

Innovationsstandort Deutschland für Gen- und Zelltherapien

In den letzten Jahren haben akademische Institute und Unternehmen erhebliche Anstrengungen unternommen, um Deutschland wieder Anschluss an die internationale Entwicklung bei Gen- und Zelltherapien zu verschaffen. Die Bundesregierung beabsichtigt, dieses Engagement durch eine nationale Strategie für Zell- und Gentherapie weiter zu verstärken. Nur wenn alle beteiligten Stakeholder entschlossen und gemeinsam an der Umsetzung arbeiten, kann Deutschland eine führende Rolle bei diesen Zukunftstechnologien einnehmen.

Zusammenfassung

Gen- und Zelltherapien (GCT) zählen zu den derzeit vielversprechendsten medizinischen Innovationen. Sie eröffnen in vielen Anwendungsgebieten neue therapeutische Optionen für schwere Erkrankungen, die zuvor nicht oder kaum behandelbar waren und könnten eine langanhaltende therapeutische Wirksamkeit erzielen, und das mit einer einmaligen Gabe. Bisher wurden erst wenige GCT zugelassen, aber weltweit laufen viele klinische Studien mit GCT, die zu weiteren Zulassungen führen können.

Deutschland zählte während der ersten Forschungen mit GCT zu den Pionieren, hat jedoch den Anschluss an die USA und China verloren - obwohl es hierzulande exzellente Forschungspraxis und unternehmerisches Engagement gibt, um sich zu einem führenden Innovationsstandort im Bereich GCT zu entwickeln.

Die im Juni 2024 veröffentlichte „Nationale Strategie Gen- und Zelltherapien“ bietet dazu die Gelegenheit. Sie nimmt diese Herausforderung an und stellt für die nationale Vernetzung der am Standort maßgeblichen Akteure in Wissenschaft, Behörden und Industrie tatsächlich einen Meilenstein

dar. Der vfa begrüßt die nationale Strategie, sie darf allerdings keine reine Forschungsstrategie bleiben. Politik, Akademia und Industrie müssen eng zusammenarbeiten, um das Potenzial für Innovation, Forschung, Wirtschaft und Patientennutzen auszuschöpfen. Um Deutschland wieder als Spitzenstandort für Forschung, Entwicklung und Produktion von GCT zu positionieren, gibt der vfa Handlungsempfehlungen, die helfen sollen, hierzulande eine „GCT-Anreiz“ Kultur- und -Struktur zu schaffen. Diese beinhalten

1. den Auf- und Ausbau von Vernetzungsstrukturen und eine Governance zur Umsetzung der nationalen GCT-Strategie, um die Sichtbarkeit der Stakeholder zu erhöhen, die interdisziplinäre Zusammenarbeit zu fördern und Gen- und Zelltherapien als Innovationsschwerpunkt zu positionieren.
2. die Schaffung eines flexiblen und harmonisierten Rechtsrahmens für GCT, inklusive einer zentralen Anlaufstelle und der Implementierung von "regulatory sandboxes", um innovative Therapien effizienter zu entwickeln und schneller verfügbar zu machen.
3. Planungssicherheit und klare Standards für die Herstellung und Entwicklung von Gen- und Zelltherapien, um Investitionen zu fördern und

den Standort Deutschland als Innovationsführer zu stärken.

4. Etablierung nationaler Ausbildungs- und Trainingszentren sowie umfassender Aus- und Weiterbildungsprogramme, um die Kompetenzen im Bereich Gen- und Zelltherapien zu stärken und dem Fachkräftemangel zu begegnen.
5. Hospital Exemption sollte eine Ausnahme bleiben und unter EU-weiter Harmonisierung stehen, um sicherzustellen, dass Patienten versorgt werden können, wenn keine zugelassene

Therapie verfügbar ist oder keine Möglichkeit besteht, an einer klinischen Studie teilzunehmen.

Was sind Gen- und Zelltherapeutika?

Ein Genterapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel...

