Zelltherapien aufgehoben werden.

**Applikationswege der Zellen erforschen:** Neben der Gewinnung des Zellmaterials für regenerative Therapien ist die Wahl des Verfahrens zur Verabreichung ein wichtiger Aspekt, der aber noch unzureichend erforscht ist. Dafür ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit gefragt. Der Einsatz der Zellen im Patienten erfordert meist einen chirurgischen Eingriff und dies ist entscheidend für die Integration der transplantierten Zellen in das Gewebe des Patienten und damit für die effektive Reparatur von Geweben und Organen. Wichtig scheint auch die Rolle des lokalen Milieus, in das die therapeutischen Zellen gelangen; insbesondere im Entzündungsgebiet, was schnell zum Verlust der Funktion oder gar des Überlebens führen kann. Bei allogenen oder genmodifizierten Produkten kommt das Problem der Immunogenität hinzu. Es bedarf daher weiterer Forschung zum verbesserten Einwachsen (*Engraftment*) therapeutischer Stammzellprodukte.

**Bei innovativen Herstellungsverfahren Standards setzen:** Zellbasierte Therapeutika sind in vielen Fällen patientenspezifisch. Das stellt ganz besondere Herausforderungen an das Gewinnungs- und Herstellungsverfahren der Zellpräparate. Der neue Boom in der zellbasierten Gentherapie mit Immunzellen, etwa gentechnisch veränderte CAR-T-Zellen in der Krebsimmuntherapie, hat dazu geführt, dass sich derzeit immer mehr Pharmaunternehmen für innovative Zelltherapien interessieren und in zellbasierte Therapieformate investieren. Von diesem Trend können auch die Entwickler stammzellbasierter Therapien profitieren. Innovative

Herstellungsprozesse wie standardisierte und automatisierte, geschlossene Produktionssysteme für autologe wie auch allogene Zellen sind hier wegweisend und sollten auch für den Stammzellbereich stärker gefördert werden. Patientenspezifische, autologe Zellen können zwar prinzipiell in ausreichenden Mengen und Qualität hergestellt werden, der Ansatz ist jedoch sehr aufwendig, kostenintensiv und beansprucht mehrere Monate. Insgesamt dürfte das Potenzial für allogene stammzellbasierte Zellpräparate am größten sein, da sie den Aufbau von standardisierten „Off-the-Shelf“-Produkten im großen Maßstab ermöglichen. In dieser Hinsicht ist der Aufbau von großen Stammzellbanken mit allogenen iP5-Zelllinien von Universal Spendern ein vielversprechendes Konzept. Solche Universal Spender-Zelllinien sind homozygot für bestimmte national oder regional häufig vorkommende HLA-Gewebemerkmale.

**Präklinische Studien auf relevantere Modelle stützen:** Auf dem Weg in eine klinische Anwendung beim Menschen müssen zellbasierte Arzneimittel in der Präklinik eingehend auf ihr Sicherheitsprofil und ihren Wirkungsmechanismus hin in präklinischen Modellen geprüft werden. Kleintiermodelle und konventionelle In-vitro-Modelle haben im Fall von stammzellbasierten Therapien meist nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Für eine verbesserte Translation sind daher stärker „humanisierte“ Kleintiermodelle sowie ggf. auch Großtiermodelle notwendig. Die Umsetzung der EU-Richtlinie zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere im deutschen Tierschutzgesetz hat den Genehmigungsaufwand und die Dokumentationspflichten unverhältnismäßig erhöht, was von vielen Forschern als große Hürde im Translationsprozess benannt wird. Die verstärkte Entwicklung von individualisierten, krankheitsspezifischen In-vitro-Modellen und Multi-Organchips (*Human-on-a-Chip*), die auf Stammzellen basieren, sollte als Alternative zu Tiermodellen für die präklinische Validierung massiv gefördert werden. Hier ist eine starke Interaktion mit den zuständigen regulatorischen Behörden notwendig um diese Entwicklung zu koordinieren.

**Ergebnisse aus Stammzellstudien klar kommunizieren:** Für weniger als die Hälfte der weltweit abgeschlossenen Stammzellstudien wurden die Ergebnisse auch veröffentlicht<sup>5</sup>. Das GSCN plädiert dafür, dieses System zu verbessern, in dem Wissenschaftler verpflichtet werden, ihre Studienergebnisse – auch negative – in Peer-Review-Fachjournalen oder entsprechenden zugänglichen Quellen zu veröffentlichen und die Ergebnisse zu kommunizieren. Zu einer gelungenen und zeitgemäßen Wissenschaftskommunikation der Forscherinnen und Forscher gehört auch, die Probleme und Schwächen von stammzellbasierten Therapien zu vermitteln, um einen realistischen Blick auf die Grenzen von Stammzelltherapien zu ermöglichen.

## b) Regulierung: Angemessen flexibel agieren

**ATMP-Regulierung kennen und Chancen ausschöpfen:** Stammzellbasierte Therapiekonzepte sind innovativ, aber auch hochkomplex, was die medizinische Translation erheblich erschwert.

