

Stellungnahme der BIO Deutschland

Entwicklung einer nationalen Strategie für gen- und zellbasierte Therapien (gene and cell based therapies, GCT). Entwurf des *Berlin Institute of Health* (BIH) vom 14.04.2023.

Berlin, 26. Mai 2023

Geschäftsstelle

BIO Deutschland e. V.
Schützenstr. 6a
10117 Berlin

Ansprechpartner:

Denis Peikert
Tel: +49 30 72625133
E-Mail: peikert@biodeutschland.org

Inhalt

1. Einleitung	2
1.1. Begriffsbestimmung	3
1.2. Handlungsfeld I: Vernetzung und Unterstützung der Stakeholder	3
1.3. Handlungsfeld II: Ausbildung und Technologietransfer	3
1.4. Handlungsfeld III: Standards und Regulatorik	4
1.5. Handlungsfeld IV: Technologien	4
1.6. Handlungsfeld V: Forschung und Entwicklung	4
1.7. Handlungsfeld VI: Übergang in die Versorgung und Interaktion mit der Gesellschaft	4
1.8. Offene Punkte/Fragen	5
2. Kurzinfo BIO Deutschland e.V.	6

1. Einleitung

Der Branchenverband der Biotechnologie-Unternehmen Deutschland, BIO Deutschland e. V., begrüßt ausdrücklich, dass das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) das *Berlin Institute of Health* damit beauftragt hat, die Entwicklung einer Nationalen Strategie für Gen- und Zelltherapien zu koordinieren. Das Anliegen einer nationalen Standortstärkung mit dem verbundenen Ziel der erfolgreichen Translation neuer Erkenntnisse aus der Forschung in die Krankenversorgung unterstützt BIO Deutschland ebenfalls. Denn Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) sind in vielerlei Hinsicht neuartig, womit auch Besonderheiten in ihrer Entwicklung, Produktion, Zulassung und beim Marktzugang bzw. bei der Erstattung einhergehen. Zell- und Gentherapeutika sowie Tissue-Engineering-Produkte werden häufig fokussiert auf kleinste Patientengruppen entwickelt, weil sie oft aus Patientenproben (Zellen, Gene, Gewebe) hergestellt werden. Gentherapeutika wirken in der Regel nur bei einem bestimmten Gendefekt oder bei einer bestimmten Krebsform. Für ein genaues Screening der in Frage kommenden Patientinnen und Patienten müssen diese im Rahmen der Rekrutierung umfassend auf molekularer Ebene charakterisiert werden. Bei einer In-vivo-Gentherapie muss zudem abgeklärt werden, dass die Betroffenen nicht über neutralisierende Antikörper gegen den Vektor des Gentherapeutikums verfügen. Hinzu kommen völlig neue Fragestellungen bei der Herstellung, Aufreinigung und Qualitätsprüfung der Präparate für die klinische Prüfung. Firmen und Zulassungsbehörden betreten hier Neuland. Der Herstellungsprozess von ATMP ist häufig noch komplexer und aufwendiger als bei anderen Biopharmazeutika. Er besteht bei zellbasierten Ansätzen aus einem mehrstufigen Prozess und lässt sich, verglichen zur klassischen Arzneimittelproduktion und selbst zur Biologika-Herstellung, zzt. nicht auf größere Mengen skalieren. Daher ist es wichtig, gezielt neue Technologien für die effiziente Herstellung dieser komplexen Produkte zu entwickeln und entsprechendes Know-how für die technische Entwicklung und Produktion von ATMP in Deutschland und Europa zu halten und stetig auszubauen.

Der vorliegende BIH-Entwurf einer Nationalen Strategie für Gen- und Zelltherapien untergliedert sich in 6 Handlungsfelder. Diese kommen den Anforderungen der äußerst anspruchsvollen Gen- und Zelltherapeutika größtenteils nach und bieten aus Sicht von BIO Deutschland eine sehr gelungene Grundlage für den weiteren Prozess auf dem Weg zu einer nationalen Strategie.