- dessen Wirkstoff eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht
- das eingesetzt wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu
 - regulieren
 - reparieren
 - ersetzen
 - entfernen oder
 - hinzuzufügen
- dessen therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz steht, die es enthält, oder mit dem Produkt, das auf Basis dieser Sequenz resultiert.

Definition gemäß EU-Richtlinie 2001/83/EG. Die Gene dienen dabei als therapeutisch wirksame Stoffe (Arzneistoffe), Impfstoffe zählen nicht dazu.

CAR-T-Zelltherapie

CAR-T-Zellen werden in der EU als Genterapeutika eingestuft, da ihre therapeutische Wirkung wesentlich aufgrund des Einbaus einer genetischen Information, des chimären Antigen-Rezeptors (CAR), zustande kommt.

Somatische Zelltherapeutika

- bestehen aus Zellen/Geweben, die substanziell bearbeitet wurden
 - biologische/strukturelle Merkmale oder physiologische Funktionen verändert
- üben im Empfänger nicht dieselbe Funktion aus wie im Spender (nicht-homologer Gebrauch)
- haben pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen
- Begriff „somatisch“ bezieht sich auf Körperzellen, keine Keimbahnzellen
 - wird nicht an Nachkommen vererbt

1. Einführung

Die Entwicklung von ATMP konzentriert sich auf schwere Erkrankungen mit einem hohen medizinischen Bedarf, für die derzeit keine ausreichenden Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Im Vergleich zu klassischen Arzneimitteln, bei denen der Wirkstoff aus einem chemischen Molekül oder einem Protein besteht, sind GCT innovative Behandlungsansätze, die lebende Zellen oder Nukleinsäuren (wie Gene) verwenden, um Krankheiten kausal auf zellulärer und molekularer Ebene zu behandeln.

Gen- und Zelltherapien, die gezielt bei kleinen Patientengruppen wirken, markieren eine neue Ära der Präzisionsmedizin. Mit ihrer Komplexität gehen Besonderheiten bei ihrer Entwicklung, Produktion, Zulassung und dem Marktzugang bzw. der Erstattung einher.

Gesetzliche Grundlagen

Gen- und Zelltherapien gehören zu den Arzneimitteln für neuartige Therapien ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products). Die Besonderheiten dieser Klasse von Arzneimitteln sind durch die EU-Richtlinie 2001/83/EG und die Verordnung (EG) 1394/2007 definiert. Diese schreiben für ATMP ein EU-weit zentrales Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA vor. Bei der EMA wurde daher eigens ein Ausschuss eingesetzt, der sich mit allen regulatorischen Fragen zu ATMP befasst: das Committee for Advanced Therapies (CAT), dessen Aufgaben die Klassifizierung von ATMP und die Bewertung von Zulassungsanträgen umfassen. * Im Falle eines positiven Votums erteilt das Zulassungskomitee (CHMP) der EMA eine entsprechende Zulassungsempfehlung. Die finale Entscheidung über eine Zulassung trifft dann wie bei anderen Arzneimitteln auch die Europäische Kommission.

In Deutschland ist fachlich das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) für ATMP zuständig. Des Weiteren gelten Bestimmungen aus der Arzneimittel- (u.a. das AMG) und Gentechnikgesetzgebung (u.a. Gentechnikgesetz).

Wie viele GCT sind in der EU zugelassen?

Derzeit (Oktober 2024) sind sechzehn Gentherapeutika und zwei Zelltherapeutika zugelassen. Eine laufend aktualisierte Übersicht der in der EU zentral zugelassenen ATMP stellt der vfa online zur Verfügung: www.vfa.de/atmp

2. Forschung und Pipeline

Klinische ATMP-Entwicklungspipeline

Die Zahl der ATMP in der klinischen Entwicklung nimmt seit Jahren kontinuierlich zu. Im Jahr 2023 wurden allein in den ersten drei Monaten des Jahres 102 Studien gestartet.¹ Auch in Deutschland nimmt die Zahl der klinischen Studien für Gentherapeutika in den letzten Jahren kontinuierlich zu: Waren es 2008 bis 2014 durchschnittlich etwa sechs Studienanträge pro Jahr, waren es 2017-2022 fünfmal so viele. Der Studienstandort Deutschland für Gentherapeutika gewinnt somit langsam an Bedeutung, allerdings vergleichsweise auf einem deutlich niedrigeren Niveau: Deutschland lag 2023 bei der Zahl der Gentherapie-Studien mit 5,3 % der Studien weit hinter den USA (32,4 %) und China (25 %).