---

<sup>5</sup> Fung, M. et al. (2017) Responsible Translation of Stem Cell Research: An Assessment of Clinical Trial Registration and Publications. *Stem Cell Reports* 8: 1190-1201.

Seit 2008 existiert in der Europäischen Union der entsprechende regulatorische Rahmen: zellbasierte Arzneimittel, die lebende oder nicht lebensfähige Zellen enthalten und die bei ihrer Herstellung biotechnologisch bearbeitet wurden, werden in der EU rechtlich als „Arzneimittel für neuartige Therapien“ (*Advanced Therapy Medicinal Products – ATMP*) eingestuft. Zuständig für die zentrale Zulassung ist die europäische Arzneimittelagentur EMA (*European Medicines Agency*).

Das ATMP-Regelwerk wird den besonderen Eigenschaften von stammzellbasierten Präparaten gerecht und hatte seinerzeit Pioniercharakter. Seither wurden die Regeln um weitere Ausführungen der EMA ergänzt, auch zum Thema Stammzellen. Bei der Bewertung von ATMPs für eine Marktzulassung verfolgen die Zulassungsbehörden wie die EMA eine flexible und wissenschaftsbasierte Herangehensweise; das heißt, dass jedes Stammzellprodukt spezifisch auf Grundlage seines Risikoprofils bewertet wird.

Um den Zugang zu experimentellen ATMPs für Patienten zu beschleunigen, wurden in der Europäischen Union neue Formate, beispielsweise das PRiority MEDicines (PRIME)- Programm der EMA, geschaffen, um den Zulassungsprozess für innovative Arzneimittel wie die ATMPs zu beschleunigen. Im Falle einer eindeutigen Therapieverbesserung zu einer Indikation mit einem hohen medizinischen Bedarf sind so beschleunigte „bedingte Zulassungen“ (*Conditional Approval*) möglich. Anwendungsdaten müssen in diesem Fall nachgereicht werden. Zudem wurde eine Ausnahmeregelung geschaffen. Sie berücksichtigt, dass viele innovative Therapien in Krankenhäusern entstehen sowie Präparate lokal hergestellt und angewandt werden. Um diese nicht-routinemäßigen Anwendungen für kleine Patientenzahlen eingeschränkt auf ein Krankenhaus zu ermöglichen, hat die EU-Kommission die *Hospital Exemption* als Ausnahmeregelung geschaffen, die auch in Deutschland umgesetzt wurde. Sie eröffnet auch für Biotech-Unternehmen Möglichkeiten: die Herstellung und Bearbeitung der Zellprodukte kann demnach in Deutschland auch von einem Lohnhersteller übernommen werden, der die Präparate eventuell auch außerhalb der Klinik produzieren kann.

Zwar haben es bisher erst zwei stammzellbasierte Therapien in der EU zu einer Marktzulassung gebracht. Es ist aber damit zu rechnen, dass nach diesen Pionier-Zulassungen und mit der wachsenden Erfahrung auf Seiten der Behörden und der Entwickler die Zahl der ATMP-Zulassungen deutlich ansteigen wird. Die biopharmazeutische Industrie hat ihre Aktivitäten im ATMP-Feld erheblich intensiviert. Doch viele dieser Produkte werden an Universitäten, Krankenhäusern und in kleinen und mittleren Unternehmen entwickelt und hergestellt. Diese universitären und medizinischen Wurzeln führen bei der Zulassung zu besonderen Herausforderungen an die jeweiligen Einrichtungen, aber auch an die Zulassungs- und Aufsichtsbehörden.

In Deutschland fungiert das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen als nationale Zulassungsbehörde für biomedizinische Arzneimittel. Es ist zudem für die Genehmigung klinischer Studien zuständig. Darüber hinaus versteht sich das PEI auch als wissenschaftliche Anlaufstelle für die Entwickler von ATMPs. So bietet das Innovationsbüro des PEI Beratungen an. Die im Rahmen dieses White

Papers befragten Stammzellexperten bewerteten die Rolle des PEI überwiegend positiv und proaktiv.

ATMP-Entwickler aus der Industrie, wie auch aus dem akademischen Bereich, sollten früh den Kontakt zu den Regulierungsbehörden suchen und die Möglichkeit zur Beratung nutzen. Zudem steht kleineren und mittleren Unternehmen das Angebot einer Zertifizierung des ATMP-Entwicklungsprozesses offen, in dem die EMA als Daten-Check-up bei Unternehmen überprüft, ob sie auf dem richtigen Weg sind. Nach Ansicht des GSCN sollten auch akademische Einrichtungen, Spin-off-Inkubatoren oder größere Unternehmen von diesem Angebot Gebrauch machen können.

Die regulatorische Landschaft entwickelt sich dynamisch weiter. ATMP-Entwickler müssen diese Prozesse aufmerksam verfolgen, um auf dem aktuellen Stand der Anforderungen zu bleiben. Dafür ist die enge Kommunikation mit den Regulierungsbehörden und die Zusammenarbeit mit spezialisierten Beratungsunternehmen zu empfehlen.

