

ISSCR Guidelines

für Stammzellforschung
und klinische
Translation



ISSCR

INTERNATIONAL SOCIETY
FOR STEM CELL RESEARCH

Version 1.1, Mai 2021

www.isscr.org

Erstellung und Bearbeitung der deutschen Übersetzung (Januar 2022)

German Stem Cell Network (GSCN), Berlin, Deutschland

Dialogplattform Stammzellforschung am Berlin Institute of Health (BIH) in der Charité, Berlin, Deutschland

Stammzellnetzwerk.NRW, Düsseldorf, Deutschland

Daniel Besser, Geschäftsführer GSCN & Leiter Dialogplattform Stammzellforschung am BIH in der Charité

Sira Groscurth, Geschäftsführerin Stammzellnetzwerk.NRW

Stefanie Mahler, Kommunikation, GSCN/BIH

Ole Pless, Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP

Hannah Schickl, BIH in der Charité



Übersetzung

Übersetzungen von Materialien der International Society for Stem Cell Research (ISSCR) in andere Sprachen als Englisch dienen ausschließlich der Nutzung für die nichtenglischsprachige Allgemeinheit. Die vorliegende Übersetzung wurde bestmöglich und sehr eng an der Originalversion erstellt, sprachlich bedingt kann es an einzelnen Stellen jedoch zu geringfügigen Abweichungen kommen. Referenzen zur Ermittlung der ursprünglichen Unterlagen in englischer Sprache werden im Dokument in Englisch angegeben. Sofern Textstellen, Grafiken und PDF-Dokumente o. Ä. nicht übersetzt werden können, werden sie in englischer Sprache wiedergegeben, darunter Webseiten (URLs), Anwendungen, Grafiken und PDF-Dokumente. Zur besseren Verständlichkeit und Lesbarkeit wurde in der deutschen Übersetzung auf eine genderkonforme Sprache verzichtet. Alle Personenbezeichnungen sind somit als genderneutral zu verstehen.

Weder die ISSCR noch ein Organ, eine Führungskraft oder ein Angestellter der ISSCR garantieren die Genauigkeit, Zuverlässigkeit oder Aktualität von Informationen, die von anderen Parteien übersetzt wurden, und haften nicht für Schäden, die durch das Vertrauen auf die Richtigkeit, Verlässlichkeit oder Aktualität solcher Informationen verursacht werden. Jede Person oder juristische Person, die auf übersetzte Informationen vertraut, tut dies auf eigene Gefahr.

Übersetzte Materialien bleiben urheberrechtlich geschütztes Material und dürfen nicht ohne Erlaubnis der ISSCR nachgedruckt werden.

Grundlegende ethische Prinzipien

Die primäre gesellschaftliche Aufgabe biomedizinischer Grundlagenforschung und ihrer klinischen Translation besteht darin, menschliches Leiden infolge von Krankheiten und Verletzungen zu lindern oder zu verhindern. Biomedizinische Forschung ist daher immer ein kollektives Bemühen, dessen Erfolg von der öffentlichen Unterstützung und den Beiträgen zahlreicher Einzelpersonen abhängt, darunter Wissenschaftler, Kliniker, Patienten und ihre Fürsprecher, Studienteilnehmer, Vertreter der Industrie und von Aufsichtsbehörden, Politiker, Gesetzgeber und andere. Diese Personen, die oftmals über nationale Grenzen hinweg in den verschiedensten Institutionen und Berufen tätig sind, vertreten unterschiedliche gesellschaftliche und kulturelle Überzeugungen, unterliegen unterschiedlichen aufsichtsbehördlichen Systemen und sehen sich verschiedenen Erwartungen hinsichtlich ihres moralischen Verhaltens gegenüber. Auch ihre Ziele können unterschiedlich sein. Funktioniert dieses kollektive Bemühen, wird nicht nur die gesellschaftliche Aufgabe einer verantwortungsvollen Grundlagenforschung und klinischen Translation erfolgreich erfüllt, sondern es wird auch den privaten Interessen der zahlreichen Mitwirkenden Rechnung getragen.

Ethische Prinzipien und Leitlinien tragen zusammen mit international abgestimmten Rahmenbedingungen zur Regulierung der Forschung auf allen Ebenen, einschließlich klinischer Studien und des Marktzugangs zu wirksamen Interventionen, dazu bei, die Basis für dieses kollektive Bemühen zu sichern. Dies fördert das Vertrauen der Öffentlichkeit und der forschungsfördernden Organisationen, dass allgemein akzeptierte ethische Grenzen weder in der Grundlagenforschung noch in der klinischen Forschung überschritten werden. Patienten sollten an klinischen Studien teilnehmen können in dem Vertrauen, dass

diese gerechtfertigt, angemessen angelegt und ethisch vertretbar sind, dass die Risiken und Belastungen in einem angemessenen Verhältnis zum möglichen Nutzen stehen, dass die Qualität und Herstellung des Wirkstoffs die Standards für einen sicheren Einsatz am Menschen erfüllt und dass die Studie wichtige Informationen zur Unterstützung einer Weiterentwicklung der Intervention liefern wird. Ärzte und Kostenträger müssen sich darauf verlassen können, dass die Nachweise, auf Grundlage derer sie wichtige Gesundheitsentscheidungen treffen, streng geprüft und unvoreingenommen erbracht werden. Organisationen, einschließlich privater Firmen, können in Forschungs- und Produktentwicklungsprogramme investieren in dem Wissen, dass die Produkte von den Aufsichtsbehörden zeitnah und fair ausgewertet werden.

Die Leitlinien der International Society for Stem Cell Research (ISSCR; Internationale Gesellschaft für Stammzellforschung) beziehen sich auf die Forschung an menschlichen Stammzellen, die klinische Translation und damit verbundene Forschungsaktivitäten. Sie fördern eine ethische, praktische, angemessene und nachhaltige Vorgehensweise für die Stammzellforschung und die Entwicklung von Zelltherapien, die dazu dienen, die menschliche Gesundheit zu verbessern, und daher für bedürftige Patienten verfügbar sein sollten. Diese Leitlinien ersetzen nicht die lokalen gesetzlichen Bestimmungen und Regelungen. Sie ergänzen jedoch bestehende rechtliche Rahmenbedingungen und können als Informationsquelle für die Auslegung und Entwicklung von für die Stammzellforschung relevanten Gesetzen dienen sowie eine Orientierungshilfe für Forschungspraktiken bieten, die von der Gesetzgebung nicht erfasst werden. Die vorliegenden Leitlinien basieren auf einer Reihe ethischer Prinzipien, die in der Wissen-

schaft, der Forschung mit menschlichen Probanden und der Medizin weithin anerkannt werden (Nuremberg Code, 1949; Declaration of Helsinki of the WMA, 1964; Department of Health, and Education and Welfare, 1979; European Science Foundation, 2000; Medical Professionalism Project, 2002; Institute of Medicine, 2009; World Medical Association, 2018; Council for International Organizations of Medical Sciences, 2016). Einige der nachfolgenden Leitlinien gelten für die gesamte Grundlagenforschung und die klinische Umsetzung. Andere beziehen sich insbesondere auf Herausforderungen, die für stammzellbasierte Forschung und Interventionen relevant sind. Dazu gehören Sensibilitäten im Zusammenhang mit Forschungsaktivitäten, bei denen menschliche Embryonen oder Gameten verwendet werden, mit irreversiblen Risiken bei manchen zellbasierten Interventionen, einschließlich solcher durch Genome-Editing, mit der Schutzbedürftigkeit sowie den drängenden medizinischen Bedürfnissen schwerkranker Patienten mit aktuell fehlenden wirksamen Behandlungen, mit den Erwartungen der Öffentlichkeit an den medizinischen Fortschritt und den Zugang zu Behandlungen sowie mit dem Wettbewerb in diesem Forschungskontext.

Integrität der Forschung

Primär zielt die Stammzellforschung darauf ab, das wissenschaftliche Verständnis zu vertiefen, die Versorgungslücken in der Medizin und im Gesundheitswesen mithilfe gewonnener Erkenntnisse zu schließen sowie sichere und wirksame Therapien für Patienten zu entwickeln. Diese Forschung sollte von qualifizierten Wissenschaftlern beaufsichtigt und in einer Weise durchgeführt werden, die das Vertrauen der Öffentlichkeit fortschreibt. Forschung, ob Grundlagenforschung, präklinische oder klinische Forschung, muss sicherstellen, dass die erhaltenen Informationen vertrauenswürdig, zuverlässig und zugänglich sind und auf wissenschaftliche Ungewissheiten und vorrangige Gesundheitsbedürfnisse eingehen. Zur Wahrung der Integrität der Forschung sind in jeder Phase der Forschung unabhängige Peer-Review-Verfahren sowie Aufsichtspflicht, Reproduzierbarkeit, institutionelle Aufsicht und Rechenschaftspflicht von entscheidender Bedeutung.

Vorrang des Patienten- und Teilnehmerwohls

Ärzte und ärztlich tätige Forscher sind in erster Linie den Patienten und/oder den Studienteilnehmern gegenüber zu Sorgfalt verpflichtet. Sie dürfen schutzbedürftige Patienten oder Studienteilnehmer niemals einem überhöhten Risiko aussetzen. Klinische Studien sollten daher in keinem Fall Aussichten für zukünftige Patienten über das Wohlergehen aktueller Studienteilnehmer stellen. Darüber hinaus sollten Studienteilnehmer strikt vor Verfahren geschützt werden, die keine Aussicht auf einen Nutzen bieten und dabei mehr als einen geringen Anstieg gegenüber dem Minimalrisiko aufweisen. Die Anwendung stammzellbasierter Interventionen außerhalb des offiziellen Forschungskontextes sollte erst erfolgen, nachdem die Produkte von den Aufsichtsbehörden zugelassen wurden und sich als sicher und wirksam erwiesen haben, eine langfristige Nachbeobachtung der Patienten und die Berichterstattung von Nebenwirkungen beinhalten sowie im Interesse der Patienten sein. Sie sollte zudem einer frühen klinischen Anwendung ähnliche Standards der Produktqualität und -sicherheit gewährleisten und in autorisierten Einrichtungen durchgeführt werden, die einem formalen Regulierungsrahmen unterliegen. Vielversprechende innovative Strategien sollten schnellstmöglich systematisch ausgewertet werden, bevor sie in großen Patientengruppen zur Anwendung kommen. Es ist eine Verletzung der medizinischen Berufsethik und verantwortungsvollen wissenschaftlichen Praxis, stammzellbasierte Interventionen zu vermarkten oder zur Verfügung zu stellen, bevor sie eine strenge und unabhängige Begutachtung bezüglich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit durchlaufen haben und eine entsprechende behördliche Zulassung erfolgt ist.

Respekt für Patienten und Studienteilnehmer

Forscher, Ärzte und Einrichtungen des Gesundheitswesens sollten mögliche Studienteilnehmer (Probanden) in die Lage versetzen, sich auf der Grundlage aussagekräftiger Informationen klar für oder gegen eine Studienteilnahme entscheiden zu können. Patienten, ob in einem Forschungskontext oder in

einem klinischen Umfeld, müssen genau über die Risiken und den aktuellen Wissensstand in Bezug auf neuartige stammzellbasierte Interventionen aufgeklärt werden. Wenn Personen nicht in der Lage sind, eine solche Entscheidung zu treffen, sollte eine stellvertretende Einwilligung von rechtlich autorisierten Vertretern eingeholt werden.

Transparenz

Forscher sollten einen zeitnahen Austausch präziser wissenschaftlicher Informationen mit anderen interessierten Parteien fördern. Sie sollten mit verschiedenen öffentlichen Gruppierungen wie zum Beispiel Patientenverbänden und Personen aus der aufkommenden Do-it-yourself-Biologie-Bewegung in Kontakt treten und auf deren begründetes Bedürfnis nach relevanten und benötigten Information eingehen. Dabei sollten sie den aktuellen Stand der Wissenschaft vermitteln und auch auf bestehende Ungewissheiten in Bezug auf die Sicherheit, Zuverlässigkeit oder Wirksamkeit potenzieller Anwendungsmöglichkeiten hinweisen. Forscher und Sponsoren sollten durch eine zeitnahe Veröffentlichung positiver wie auch negativer Ergebnisse einen offenen und zeitnahen Austausch von Ideen, Verfahren, Daten und Materialien fördern.

Soziale und Verteilungsgerechtigkeit

Die Erfolge klinischer Translationsbemühungen sollten gerechterweise allen Patienten weltweit zugutekommen, wobei der Fokus insbesondere darauf gerichtet sein sollte, bestehenden Bedarf im Bereich der Medizin und der Gesundheitsversorgung zu adressieren. Zu diesem Zweck wird die wissenschaftliche Gemeinschaft aufgefordert, mit privaten und öffentlichen Geldgebern zusammenzuarbeiten und unter besonderer Berücksichtigung des bestehenden Bedarfs an der Identifizierung vielversprechender Bereiche der Forschung, Entwicklung und Anwendung mitzuwirken.