Derzeit laufen weltweit mehr als 5.000 klinische ATMP-Studien. Die Mehrzahl (40,1 %) der ATMP wird gegenwärtig in Phase II geprüft, weniger als jedes zehnte befindet sich in Phase III. Drei von fünf ATMP im Stadium der klinischen Entwicklung sind Gentherapeutika, etwa ein Drittel sind Zelltherapeutika und lediglich rund 2 % sind biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte.²

Die Forschung konzentriert sich zunehmend auf zielgerichtete Therapieansätze für spezifische Patientengruppen, was die traditionelle randomisierte kontrollierte Studie (RCT) herausfordert. Die Anwendung alternativer Studiendesigns wie einarmige Studien oder historische Kontrollgruppen ist in solchen Fällen üblich, da sie eine flexiblere Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit ermöglichen. Insbesondere bei seltenen Erkrankungen oder personalisierten Therapien, wo RCTs aufgrund kleiner Patientengruppen oder ethischer

¹ Quelle: <https://abedia.com/wiley>

² Quelle: PowerPoint Presentation (alliancerm.org)

*Im Rahmen der Überarbeitung des EU-Pharma-Pakets kommt es zu Änderungen des CAT

Bedenken schwierig sind, bieten diese alternativen Designs eine praktikable Lösung.

Stammzellen – adulte, embryonale und induzierte

Als **adulte Stammzellen** werden solche Stammzellen bezeichnet, die im Körper einer erwachsenen Person zu finden sind. Dort sind sie unter anderem im Knochenmark lokalisiert und für Prozesse der Blutbildung und für das Immunsystem wichtig. Meist sind sie **multipotent** und damit in der Lage, sich zu verschiedenen Zelltypen innerhalb eines bestimmten Gewebetyps auszudifferenzieren.

Unter **embryonalen Stammzellen** versteht man Stammzellen, die vor allem in frühen Embryonalstadien auftreten. Diese Zellen sind im Allgemeinen **pluripotent**, das heißt, sie können sich zu jedem Zelltyp eines Organismus weiterentwickeln.

Zusätzlich gibt es noch **induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)**. So werden ehemals ausdifferenzierte Körperzellen bezeichnet, die durch Gentransfers so reprogrammiert wurden, dass sie in ihren Eigenschaften pluripotenten Stammzellen ähneln.

3. vfa Positionen

ATMP eröffnen Chancen für Patient: innen

ATMP bieten vielversprechende Chancen für Patient:innen, insbesondere bei der Behandlung von Erbkrankheiten und seltenen Erkrankungen. Durch die Möglichkeit, Krankheiten ursächlich zu behandeln, bieten diese innovativen Ansätze Perspektiven, die weit über herkömmliche Medikamente hinausgehen, und ergänzen somit das klassische Arzneimittelportfolio aus *small Molecules* und biotechnologischen Ansätzen, auf ausgezeichnete Weise. Der vfa spricht sich in diesem Zusammenhang nachdrücklich für die Weiterentwicklung und Anwendung von ATMP aus, da

hiermit die Heilung oder zumindest Linderung weiterer bisher nicht oder nur schwer therapierbarer Erkrankungen inkl. bestimmter Erbkrankheiten ermöglicht werden könnte.