Aus Sicht von BIO Deutschland ist es dabei besonders wichtig, dass die vorliegende Strategie keine reine Forschungsstrategie bleibt, sondern die verschiedenen Bundesministerien (BMBF, BMG, BMWK, BMF) eng zusammenarbeiten, um dem anspruchsvollen Unterfangen die nötige politische Aufmerksamkeit zu verschaffen und dem Vorhaben gemeinsam zum Erfolg zu verhelfen. Das Potential für die industrielle Gesundheitswirtschaft und den Pharma- und Biotechnologiestandort Deutschland in Bezug auf Innovation, Forschung, Wirtschaft sollte hierbei noch stärker aufgegriffen werden, auch im Hinblick auf Arbeits- und Fachkräfte. Dabei ist es essentiell, dass die Industrie als Stakeholder in die Entwicklung und Umsetzung stark eingebunden wird und die Ausrichtung der Strategie nicht alleinig auf die Akademie erfolgt. Sie sollte sich entsprechend nicht nur auf Forschung und Translation beziehen,

sondern auch Entwicklung, Zulassung, Versorgung, Produktion und *Supply Chain* einbeziehen. Des Weiteren ist es aus unserer Sicht unerlässlich, dass bei der Ausarbeitung einer Nationalen Strategie für Gen- und Zelltherapie die Situation im internationalen Vergleich betrachtet wird. Sonst geht sie an der Realität der europäischen und außereuropäischen Entwicklung vorbei.

Wir begrüßen den inklusiven Stakeholderprozess, den das BIH gewählt hat. Denn daran wird sich die Akzeptanz und der Erfolg dieser so wichtigen Initiative messen. Deshalb möchten wir betonen, dass es wichtig ist, die Pharma- und Biotechnologieindustrie weiterhin in die Entwicklung und Umsetzung der Nationalen Strategie einzubinden, um den Pharma- und Biotechnologiestandort Deutschland langfristig zu stärken sowie das Potenzial der Gesundheitswirtschaft zu heben. BIO Deutschland bedankt sich für die Möglichkeit zum Entwurf schriftlich Stellung zu nehmen und geht im Folgenden auf die verschiedenen Handlungsfelder ein.

1.1. Begriffsbestimmung

Genome Editing (z.B. Crispr/Cas: mit Base Editing, Gene Writing, Prime Editing) ist ein Kernbereich der neuen Gen- und Zelltherapien. Das Genome Editing wird sowohl in vivo als auch ex vivo in klinischen Studien eingesetzt. Crispr/Cas wird außerdem als zentrales Werkzeug eingesetzt, um CAR-T und NK-Zellen zu modifizieren und herzustellen. Aufgrund von sehr hoher Aktivität in diesem Bereich, u.a. der erwartbaren Zulassung von Therapien bereits in diesem Jahr, empfehlen wir Genome Editing mit Crispr/Cas namentlich aufzuführen.

1.2. Handlungsfeld I: Vernetzung und Unterstützung der Stakeholder

Weltweit führende GCT-Hotspots wie Boston/USA haben gezeigt, dass sich Ökosysteme von selbst weiterentwickeln, sobald einmalig eine kritische Masse an relevanten Akteuren an einem Standort erreicht ist (Schwungrad-Effekt). Trotz des schnellen Wachstums in den letzten Jahren haben deutsche GCT-Standorte diese kritische Masse noch nicht erreicht. Daher sollten sich alle Initiativen zur Förderung von GCT auf diese Regionen konzentrieren. Diese Initiativen können in Form von GCT-Exzellenzclustern oder dem Aufbau von Translationsinfrastruktur erfolgen. Diese Hotspots sollten so gestaltet werden, dass sie sich untereinander stark vernetzen und miteinander interagieren. Ein Vorteil in anderen Ländern ist die starke Interaktion zwischen Akademie und Industrie. Hier hat Deutschland noch viel Luft zur Entwicklung. Ziel muss es sein, Kooperationen für Forschung und Entwicklung zwischen Akademie und Industrie gezielt zu fördern. Dabei sollte in Deutschland die Besonderheit der klein- und mittelständisch geprägten forschungsstarken Unternehmen verstärkt Beachtung finden. Im Bereich Genome Editing, welches die zentrale Entwicklung in der Medizin derzeit darstellt, ist die USA mit Dutzenden an Biotechunternehmen führend. Diese Unternehmen führen aktuell ca. 130 klinische Studien durch. In diesem Jahr ist sogar die erste Zulassung durch eines dieses Unternehmen zu erwarten. Im Gegensatz dazu gibt es in am Standort Deutschland kein Unternehmen, das klinische Studien durchführt. Daher ist es entscheidend, dass bestehende Netzwerke von Unternehmen, die international voll eingebunden sind und tiefe Expertise haben auch entsprechend eingebunden und genutzt werden.