**GMP-Produktion – früh mitdenken und den Aufbau von Kapazitäten erleichtern:** Für den klinischen Einsatz müssen stammzellbasierte ATMPs den Anforderungen und Qualitätsstandards der guten Herstellungspraxis (*Good Manufacturing Practices, GMP*) für Arzneimittel genügen. Eine GMP-konforme Herstellung stellt unter anderem besondere Anforderungen an die Hygiene, die Räumlichkeiten, die Dokumentation und die Qualitätskontrolle. Sowohl in der EU als auch auf internationaler Ebene gibt es GMP-Regelwerke. Für eine GMP-Produktion sind entsprechend ausgestattete Reinraum-Labore und Anlagen notwendig. Eine zentrale Rolle spielen hier die dafür notwendigen hochqualifizierten Fachkräfte, die vor allem unter akademischen Verhältnissen nicht einfach zu gewinnen und zu halten sind.

Finanziell ist das mit einem äußerst hohen Aufwand verbunden. Deutschland verfügt gemessen am europäischen Durchschnitt über eine vergleichsweise hohe Dichte an GMP-Einrichtungen, die traditionell oft an den Kliniken und Instituten für Transfusionsmedizin und bei den Blutspendediensten sowie an den Translationszentren eingerichtet wurden. In den vergangenen Jahren haben auch viele Biotechnologieunternehmen verstärkt in diesen Bereich investiert und haben sich beispielsweise auf die Lohnherstellung GMP-konformer Zellprodukte für Pharmaunternehmen spezialisiert.

Der Aufbau und der kontinuierliche Betrieb von GMP-Anlagen zählen zu den größten Herausforderungen für die Entwickler von stammzellbasierten Therapien. Für Universitätskliniken aber auch für Start-ups und kleine und mittlere Unternehmen (KMU) sind die Kosten, der Dokumentationsaufwand und die finanziellen Risiken beim Aufbau von GMP-Anlagen enorm. Gerade in frühen Stadien der Entwicklung, wenn zunächst nur geringe Mengen des Zellprodukts in einer kleinen Anzahl von Patienten und mit einer unsicheren Aussicht auf Erfolg getestet werden, ist der Aufbau einer GMP-Anlage eine maßgebliche Hürde, die ggf. nicht genommen werden kann und ursächlich für die Entscheidung ist, ein andernfalls aussichtreiches Projekt zu beenden.

Um den Besonderheiten im Umgang mit zellbasierten Arzneimitteln gerecht zu werden, hat die Europäische Kommission Ende 2017 einen speziellen GMP-Leitfaden für ATMPs veröffentlicht. Die an die ATMPs angelegten GMP-Standards orientieren sich ebenfalls an dem flexibleren, risikobasierten Ansatz, der den variablen und komplexen Anforderungen an die Zellproduktion gerecht wird. Allerdings gilt auch hier: bereits für den Einsatz der ATMPs in klinischen Studien der Phase I muss in der EU eine GMP-Herstellungsgenehmigung vorliegen. In Deutschland erteilen die Landesbehörden in Abstimmung mit dem Paul-Ehrlich-Institut die Herstellungserlaubnis für ATMP und führen auch die pharmazeutische Überwachung und Inspektionen durch.

Bemerkenswert ist in diesem Kontext, dass die US-Arzneizulassungsbehörde FDA im Jahr 2017 ihre GMP-Anforderungen für die Entwickler von zelltherapeutischen Produkten in frühen Phasen der Entwicklung gelockert hat. Die Herstellung von zellbasierten Präparaten für klinische Phase-I-Studien unterliegt nicht der GMP-Regulierung, sondern Wirkstoffkandidaten werden hier gemäß ihrem Status als „*Investigational New Drug*“ bewertet.

Der Transfer von Forschungsarbeiten in Phase-I-Studien sollte unbedingt erleichtert werden und es erscheint erforderlich, insgesamt eine höhere Flexibilität zu ermöglichen. So wäre es bereits eine Hilfe, wenn nicht bereits vor der Beantragung einer klinischen Studie ein GMP-Zertifikat vorliegen müsste, sondern Inspektion und Zertifizierung parallel zur Vorbereitung der klinischen Studie stattfinden. Denkbar sind auch eine graduelle Anpassung und Steigerung der GMP-Anforderungen an die jeweiligen klinischen Phasen. Dazu müssen die GMP-Anforderungen an stammzellbasierte ATMPs sorgfältig an den Entwicklungsstand angepasst werden, ohne das therapeutische Innovation auf der Strecke bleibt. Gleichzeitig muss das Risiko für die Probanden genau abgewogen werden und deren Belastung durch den klinischen Eingriff so gering wie möglich gehalten werden.