Handlungsempfehlungen für eine "GCT-Anreiz"-Kultur und -Struktur in Deutschland

Um die Translationslücke zwischen Forschung und Umsetzung in marktfähige Produkte zu schließen und im Bereich GCT eine führende Rolle zu erlangen, besteht in Deutschland unmittelbarer Handlungsbedarf. Die nun veröffentlichte „Nationale Strategie für Gen- und Zelltherapien“ bietet dazu die Gelegenheit. Der vfa betont die Wichtigkeit, dass die Bundesregierung die Strategie als ergänzenden Baustein ihrer im Dezember 2023 beschlossenen Pharmastrategie betrachtet und die vorgeschlagenen Maßnahmen schnell und konsequent umsetzt. Dies würde Deutschland zu einem international sichtbaren und wettbewerbsfähigen Innovationsstandort auf höchstem Niveau entwickeln. Im Folgenden werden aus Sicht des vfa fünf relevante Themenfelder für eine Verbesserung des ATMP-Umfelds vorgestellt:

Auf- und Ausbau nationaler und internationaler Vernetzungsstrukturen und Etablierung einer Governance zur Umsetzung der Strategie

Es ist entscheidend, die Sichtbarkeit aller Stakeholder und des neu gegründeten Netzwerks zu erhöhen sowie die interdisziplinäre Zusammenarbeit zu fördern. Umfassende Informationen zu GCT-Aktivitäten sollten bereitgestellt werden, um Diskussionen zur Stärkung der Wertschöpfungskette anzustoßen. Die politische Verantwortung für das nationale Zukunftsthema GCT muss gestärkt werden. Gen- und Zelltherapien sind als strategischer Schwerpunkt der Innovationspolitik zu positionieren, um deren Bedeutung und Potenzial für die Zukunft hervorzuheben.

Innovationsfokus und Rechtsrahmen

Für die Gentherapie gelten dieselben Kriterien wie für andere Arzneimittel: Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität müssen gewährleistet sein. Bevor sie Patient:innen zu Verfügung stehen, müssen die Hersteller u. a. in klinischen Prüfungen nachweisen, dass diese Therapien die für sie geltenden Vorgaben erfüllen.

Vielfach passt der bestehende Rechtsrahmen für Innovationen nicht bzw. nicht richtig. Daher müssen Möglichkeiten geschaffen werden, um ihn gemeinsam weiterzuentwickeln, damit Patient:innen mit innovativen Therapien und Dienstleistungen versorgt werden können.

Unerlässlich ist eine Harmonisierung bei den Zuständigkeiten, die derzeit zwischen verschiedenen Länderbehörden, PEI und EU verteilt sind (u.a. Zulassung, Herstellung, klin. Prüfungen, gentechnikrechtliche Genehmigungen).

Im Rahmen der Forschung und Entwicklung von GCT hat man folglich mit verschiedenen Behörden und damit zwangsweise mit unterschiedlichen Auslegungen für gleiche Fragestellungen zu tun. Wünschenswert wäre eine zentrale Anlaufstelle in den Mitgliedstaaten mit hinreichender Fachexpertise zu allen rechtlichen und regulatorischen Fragen der GCT. Dieser Ansatz wäre aus zwei Gründen dem jetzigen der Harmonisierung über die ZLG und Auslegungshilfen vorzuziehen: Erstens bietet es die Möglichkeit Fachexpertise zusammenzuziehen – sie müsste nicht an allen Entscheidungsstellen (Bund und Länder) vorgehalten werden. Zudem beschleunigt es Entscheidungsverfahren und führt gleichzeitig zu effektiveren Entscheidungen. So müssen nicht zwingend mehrere Stellen auf dem Weg der Entscheidungsfindung eingebunden werden und der Abstimmungsbedarf wird reduziert.

Nicht selten stoßen Innovationen an Grenzen der Regulierung, da solche Ansätze bei dem Erlass der Regulierung noch nicht mitgedacht werden konnte. Das ist auch bei GCT der Fall. Daher bedarf es einer Möglichkeit, die die Weiterentwicklung in einem kontrollierten/überwachten Umfeld unter Aussetzung der hindernden regulatorischen Vorgaben ermöglicht. Der derzeit auf europäischer Ebene diskutierten "regulatory sandboxes" könnten so einen Freiraum darstellen. Dabei ist darauf zu achten, dass regulatorische Behörden und Entwickler zusammenarbeiten, um die Entwicklung zum Erfolg zu bringen, gleichzeitig aber auch den regulatorischen Rahmen weiterzuentwickeln und Hürden abzubauen. Ziel muss eine Beschleunigung bei der Forschung und Entwicklung der

Therapien in Europa sein, damit der Standort im globalen Kontext wettbewerbsfähig bleibt.