1.3. Handlungsfeld II: Ausbildung und Technologietransfer

Bei der Unterstützung von Gründungen in der Biotechnologie spielen die regionalen Biotechnologie-„Cluster“ als Ansprech- und Vernetzungspartner in sogenannten „Gründungs-Ökosystemen“ in Deutschland eine zentrale Rolle. Mit der 2019 ausgeschriebenen „Zukunftscluster-Initiative“ fördert der Bund eher wissenschaftlich ausgerichtete Innovationsnetzwerke, Gründungs-Ökosysteme stehen hier nicht ausdrücklich im Fokus. Zunehmend spielen in den lokalen Gründungs-Ökosystemen auch spezialisierte Infrastrukturen und Programme, sogenannte „Inkubatoren“ oder „Acceleratoren“ eine entscheidende Rolle bei der Translation von Forschungsergebnissen in erfolgreiche Ausgründungen. Eine Vorreiterrolle nehmen hier Strukturen in den USA, wie das Lab Central in Boston oder die MBC Biolabs in San Francisco ein. Da biotechnologische Innovationen immer weniger in Großunternehmen, sondern vielmehr im akademischen Umfeld und in Startups entstehen, gibt es auch zunehmend Initiativen großer Pharmaunternehmen („Corporate Inkubatoren“), sich bei der Unterstützung von Start-ups zu engagieren.

Agile Karriere- und Interaktionsmöglichkeiten erlauben es Forschenden und auch Angestellten ihre Stärken in die akademische Forschung wie auch in Unternehmen einzubringen. Das wäre aus Sicht

BIO Deutschlands ein entscheidender Baustein für die Stärkung der Translation, aber auch für den Wissenserwerb beispielsweise im Bereich unternehmerisches Denken.

1.4. Handlungsfeld III: Standards und Regulatorik

Gen- und zellbasierte Therapien sind in Deutschland mit überaus komplexen regulatorischen Anforderungen konfrontiert. Die zur Reduktion dieser Komplexität geschaffene Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) hat derzeit nicht die Befugnis, eine Vereinheitlichung zwischen den Behörden auf Länderebene durchzusetzen. Die großen regionalen Unterschiede in Zusammenspiel mit langsamen Genehmigungsverfahren führen zu einer großen Belastung und zu deutlich verlängerten Genehmigungsprozessen. Dies führt zu verzögerten und insgesamt weniger klinischen Studien bzw. teilweise deren Verlagerung ins Ausland. Langfristig sollte die fragmentiertere regulatorische Landschaft durch eine deutschlandweit zuständige Behörde harmonisiert werden.