Erwägungen zur sozialen Gerechtigkeit schließen auch Herausforderungen aufgrund struktureller Ungerechtigkeiten wie sozioökonomische Ungleich-

heiten, bestehende diskriminierende Praktiken und frühere Ausgrenzung und Marginalisierung mit ein. Begünstigte Patientengruppen sollten bestrebt sein, benachteiligte Patientengruppen an den Nutzen der Forschung teilhaben zu lassen. Dazu gehört auch der Aufbau von Kapazitäten, sowohl bei der Ausbildung als auch bei der Schaffung von Einrichtungen, die auf längere Sicht einen Nutzen bringen wird. Auch Belastungen sollten mit benachteiligten Patientengruppen angemessen geteilt werden. In Studien sollten möglichst Patienten aufgenommen werden, die unterschiedliche Altersgruppen, Geschlechter, Geschlechtsidentitäten und ethnische Zugehörigkeiten widerspiegeln. Risiken und Belastungen im Zusammenhang mit der klinischen Translation sollten nicht von Bevölkerungsgruppen getragen werden, die von den dabei gewonnenen Erkenntnissen voraussichtlich nicht profitieren können. Die wissenschaftliche Gemeinschaft wird aufgefordert, mit Regierungen und der Industrie zusammenzuarbeiten, um Verfahren/Mechanismen zur Senkung der Kosten für klinische Anwendungen zu entwickeln.

Gesundheitsdienstleister, Regierungen, Krankenkassen und Patienten sollten grundsätzlich nicht die Kosten für die Gewährleistung der Sicherheit und Wirksamkeit stammzellbasierter Interventionen tragen müssen. In einigen Fällen können diese Gruppierungen zwar die klinische Entwicklung finanziell unterstützen, beispielsweise, wenn medizinischer Bedarf besteht und die Investitionen der Industrie nicht ausreichend sind, wenn aber ein erhebliches Marktpotenzial für ein Produkt besteht, sollten auch die Kosten für die Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von den jeweiligen Investoren getragen werden. Die Entwickler sollten sich bemühen, die Kosten für neue Produkte zu senken, um sie möglichst vielen Patienten zugänglich zu machen.

Laborbasierte Forschung an humanen embryonalen Stammzellen, Embryonenforschung und verwandte Forschungsaktivitäten

Stammzell- und Embryonenforschung sind vielversprechend für die Vertiefung unseres Verständnisses der Entwicklung des Menschen und seiner Erkrankungen. Dazu gehört die Erforschung von Fragen, die mit den frühesten Stadien der menschlichen Entwicklung zusammenhängen, wie zum Beispiel nach den Ursachen von Fehlgeburten, zu epigenetischen, genetischen und chromosomalen Störungen und zur menschlichen Fortpflanzung. Darüber hinaus macht die Gewinnung bestimmter Arten von Stammzelllinien die Verwendung von menschlichen Embryonen erforderlich.

Wissenschaftliche Forschung an und mit menschlichen Embryonen und embryonalen Stammzelllinien in vitro wird in vielen Ländern als ethisch vertretbar angesehen, sofern sie unter strenger wissenschaftlicher und ethischer Aufsicht durchgeführt wird. Dies steht im Einklang mit Grundsatzserklärungen anderer Organisationen, insbesondere der American Society for Reproductive Medicine (Ethics in Embryo Research Task Force and Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2020), der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE Taskforce on Ethics and Law, 2001), des American College of Obstetricians and Gynecologists (2006) und der Human Fertilisation and Embryology Authority (2019) des Vereinigten Königreichs (United Kingdom, UK). Die in relativ wenigen Rechtsordnungen erlaubte Erzeugung von Embryonen zu Forschungszwecken ist nicht nur erforderlich, um sowohl Standard- als auch neuartige In-vitro-Fertilisations(IVF)-Verfahren (einschließlich der Nutzung von Techniken des Mitochondrienersatzes [Mitochondrial Replacement Techniques, MRT], in vitro gewonnenen Gameten usw.) zu entwickeln und sicherzustellen, dass diese sicher, effizient und effektiv sind, sondern auch

für die Gewinnung von Erkenntnissen über die ersten Stufen der menschlichen Embryonalentwicklung.

Dieser Abschnitt der Richtlinien bezieht sich auf:

- a. Die Lagerung, Gewinnung, Weitergabe und die präklinische Verwendung humaner pluripotenter Stammzellen, einschließlich humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen).
- b. Die Beschaffung menschlicher Embryonen, Gameten und somatischer Zellen für die Stammzellforschung und In-vitro-Embryonenstudien, die nicht ausdrücklich mit der Gewinnung von Stammzellen verbunden sind.
- c. Die Übertragung humaner pluripotenter Stammzellen in tierische Wirtsembryonen in vitro.
- d. Die Generierung von stammzellbasierten Modellen der menschlichen Entwicklung.
- e. Forschungsprojekte mit Tieren, die eine Übertragung menschlicher Stammzellen oder direkter Derivate in tierische Wirte beinhalten.

Institutionen und Forscher, die Grundlagenforschung mit solchen menschlichen Zellen und Geweben betreiben, sollten die vorliegenden Leitlinien beachten, sofern diese die nachfolgend diskutierten Prüfungskategorien betreffen.

2.1 Review-Prozesse

AUFSICHT

Empfehlung 2.1.1: Jede Forschung, die (a) sich mit Präimplantationsstadien der menschlichen Entwicklung, der In-vitro-Kultur menschlicher Embryonen, der Gewinnung neuer, von Embryonen abgeleiteter Zellen oder Linien, mit integrierten stammzellbasierten Embryomodellen beschäftigt

oder (b) die Erzeugung von menschlichen Gameten in vitro beinhaltet, sofern diese Gameten durch Befruchtung getestet oder zur Erzeugung von Embryonen verwendet werden, unterliegt der Begutachtung, Genehmigung und gegebenenfalls laufenden Überwachung durch einen spezifischen Aufsichtsprozess, mit dessen Hilfe sich die besonderen Aspekte dieses Wissenschaftszweiges und die damit verbundenen ethischen Fragen beurteilen lassen (siehe unten).

Der spezifische wissenschaftliche und ethische Aufsichtsprozess umfasst die Begutachtung der Forschung an menschlichen Embryonen und damit in Zusammenhang stehender Stammzellforschung. Dieser Prozess muss nicht von einem einzelnen Fachgremium übernommen werden, sondern kann auf institutioneller, lokaler, regionaler, nationaler oder internationaler Ebene durchgeführt werden oder durch eine koordinierte Zusammenarbeit dieser Ebenen erfolgen, solange die Begutachtung insgesamt effektiv, unparteiisch und mit wissenschaftlicher Gründlichkeit vorgenommen wird. Vorausgesetzt, dass entsprechendes Fachwissen vorhanden ist, um eine strenge Beurteilung der wissenschaftlichen, ethischen und rechtlichen Aspekte der Forschung zu gewährleisten, kann die spezielle Begutachtung durch bereits bestehende institutionelle Aufsichtsprozesse erfolgen, welche die Studienteilnahme von Patienten an der Forschung, die Beschaffung von menschlichen Geweben in der und für die Forschung oder die Biosicherheit und ethische Fragen im Zusammenhang mit der Forschung beurteilen. Beispielsweise sind bestehende Prüfungsgremien wie die Embryonic Stem Cell Research Oversight (ESCRO; Institute of Medicine and National Research Council, 2005), Stem Cell Research Oversight (SCRO; ISSCR Guidelines, 2006) oder Embryo Research Oversight (EMRO; ISSCR Guidelines 2016) Komitees in den USA oder die britische Behörde zur Regulierung für Fertilität (HFEA) und die regionalen Ethikkomitees (RECs) gut aufgestellt, um die Begutachtung und Beaufsichtigung von Projekten der Embryonen- und verwandter Forschung durchzuführen. Eine Einzelüberprüfung ist redundanten Kontrollen vorzuziehen, solange diese gründlich erfolgt und dabei die speziellen Besonderheiten der Forschung an menschlichen Embryonen und hES-Zellen berücksichtigt werden.

Empfehlung 2.1.2: Der spezifische wissenschaftliche und ethische Aufsichtsprozess muss eine Beurteilung der wissenschaftlichen Grundlage und des Werts von beantragten Forschungsvorhaben, der einschlägigen Fachkenntnisse der Wissenschaftler und der ethischen Vertretbarkeit und Begründung der Forschung beinhalten (siehe unten).

- a. *Die wissenschaftliche Grundlage und der Wert des beantragten Verfahrens:* Die Forschung mit menschlichen embryonalen Zellen oder menschlichen Embryonen und Gameten erfordert eine Überprüfung der wissenschaftlichen Ziele und Methoden zur Gewährleistung wissenschaftlicher Gründlichkeit. Eine sachgerechte und hinreichende wissenschaftliche Begründung für die Durchführung von Forschungsvorhaben unter Verwendung der angegebenen Materialien ist notwendig.
- b. *Die einschlägigen Fachkenntnisse der Forscher:* Zur Gewährleistung einer sachgerechten Verwendung von Forschungsmaterialien, muss die entsprechende Fachkompetenz und Ausbildung der Forscher zur Durchführung der genannten Experimente gewährleistet sein. Zur Gewinnung neuer embryonaler Zelllinien, zur Bildung menschlicher Embryomodelle aus Stammzellen oder für Experimente, bei denen menschliche Embryonen verwendet werden, umfassen die einschlägigen Fachkenntnisse vorherige Erfahrungen mit der Embryokultivierung und der Gewinnung von Stammzellen aus tierexperimentellen Systemen sowie fachlicher Kompetenz in der Kultivierung und Erhaltung humaner embryonaler Stammzellen. Forscher, die embryonale Zelllinien gewinnen, sollten über ein detailliertes, dokumentiertes Konzept zur Charakterisierung, und Lagerung sowie zum Biobanking und zur Weitergabe neuer Zelllinien verfügen.
- c. *Die ethische Vertretbarkeit und Begründung:* Die Bewertung der Forschungsziele muss innerhalb eines ethischen Rahmens erfolgen, um sicherzustellen, dass die Forschung transparent und verantwortungsvoll durchgeführt wird. Der Projektantrag sollte Alternativmethoden diskutieren und eine Begründung für die Durchführung der Versuche in einem Human- statt in einem Tier-

modell, für die beantragte Methodik und eine Begründung für die voraussichtliche Anzahl der zu verwendenden Embryonen beinhalten, sofern die Studien menschliche Präimplantationsembryonen umfassen.

Empfehlung 2.1.3: Das Komitee oder Gremium, das den spezifischen wissenschaftlichen und ethischen Aufsichtsprozess durchführt, ist verantwortlich für (a) die Beratung Forschender hinsichtlich der Kategorisierung ihrer Forschung (siehe [Empfehlung 2.2](#)), (b) die Feststellung, ob ein Forschungsantrag vertretbare oder nicht vertretbare Inhalte aufweist, (c) die Überwachung und regelmäßige Begutachtung laufender Forschungsprojekte und (d) die Beaufsichtigung der Herkunft humaner pluripotenter Stammzelllinien für Forschung der Kategorie 2 (siehe [Abschnitt 2.2.2](#)).

Das verantwortliche Komitee oder die zuständige Stelle sollte die vorliegenden Leitlinien interpretieren, entsprechende Forschungspraktiken festlegen und deren Einhaltung überwachen. Forscher werden aufgefordert, den Rat des Komitees hinsichtlich der Frage, welche Forschung in Kategorie 1A fällt (siehe 2.2.1), einzuholen.

ZUSAMMENSETZUNG DER GREMIEN ZUR BEGUTACHTUNG UND BEAUFSICHTIGUNG VON FORSCHUNGSPROJEKTEN

Empfehlung 2.1.4: Der spezifische wissenschaftliche und ethische Aufsichtsprozess sollte von qualifizierten Wissenschaftlern, Ethikern, Recht- und Regulierungsexperten sowie Vertretern aus der Wissenschaftscommunity durchgeführt werden, die nicht direkt an dem zu prüfenden Forschungsvorhaben beteiligt sind. Der Aufsichtsprozess muss Teilnehmer mit den folgenden Perspektiven umfassen:

- a. Wissenschaftler und/oder Ärzte mit einschlägigen Fachkenntnissen, einschließlich Wissenschaftlern, die nicht direkt an dem in Frage stehenden Forschungsvorhaben beteiligt sind. Die einschlägigen Fachkenntnisse umfassen die Bereiche Stammzellbiologie, assistierte Reproduktion, Entwicklungsbiologie und klinische Medizin.

- b. Ethiker, welche die ethischen Begründungen und die Auswirkungen des in Frage stehenden Forschungsvorhabens interpretieren können.
- c. Personen, die mit den relevanten lokalen Richtlinien und Gesetzen zur Regulierung der Forschung vertraut sind.
- d. Vertreter aus der Community, die nicht in der Institution beschäftigt sind, an der die Forschung durchgeführt wird, die unparteiisch sind und mit der Sichtweise und den Bedürfnissen von Patienten und Patientengruppen, die von der Stammzellforschung profitieren könnten, sowie den für sie geltenden Standards hinreichend vertraut sind.
- e. Bei Bedarf sollten zusätzliche Mitglieder mit relevanten Fachkenntnissen zum Beispiel in den Bereichen Humangenetik, Physiologie, Molekularbiologie usw. aufgenommen werden, sofern diese nicht bereits im Aufsichtsgremium vertreten sind.