Innovationen entstehen in dem Umfeld, dass den Weg bis in die Versorgung am attraktivsten ausgestaltet.

Planungssicherheit für Herstellung und Entwicklung

Komplexe Therapien erfordern einen hohen zeitlichen Aufwand für die Forschung und Entwicklung. Durchschnittlich benötigen GCT mehr als zehn Jahre Entwicklungszeit. Dieser Aufwand ist für die Entwickler mit hohen Investitionen verbunden. Planungssicherheit bedeutet für die forschende Industrie in diesem Zusammenhang auch Kalkulierbarkeit für Geschäftsmodelle, was wiederum einen Anreiz für mehr Investitionen – und vor allem Investitionen am Standort – setzt. Neben der Entwicklung sind das „Scale-Up“ (die Skalierbarkeit) und die Herstellung entscheidend für innovative Zell- und Gentherapien. Erst die Überführung von innovativen Entwicklungen in routinemäßige Herstellungsprozesse ermöglicht eine sichere Versorgung. Auf GCT abgestimmte Standards und Guidelines für die Herstellung und Entwicklung können dazu beitragen die Zeitspanne von "proof of concept" bis zur Verfügbarkeit in der Versorgung effektiv zu gestalten. Dabei müssen aber risikobasierte Ansätze zugrunde gelegt werden, um nicht die hochkomplexen Herstellungsmethoden durch nicht passende absolute Qualitätsvorgaben auszuhebeln. Aktuelle regulatorische Anforderungen für die Herstellung von GCT sind streng und komplex, was die Herausforderungen für die Hersteller erhöht. Dadurch sind die Einhaltung der GMP-Richtlinien (Good Manufacturing Practice), die Einreichung von Zulassungsanträgen und die Produktzulassung zeit- und ressourcenintensiv, was sich wiederum in den Gesamtkosten und dem Aufwand widerspiegelt.

Eine Stärkung der lokalen Herstellung ist auch im Sinne der Resilienz von hohem Interesse für den Standort Deutschland. Noch besteht zwar im GCT-Bereich keine Abhängigkeit von anderen Märkten, verliert der Standort aber an Attraktivität, wandern Geschäftsmodelle und Herstellungskapazitäten / -Know-How ab. Gleichzeitig verlieren wir die Innovationsführerschaft in diesen Technologien,

was u.U. bedeutet, dass sie nur mit erheblichem Mehraufwand wieder zurückgeholt werden können. Dass Herstellungskosten bspw. in China wesentlich günstiger sind, ist spätestens aus den Diskussionen rund um die Generikaproduktion klar. Das hat auch die EU-Kommission erkannt und will in der neuen EU-Legislaturperiode mit einer "EU biotech and biomanufacturing initiative" die lokale Herstellung und den Ausbau der Herstellungskapazitäten für Biopharmaka in Europa stärken. Dafür sind aber neben den o.g. Themen auch sichere Lieferketten für Ausgangsmaterialien und Rohstoffen ebenso wichtig, wie die Themen Infrastruktur in Deutschland, Fachkräfte und Logistik für GCT. Bei CAT-T-Zelltherapien werden aus dem Patientenmaterial jeweils eine für diesen Patienten passende Therapie hergestellt. Dabei könnten Patienten weltweit von in Deutschland hergestellten Therapien profitieren.