1.5. Handlungsfeld IV: Technologien

Bei der GMP-Produktion von GCT sind sowohl die akademischen als auch die privatwirtschaftlichen Produktionskapazitäten zu beachten. Hier sollte unbedingt eine Bestandsaufnahme der Landschaft und Einbindung dieser Stakeholder in die verschiedenen Themengebiete erfolgen. Die Herstellung von GCT ist hochkomplex und bedarf einer großen Fachkenntnis. Der Aufbau von Produktionskapazitäten bedingt die Ansammlung von spezifischem Wissen (vgl. auch Handlungsfeld II - Ausbildung) sowie Konformität mit den GMP-Anforderungen (vgl. auch Handlungsfeld III – Standards und Regulatorik). Daher ist der Ausbau von GMP-Produktion in einem dynamischen Umfeld langwierig. Beim Ausbau könnte neben einer Vernetzung der akademischen GMP-Anlagen, wie im Entwurf vorgeschlagen, der Standort auch von einer gemeinsamen öffentlich-privaten Partnerschaft (PPP) für zentrengelundene GMP-Produktion profitieren. Dabei könnten GCT-Kompetenzzentren ausgebaut und in Kooperation mit der Privatwirtschaft für GMP-konforme Produktion aufgerüstet und zielführend vernetzt werden. Diese „Hubs“ könnten gleichzeitig als Nukleus für den Wissens- und Technologieaustausch dienen.

1.6. Handlungsfeld V: Forschung und Entwicklung

Hier könnten auch Probleme bei klinischen Studien hinsichtlich gesonderter Genehmigung beim Strahlenschutz aufgegriffen werden, welche besonders im onkologischen Bereich immer wieder von Bedeutung sind. Zudem wäre eine europaweite Harmonisierung erstrebenswert. Denn das deutsche Strahlenschutzgesetz fordert eine zusätzliche strahlenschutzrechtliche Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), falls begleitdiagnostische Untersuchungen wie Röntgenaufnahmen oder eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) benötigt werden, die über das Maß der klinischen Routine hinausgehen. In anderen europäischen Ländern ist hierfür kein gesondertes Verfahren notwendig, wodurch der Prozess vereinfacht wird.

1.7. Handlungsfeld VI: Übergang in die Versorgung und Interaktion mit der Gesellschaft

Die traditionellen Nutzenbewertungs- und Erstattungsprozesse stellen mit ihren technischen und methodischen Anforderungen eine große Herausforderung für transformative GCT dar. Durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) haben sich die Bedingungen noch einmal verschlechtert. Daher sollten die Nutzenbewertungs- und Erstattungsprozesse (AMNOG) angepasst werden, damit Patient:innen in Deutschland auch zukünftig Zugang zu diesen transformativen Therapien erhalten und Deutschland im internationalen Wettbewerb bestehen kann. Um die Gewährleistung der Erstattung im stationären Bereich sicherzustellen, ist zudem eine Anpassung beim Verfahren zu neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) erforderlich. Mit den neuen CAR-T-Zell-Therapien wird insbesondere die Behäbigkeit des Verfahrens für die Kliniken zum Problem. Ein Jahr bis 18 Monate kann es dauern, bis das komplette Verfahren durchlaufen ist. So lange müssen die Kliniken das Geld vorstrecken. Maßnahmen zur Schließung der sogenannten „NUB-Lücke“ werden seit Jahren diskutiert und liegen quasi auf dem Tisch.

1.8. Offene Punkte/Fragen

Gibt es aus Ihrer Sicht weitere grundlegende Handlungsfelder, die in der Ausarbeitung der nationalen Strategie berücksichtigt werden sollten? Wenn ja, welche?

Vor dem Handlungsfeld VI. „Übergang in die Versorgung und Interaktion mit der Gesellschaft“ sollte unseres Erachtens ein weiteres Handlungsfeld ergänzt werden. Dieses könnte lauten

„Produktion und Lieferketten“.

a. Begriff „des Herstellens“

Bei der CAR-T-Zell-Therapie stellt die Gewinnung der geeigneten Zellen einen eigenständigen Prozess dar, der unabhängig vom Herstellungsprozess des Arzneimittels für neuartige Therapien ist. Der Begriff des Herstellens wird bundesweit unterschiedlich verstanden. Dadurch entstehen Schwierigkeiten bei der Erteilung der Herstellungserlaubnisse. Damit nicht für jedes Bundesland eine Herstellungserlaubnis beantragt werden muss, bedarf es einer einheitlich geregelten Erteilung einer Bundesoberbehörde, die bundesweite Gültigkeit besitzt.