Die Richtlinien und Vorschriften des jeweiligen Landes oder der jeweiligen Rechtsordnung bestimmen, ob der spezifische wissenschaftliche und ethische Aufsichtsprozess von internen oder externen Stellen auf institutioneller oder nationaler Ebene durchgeführt wird. Die in den spezifischen wissenschaftlichen und ethischen Beobachtungsprozess eingebundenen Personen sollten auf der Grundlage ihrer einschlägigen, zum Beispiel wissenschaftlichen, klinischen, ethischen oder forschungspolitischen Fachkenntnisse auf dem jeweiligen Gebiet ausgewählt werden. Die am Aufsichtsprozess beteiligten Personen müssen sich potenzieller finanzieller und nichtfinanzieller Interessenkonflikte, die die Integrität der Begutachtung gefährden könnten, bewusst sein. Solche Konflikte müssen offengelegt, geprüft, auf ein Minimum reduziert und, soweit möglich, beseitigt werden.

2.2 Prüfkategorien für die Forschung

Empfehlung 2.2: Um zu gewährleisten, dass die Forschung an menschlichen Embryonen und verwandten Stammzellen mit der gebührenden Rücksicht erfolgt und die Forschungspraktiken unter Wissenschaftlern weltweit einheitlich sind, sowie um die Arten von wissenschaftlichen Projekten zu spezifizieren, die einer Überprüfung unterzogen werden, sollte der Begutachtungs- und Aufsichtsprozess der Forschung die drei in diesem Abschnitt beschriebenen Prüfkategorien anwenden.

KATEGORIE 1	KATEGORIE 2	KATEGORIE 3
<p>1A Ausgenommen von der Überprüfung durch einen spezifischen Aufsichtsprozess</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die meiste In-vitro-Forschung an pluripotenten Stammzellen • Die meiste In-vitro-Forschung an Organoiden • Transfer von menschlichen Stammzellen in postnatale tierische Empfängerorganismen 	<p>2 Überprüft durch einen spezifischen Aufsichtsprozess</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschaffung von Embryonen oder Gameten zur Erzeugung von Embryonen für die In-vitro-Forschung • Gewinnung von Zelllinien aus menschlichen Embryonen • Genetische Veränderung von Embryonen oder Gameten • In-vitro-Kultivierung menschlicher Embryonen für die Forschung bis zur Bildung des Primitivstreifens oder 14 Tage nach der Befruchtung, je nachdem, was zuerst eintritt • Menschliche Zellen transplantiert in nichtmenschliche Embryonen, die in einer nichtmenschlichen Gebärmutter ausgetragen werden • Integrierte stammzellbasierte Embryomodelle • Übertragung menschlicher Embryonen durch MRT in eine menschliche Gebärmutter 	<p>3A Nicht zulässig: derzeit nicht sicher</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vererbbares Genome-Editing • Transfer von mtDNA-modifizierten (ausgenommen MRT) Embryonen in eine Gebärmutter • Verwendung von aus menschlichen Stammzellen differenzierten Gameten zur Reproduktion
<p>1B Meldepflichtig, aber in der Regel nicht durch einen spezifischen Aufsichtsprozess überprüft</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtintegrierte stammzellbasierte Embryomodelle • In-vitro-Kultur von chimären Embryonen (menschliche Zellen in nichtmenschlichen Embryonen) • In-vitro-Gametogenese ohne Befruchtung oder Erzeugung von Embryonen 		<p>3B Nicht zulässig: keine überzeugende wissenschaftliche Grundlage oder ethisch bedenklich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übertragung menschlicher stammzellbasierter Embryomodelle in eine Gebärmutter • Reproduktives Klonen beim Menschen • Züchtung von Mensch-Tier-Chimären, sofern menschliche Keimzellen vorhanden sein könnten • Übertragung von Mensch-Tier-Chimären-Embryonen in eine menschliche Gebärmutter oder die eines Primaten • Übertragung menschlicher Embryonen, ungeachtet ihrer Herkunft, in eine tierische Gebärmutter

Hinweis: Diese Tabelle dient dazu, die unter jede Kategorie fallenden Forschungsarten grob zu beschreiben. Weitere Informationen finden Sie in den entsprechenden Abschnitten.

2.2.1 Kategorie 1

2.2.1A: Kategorie 1A. Forschung, die nach der Überprüfung gemäß den bestehenden Vorschriften und durch entsprechende Kommissionen für Laborforschung als von einem spezifischen wissenschaftlichen und ethischen Aufsichtsprozess ausgenommen eingestuft wurde. Forschung der Kategorie 1A schließt die folgenden Aktivitäten ein:

- a. Forschung mit humanen pluripotenten Stammzelllinien, die auf Zellkulturen beschränkt ist und Routineforschungspraktiken umfasst, wie zum Beispiel die Differenzierung in gewebespezifische Zelltypen.
- b. Forschung, welche die Reprogrammierung humaner somatischer Zellen in pluripotente Zellen beinhaltet (zum Beispiel die Erzeugung induzierter pluripotenter Stammzellen).
- c. Forschung mit menschlichem fötalem Gewebe und Zellen, sofern diese gemäß den Empfehlungen in [Abschnitt 2.3](#) beschafft wurden.
- d. Forschung an Stammzellkultursystemen, die bestimmte Entwicklungsstadien oder bestimmte anatomische Strukturen modellieren statt der kontinuierlichen Entwicklung eines intakten Embryos oder Fötus. Dazu gehören unter anderem Modelle der Amnionbildung, der Neuralrohrentwicklung, der Entwicklung der primordiales Keimzellen, der Plazentastrukturen, 2D- oder 3D-Modelle während oder nach der Gastrulation sowie in vitro aus Stammzellen gewonnene in Kultur gehaltene Organoide, die die meisten Aspekte der Organfunktion rekapitulieren, ausgenommen derjenigen, die unter die nachfolgenden Kategorien fallen.
- e. Die Transplantation von humanen Stammzellen, deren Derivaten oder anderen menschlichen Zellen in postnatale tierische Empfängerorganismen (siehe [Empfehlung 2.2.1.1](#)).

ORGANOIDFORSCHUNG

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine biologischen Hinweise auf die Möglichkeit bedenklicher Eigenschaften bei Organoiden, die Geweben des zentralen Nervensystems (ZNS) entsprechen, wie beispielsweise Bewusstsein oder Schmerz Wahrnehmung, und somit eine Überprüfung durch einen spezifischen Aufsichtsprozess recht-

fertigen würden. Forscher sollten sich jedoch ethischer Fragen bewusst sein, die sich zukünftig stellen können, wenn Organoidmodelle durch langfristige Reifung oder durch das Zusammenfügen mehrerer Organoide komplexer werden (Hyun *et al.*, 2021).

2.2.1B: Kategorie 1B. Forschung, die der für den spezifischen wissenschaftlichen und ethischen Aufsichtsprozess zuständigen Stelle gemeldet werden muss, aber nach Ermessen der für den Aufsichtsprozess zuständigen Stelle und vorbehaltlich der Vorschriften und Richtlinien der jeweiligen Rechtsordnung in der Regel keiner weiteren oder andauernden Überprüfung unterliegt. Forschung der Kategorie 1B schließt die folgenden Aktivitäten ein:

- a. Forschung zur In-vitro-Bildung von humanen stammzellbasierten Embryomodellen, die keine integrierte Entwicklung des gesamten Embryos, einschließlich seiner extraembryonalen Membranen, beinhaltet.
- b. Chimäre Embryonenforschung, bei der humane pluripotente Stammzellen in nichtmenschliche Säugetierembryonen übertragen und in vitro bis zur Erreichung des wissenschaftlichen Ziels kultiviert werden, ohne dabei eine Gestation herbeizuführen.
- c. Forschung zur In-vitro-Gametogenese mit menschlichen Zellen einschließlich genetisch veränderter pluripotenter Stammzellen ohne Befruchtungsversuche oder die Erzeugung von Embryonen.

Wissenschaftlern, die Forschung der Kategorien 1A und B betreiben, wird empfohlen, die entsprechenden institutionellen Ethikkommissionen oder das für den spezifischen wissenschaftlichen und ethischen Aufsichtsprozess zuständige Aufsichtsgremium (siehe [Empfehlung 2.1.3](#)) zur Kategorisierung neuer Forschungsvorhaben zu Rate zu ziehen. Die für die jeweilige Forschung zuständigen Gremien sollten die Herkunft von Zellen, Geweben und abgeleiteten humanen pluripotenten Stammzelllinien überwachen, um sicherzustellen, dass die Beschaffung und Ableitung gemäß den in diesen Leitlinien dargelegten Grundsätzen (siehe [Abschnitt 2.3](#) und [Abschnitt 2.4](#)) und in Übereinstimmung mit strengen wissenschaftlichen, rechtlichen und ethischen Standards erfolgen.

Kategorie 1B umfasst die In-vitro-Forschung an chimären Embryonen und die In-vitro-Gametogenese, bei der keine Erzeugung menschlicher Embryonen oder Föten beabsichtigt ist. Forscher werden aufgefordert, bestehende oder geplante In-vitro-Experimente dem für den spezifischen wissenschaftlichen und ethischen Aufsichtsprozess zuständigen Komitee anzuzeigen, um Fälle zu identifizieren, die in Zukunft eine vollständige Überprüfung rechtfertigen könnten.

STUDIEN ZUR TRANSPLANTATION HUMANER STAMMZELLEN ODER IHRER DIREKTEN DERIVATE IN DAS ZNS VON TIEREN

Empfehlung 2.2.1.1: Für die Forschung zur Übertragung humaner Stammzellen oder ihrer direkten neuronalen und/oder glialen Derivate in das ZNS postnataler tierischer Empfängerorganismen ist eine Begutachtung durch institutionelle Aufsichtsgremien zur Überwachung von Forschungsprojekten mit Tieren, ergänzt durch zusätzliche Gutachter mit Fachkenntnissen im Bereich Stammzell- oder Entwicklungsbiologie, erforderlich (ISSCR Guidelines, 2006; Academy of Medical Sciences, 2011). Eine solche Kontrolle sollte den potenziellen Nutzen der Forschung abwägen, verfügbare Ausgangsdaten aus Tierstudien auf der Grundlage strikter wissenschaftlicher Erkenntnisse oder plausibler Rückschlüsse nutzen und die sorgsame Anwendung von Tierschutzprinzipien überprüfen.

Die jeweiligen Institutionen sollten entscheiden, ob Forschung an menschlichen Zellen, die sich in das ZNS von Labortieren integrieren können, einer ergänzenden Prüfung durch das bereits bestehende Prüfverfahren von Tierstudien durch Wissenschaftler und Ethiker mit einschlägigen themenspezifischen Fachkenntnissen bedarf.

Zur Unterstützung der Begutachtung und Kontrolle von stammzellbasierter Mensch-Nichtmensch-Chimären-Forschung hat die ISSCR einen Beratungsbericht erstellt, der Prüfer durch eine Reihe von Aspekten führen soll, die im Allgemeinen von institutionellen Gremien zur Überwachung von Forschungsprojekten mit Tieren nicht abgedeckt werden, für die Begutachtung allerdings relevant sind (Hyun *et al.*, 2021). Frühere Erfahrungen mit genetisch veränderten Labortieren haben gezeigt, dass entsprechende

Vorsicht geboten ist, wenn Veränderungen das Potenzial zur Entstehung neuer Defekte und Mängel besitzen. Die aktuelle bewährte Praxis schreibt vor, dass bei Forschungsvorhaben mit modifizierten Tieren Folgendes beachtet werden muss:

- a. die Erfassung von Ausgangsdaten der Tiere;
- b. die laufende Datenerfassung während der Forschungsarbeit über jede Abweichung von den für die Tiere geltenden arttypischen Standards;
- c. die Durchführung kleiner Pilotstudien zur Ermittlung von Veränderungen im Wohlergehen der modifizierten Tiere; und
- d. die laufende Überwachung und Berichterstattung an die Aufsichtsgremien für Forschungsprojekte mit Tieren, die befugt sind, über die Notwendigkeit von Echtzeitänderungen der Versuchsprotokolle und, falls erforderlich, die Herausnahme von Versuchstieren aus Experimenten zu entscheiden.

Forschung, die zum Vorhandensein menschlicher Gameten und ihrer Vorstufen in den Keimdrüsen von Labortieren führen kann, ist nicht per se ethisch bedenklich, solange sich die Tiere nicht fortpflanzen können (siehe [Kategorie 3](#)).