Ausbildung von Fachpersonal und Kompetenzstärkung

Für die erfolgreiche Entwicklung, Herstellung und klinische Anwendung von GCT sind gut ausgebildete Fachkräfte, und somit exzellente Ausbildung und nachhaltige Kompetenzstärkung entscheidend. In Deutschland fehlt es häufig an qualifiziertem Personal im Bereich GCT, insbesondere in klinischer Entwicklung, Produktion, Verfahrenstechnik, Analytik, und Qualitätskontrolle. Der vfa betont die Dringlichkeit der Ausbildung von qualifiziertem Personal in akademischen und nichtakademisch Fachbereichen, wie in der nationalen GCT Strategie empfohlen. Aus- und Weiterbildungsprogrammen sollen an geeigneten Standorten in Zusammenarbeit von Akademie und Industrie implementiert werden. Zusätzlich sollen Fortbildungs-, Karriere- und Interaktionskonzepte entwickelt werden. Es sollen nationale Ausbildungs- und Trainingszentren für GCT etabliert werden, um akademische, nichtakademische und industrielle Kompetenzen zu stärken. Ziel ist es, die Schwachstellen in diesem Bereich zu beseitigen und die Translation von GCT in die medizinische Versorgung in Deutschland nachhaltig zu verbessern.

Hospital Exemption sollte eine Ausnahme bleiben

Generell besteht in der EU die Verpflichtung zur zentralen Zulassung von ATMP. Artikel 28 der Verordnung (EG) 1394/2007 ermöglicht den EU-Mitgliedsstaaten nationale Genehmigungen für ATMP für individuelle Patient: innen unter bestimmten Voraussetzungen (Hospital Exemption, HE). Dies beinhaltet die nicht -routinemäßige, GMP-konforme Herstellung und Anwendung von ATMP unter der Verantwortung eines Arztes/ einer Ärztin im Krankenhaus. In Deutschland ist dies in § 4b Arzneimittelgesetz gut umgesetzt. In den EU-Mitgliedsstaaten gibt es jedoch unterschiedliche Interpretationen des „nicht routinemäßigen“ Einsatzes, weil dieser unbestimmte Rechtsbegriff nicht hinreichend auf EU-Ebene definiert ist. Daher bedarf es einer Harmonisierung.

Der vfa sieht die HE als wichtige Ausnahme zur Sicherstellung der Versorgung von Patient: innen mit lebensbedrohlichen Erkrankungen, für die keine zugelassenen ATMP zur Verfügung stehen und die nicht in geeignete klinische Studien oder Härtefallprogramme eingeschlossen werden können. Die Genehmigung von HE sollte auf ein Jahr befristet werden mit der Möglichkeit einer Verlängerung, wenn es im Interesse der Patient: innen ist, weiterhin kein zugelassenes ATMP zur Verfügung steht und es keine geeignete klinische Studie oder Härtefallprogramm gibt.

Aus Transparenzgründen und zur Sicherstellung der Patientensicherheit sollte eine EU-weite, öffentlich zugängliche Datenbank zur Anwendung von HE etabliert werden.

Stand: Oktober 2024

Weiterführende Informationen

- (1) Biotech-Report „Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2020“, www.vfa-bio.de/biotech2020
- (2) Website des Paul-Ehrlich-Instituts zu ATMP: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/atmp-node.html>

- (3) Fortlaufend aktualisierte Liste in der EU zentral zugelassener ATMP:
<http://www.vfa.de/atmp>
- (4) Website der EMA mit Übersicht relevanter europäischer Vorschriften zu ATMP:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products>
- (5) Website von vfa bio zu CRISPR/Cas und Gene Editing: <https://www.vfa-bio.de/vb-de/aktuelle-themen/forschung/von-genomchirurgie-und-genome-editing.html>
- (6) Register des Robert-Koch-Instituts für Genehmigungsverfahren für die Nutzung humaner embryonaler Stammzellen zu Forschungszwecken: https://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html
- (7) Website der Alliance for Regenerative Medicine, die u.a. jährlich eine Statistik zu klinischen Studien mit ATMP herausgibt:
<https://alliancerm.org>
- (8) Website der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (inkl. der Übersicht bisher genehmigter Forschungsvorhaben in Deutschland nach dem Stammzellengesetz):
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/zes_node.html