b. Produktionsmöglichkeiten erweitern und neue öffentlich-private Partnerschaften schaffen

Ein zentraler Baustein sind Herstellungskapazitäten. Der Standort Deutschland hat hier bedeutende Ressourcen. Diese Stakeholder sollten dringend in die Nat. Strategie eingebunden und unterstützt werden. Bei den in vivo Ansätzen des Genome Editing basierend auf Crispr/Cas werden große Mengen an Wirkstoffen benötigt, was sowohl die Supply Chain als auch die Skalierung der Herstellung solcher Therapeutika vor Herausforderungen stellt.

Deutschland muss seine Kernkompetenz (Made in Germany) in der Herstellung hochkomplexer ATMP weiter stärken, indem es sich an der Entwicklung neuer und innovativer Produktionstechnologien beteiligt. Dies wird wiederum langfristig attraktive Wachstumsperspektiven schaffen, die Arbeitsplätze und zusätzliche Steuereinnahmen generieren werden. Eine solche Initiative sollte mit den bereits laufenden Aktivitäten wie Industrie 4.0 verknüpft werden, um die bestehende Dynamik zu nutzen.

c. Sicherstellung einer koordinierten und schnellen Bestellung, Herstellung und Belieferung

Um die Herstellkosten von ATMP zu senken und sie vielen Patientinnen und Patienten zur Verfügung stellen zu können, sind neue Konzepte entlang der gesamten Wertschöpfungskette erforderlich. Daher müssen die Netzwerkstrukturen bei den Zulieferern stärker einbezogen werden. Zudem muss die Produktion stärker automatisiert und digitalisiert werden. Unterschiedliche Konzepte sind hier vielversprechend für eine vollautomatisierte Produktion, im Sinne einer vollintegrierten Automatisierung oder eines modularen Aufbaus der Produktionsumgebung. Die Implementierung dieser Konzepte setzt neue Entwicklungen voraus, von der Entnahme der Zellen bei der Spenderin oder beim Spender über die Produktionstechnologien an sich bis hin zur finalen Formulierung und Abfüllung des Produkts. Neben Änderungen im Bereich der Hardware werden auch neue Softwarelösungen notwendig, beispielsweise zur Planung und Auswahl geeigneter Produktionsszenarien. Auch für die eigentliche Produktion von ATMP und die damit verbundenen Daten müssen zukünftig neue Technologien, wie bspw. integrierte Prozesskontrollen, die Prozessbegleitung mittels Digitalem Zwilling oder die Analyse sowie Prozesssteuerung mittels Künstlicher Intelligenz (KI) berücksichtigt werden, um das volle Automatisierungspotential ausschöpfen zu können.

Sollten weitere Schwerpunkte über die bislang skizzierten Aspekte hinaus in die aufgeführten Handlungsfelder integriert werden? – Wenn ja, welche?

Beim Handlungsfeld V „Forschung und Entwicklung“ könnte die Sicherung des geistigen Eigentums noch ergänzt werden:

c. Starke Patente sicherstellen

Der Schutz und die Lizenzierung geistigen Eigentums sind essentiell für das Einwerben von Kapital im Bereich GCT. Zu viele erfolgsversprechende Konzepte werden heute nicht kommerziell weiterverfolgt, da der patentrechtliche Schutz nicht umfassend und stark genug formuliert wurde oder weil die offerierten Lizenzierungsbedingungen für potenzielle Investoren nicht attraktiv sind. Hier müssen Instrumente geschaffen werden, die Gründer:innen unterstützen, Patente mit hoher Qualität zu schaffen.

Welche potenziellen Herausforderungen in der Zeitlinie, Ausarbeitung und Umsetzung der nationalen Strategie sollten aus Ihrer Sicht über die in den beigefügten Dokumenten adressierten Punkte hinaus berücksichtigt werden?