Gutachter und Forscher sollten die im White Paper 2021 (Hyun *et al.*, 2021) und in [Anhang 1](#) genannten ethischen Standards befolgen, und dabei in individuellen Situationen ein angemessenes Urteilsvermögen ausüben. Forschung mit Tieren sollte außerdem generell den Grundsätzen der 3R entsprechen (siehe: www.nc3rs.org.uk) und die „ARRIVE-Leitlinien“ befolgen (Percie du Sert *et al.*, 2020).

2.2.2 Kategorie 2

2.2.2: Kategorie 2. Forschungsprojekte mit Embryonen, bestimmten Chimären und stammzellbasierten Embryomodellen, die nur nach Prüfung und Genehmigung durch einen spezifischen wissenschaftlichen und ethischen Aufsichtsprozess zulässig sind. Eine umfassende Prüfung sollte mit anderen relevanten Aufsichtsmaßnahmen koordiniert werden, wie sie zum Beispiel von Ethikkommissionen oder Aufsichtsgremien für Kliniken, die IVF vornehmen, und Prüfverfahren von Tierstudien durchgeführt werden. Die Forschung muss zudem in Übereinstimmung mit den lokalen Gesetzen und Richtlinien stattfinden. Alle derartigen Forschungsvorhaben sollten über eine stringente wissenschaftliche Grundlage verfügen, die die Verwendung der genannten Materialien statt alternativer Modelle erforderlich macht. Das Forschungsvorhaben sollte dabei nur die zur Erreichung des wissenschaftlichen Ziels notwendige Anzahl an Embryonen verwenden. Forschungsprojekte, für die eine umfassende Prüfung durch ein spezielles Prüfverfahren erforderlich ist, umfassen die folgenden Aktivitäten:

- a. Beschaffung und Verwendung von menschlichen IVF-Embryonen für die Forschung in vitro.
- b. Beschaffung menschlicher Gameten zur Erzeugung von Forschungsembryonen in vitro.
- c. Forschung, bei der menschliche Gameten aus einem beliebigen Vorläuferzelltyp in vitro erzeugt werden, sofern sie die Durchführung von Fertilisationsstudien beinhaltet, in denen menschliche Zygoten und Embryonen entstehen. Es spielt dabei weder eine Rolle, ob die Gameten aus in vitro erhaltenen humanen pluripotenten Stammzellen, Oogonien oder spermatogonialen Stammzellen abgeleitet, noch ob sie genetisch verändert wurden. Alle aus solchen Gameten erzeugten menschlichen Embryonen dürfen nur in vitro untersucht werden oder zur Ableitung von Stammzelllinien wie embryonalen Stammzellen verwendet werden.
- d. Forschung, welche die genetische Veränderung menschlicher Embryonen oder Gameten, die zur In-vitro-Erzeugung von Embryonen verwendet werden, einschließt.

- e. Gewinnung neuer (nicht nur pluripotenter) Zelllinien aus menschlichen Embryonen.
- f. Forschung, bei der menschliche Embryonen bis zur Bildung des Primitivstreifens oder bis 14 Tage nach der Befruchtung in vitro kultiviert werden; je nachdem, was zuerst eintritt.
- g. Erzeugung von stammzellbasierten Embryomodellen, die die integrierte Entwicklung des gesamten Embryos einschließlich seiner extra-embryonalen Membranen darstellen. Diese integrierten stammzellbasierten Embryomodelle sollten nur so lange in Kultur gehalten werden, wie es für das Erreichen des wissenschaftlichen Ziels erforderlich ist.
- h. Forschung, die auf die Erzeugung humaner totipotenter Zellen abzielt, die eine embryonale Entwicklung in vitro durchlaufen können.
- i. Chimärenforschung, bei der humane pluripotente Stammzellen oder deren Derivate mit breitem Potenzial in a) einen nichtmenschlichen Embryo oder Fötus in utero oder b) einen nichtmenschlichen Embryo in vitro mit anschließender Übertragung in einen nichtmenschlichen Uterus eingebracht werden. Falls bei solchen Experimenten die Verwendung von nichtmenschlichen Primaten wissenschaftlich gerechtfertigt ist, müssen große und kleine Affenarten (d. h. Schimpansen, Gorillas, Orang-Utans, Bonobos, Gibbons und Siamangs) als Empfängerorganismen ausgeschlossen werden, da diese Affen in den meisten Teilen der Welt nicht für invasive Forschung verwendet werden dürfen.
- j. Übertragung menschlicher Embryonen in einen menschlichen Uterus nach einem erfolgten MRT.

KULTIVIERUNG MENSCHLICHER EMBRYONEN ÜBER DIE BILDUNG EINES PRIMITIVSTREIFENS ODER 14 TAGE HINAUS

Es ist derzeit technisch nicht möglich, menschliche Embryonen über die Bildung des Primitivstreifens oder 14 Tage nach der Befruchtung hinaus zu kultivieren. Es werden jedoch Kultursysteme entwickelt, die dies in naher Zukunft möglich machen könnten. Kenntnisse über den Primitivstreifen, die frühe Keimschichtentwicklung und die primordiale Keimzellbildung beim Menschen sind von entscheidender Bedeutung für ein verbessertes Verständnis und die Therapie von Unfruchtbarkeit, IVF, Fehlgeburten und kurz nach der

Implantation auftretenden oder entstehenden Entwicklungsstörungen. Die Forschung an Embryonen ist auch entscheidend für die Validierung integrierter stammzellbasierter Embryomodelle, die in Zukunft eine praktischere Alternative zu menschlichen Embryonen in Bezug auf das Verständnis einiger Aspekte der frühen menschlichen Entwicklung darstellen könnten.

Empfehlung 2.2.2.1: Angesichts der Fortschritte in der Kultivierung menschlicher Embryonen und dem Potenzial dieser Forschung, wichtige Erkenntnisse zur Förderung der menschlichen Gesundheit und des allgemeinen Wohlergehens zu gewinnen, fordert die ISSCR nationale Wissenschaftsakademien, akademische Gesellschaften, Geldgeber und Aufsichtsbehörden auf, die wissenschaftliche Bedeutung sowie die gesellschaftlichen und ethischen Fragen, die durch eine Zulassung dieser Forschung aufgeworfen werden, öffentlich zu diskutieren. Sollte innerhalb eines Rechtsraumes eine breite öffentliche Unterstützung erreicht werden und sofern es lokale Gesetze und Richtlinien erlauben, könnte ein spezifischer wissenschaftlicher und ethischer Aufsichtsprozess abwägen, ob die wissenschaftlichen Ziele eine Kultivierung über 14 Tage hinaus erfordern und rechtfertigen. Dabei ist sicherzustellen, dass zur Erreichung der Forschungsziele nur eine minimale Anzahl an Embryonen verwendet wird.

FORSCHUNG AN EMBRYONALEN MENSCH-TIER-CHIMÄREN

Empfehlung 2.2.2.2: Die Forschung an chimären Embryonen in utero, wie sie in „Kategorie 2, i“ (siehe oben) beschrieben ist, sollte nur so lange fortgesetzt werden, wie es zur Erreichung des wissenschaftlichen Ziels erforderlich ist. Diese Forschung muss schrittweise erfolgen und der Grad und das Ausmaß des Chimärismus während der Entwicklung müssen zu unterschiedlichen, definierten Zeitpunkten beurteilt werden, bevor mit einer vollständigen Gestation fortgefahren wird, sofern diese zu den wohlbegründeten Zielen der Forschung gehört. Zur Vermeidung eines unvorhersehbaren und umfassenden Chimärismus sollten Forscher, wenn möglich, gezielte Strategien einsetzen und den Chimärismus auf ein bestimmtes Organsystem oder eine bestimmte Region des sich entwickelnden chimären Tieres beschränken.

Bei Techniken wie der Blastozystenkomplementierung wird die Entstehung eines bestimmten Zelltyps oder Organs während der Entwicklung des Wirtsembryos ausgeschaltet, sodass ein bestimmter Zelltyp oder ein Organ vollständig durch Derivate aus den vom Spender stammenden pluripotenten Stammzellen ersetzt wird. An sich kann ein solcher gezielter Chimärismus nicht verhindern, dass sich auch an anderen Stellen in der Chimäre Spendermaterial einbettet, sodass ein stufenweiser Ansatz erforderlich ist. Wenn die Wirtszellen jedoch einen Vorteil gegenüber den Spenderzellen haben, wofür zum Beispiel bereits eine geringfügig schnellere Zellreplikationsrate ausreichend ist, werden die Spenderzellen gegen sie ausselektiert, was zu wenig oder gar keinem Spendermaterial außerhalb des gewählten Organs führt.

Als allgemeiner Grundsatz sollten nichtmenschliche Primatenarten nur dann für die Forschung verwendet werden, wenn alle anderen evolutionär weiter vom Menschen entfernten Tierarten für die verfolgte Forschungsfrage ungeeignet sind. Zu den vertretbaren Forschungszielen gehören das Verständnis der menschlichen Entwicklung, das Verständnis von Speziesbarrieren für den Chimärismus und die Behandlung von Krankheiten. Jede Forschung mit nichtmenschlichen Primaten muss Labortierarten verwenden, die in der biomedizinischen Forschung weit verbreitet sind (somit sind Menschenaffen ausgeschlossen). Geschultes tierärztliches Personal, das auf die Pflege von nichtmenschlichen Primaten spezialisiert ist, muss eng in die Überprüfung und Beaufsichtigung von Studien zur Übertragung von menschlichen Stammzellen und deren Derivaten in nichtmenschliche Primatenwirte eingebunden werden.

TECHNIKEN DES MITOCHONDRIENERSATZES

Empfehlung 2.2.2.3: Techniken des Mitochondrienersatzes (MRT) sollten weiter untersucht werden, um deren Sicherheit und Wirksamkeit zu beurteilen und zu verbessern. Dabei sollte a) das Risiko von mitochondrialen Carryover-Effekten und b) Störungen der Interaktion zwischen mitochondrialen und nuklearen Genomen minimiert werden. Darüber hinaus ist weitere Forschung zu Polkörpertransfertechniken und zum Einsatz von

Mitophagie oder Genome-Editing erforderlich, um pathogene mitochondriale DNA zu reduzieren oder zu eliminieren. Solche Forschungsansätze sollten im Rahmen eines spezifischen Aufsichtsprozesses als Forschung der Kategorie 2 geprüft werden.

MRT werden zur Verhinderung einer Übertragung schwerer mitochondrialer DNA-basierter Krankheiten bei Risikoschwangerschaften erforscht (siehe [Abschnitt 3.4.8](#)). Bei MRT wird in der Regel die Kern-DNA aus der Eizelle oder befruchteten Eizelle im Vorkernstadium der zukünftigen Mutter auf eine zuvor entkernte Spenderzelle übertragen (maternaler Spindeltransfer bzw. Pronukleustransfer). Bei der ausgewählten Spenderin dürfen keine pathogenen mitochondrialen Mutationen bekannt sein. Kliniker und Wissenschaftler mit einschlägigen biologischen Fachkenntnissen zu Mitochondrien und Embryonen sollten an der Begutachtung klinischer Protokolle, die die Übertragung menschlicher Embryonen in einen Uterus zum Zweck der menschlichen Reproduktion beinhalten, beteiligt sein.

2.2.3 Kategorie 3

2.2.3A: Kategorie 3A. Derzeit nicht erlaubte Forschungsaktivitäten. In diese Kategorie fallende Forschungsprojekte sollten zum jetzigen Zeitpunkt nicht durchgeführt werden, da die Experimente derzeit unsicher sind oder bisher ungelöste ethische Fragen aufwerfen. Es kann triftige Gründe geben, derlei Forschung in der Zukunft durchzuführen, aber sie sollte nicht umgesetzt werden, bis die Sicherheits- und ethischen Fragen geklärt sind. Solche Forschung umfasst:

- a. Forschung, bei der menschliche Embryonen, deren Kerngenom modifiziert wurde, in eine menschliche Gebärmutter übertragen oder dort ausgetragen werden. Zu den genommodifizierten menschlichen Embryonen gehören menschliche Embryonen mit gentechnisch veränderter Kern-DNA und Embryonen, die aus einer menschlichen Gamete mit modifizierter Kern-DNA erzeugt wurden, sofern derartige Modifikationen über die Keimbahn vererbt werden könnten. Während zwar triftige Gründe für die

Verfolgung dieser Forschungsrichtung bestehen, beispielsweise wenn die Korrektur einer mutierten Genvariante die einzige Möglichkeit für zukünftige Eltern darstellt, ein genetisch verwandtes Kind zu bekommen (National Academy of Medicine, National Academy of Sciences und Royal Society, 2020), wird die Durchführung solcher Forschungsvorhaben von angemessenen Richtlinien, Vorschriften und Kontrollen abhängig sein.