Die Unterstützung des Aufbaus und der Einrichtung von zentralen oder dezentralen GMP-Anlagen durch öffentliche Fördermittel kann ein Weg sein, die Translation zellbasierter Therapien voranzutreiben. Allerdings sollte das nicht in Konkurrenz zu Unternehmen geschehen, die hohe finanzielle Aufwendungen für den Aufbau eigener GMP-Anlagen erbracht haben. Auch die Einrichtung von großen Zentren für die Herstellung von Zellprodukten nach GMP-Standards wäre ein vielversprechender Ansatz. Beispielhaft hierfür steht das „*Cell and Gene Therapy Catapult*“ in Großbritannien. Die britische Regierung hat 67 Mio. £ in den Bau eines großen Herstellungszentrums für Zelltherapeutika investiert. Das 2017 eröffnete Zentrum stellt Zellprodukte sowohl für klinische Studien als auch für die sich anschließende breite therapeutische Anwendung her. Es enthält hochmoderne, modulare GMP-Einheiten, die auch von Unternehmen genutzt werden können. Ziel ist, das finanzielle Risiko für die Entwickler von ATMPs zu senken. Vorbildhaft ist auch eine jährliche Erfassung, sämtlicher GMP-zertifizierter Produktionsanlagen und Hersteller von Zelltherapeutika in Großbritannien. Die darauf aufbauende Übersicht spiegelt die nationalen GMP-Kapazitäten der Zelltherapie-Akteure wider und dient Entwicklern von ATMPs als Entscheidungsbasis für Forschungs- und

Entwicklungsaktivitäten. Das GSCN empfiehlt eine ähnliche Erfassung von für Zell- und Gentherapie relevanten GMP-Anlagen auch in Deutschland.

**Richtlinien zur Zellproduktion harmonisieren:** Zellen, Gewebe und Blut sind wichtige Ausgangsmaterialien für die Regenerative Medizin und die Stammzellforschung. Gleichwohl wird der Umgang mit ihnen in verschiedenen Richtlinien geregelt, (2004/23/EC zur Gewebe- und Zellspende, 2002/98/EC Blutprodukte) und ATMP-Herstellung. Das GSCN regt eine Harmonisierung aller Regularien an, welche die Zellproduktion betreffen.

### c) Klinische Studien: Sorgfältig planen und Akteure einbinden

Zellersatztherapien bergen immer auch potenzielle Risiken und Nebenwirkungen – etwa die Abstoßung der transplantierten Zellen oder Gewebe durch das körpereigene Immunsystem von Patienten. Zudem können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, dazu zählen unkontrolliertes Zellwachstum oder Differenzierung der Zellen in andere Zelltypen als beabsichtigt. In der evidenzbasierten Medizin muss sich die Sicherheit und Wirksamkeit stammzellbasierter Arzneimittel in randomisierten kontrollierten Studien belegen lassen.

Das gängige Schema der klinischen Entwicklung von Arzneimitteln mit den klinischen Phasen I bis IV anzulegen, ist bei Zelltherapeutika äußerst schwierig. Zellersatztherapien stellen nicht nur neuartige Therapieansätze dar, sie erfordern meist chirurgische Eingriffe, was randomisierte klinische Studien zusätzlich verkompliziert. Behandlungen sind allenfalls in kleinen klinischen Studien darstellbar. Für einen überzeugenden klinischen Wirkungsnachweis ist daher ein gutes **Studiendesign** unabdingbar. Elementar ist hier die Definition von klinischen Endpunkten. Diese lassen sich am besten festlegen, wenn die Wirkungsweise des Präparats gut verstanden ist. Bei stammzellbasierten Therapien wird hier vielfach Neuland betreten. Dafür braucht es entsprechende Expertise. Die Strukturierung von klinischen Studien, standardisierte Herstellungswege, die Qualitätskontrolle und das Verabreichungsprozedere müssen zusammen mit Experten aus verschiedenen Disziplinen und den zuständigen Behörden entwickelt werden. Es muss das Ziel sein, eine belastbare Datenbasis zur Nutzen- und Kostenbewertung neuer Therapien zu schaffen, und zwar über die gesamte Krankheits- oder Lebensdauer von Patientinnen und Patienten hinweg. Hierfür sollten die Planung für die Herstellung und präklinische Evaluierung bis hin zur klinischen Entwicklung für jeden potenziellen translationalen Ansatz in einem prospektiven **Entwicklungs- und Zulassungsplan** definiert werden.

Es liegt auch in der Verantwortung der Wissenschaft, über regulatorische Aspekte, Kosten-Nutzen-Abschätzungen und Märkte valide Daten zur Verfügung zu stellen, damit Entscheidungsträger im Gesundheitswesen am Ende die passenden Strukturen schaffen können und entsprechende Forschungsvorhaben gefördert werden können.

Das GSCN plädiert zudem dafür, an den Universitätskliniken die klinische Forschung an ATMP-Therapien durch den **Aufbau von spezialisierten „Clinical Trial Units“** zu stärken und in diesem Bereich mehr klinische Phase-I/IIa-Studien in großem Maßstab zu fördern. In Großbritannien hat die Regierung kürzlich 30 Mio. £ in den Aufbau sogenannter „*Advanced Therapies Treatment*



*Centres*“ in drei Krankenhäusern investiert, um Zell- und Gentherapien zu erproben. Vor diesem Hintergrund ist es sinnvoll, dass in der EU die Regulierung von klinischen Studien bald neu aufgesetzt wird; die bisherige Richtlinie wird durch die direkt umsetzbare „*Clinical Trials Regulation*“ von 2014 ersetzt. Das neue Regelwerk strebt eine Vereinfachung und Harmonisierung des Zulassungsprozederes für klinische Studien in der EU an und wird voraussichtlich im Jahr 2019 in Kraft treten.