In den USA und China sowie einigen anderen Ländern treiben sehr viele Unternehmen das Thema Genome Editing voran. Während vermutlich schon dieses Jahr eine erste Zulassung in dem Bereich für Sichelzellanämie basierend auf ex-vivo Crispr/Cas 9 eines US-amerikanischen Biotechunternehmens erwartet wird, gibt es in Deutschland keine Unternehmen, die therapeutische Ansätze haben. Die Entwicklung der Therapie für Sichelzellanämie wurde vor ca. 8 Jahren gestartet. Seitdem haben sich insbesondere in den USA eine große Zahl neuer Unternehmen gegründet, die ebenfalls therapeutische Ansätze auf Basis von Crispr/Cas entwickeln. Derzeit gibt es über 130 klinische Studien im Bereich Genome Editing.

Ganz generell braucht es aus unserer Sicht eine ressortübergreifende Zusammenarbeit in der Politik zu Gesundheit, Wirtschaft und Forschung, da alle Bereiche involviert sind.

Gibt es aus Ihrer Sicht über die bisher einbezogenen Stakeholder hinaus Adressaten/Akteure, die in die weitere Diskussion einbezogen werden sollten? – Wenn ja, welche?

Bei den Stakeholdern sollten nicht nur entwickelnde, sondern auch produzierende und Serviceunternehmen eingebunden werden. In manchen Bereichen finden zwar keine klinische Studien statt, aber es gibt hohe Kompetenz und Marktanteile im Bereich Produktion und Services. Diese Kompetenzen können aber durch die besseren Standortbedingungen in anderen Ländern verloren gehen.

Zudem regen wir an, die Einbindung folgender Stakeholder zu prüfen:

- Patientenvertretungen: BAG Selbsthilfe, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Verband: Alliance of Regenerative Medicine (ARM)
- Bundespolitik: GKV-Spitzenverband, BMG, BMWK

Gibt es innerhalb der Handlungsfelder Aspekte, bezüglich derer Sie unterschiedliche Prioritäten in der Ausgestaltung und Umsetzung sehen?

Grundsätzlich möchten wir uns dafür aussprechen, dass ein innovationsfreundliches Erstattungssystem noch stärkere Gewichtung findet, währenddessen aktuell primär Forschungs- und Translationsthemen überwiegen. Auch sollte in diesem Kontext noch stärker auf partnerschaftliche Kooperationen mit der Industrie eingegangen werden.

2. Kurzinfo BIO Deutschland e.V.

Der BIO Deutschland e. V. ist der Branchenverband der deutschen Biotechnologie-Unternehmerinnen und Unternehmer mit ihren Geschäftspartnern. Er hat sich mit seinen mehr als 380 Mitgliedsfirmen zum Ziel gesetzt, in Deutschland die Entwicklung eines innovativen Wirtschaftszweiges auf Basis der

modernen Biowissenschaften zu unterstützen und zu fördern. Oliver Schacht, PhD, ist Vorstandsvorsitzender der BIO Deutschland.

Fördermitglieder der BIO Deutschland und Branchenpartner sind:

AGC Biologics, Avia, Baker Tilly, Bayer, BioSpring, Boehringer Ingelheim, Centogene, Citeline, CMS Hasche Sigle, Deutsche Bank, Ernst & Young, Evotec, KPMG, Lonza, Merck, Miltenyi Biotec, MorphoSys, Novartis, Pfizer, PricewaterhouseCoopers, QIAGEN, Rentschler Biopharma, Roche Diagnostics, Sanofi Aventis Deutschland, SAP, Schmidt Versicherungs Treuhand, Simmons & Simmons, Springer Nature, Thermo Fisher Scientific, Vertex Pharmaceuticals, Vivalogics, ZETA.

Kontakt

Weitere Informationen zur Tätigkeit der BIO Deutschland erhalten Sie gerne auf Anfrage bei der Geschäftsstelle des Verbandes oder unter www.biodeutschland.org.

BIO Deutschland e. V.

Schützenstr. 6a

10117 Berlin

Tel.: 030-2332 164 0

Fax: 030-2332 164 38

E-Mail: info@biodeutschland.org

Web: www.biodeutschland.org