- b. Forschung, bei der menschliche Embryonen mit einem editierten mitochondrialen Genom in eine menschliche Gebärmutter übertragen oder dort ausgetragen werden, da auf Grundlage des derzeitigen Wissens über solche Eingriffe keine Sicherheit gewährleistet werden kann.
- c. Die Verwendung aus humanen Stammzellen differenzierter menschlicher Gameten zu Befruchtungs- und Fortpflanzungszwecken beim Menschen. Sofern alle Sicherheits- und Regulierungsfragen geklärt sind, könnte diese Anwendung zum Beispiel für Fälle, in denen eine Krebsbehandlung im Kindesalter zu Unfruchtbarkeit geführt hat, oder als Möglichkeit für Genome-Editing an der Keimbahn, wie oben (a) beschrieben, interessant sein.

2.2.3B: Kategorie 3B. Unzulässige

Forschungsaktivitäten. In diese Kategorie fallende Forschungsaktivitäten sollten nicht durchgeführt werden, da ein breiter internationaler Konsens darüber besteht, dass für derartige Experimente eine stringente wissenschaftliche Grundlage fehlt, oder sie weithin als unethisch angesehen werden. Solche Forschung umfasst:

- a. Übertragung humaner stammzellbasierter Embryomodelle in die Gebärmutter eines menschlichen oder tierischen Empfängerorganismus.
- b. Forschung, bei der durch Reprogrammierung von Zellkernen erzeugte menschliche Embryonen in eine menschliche oder tierische Gebärmutter übertragen werden (oft als reproduktives Klonen von Menschen bezeichnet).
- c. Forschung, bei der Tierchimären mit menschlichen Zellen, die menschliche Gameten entwickeln können, erzeugt werden.
- d. Übertragung von chimären Embryonen mit tierischen und menschlichen Zellen (unabhängig

davon, ob sie überwiegend tierisch oder menschlich sind) in den Uterus eines Menschen oder eines großen oder kleinen Menschenaffen (d. h. Schimpansen, Gorillas, Orang-Utans, Bonobos, Gibbons und Siamangs).

- e. Übertragung eines oder mehrerer menschlicher Embryonen in eine tierische Gebärmutter, ungeachtet der Herkunft der Embryonen.

NEU ENTSTEHENDE KATEGORIEN DER EMBRYONENFORSCHUNG, DIE EINER ENGMASCHIGEN ÜBERPRÜFUNG BEDÜRFTEN: GENOME-EDITING AN DER MENSCHLICHEN KEIMBAHN

Empfehlung 2.2.3.1: Bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse darüber vorliegen, wie gewünschte genetische Veränderungen erreicht werden können, zusätzliche Nachweise über deren Sicherheit erbracht werden sowie eine breitere Diskussion geführt wird und ein ethischer Konsens darüber besteht, ob und, wenn ja, unter welchen Umständen Eingriffe in die menschliche Keimbahn vorgenommen werden sollten, ist jeder Versuch, das mitochondriale Genom zu editieren oder das Kerngenom menschlicher Embryonen zum Zweck der menschlichen Reproduktion zu modifizieren, verfrüht und sollte zum jetzigen Zeitpunkt nicht erlaubt werden (siehe [Abschnitt 2.2.3A, Kategorie 3A, a](#)).

Präklinische Forschungsprojekte, in deren Rahmen eine Modifizierung der Kerngenome von Gameten, Zygoten und menschlichen Embryonen vorgenommen wird, können unter einem strengen spezifischen Aufsichtsprozess zulässig sein ([Kategorie 2](#)). Diese Forschung ist vielversprechend für die Erweiterung des Grundlagenwissens und von großer Bedeutung für grundlegende Überlegungen zur Sicherheit eines potenziellen Einsatzes von Genome-Editing an Kern-DNA oder mitochondrialer DNA im Rahmen von Strategien zur Verhinderung der Weitergabe schwerer genetischer Erkrankungen.

Wissenschaftlern fehlt es derzeit an ausreichendem Wissen in Bezug auf die Zuverlässigkeit und Präzision von Techniken des Genome-Editing menschlicher Embryonen. Zudem sind auch Sicherheitsbelange, ethische Fragen sowie die potenziellen Langzeitrisiken wie auch Vorteile für die als Ergebnis eines solchen Prozesses geborenen Individuen bisher nicht voll-

ständig einschätzbar. In dem kürzlich erschienenen ausführlichen Bericht Heritable Human Genome Editing der International Commission on the Clinical Use of Human Genome Editing (National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, and the Royal Society, 2020) wird ein verantwortungsvoller Translationsprozess hierfür unter bestimmten Umständen vorgeschlagen, die allerdings derzeit noch nicht erfüllt werden können. Der Bericht beinhaltet jedoch keine umfassende Diskussion der gesellschaftlichen und ethischen Fragen, da der Fokus auf der Entwicklung eines verantwortungsvollen Translationsweges lag. Diese Fragen wurden bereits an anderer Stelle untersucht (zum Beispiel vom Nuffield Council on Bioethics). Der in Kürze erscheinende Bericht des WHO Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing wird auf die gesellschaftliche Sichtweise und ethische Grundsätze eingehen, sich aber auf Governance-Aspekte konzentrieren.

Weitere Grundlagen- und präklinische Forschung ist notwendig, um potenzielle Schäden durch beabsichtigte oder unbeabsichtigte Editierungen, die an zukünftige Generationen weitergegeben werden könnten, sowie direkte oder indirekte Auswirkungen des Editierungsprozesses, welche die Lebensfähigkeit oder das Entwicklungspotenzial von Embryonen beeinträchtigen könnten, zu minimieren.

2.3 Beschaffung von biologischem Material vom Menschen und informierte Einwilligung

Die Beschaffung von menschlichen Gameten, Embryonen, fötalem Gewebe und somatischen Zellen ist ein wesentlicher Bestandteil der Forschung an menschlichen Embryonen und Stammzellen. Biologisches Material vom Menschen muss in Übereinstimmung mit den allgemein anerkannten Grundsätzen der Forschungsethik und den Gesetzen und Richtlinien in den jeweiligen Rechtsordnungen beschafft werden.

2.3.1 Prüfverfahren für die Beschaffung von menschlichen Zellen und Geweben

Empfehlung 2.3.1. Das Prüfverfahren für die Beschaffung von menschlichen Zellen und Geweben sollte sich nach der Quelle des Materials und seiner beabsichtigten Verwendung richten, wie in den drei folgenden Stufen beschrieben wird.

Stufe 1. Gelagerte und historische Zelllinien. Die Beschaffung von Zelllinien aus Repositorien oder Biobanken ist zulässig, sofern die Biomaterialien in Übereinstimmung mit der ursprünglichen Einwilligung zur Verwendung der gespendeten Zellen und Gewebe, mit den vorliegenden Leitlinien (siehe Abschnitt 2.4, Gewinnung, Biobanking und Weitergabe humaner Stammzelllinien) und den damaligen wissenschaftlichen Standards hinterlegt und verteilt wurden (Sugarman *et al.*, 2008). Zu diesem Zweck sollten sich Repositorien und Biobanken die ethisch zulässige Herkunft der Zellen sowie die entsprechende Einwilligung und ethischen Genehmigungen von den Deponenten bestätigen lassen. Die Verwendung historischer Zelllinien aus pathologischen Präparaten, wie zum Beispiel HeLa-Zellen, für die Stammzellforschung ist zulässig, sofern sie ansonsten mit den vorliegenden Leitlinien konform ist. Ebenso sind von Anbietern beschaffte Stammzelllinien für die Stammzellforschung zulässig, vorausgesetzt, der Anbieter hat die Stammzelllinien in einer Art und Weise erzeugt und vertrieben, die mit der ursprünglichen Einwilligung des Spenders und den aktuellen ethischen und regulatorischen Standards übereinstimmt. Stufe-1-Zelllinien sollten nicht zu reproduktiven Zwecken eingesetzt werden.

Stufe 2. Frische humane somatische Zellen und Gewebe. Die Beschaffung von frischen humanen somatischen Zellen und Geweben für die Stammzellforschung sollte in Übereinstimmung mit den allgemein anerkannten Grundsätzen der Forschungsethik und den Gesetzen und Vorschriften der jeweiligen Rechtsordnung und den vorliegenden Leitlinien (siehe [Abschnitte 2.3.2](#) und [2.3.3](#)) von bestehenden Forschungsprüfungskommissionen mit stammzellspezifischen Fachkenntnissen kontrolliert werden.

Stufe 3. Gameten und Embryonen. Die Beschaffung menschlicher Gameten und Embryonen im Rahmen

der Forschung an menschlichen Embryonen und Stammzellen muss in Übereinstimmung mit den allgemein anerkannten Grundsätzen der Forschungsethik und den Gesetzen und Vorschriften der jeweiligen Rechtsordnung sowie den vorliegenden Leitlinien (siehe [Abschnitte 2.3.2](#) und [2.3.3](#)) durch einen spezifischen Aufsichtsprozess und die bestehenden Forschungsprüfungskommissionen kontrolliert werden.

Die Begutachtung durch einen spezifischen Aufsichtsprozess (Stufe 3) oder eine bestehende Forschungsprüfungskommission mit stammzellspezifischen Fachkenntnissen muss gewährleisten, dass schutzbedürftige Patientengruppen nicht aufgrund ihres Abhängigkeitsstatus oder einer beeinträchtigten Fähigkeit zu einer freiwilligen Einwilligung ausgenutzt werden und keine unzulässigen Anreize oder sonstigen unzulässigen Einflüsse für die Bereitstellung menschlicher Zellen und Gewebe bestehen.

2.3.2 Informierte Einwilligung in die Spende menschlicher Zellen und Gewebe

Empfehlung 2.3.2.1: Embryonen, fötales Gewebe und andere Zellen und Gewebe sollten nur dann in der Forschung verwendet werden, wenn vor Beginn der Forschung eine freiwillige, informierte Einwilligung der Spender eingeholt wurde. Der Aufklärungsprozess sollte belastbar sein und die Aussicht auf therapeutische und kommerzielle Anwendungen sowie mögliche Verwendungszwecke in der Forschung dokumentieren, wie zum Beispiel die Erzeugung von hES-Zellen, iPS-Zellen, anderen immortalisierten Zelllinien, Embryonen und Gameten. Im Falle von fötalem Gewebe ist die Zustimmung der das Gewebe spendenden Frau ausreichend. Im Falle von aus gespendeten Gameten entwickelten Embryonen sollte die Einwilligung von den Spendern der Gameten und der/den zur Spende des Embryos berechtigten Partei(en) eingeholt werden.

Die meisten Patienten und Studienteilnehmer können Zellen oder Gewebe mit einer breiten Einwilligung (Broad Consent) für eine Reihe zukünftiger Verwendungen spenden; die breite Einwilligung gilt jedoch nicht für die Verwendung gespendeter Zellen und Gewebe zu reproduktiven Zwecken. Die Zustimmung

hierzu kann entweder zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme eingeholt werden oder durch eine erneute Kontaktaufnahme mit dem Spender für eine zusätzliche Einwilligung zur Verwendung der gespendeten Zellen und Gewebe für reproduktive Zwecke.

Für den Fall, dass menschliche Zellen und Gewebe einem Minderjährigen oder einem nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen entnommen werden, muss die Einwilligung durch ein Elternteil (Anmerkung: in Deutschland ist die Einwilligung beider Elternteile notwendig), einen gesetzlichen Vormund oder eine andere rechtlich dazu befugte Person erteilt werden. Wenn möglich, wird auch die Einholung der Zustimmung des Minderjährigen oder des nicht entscheidungsfähigen Erwachsenen dringend empfohlen.

Die empirische Forschung hat gezeigt, dass der Aufklärungsprozess am effektivsten ist, wenn er dynamisch und interaktiv abläuft und als ein sich entwickelnder Prozess verstanden wird im Gegensatz zu einer statischen und einmaligen Auskunftserteilung (Flory und Emanuel, 2004). Die informierte Einwilligungserklärung allein kann niemals einen tiefgehenden Dialog zwischen der die Einwilligung einholenden Person und den Spendern von menschlichen Zellen und Geweben ersetzen. Der Aufklärungsprozess kann folgendermaßen effektiver gestaltet werden:

- a. Soweit möglich, sollte die Person, die das Aufklärungsgespräch führt, kein persönliches Interesse an dem Studienprotokoll haben. Sind Mitglieder des Studienteams am Aufklärungsprozess beteiligt, müssen ihre Rollen und alle anderen möglichen Interessenkonflikte offengelegt und Sorge dafür getragen werden, dass eine transparente, korrekte und unvoreingenommene Aufklärung gewährleistet ist.
- b. Die den Aufklärungsprozess durchführende Person sollte den Zell- und Gewebespendern ausreichend Gelegenheit geben, Fragen zu stellen und ihre Beteiligung am Studienprotokoll zu diskutieren.
- c. Auf Anfrage sollten für Personen, die menschliche Zellen und Gewebe zur Verfügung stellen, vor dem Eingriff Beratungsdienste eingerichtet werden.
- d. Die Einwilligungsprozesse und -dokumente sollten basierend auf neuen Forschungserkenntnissen

zur informierten Einwilligung für alle Arten der Beschaffung menschlichen biologischen Materials und, soweit relevant, auf der Grundlage von laufenden Studien zu den Langzeitriskiken der Eizellentnahme überarbeitet werden.