#### d) Translationsinfrastruktur: Lücken im Prozess schließen

Wie lässt sich die nötige Infrastruktur für die klinische Translation stammzellbasierter Therapien verbessern? Lücken im Translationsprozess, sogenannte „*Translational Gaps*“ oder auch „*Valleys of Death*“, existieren entlang der Wertschöpfungskette an den Schnittstellen Labor zu Präklinik und Präklinik zu Klinik. Aber auch die Implementierung von der klinisch entwickelten Innovation in die klinische Praxis und ins Gesundheitswesen ist mit weiteren Herausforderungen verbunden (*Implementation Gap*). Aufzulösen sind diese Hürden durch gezielte Förderinstrumente, die nicht allein auf den Ausbau der klassischen Projektförderung abzielen, sondern als nachhaltige und langfristige Investitionen in die Translationsinfrastruktur aufgesetzt werden.

**Translationszentren stärker auf Wertschöpfung ausrichten:** Bereits seit Mitte der 2000er Jahre hat die Bundesregierung das Feld der Regenerativen Medizin gefördert, etwa durch die Translationszentren für Regenerative Medizin in Berlin, Dresden, Hannover, Leipzig und Rostock. Die hier verfolgten wissenschaftlich-technologischen Ansätze basierten damals vorrangig auf adulten Stammzellen, Immunzellen und Gewebepräparationen aus primären Körperzellen. Mit dem „Rahmenprogramm Gesundheitsforschung“ verlagerte sich der Förderschwerpunkt der Bundesregierung auf Translationsforschung und Systemmedizin, wobei der Fokus auf neuen Therapien für Volkskrankheiten und auf deren Diagnostik lag. Stammzellen wurden hier größtenteils als eines von vielen Werkzeugen verstanden, die im Rahmen des Schwerpunkts „Individualisierte Medizin“ für neue therapeutische Ansätze eingesetzt werden können.

Um gesundheitsrelevante wissenschaftliche Forschungsergebnisse aus dem Labor in die breite medizinische Versorgung zu übertragen, wurde stark in nationale Zentren sowie regionale und überregionale Cluster investiert. Das spiegelt sich insbesondere in der Gründung der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) wider. Der Wissenschaftsrat hat 2017 ein Gutachten zu den DZG als Fördermodell veröffentlicht. Die Autoren des Gutachtens halten das Format für geeignet, die Translation aus der Grundlagenforschung voranzutreiben. Insgesamt haben die Zentren geholfen, die relevanten Akteure zu vernetzen und eine geeignete Infrastruktur aufzubauen. Wie erfolgreich die Zentren tatsächlich mit Blick auf ihre Translationsleistung waren, wurde in dem Gutachten indes noch nicht bewertet. Zum einen hängt dies mit der langen Zeitspanne zusammen, die für effektive Translation benötigt wird. Zum anderen sind geeignete Bewertungskriterien für den Translationserfolg – auch international – noch nicht etabliert.

Nach Ansicht des GSCN haben die DZG vor allem dazu beigetragen, das Wissen über grundsätzliche Krankheitsmechanismen erheblich zu vertiefen und – davon abgeleitet – die

diagnostischen sowie therapeutischen Handlungsspielräume für Kliniker und Mediziner zu erweitern. Für einige Indikationen konnten klinische Studien angestoßen werden, auch unter Beteiligung der Industrie. Unklar bleibt, inwiefern die Zentren eine real messbare Wertschöpfung – etwa in Form von anwendbaren Therapien, erfolgreichen klinischen Studien, Unternehmensgründungen oder Lizenzvereinbarungen – erreichen konnten. Hierfür fehlt an den meisten akademischen Zentren allerdings auch eine adäquate Business-Development-Expertise.

Hürden für die effektive Wertschöpfung stammzellbasierter Therapien sind – wie auch in anderen Bereichen der Medizin – die hohen Entwicklungskosten und -risiken, die öffentlich finanzierte Organisationen bzw. akademische Forschergruppen schon aufgrund des hierfür nötigen hohen Finanzbedarfes nicht allein stemmen können. Dafür ist eine intensive Zusammenarbeit und Vernetzung von Hochschulmedizin mit den außeruniversitären Forschungseinrichtungen, der pharmazeutischen Industrie, dem forschenden innovativen Mittelstand, aber auch den Zulassungsbehörden und den Kostenträgern im Gesundheitswesen notwendig.

**Dynamische Entwicklung bei T-Zelltherapien nutzen:** Lange hat die private Wirtschaft gezögert, in Zelltherapien zu investieren. Das lag an unzureichender wissenschaftlicher Validierung und wenig überzeugenden Wirkungsnachweisen, aber auch an den hohen Kosten bei der Herstellung der Präparate, den extrem langen Forschungs- und Entwicklungszyklen und der unklaren späteren Kostenerstattung. Allerdings hat sich das Investitions- und Innovationsklima in den vergangenen Jahren deutlich gewandelt. Das liegt insbesondere an den vielversprechenden Entwicklungen auf dem Gebiet der zellbasierten Gentherapien in der Krebsimmuntherapie. Erste CAR-T-Zelltherapien, die auf einem autologen Ansatz basieren, haben in den USA und in der EU die Marktzulassung erhalten und dabei von beschleunigten Zulassungswegen profitiert. Die bemerkenswerte Wirksamkeit bei Erkrankungen mit großem medizinischem Bedarf hat das Interesse der Pharmaindustrie beflügelt, aber auch die Aufmerksamkeit des Kapitalmarkts geweckt. Davon profitiert haben Entwicklergruppen aus dem akademischen Umfeld oder in bereits existierenden Biotech-Firmen. Diese konnten in den vergangenen Jahren mit Übernahmen und Lizenzvereinbarungen im Milliarden-Dollar-Bereich punkten und ihre Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten massiv ausbauen.

**Neue Kooperationsformate und Finanzierungsmodelle:** Nicht nur in der Stammzellmedizin werden frühe Entwicklungspartnerschaften sowie alternative Kooperationsmodelle zwischen den technologisch an vorderster Front aktiven Forschungseinrichtungen und der etablierten Industrie immer wichtiger. Hier rücken auch deutsche Akteure in den Fokus: So gab der Pharmakonzern Novartis im August 2018 eine Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI) in Leipzig bekannt. Am Fraunhofer IZI siedelt Novartis seine zentrale europäische Herstellungsstätte für das Produkt CTL019 (Tisagenlecleucel, Markenname: Kymriah) zur Verwendung in klinischen Studien und in Therapieprogrammen an. Solche und ähnlich gestaltete Private-Public-Partnerships (PPP) im Bereich Zelltherapie werden von Experten als Türöffner für weitere stammzellbasierte Therapien der Zukunft gesehen. Neben neuen

Kooperationsformaten zwischen Wissenschaft und Industrie sind auch neue Finanzierungsmodelle gefragt.

Innovative Ansätze sind in dieser Hinsicht der Helmholtz-Validierungsfonds (HVF) und die gemeinsame „*Proof-of-Concept-Initiative*“ der Fraunhofer-Gesellschaft, der Helmholtz-Gemeinschaft und der Hochschulmedizin. Der klinische Wirkungsnachweis (*Proof-of-Concept*, kurz PoC) eines neuen Therapie- oder Diagnostikverfahrens ist dabei in aller Regel eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Weitergabe von Projekten an Unternehmen, die diese dann mit privatem Kapital weiter zur Marktreife entwickeln. Unter den bisher vier zur Förderung ausgewählten Projekten der Initiative ist auch ein T-Zelltherapie-Projekt. Erfahrungen aus diesem Translationsförderformat könnten damit auch für die Entwickler für stammzellbasierte Therapien wertvoll sein, obwohl diese auf die Stammzellforschung angepasst werden müssen. Denn in der Stammzellforschung ist die Translation innerhalb eines Projektes oft nicht zu erreichen. Eine Änderung der Förderformate beispielsweise durch aufeinander aufbauende Förderstufen, abhängig von definierten und zu erreichenden Milestones, wäre hier angezeigt.

Das GSCN begrüßt zudem den Vorschlag der PoC-Initiative, ein eigenes medizinisches Translationsprogramm aufzulegen, das der Bund, die Länder und Industriepartner durch einen gemeinsamen Fonds finanzieren. Konkret schlagen die drei Projektpartner vor, einen Fonds mit einem Budget von rund 60 Millionen Euro je zur Hälfte mit öffentlichen und Industriemitteln zu versehen, um über einen Zeitraum von zehn Jahren die Entwicklung von potenziellen Wirkstoffen voranzutreiben.

**Externe Beratung und Projektmanagement aufwerten und proaktiv nutzen:** Die Entwicklung von stammzellbasierten ATMPs erfordert ein erfahrenes Projektmanagement, das in der Lage ist, frühzeitig die regulatorische und industrielle Perspektive in den unterschiedlichen Stufen der präklinischen und klinischen Entwicklung zu berücksichtigen. Langfristig wird hier empfohlen, Forscher dabei zu unterstützen, Dienstleistungen von fachkundigen Beratern in Anspruch zu nehmen, bis das Team über die erforderliche Expertise und Ressourcen selbst verfügt. Das ließe sich auch über öffentliche Förderinstrumente realisieren. Denkbar ist zudem eine öffentlich geförderte Einrichtung, in der Berater für regulatorische und translationale Belange konzentriert sind, die als „ATMP Coaches“ fungieren. Derzeitige Beratungsangebote wie das Innovationsbüro des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) können und sollen einen solch umfangreichen Service nicht bereitstellen. Auch bei den Förderinstitutionen sollten mit Blick auf das Translationspotenzial von frühen Forschungs- und Entwicklungsprojekten ausgebildete Fachexperten eingesetzt werden, die fundierte Entscheidungen hinsichtlich einer effizienten Validierung vielversprechender wissenschaftlicher Ergebnisse unterstützen. Derzeit werden solche Entscheidungen noch zu oft von Wissenschaftlern getroffen, die hierbei die Projekte mitunter aus der rein akademischen Perspektive und weniger unter Berücksichtigung wirtschaftlicher Aspekte betrachten und bewerten.