TRENNUNG VON INFORMIERTER EINWILLIGUNG UND KLINISCHER BEHANDLUNG

Empfehlung 2.3.2.2: Die informierte Einwilligung zur Verwendung in der Forschung muss von der informierten Einwilligung in die klinische Behandlung getrennt werden.

Entscheidungen im Zusammenhang mit der Bereitstellung von Gameten oder der Erzeugung von Embryonen für die Kinderwunschbehandlung sollten freiwillige sein und nicht unter dem unzulässigen Einfluss von Forschern stehen, die die Verwendung dieser Zellen in der Forschung beantragen. Im Verlauf der klinischen Kinderwunschbehandlung dürfen die Forscher von Mitgliedern des Behandlungsteams nicht verlangen, mehr Embryonen zu erzeugen oder mehr Eizellen zu entnehmen, als für die optimale Kinderwunschbehandlung der Patientin erforderlich sind. Soweit möglich, sollte der behandelnde Infertilitätsklinikler nicht der Forscher sein, der Forschungsprojekte mit den gewonnenen Materialien beantragt.

Entsprechend den Leitlinien für die Forschung an fötalem Gewebe des Network of European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR) und dem US-amerikanischen Statuten darf die Entscheidung einer Frau, ihre Schwangerschaft zu beenden, nicht von der möglichen Verwendung des fötalen Gewebes für die Forschung beeinflusst werden (Boer, 1994; OHRP, 1993). Die informierte Einwilligung zur Entnahme von und Forschung an fötalem Gewebe sollte erst von der Frau eingeholt werden, nachdem sie sich für einen legalen Schwangerschaftsabbruch entschieden hat, jedoch bevor der Eingriff erfolgt, oder nach einem Spontanabbruch. Die medizinischen Verfahren dürfen die Frau keinem erhöhten Risiko aussetzen, nur um die Verwendung von gespendetem fötalem Gewebe zu Forschungszwecken zu ermöglichen. Kliniker, die eine informierte Einwilligung einholen, und Kliniken, in denen eine informierte Einwilligung eingeholt wird, dürfen nicht von der Bereitstellung von fötalen Geweben für die Forschung profitieren.

BEWERTUNG DER ENTNAHME VON ZELLEN UND GEWEBEN FÜR DIE EMBRYONEN- UND STAMMZELLFORSCHUNG

Empfehlung 2.3.2.3: Die Bewertung der Beschaffungsprotokolle muss gewährleisten, dass Zell- und Gewebespende über die speziellen Aspekte ihrer freiwilligen Teilnahme an der Forschungsstudie angemessen aufgeklärt werden.

Forscher sollten bei der Einholung der informierten Einwilligung von möglichen Spendern umsichtig vorgehen. Im Aufklärungsgespräch sollten Sprachbarrieren, der Bildungsgrad und die Lesekompetenz der Studienteilnehmer sowie alle anderen Hindernisse für eine gute Kommunikation berücksichtigt werden. Empirische Forschung hat gezeigt, dass sich das Verständnis während des Aufklärungsprozesses durch den Einsatz interaktiver Methoden verbessern lässt (Flory und Emanuel, 2004). Zur Vereinfachung der Übernahme adäquater und einheitlicher Standards für die Erteilung der informierten Einwilligung in die Beschaffung von Zellen und Geweben für die Forschung stellt die ISSCR Dokumentvorlagen zur Verfügung, die heruntergeladen und an die jeweiligen Protokolle angepasst werden können ([Anhang 2](#)). Diese Musterdokumente müssen für die Verwendung in bestimmten Forschungsstudien sowie bezüglich einer Übereinstimmung mit lokalen Gesetzen und Richtlinien angepasst werden.

Werden pluripotente Stammzellen aus beschafften Zellen oder Geweben gewonnen, sollten die informierte Einwilligungserklärung sowie das Aufklärungsgespräch auf die wichtigsten Aspekte der Forschung an menschlichen Stammzellen eingehen, unter anderem auf die Tatsache, dass unsterbliche Stammzelllinien entstehen, die eine teilweise oder vollständige genetische Übereinstimmung mit dem Zell- oder Gewebespende zeigen könnten, und dass die Stammzelllinien an andere Forscher außerhalb der Institution oder der Rechtsordnung für andere Forschungszwecke, die zum jetzigen Zeitpunkt möglicherweise noch nicht vollständig absehbar sind, weitergeleitet werden können. Eine Liste der im Aufklärungsgespräch zu behandelnden Punkte ist [Anhang 3](#) zu entnehmen.

ZUFALLSBEFUNDE

Empfehlung 2.3.2.4: Forscher sollten Richtlinien entwickeln, die festlegen, ob und wie Zell- und Gewebespende über Zufallsbefunde aufgeklärt werden. Diese Richtlinie muss während des Aufklärungsprozesses erläutert werden. Zell- und Gewebespende sollten wählen können, ob sie über Zufallsbefunde informiert werden möchten. Die Meldung von Befunden mit Relevanz für die öffentliche Gesundheit kann in bestimmten Rechtsordnungen jedoch gesetzlich vorgeschrieben sein.

Im Verlauf der Forschung mit menschlichen Stammzelllinien, insbesondere bei Zelllinien, die aus somatischen Zellen abgeleitet wurden, ergeben sich möglicherweise Informationen, die für die Zell- und Gewebespende von Bedeutung sein können, wie zum Beispiel BRCA1/2-Mutationen. Da das letztendliche Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Offenlegung von Zufallsbefunden gegenüber Zell- und Gewebespendern derzeit noch unklar ist, ist ein einheitliches Verfahren für den Umgang mit Zufallsbefunden für alle Studien und Rechtsordnungen unter Umständen nicht geeignet. Beinhalten Studien ein Konzept zur Offenlegung von Zufallsbefunden gegenüber Studienteilnehmern, müssen die Forscher über ein praktisches und mit ausreichend Mitteln ausgestattetes Rückmeldungsinstrumentarium verfügen, das auch die Ärzte der Spender einbindet und, soweit möglich, die Bestätigung aller entdeckten Zufallsbefunde beinhaltet.

Sekundärforscher sollten bei Proben die Richtlinien für Zufallsbefunde beachten, die von den Primärforschern (oder anderen Personen, die Zellen und Gewebe entnehmen) entwickelt und den Spendern während des Aufklärungsprozesses mitgeteilt wurden.

Sofern eine erneute Kontaktierung der Spender erforderlich sein sollte, sollten Anweisungen zur Meldung von Zufallsbefunden (Meldung an Spender, Forscher, Institution, Arzt usw.) in der Materialtransfervereinbarung (Material Transfer Agreement, MTA) festgelegt werden. Eine erneute Kontaktierung ist Aufgabe der primären Forschungseinrichtungen. Sekundärforscher sollten jedoch die Richtlinien der verantwortlichen Stellen zum Thema Zufallsbefunde kennen.

Die erfolgreiche Umsetzung einer Richtlinie für Zufallsbefunde hängt entscheidend von der Nachverfolgbarkeit der Weitergabe von Zelllinien ab. Daher sollten alle, die Zelllinien bereitstellen und erhalten, gewährleisten, dass diese Weitergabe unter strikter Einhaltung des MTA und der Regelungen im Einwilligungsprozess erfolgt.

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG FÜR NICHTIDENTIFIZIERBARE ZELLEN UND GEWEBE
Empfehlung 2.3.2.5: Forscher werden aufgefordert, während des Aufklärungs- und Zustimmungsprozesses zur Spende zu erörtern, dass sich durch die Genomsequenzierung die Möglichkeit ergeben kann, dass Zellen und Gewebe wieder mit Spendern und deren Angehörigen in Verbindung gebracht werden.

Für die Forschung gespendete Zellen und Gewebe werden häufig zum Schutz der Privatsphäre der Spender unkenntlich gemacht. Durch Fortschritte in der Genomsequenzierung ist es Forschern möglich, solche Zell- und Gewebeproben mit Spendern oder deren Angehörigen in Verbindung zu bringen. Forscher werden aufgefordert, Diskretion zu verlangen, wenn Genomdaten weitergegeben werden, da diese Daten es ermöglichen, Spender und Familienmitglieder mit Zellen und Geweben in Verbindung zu bringen.

2.3.3 Vergütung von Personen, die Zellen und Gewebe für die Forschung spenden.

Empfehlung 2.3.3.1: Aufsichtsgremien der Forschung müssen sämtliche Anträge auf Erstattung von Auslagen an Spender von Embryonen, Spermien oder somatischen Zellen genehmigen.

Personen, die sich für die Bereitstellung gelagerter Zellen und Gewebe für die Forschung entscheiden, sollten die Kosten für die Lagerung erst nach ihrer Entscheidung zur Studienteilnahme erstattet bekommen. Für die Bereitstellung frischer somatischer Zellen oder Spermien für die Forschung kann die Erstattung der den Spendern entstandenen Auslagen während des Prüfverfahrens festgelegt werden. Für die Bereitstellung von Embryonen oder fötalem Gewebe für die Forschung dürfen Spendern keine über die

Auslagen hinausgehenden Zahlung oder entgeltlichen Gegenleistungen jeglicher Art angeboten werden.

Empfehlung 2.3.3.2: Für die Bereitstellung von Oozyten für die Forschung sollte eine Entschädigung für nichtfinanzielle Belastungen im Falle einer Entnahme von Oozyten außerhalb der klinischen Behandlung keinen unzulässigen Anreiz darstellen.

Da Frauen im Rahmen der Gametengewinnung besonders belastet sind, sollte ihr Einsatz fair und angemessen anerkannt werden. Gleichzeitig müssen Vorkehrungen getroffen werden, um eine mögliche Ausnutzung der Spenderinnen zu vermeiden.

In Rechtsordnungen, in denen die Bereitstellung von Oozyten für die Forschung zulässig ist, müssen die Ethikkommissionen und die für die Durchführung des spezifischen Aufsichtsprozesses Verantwortlichen die Sicherheit und die nach Aufklärung erfolgende freiwillige Einwilligung der Frauen in die Bereitstellung von Oozyten für die Forschung gemäß den folgenden Standards bewerten:

- a. Es sollte eine Überwachung der Rekrutierungspraktiken von Eizellspenderinnen erfolgen, um zu gewährleisten, dass die Entscheidung von Frauen zur Eizellspende frei von unzulässigen Anreizen und Ausnutzung ist.
- b. In Rechtsordnungen, in denen Studienteilnehmer für entstandene nichtfinanzielle Belastungen eine Entschädigung oder entgeltliche Gegenleistung erhalten, muss die Höhe der finanziellen Anerkennung für den zeitlichen und sonstigen Aufwand des Teilnehmers überprüft werden, um sicherzustellen, dass eine solche Entschädigung keinen unzulässigen Anreiz darstellt.
- c. Sofern nach lokalen Gesetzen und Ethikkommissionen zulässig, sollte eine Entschädigung für den zeitlichen und sonstigen Aufwand der Eizellspenderinnen in etwa den Erstattungen für Teilnehmer an anderen Studien mit ähnlich invasiven und belastenden medizinischen Verfahren entsprechen. Die Höhe der Entschädigung sollte die nichtfinanziellen Belastungen, die den Eizellspenderinnen durch ihre Forschungsteilnahme entstehen, wie zum Beispiel körperliches Unwohlsein und Zeitaufwand, anerkennen.

- d. Zu keinem Zeitpunkt dürfen Zahlungen oder andere Gegenleistungen jeglicher Art für die Anzahl oder Qualität der für die Forschung zur Verfügung gestellten Oozyten erfolgen.
- e. Die Eizellentnahme darf nur von medizinisch qualifizierten und erfahrenen Ärzten durchgeführt werden, und es muss eine engmaschige Überwachung und Dosierungsanpassung erfolgen, um das Risiko eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms zu reduzieren.
- f. Aufgrund der möglichen Langzeitwirkungen der Ovulationsinduktion sollte bei Frauen nur eine begrenzte Anzahl ovarialer Stimulationszyklen im Leben hormonell induziert werden, unabhängig davon, ob dies für Forschungszwecke oder eine assistierte Reproduktion geschieht. Die Grenzen sollten durch ein gründliches Prüf- und Kontrollverfahren bestimmt werden, das die neuesten verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Gesundheitsrisiken berücksichtigt.
- g. Kinderwunschkliniken oder andere Parteien, die für die Einholung der Einwilligung oder die Entnahme von Zellen oder Geweben verantwortlich sind, sollten nicht für das gewonnene Material bezahlt werden. Sie sollten konkret definierte kostenbasierte Erstattungen und Vergütungen für professionelle Dienstleistungen erhalten. Kinderwunschkliniken sollten nicht von der Bereitstellung von Geweben für die Forschung profitieren.

Um Prüfkommisionen durch die ethischen Aspekte im Zusammenhang mit der Eizellentnahme und finanziellen Anerkennung des Aufwands für die Spenderinnen zu leiten, hat das ISSCR Ethics and Public Policy Committee einen Beratungsbericht vorgelegt, der die Überlegungen des Gremiums zu diesen Themen erläutert (Haimes *et al.*, 2013).