**Technologietransferstellen besser und flexibler aufstellen:** Eine weitere Herausforderung stellt die Tatsache dar, dass Technologietransferstellen der Hochschulen und außeruniversitäre

Forschungseinrichtungen häufig zu stark auf rein administrative Tätigkeiten sowie die Ausgründung von Start-up-Unternehmen fokussiert sind. Dies verhindert eine effiziente strategische Weiterentwicklung von Projekten mit Translationspotenzial vom Labor in den Markt. Gerade die Entwicklung zur Marktreife therapeutisch angelegter Projekte erfordert insbesondere in frühen Entwicklungsstufen eine schrittweise Validierung im präklinischen Kontext. Auf eine solche Validierung sind die aktuell verfügbaren Förderinstrumente jedoch nicht ausgerichtet, und privates Kapital ist aufgrund der verhältnismäßig geringen benötigten Summen nur schwer zu mobilisieren. Experten empfehlen daher, dass Technologietransfereinrichtungen mit einem eigenen flexiblen Budget ausgestattet werden, die Validierungsmaßnahmen im kleineren Umfang erlauben und die auf Basis unternehmerischer Entscheidungen vorangetrieben werden können. Diese Herangehensweise würde auch der aktuellen strategischen Entwicklung im Wagniskapitalbereich folgen: hier wird zunehmend ein flexibles Portfoliomanagement auf Projektebene angestrebt, um schlanke Kostenstrukturen und effiziente Umsetzungsstrategien zu ermöglichen.

**Inkubator- und Accelerator-Konzepte intelligent einbinden:** Eine effiziente Translationsstrategie in der Stammzellmedizin umfasst zudem die intelligente Einbindung von Inkubator- und Accelerator-Konzepten. Hierbei handelt es sich um Einrichtungen oder Programme, die Gründer bei der Unternehmensentwicklung unterstützen. An zahlreichen Standorten in Deutschland gibt es bereits Bemühungen, auf diese Weise das unternehmerische Potenzial von wissenschaftlichen Ergebnissen zu heben. Prinzipiell sind vor allem solche Ansätze zu begrüßen, die Gründergeist und Entrepreneurship in die akademische Welt hineinbringen und entsprechende Ausbildungsmodule auch für Naturwissenschaftler anbieten. Die Umsetzung der Stammzellforschung in die Anwendung kann von dieser Entwicklung langfristig profitieren. Des Weiteren können Accelerator-Programme dazu beitragen, vielversprechende präklinische Projekte gemeinsam mit Experten aus der Wirtschaft in weiterführende Entwicklungsstufen zu heben. Zu begrüßen ist diesem Zusammenhang der Schritt der Bundesregierung, beim Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) eine Agentur für Sprunginnovationen anzusiedeln, die *Out-of-the-Box*-Ansätze mit hohem gesellschaftlichem Bedarf gezielt unterstützt und damit auch für die Stammzellmedizin von Bedeutung sein kann.

**Kostenerstattung – Akteure früh einbeziehen und alternative Modelle erwägen:** Ist die Marktzulassung für ein ATMP-Arzneimittel durch die EMA erfolgt, so ist die Frage nach der Kostenerstattung als nächste große Hürde für eine erfolgreiche Translation von erheblicher Relevanz. Für ATMPs werden vom Produzenten aufgrund der aufwendigen Herstellungsweise in der Regel sehr hohe Preise festgelegt. Ob und inwieweit die hohen Kosten künftig von den nationalen Gesundheitssystemen getragen werden können, ist eine schwierige Frage. Experten diskutieren vor diesem Hintergrund schon seit langem alternative Kostenerstattungsmodelle wie „*Pay-for-Performance*“. ATMP-Entwicklern wird vor diesem Hintergrund empfohlen, sich schon früh im F&E-Prozess mit dem Thema Kostenerstattung auseinanderzusetzen und den Kontakt zu den Behörden zu suchen. Insbesondere in Europa besteht hierzu eine Vielzahl unterschiedlicher Regelungen, da diese Entscheidungen national getroffen werden. In Deutschland erfolgt bisher

die Kostenerstattung für zellbasierte Therapien vergleichsweise großzügig. Trotzdem hat die unübersichtliche Situation dazu geführt, dass einige ATMPs bereits wieder vom Markt verschwunden sind. Langfristig sind hier auch Harmonisierungsstrategien gefragt, um den Standort Europa – auch gegenüber den USA – besser aufzustellen.

#### e) **Ausbildung: Wissenschaftlichen Nachwuchts fit für Translation machen**

Translationsprozesse in der Medizin und damit auch in der Stammzellforschung sind so komplex, dass mit Blick auf qualifizierte Arbeitskräfte dafür Wissenschaftler eines neuen Typs gefragt sind, etwa sogenannte „*Clinical Translation Scientists*“. An den Universitätskliniken müssen die Voraussetzungen geschaffen werden, translationsorientierten Nachwuchs für das Gesamtsystem auszubilden und diesem attraktive berufliche Perspektiven und Karrierewege aufzuzeigen. Insgesamt ist die Förderung von **Brückenexpertisen** wichtig, um den Translationsprozess von der biomedizinischen Grundlagenforschung in die klinische Anwendung zu verbessern.