2.4 Gewinnung, Biobanking und Weitergabe humaner Stammzelllinien

Empfehlung 2.4.1: Anträge auf Gewinnung neuer hES-Zelllinien sollten wissenschaftlich begründet sein und die Durchführung von Wissenschaftlern mit

entsprechenden Fachkenntnissen vorgenommen werden. Ein klarer, detaillierter Überblick über das Biobanking neuer Zelllinien sollte in den Anträgen zur Gewinnung enthalten sein. Es wird empfohlen, neue hES-Zelllinien nach der Gewinnung und der erstmaligen Veröffentlichung, wenn es durchführbar ist, für die Forschungsgemeinschaft verfügbar zu machen.

In Übereinstimmung mit den Richtlinien zahlreicher Förderinstitutionen und wissenschaftlicher Fachzeitschriften sollten Forscher Zelllinien in zentralisierten Repositorien hinterlegen, wo sie bis zur Freigabe und Weitergabe nach der Veröffentlichung aufbewahrt werden. Forscher, welche die Gewinnung durchführen, sollten über ein detailliertes, dokumentiertes Konzept für die Charakterisierung, Lagerung, Aufbewahrung und Weiterleitung neuer Zelllinien verfügen. Sie sollten auch über ein Konzept zum Schutz der Spenderdaten verfügen und die Spender darüber aufklären, dass ein vollständiger Datenschutz im Zeitalter datenintensiver Forschung möglicherweise nur schwer oder gar nicht zu gewährleisten ist.

Obwohl für die Gewinnung nichtembryonaler Stammzelllinien kein spezifischer Aufsichtsprozess erforderlich ist, gelten die allgemeinen Grundsätze und angestrebten Ziele für das Biobanking und die Weitergabe umfassend für alle Klassen wissenschaftlich wertvoller Stammzelllinien. Selbstverständlich sind Zelllinien (zum Beispiel pluripotente Stammzellen, neurale Stammzellen, hämatopoetische Stammzellen), die für kommerzielle Zwecke hergestellt wurden, möglicherweise nicht allgemein verfügbar. Darüber hinaus sind auch Zelllinien, die für autologe Anwendungen hergestellt wurden, möglicherweise nicht allgemein verfügbar.

REPOSITORIEN UND REGISTER FÜR STAMMZELLINIEN

Empfehlung 2.4.2: Nationale und internationale Repositorien sollten die Einlagerung neu gewonnener Stammzelllinien akzeptieren, um sie zu konservieren, ihren hohen Standard zu halten und ihre Authentizität zu gewährleisten. Repositorien sollten Zelllinien weltweit weitergeben, um ihre Verbreitung zu ermöglichen. Forscher werden aufgefordert, Daten über Stammzelllinien in Registern zu hinterlegen.

Repositorien sollten die Einhaltung gemeinsamer Verfahren und Normen zur Vereinfachung des Austausches und der Weitergabe von Stammzelllinien anstreben (siehe auch [Abschnitt 5](#), Standards in der Stammzellforschung). Zumindest muss jedes Repository eigene Richtlinien erarbeiten und über ein klares und leicht zugängliches MTA verfügen. Ein Muster eines MTA ist in [Anhang 4](#) zu finden. Jedes Repository kann seine Kriterien für die Weitergabe selbst festlegen. Repositorien müssen zudem über klare, öffentlich zugängliche Protokolle für die Hinterlegung, Lagerung und Weitergabe pluripotenter Stammzelllinien und damit verbundenen Materialien verfügen. Das Repository ist berechtigt, Zelllinien abzulehnen, die nicht seinen Standards entsprechen.

Repositorien müssen von den Deponenten schriftliche Zusicherungen verlangen, dass die Forschungsmaterialien gemäß den ethischen Grundsätzen und in Übereinstimmung mit den Gesetzen und Richtlinien der jeweiligen Rechtsordnung beschafft wurden. Deponenten sollten bescheinigen, dass sie bei allen Studien mit menschlichen Probanden einer entsprechenden Beaufsichtigung (lokale Ethikkommission [Institutional Review Board] oder gleichwertig) unterlagen, die informierte Einwilligung von Forschungsmaterialspendern eingeholt haben und die Dokumentation der Einwilligung für die Weitergabe und Verwendung des Forschungsmaterials aufbewahren. Deponenten müssen außerdem schriftlich versichern, dass das für die Weitergabe der Materialien zur Verfügung gestellte MTA in allen Einschränkungen, Vorschriften und Verpflichtungen mit der informierten Einwilligung der Spender zur Verwendung der Materialien übereinstimmt. Repositorien müssen das MTA für jede Materialhinterlegung erhalten und speichern und deren vollständige Erfüllung vor der Übergabe der Materialien an die anfordernden Forscher gewährleisten.

Repositorien sollten vom Deponenten alle verfügbaren technischen Informationen erhalten, zum Beispiel die Verfahren, die bei der Gewinnung von Zelllinien angewandt wurden, Kultivierungsbedingungen, Testbefunde in Bezug auf Infektionskrankheiten, Passagennummer und Charakterisierungsdaten. Repositorien sollten Forschern diese Informationen zur Verfügung stellen. Modifiziert das Repository die Protokolle des Deponenten oder erhält zusätzliche Daten, sollten

diese Informationen ebenfalls zur Verfügung gestellt werden.

Repositorien sollten unter anderem Folgendes leisten:

- a. Prüfung und Annahme von Einlagerungsanträgen.
- b. Zuweisung einer einmalig vergebenen ID (Katalognummer) zu der eingelagerten Zelllinie.
- c. Expansion, Erhaltung und Lagerung von Zelllinien.
- d. Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle aller Verfahren.
- e. Einpflegen der entsprechenden Charakterisierungsdaten, Protokolle und Verfügbarkeit von Zelllinien auf einschlägigen Webseiten.
- f. Die Pflege von Datenbanken, um die Nachverfolgung und Weitergabe von Zelllinien an die Forscher zu ermöglichen.
- g. Aufstellung eines verständlichen und fairen Kostenplans für die Weitergabe von Materialien. Repositorien sollten eine weltweite Weitergabe gewährleisten und hierbei nur die notwendigen Kosten wie Versand und Abwicklung berechnen.
- h. Konservierung von Zelllinien für zukünftige Verwendungen.

HERKUNFT VON STAMMZELLINIEN

Empfehlung 2.4.3: Die Dokumentation der Herkunft von Stammzelllinien ist für den Fall ihrer breiten Anwendung in der Forschung unerlässlich. Die Herkunft muss durch den Zugriff auf relevante MTAs und Daten, die die Identität der Zelllinie und die gemäß der ursprünglichen Einwilligungserklärung zulässigen Verwendungen belegen, leicht verifizierbar sein. Weist eine Zelllinie das Potenzial für eine klinische Anwendung auf, werden Forscher aufgefordert, Informationen über die für die Gewinnung und Expansion verwendeten Materialien bereitzustellen.

Aufgrund der Beschaffenheit der bei der Erzeugung menschlicher Stammzelllinien eingesetzten Materialien sollten geeignete Sicherheitsvorkehrungen für den Schutz der Privatsphäre sowie der Daten von Spendern getroffen werden. Damit Stammzelllinien möglichst sinnvoll eingesetzt und potenzielle zukünftige therapeutische Anwendungen nicht ausgeschlossen werden, sollten möglichst viele Informationen über den Spender zusammen mit der Zelllinie

aufbewahrt werden (siehe [Empfehlung 3.2.1.2](#)). Entsprechend der lokalen Gesetzeslage und gemäß der Einwilligungserklärung sollten Proben und Zelllinien des Spenders anonymisiert oder unkenntlich gemacht werden.

MTAs oder gleichwertige Vereinbarungen müssen mit der informierten Einwilligung übereinstimmen und alle vom Materialspender festgelegten Einschränkungen und Verpflichtungen enthalten. Diese MTAs müssen dem Repository vor oder zum Zeitpunkt der Materialeinreichung vorgelegt werden und vom Repository gespeichert werden, solange es die Materialien lagert. Die Materialgeber müssen die Dokumentation der Einwilligung aufbewahren und die empfangenden Parteien über die entsprechenden Regelungen informieren, einschließlich jeglicher Erstattung von Einzelkosten oder entgeltlicher Gegenleistungen, die der Spender im Zuge der Biomaterialbeschaffung erhalten hat.

ZUGANG ZU FORSCHUNGSMATERIALIEN

Empfehlung 2.4.4: Institutionen, die mit öffentlicher Förderung humane Stammzellforschung betreiben, sollten Verfahrensweisen entwickeln, die Forschern entsprechend den vorliegenden Leitlinien und geltenden gesetzlichen Bestimmungen Zugang zu Forschungsmaterialien für wissenschaftlich solide und ethisch angemessene Zwecke gewähren.

Forscher sollten der biomedizinischen Forschungsgemeinschaft Materialien für die nichtkommerzielle Forschung leicht zugänglich machen. Sofern Rechte an Materialien, die mit öffentlichen Mitteln erzeugt wurden, auf gewerbliche Einrichtungen übertragen werden, sollten sich die Institutionen um die Erhaltung des freien Zugangs für die Forschungsgemeinschaft bemühen. Wenn Materialien von einem Repository oder einer Biobank für eine Weitergabe unter Forschern zur Verfügung gestellt werden, sollten die Kosten für die Expansion der Zelllinie, die Abwicklung und den Versand von der empfangenden Partei getragen werden, um die Institution oder den Forscher, der die Zellen zur Verfügung stellt, nicht übermäßig finanziell zu belasten.

2.5 Instrumentarium für die Umsetzung

Empfehlung 2.5.1: Die vorliegenden Leitlinien sollten durch Standards der akademischen, professionellen und institutionellen Selbstregulierung aufrechterhalten und umgesetzt werden.

Diese Richtlinien wurden als internationaler Konsens für die ethischen Standards und Praktiken in der Forschung an menschlichen Embryonen und Stammzellen gemeinschaftlich entwickelt. Diese Standards und Praktiken stellen einen auf alle Forscher in diesem Bereich anwendbaren umfangreichen Verhaltenskodex dar. Sie sind ein wichtiger Katalysator zur Gewährleistung einer weiterhin vertrauensvollen internationalen Zusammenarbeit und Forschung weltweit, die von der wissenschaftlichen und ethischen Fachwelt als vertrauenswürdig anerkannt wird.

Bei der Beantragung von Forschungsförderung, insbesondere durch die individuellen Wissenschaftler, die das Forschungsprojekt durchführen, sollte den Fördermittelgebern ausreichend Dokumentation vorgelegt werden, die belegt, dass das beantragte Forschungsvorhaben relevanten lokalen und nationalen Vorschriften und den vorliegenden oder gleichwertigen Leitlinien entspricht. Förderorganisationen sollten zusichern, diese oder gleichwertige Leitlinien einzuhalten, und von Einrichtungen, deren Forschung von diesen Organisationen finanziert wird, verlangen, dies ebenfalls zu tun.

Hauptautoren oder korrespondierende Autoren wissenschaftlicher Publikationen sollten insbesondere mit der Verantwortung betraut werden, sicherzustellen, dass der in diesen Leitlinien enthaltene Verhaltenskodex bei der Durchführung von Forschungsprojekten an menschlichen Embryonen und Stammzellen eingehalten wird; dies schließt die Betreuung von in ihren jeweiligen Organisationen oder Forschungsprojekten mitarbeitenden Nachwuchswissenschaftlern mit ein. Institutionen, in denen Forschung an menschlichen Embryonen und Stammzellen betrieben wird, sollten bestrebt sein, Forscher, insbesondere Nachwuchswissenschaftler, die unter ihrer Leitung an solchen Projekten arbeiten, mit aktuellen Informationen über diese Standards und Praktiken zu versorgen.

Die Durchführung von Forschung in Übereinstimmung mit gewissenhaften ethischen Standards ist ein berechtigtes Anliegen im Peer-Review-Verfahren und Editionsprozess wissenschaftlicher Publikationen. Herausgeber von Fachzeitschriften und Gutachter von Manuskripten können Zugang zu Forschungsprotokollen und Dokumenten zur Herkunft verlangen, um eine angemessene Überprüfung der ethischen Rahmenbedingungen und eine Beaufsichtigung des Forschungsprozesses zu ermöglichen, und eine Erklärung der Autoren über die Einhaltung dieser oder gleichwertiger Leitlinien oder geltender Vorschriften fordern. Die Autoren sollten eine Erklärung darüber abgeben, dass das Forschungsprojekt nach Einholung von Genehmigungen und einem geeigneten Prüfprozess durchgeführt wurde.