**Fachpersonal für die Herstellung von Zellprodukten ausbilden:** Für die Herstellung von Zellprodukten und Ersatzgewebe in Reinraumlaboren werden Mitarbeiter mit einer ausgewiesenen Expertise benötigt. Hier ist in den Laboren der Universitätskliniken und in den Biotechnologieunternehmen mittlerweile ein Bedarf an Fachpersonal entstanden, der von Ausbildungsstätten bisher noch unzureichend abgedeckt wird.

**Translationsorientierte Karrieren fördern:** Dafür sind translationsorientierte Nachwuchsförderprogramme ebenso erforderlich wie geeignete Karrierewege und attraktive Positionen für den wissenschaftlich-klinischen Nachwuchs (*Clinician Scientists*) und für nicht klinisch tätige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler (*Medical Scientists*). Spezialisierte Ausbildungswege sollten zudem einen Schwerpunkt auf die Entwicklung von ATMPs legen. Eine solche Ausbildung sollte sehr früh regulatorisches Wissen vermitteln sowie Kenntnisse über die Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Studien vermitteln. Hier ist auch die Expertise von Daten-Wissenschaftlern zunehmend gefragt. Auch das Krankenhauspersonal sollte entsprechend geschult werden. Das GSCN begrüßt, dass im Koalitionsvertrag der aktuellen Bundesregierung und in der Hightech-Strategie 2025 ein Förderprogramm für *Clinical Scientists* angekündigt wurde.

## Erläuterungen zur Methodik

Das GSCN White Paper basiert auf der Auswertung aktueller relevanter Fachliteratur, auf den Ergebnissen zweier ganztägiger Treffen der 8-köpfigen Arbeitsgruppe sowie auf Interviews mit 10 ausgewählten Stammzell- und Translationsexperten. Das Ziel war es, Einschätzungen aus der deutschen und der internationalen Stammzellcommunity zum Thema „Translation stammzellbasierter Therapien“ zusammenzutragen und daraus Empfehlungen abzuleiten.

In den Interviews wurden Stammzell- und Translationsexperten zwischen Februar und April 2018 anhand eines Fragenkatalogs befragt. Zunächst wurde nach Erfolgsgeschichten und Rückschlägen in diesem Bereich gefragt. Zudem wurden die Experten gebeten, für eine SWOT-Analyse Stärken, Schwächen, Chancen und Risiken auf internationaler Ebene und in Deutschland zu benennen. Die beiden SWOT-Tabellen in der Mitte des White Papers spiegeln die Antworten der Experten aus den Interviews sowie die Diskussionsbeiträge der Arbeitsgruppe in kompakter Form wider. Schließlich wurde in den Interviews erfragt sowie in der Arbeitsgruppe diskutiert, mit welchen Maßnahmen die Möglichkeiten und Innovationspotenziale in der Translationskette am besten gehoben werden können.

Das GSCN White Paper stellt keine repräsentative Studie dar, sondern versteht sich als Sammlung von Einschätzungen und Anregungen, die beleuchtet, wie der translationale Prozess in der Stammzellforschung effektiver gestaltet werden kann.

Die Mitglieder der GSCN Arbeitsgruppe „Translation stammzellbasierter Therapien“:

- Prof. Dr. Mohamed Abou-El-Enein, Berlin-Brandenburg Centrum für Regenerative Therapien (BCRT), Charité Universitätsmedizin Berlin
- Dr. Daniel Besser, GSCN-Geschäftsstelle
- Dr. Andreas Bosio, Miltenyi Biotech
- Dr. Sebastian Delbrück, BIOCOM AG
- Dr. Egbert Flory, Paul-Ehrlich-Institut, Langen
- Dr. Philipp Graf, BIOCOM AG
- Prof. Dr. Wolfgang Wagner, Uniklinik RWTH Aachen; Cygenia GmbH

Überblick über die Interviewpartner:

- Prof. Roger Barker, University of Cambridge (UK)
- Prof. Regis Kelly, QB3 Institute, UCSF (USA)
- Prof. Michele de Luca, CMR, University of Modena and Reggio Emilia (Italien)
- Dr. Masayo Takahashi, Riken (Japan)
  
- Prof. Dr. Oliver Brüstle, Universität Bonn
- Prof. Dr. Ulrich Dirnagl, Charité Universitätsmedizin Berlin
- Prof. Dr. Thomas Eschenhagen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Dr. Christine Günther, apceth Biopharma GmbH, München
- Prof. Dr. Ulrich Martin, Medizinische Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Hubert Serve, Universitätsklinikum Frankfurt





**Kontakt:**

German Stem Cell Network  
c/o Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)  
Robert-Rössle-Str. 10  
13125 Berlin

Tel.: +49 30 9406 24-87/-88  
Fax: +49 30 9406 2486  
E-Mail: [gscn.office@mdc-berlin.de](mailto:gscn.office@mdc-berlin.de)  
Web: [www.gscn.org](http://www.gscn.org)