Abschließend hat die ISSCR, wie bereits erwähnt, Vorlagen für Einwilligungserklärungen zur Gewinnung von menschlichem Material für die Forschung (Gameten, Embryonen und somatische Zellen) und ein MTA für die Materialweitergabe und -verbreitung zum Herunterladen zur Verfügung gestellt, um die Angleichung weltweit anerkannter Standards und Praktiken der Forschung mit menschlichen Embryonen und Stammzellen zu erleichtern (Anhänge 2 und 3). Diese Vorlagen können zur Anpassung an Richtlinien und Vorschriften in der jeweiligen Rechtsordnung modifiziert werden.

Klinische Translation von stammzellbasierten Interventionen

Dieser Abschnitt beleuchtet die wissenschaftlichen, klinischen, regulatorischen, ethischen und sozialen Fragen, die für eine verantwortungsvolle Translation der Grundlagenforschung an Stammzellen in geeignete klinische Anwendungen geklärt werden sollten.

Die rasanten Fortschritte in der Stammzellforschung und bezüglich Genome-Editing-Technologien haben hohe Erwartungen an das Versprechen regenerativer medizinischer Verfahren sowie gen- und zellbasierter Therapien geweckt. Während der Bereich voranschreitet, ist es wichtig, die hohen Erwartungen von Patienten, Wissenschaftlern, Klinikern und den Medien über die wachsende Anzahl klinischer Studien zu schweren Erkrankungen mit der Anforderung einer strengen Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit jeder potenziellen neuen Intervention abzuwägen. Es hat Fälle gegeben, in denen klinische Anwendungen und Versuche weit vor dem Zeitpunkt stattfanden, an dem solide, gründliche und sachlich beurteilte präklinische Erkenntnisse vorlagen. Klinische Experimente sind belastend für die Studienteilnehmer und kostenintensiv; daher sollten neue Interventionen nur dann in klinische Studien überführt werden, wenn eine stringente wissenschaftliche Grundlage, ein plausibler Wirkmechanismus und eine ausreichende Erfolgswahrscheinlichkeit bestehen. Darüber hinaus muss die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Interventionen in sorgfältig konzipierten und von Fachleuten durchgeführten klinischen Studien mit Genehmigung der Aufsichtsbehörden nachgewiesen werden, bevor sie Patienten direkt angeboten oder in die klinische Standardversorgung aufgenommen werden. Schließlich kann jede verfrühte klinische Testung einer vielversprechenden neuen Technologie ihre weitere Entwicklung gefährden, wenn unerwünschte Nebenwirkungen aufgrund eines unzureichenden Studiendesigns oder

der Produktherstellung auftreten. Um ihr Potenzial auszuschöpfen, ist die Stammzellforschung am besten aufgestellt, wenn sie eine Reihe allgemein anerkannter und solider Leitlinien für die evidenzbasierte Therapieentwicklung befolgt.

3.1 Klassifizierung von stammzell-, zell- und gewebebasierten Interventionen

Empfehlung 3.1.1: Stammzellen, Zellen und Gewebe, die umfangreich verändert oder auf nichthomologe Weise verwendet werden, müssen für die beabsichtigte Verwendung nachweislich sicher und wirksam sein, bevor sie an Patienten vermarktet oder in die klinische Standardversorgung aufgenommen werden.

Die therapeutische Verwendung von umfangreich veränderten Stammzellen, Zellen oder Geweben oder minimal veränderten Stammzellen, Zellen oder Geweben für nichthomologe Behandlungen ist komplex, spekulativ und birgt nachweislich Risiken für den Empfänger. Diese Produkte sollten in präklinischen und klinischen Studien gründlich getestet und von den Zulassungsbehörden als Arzneimittel, Biopharmazeutika und Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products) ausgewertet werden.

MINIMAL VERÄNDERTE STAMMZELLEN, ZELLEN UND GEWEBE

Minimal veränderte Zellen und Gewebe, wie in einigen Fällen zum Beispiel bei Fettgewebe, das von einem Teil des Körpers auf einen anderen übertragen wird, unterliegen generell weniger behördlichen Bestimmungen. Wenn bei einer stammzell-, zell- oder gewe-

bebasierten Intervention eine minimale Veränderung angegeben wird und sie auf dieser Grundlage von der aufsichtsbehördlichen Kontrolle ausgenommen ist, liegt es in der Verantwortung des Kliniklers, eine unabhängige Prüfung seines Zellveränderungsprozesses in die Wege zu leiten, sodass wissenschaftliche und behördliche Fachleute den angemessenen Umfang an behördlicher Kontrolle bestimmen können. Wenn Unklarheit oder Uneinigkeit über den regulatorischen Status bestimmter Interventionen besteht, sollte am besten der Rat gesetzlich autorisierter Aufsichtsbehörden über die Einordnung bestimmter Interventionen eingeholt werden. Die [US Food and Drug Administration \(FDA\)](#), die [European Medicines Agency \(EMA\)](#), die [Australian Therapeutic Goods Administration \(TGA\)](#), das japanische Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Wohlfahrt und andere Aufsichtsbehörden haben ausführliche Standards veröffentlicht, um zu definieren, wann die Veränderung von zellbasierten Produkten nicht mehr als minimal oder ihre Verwendung nicht mehr als homolog angesehen werden kann und daher der behördlichen Aufsicht als Produkt für neuartige Therapien unterliegen muss.

UMFANGREICH VERÄNDERTE STAMMZELLEN, ZELLEN UND GEWEBE

Umfangreich veränderte Stammzellen, Zellen und Gewebe werden Verarbeitungsschritten unterzogen, die ihre ursprünglichen strukturellen oder biologischen Eigenschaften verändern. Diese Prozesse können unter anderem Isolierungs- und Reinigungsverfahren, Gewebekultivierung und Zellexpansion oder genetische Veränderung umfassen. Zum Beispiel beinhaltet die Extraktion von Zellen aus Fettgewebe durch enzymatische Verdauung, Ultraschallkavitation oder andere Verarbeitungsschritte, die die ursprüngliche Funktion der in das Gewebe eingebetteten Zellen verändern können. Das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil einer solchen Intervention muss für die jeweilige Indikation anhand von strengen Forschungsmethoden bestimmt werden. Da die Zusammensetzung der Intervention vom ursprünglichen Ausgangsgewebe abweichen kann, können Sicherheit und Wirksamkeit nicht vorausgesetzt werden. Der Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit ist abhängig von der jeweiligen Intervention und der spezifischen Erkrankung, auf die sie abzielt. Zum Schutz der Patienten vor Risiken bei

der Untersuchung vielversprechender Interventionen ist es wichtig, dass umfangreich veränderte Zellen und Gewebe von den nationalen Aufsichtsbehörden als Arzneimittel, Biopharmazeutika und Arzneimittel für neuartige Therapien ausgewertet werden.

NICHTHOMOLOGE VERWENDUNG VON STAMMZELLEN, ZELLEN UND GEWEBEN

Eine nichthomologe Verwendung liegt vor, wenn die Stammzellen, Zellen oder das Gewebe im Empfänger eine andere Grundfunktion erfüllen als die Zellen oder das Gewebe ursprünglich erfüllten, bevor sie entnommen, verarbeitet und übertragen oder auf andere Weise verabreicht wurden. Zum Beispiel wäre das Einbringen von aus Fettgewebe gewonnenen Stromazellen in das Auge mit der Absicht, Makuladegeneration zu behandeln, eine nichthomologe Verwendung, da die Grundfunktion von Fettgewebe nicht in der trophischen Unterstützung der Netzhaut besteht. Wie die umfangreiche Veränderung von Zellen und Geweben weist auch die nichthomologe Verwendung von Stammzellen, Zellen und Geweben mögliche Nutzen auf, kann aber auch ernsthafte Risiken mit sich bringen. Im Fall der Verwendung von aus Fettgewebe gewonnenen Stromazellen zur Behandlung von Makuladegeneration gibt es zum Beispiel gut dokumentierte Berichte über den Verlust der Sehkraft (Kuriyan *et al.*, 2017). Solche Berichte stellen dar, dass Zellen und Gewebe, je nachdem wie sie verabreicht werden, ernsthafte Schäden verursachen können. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für nichthomologe Anwendungen wird von der jeweiligen Intervention und der spezifischen Verwendung abhängen. Um Patienten bei der Durchführung notwendiger Forschung vor Risiken zu schützen, ist es wichtig, dass Sicherheit und Wirksamkeit nichthomologer Verwendungen nach Abschluss sorgfältig konzipierter und gründlich kontrollierter präklinischer und klinischer Studien von den Aufsichtsbehörden streng geprüft werden.

3.2 Verarbeitung und Herstellung von Zellen

In den meisten Rechtsordnungen wird die Verwendung von Zellprodukten für die medizinische Behandlung von staatlichen Behörden reguliert, um

den Schutz der Patienten zu gewährleisten. Zwar wurden einige stammzellbasierte Produkte mittlerweile für die Anwendung am Menschen zugelassen, doch aktuell wird eine wachsende Zahl neuartiger Zellprodukte im Hinblick auf die verschiedensten Krankheitsindikationen getestet, was deren Verarbeitung, Herstellung und behördliche Zulassung vor neue Herausforderungen stellt. In Anbetracht der Vielzahl potenzieller stammzellbasierter Interventionen betonen die vorliegenden Leitlinien, dass die Zellverarbeitung und Herstellung von Produkten nach einer akkuraten, sachkundigen und unabhängigen Überprüfung und Kontrolle erfolgen sollten, um die Unversehrtheit, Funktion und Sicherheit der spezifischen Zellen zu gewährleisten, die bei Patienten angewendet werden. Die Herstellung von Zellen außerhalb des menschlichen Körpers birgt ein zusätzliches Risiko der Verunreinigung mit Krankheitserregern, und das wiederholte Passagieren in der Zellkultur erhöht das Potenzial für vermehrte Mutationen sowie genomische und epigenetische Instabilitäten, die zu einer veränderten Zellfunktion oder Malignität führen können, insbesondere da solche Zellen andere Zellen in der Zellkultur überwachsen und verdrängen können. Während viele Länder Vorschriften für die Kultivierung, genetische Veränderung und den Zelltransfer in Patienten eingeführt haben, müssen Standardarbeitsanweisungen für die Zellverarbeitung, Protokolle für die Charakterisierung sowie Freigabekriterien für die Produkte neu entstehender Technologien wie Genome-Editing, neuartige Derivate pluripotenter Zellen und viele damit verbundene Zelltherapien noch weiterentwickelt werden.

In Anbetracht der einzigartigen proliferativen und regenerativen Natur von Stammzellen und ihren Nachkommen sowie der Unwägbarkeiten im Zusammenhang mit der Anwendung dieser therapeutischen Modalität stellen stammzellbasierte Behandlungen die Zulassungsbehörden vor neue Herausforderungen, die für bestehende Vorschriften möglicherweise nicht vorhersehbar waren. Die folgenden Empfehlungen beinhalten allgemeine Überlegungen zur Verarbeitung und Herstellung von Zellen.

3.2.1 Spendermaterial

EINWILLIGUNG DES SPENDERS

Empfehlung 3.2.1.1: Spender von Zellen für eine allogene Anwendung sollten eine schriftliche und rechtskräftige informierte Einwilligung abgeben, die gegebenenfalls die Modalitäten einer möglichen Anwendung in Forschung und Klinik, die Offenlegung von Zufallsbefunden, das Potenzial für eine kommerzielle Anwendung und andere, für die zu entwickelnde Intervention spezifische Fragen abdeckt.

Forscher sollten gewährleisten, dass potenzielle Studienteilnehmer oder ihre gesetzlich bevollmächtigten Vertreter die stammzellspezifischen Aspekte der Teilnahme an der Forschung angemessen verstehen. Eine Liste mit Gesprächspunkten, die beim Aufklärungsgespräch mit dem Spender zu beachten sind, ist [Abschnitt 2.3.2](#) und [Anhang 3](#) zu entnehmen.

Die anfängliche Beschaffung von Gewebe eines menschlichen Spenders kann je nach Rechtsordnung den Nachweis einer guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) erfordern, sollte aber grundsätzlich den behördlichen Richtlinien für die Beschaffung von menschlichem Gewebe folgen und universelle Vorsichtsmaßnahmen beinhalten, um die Risiken einer Verunreinigung, Infektion und Übertragung von Krankheitserregern zu minimieren.

SCREENING VON SPENDERN

Empfehlung 3.2.1.2: Spender und/oder die daraus resultierenden Zellbiobänke für allogene stammzellbasierte Interventionen sollten gegebenenfalls und in Übereinstimmung mit den geltenden behördlichen Richtlinien (siehe Empfehlung 2.4.3) auf Infektionskrankheiten und andere Risikofaktoren geprüft und/oder getestet werden.

Die Beschaffung von Gewebe für die Erzeugung stammzellbasierter Interventionen ähnelt der Beschaffung von Zellen/Geweben für andere potenzielle klinische Zwecke und sollte denselben Richtlinien unterliegen. Ein wichtiger Unterschied zwischen Gewebespenden und der Stammzellerzeugung, der die Bedeutung des Screenings erhöht, besteht allerdings darin, dass

Gewebe und Organe mit Ausnahme von Blut in der Regel einer begrenzten Anzahl von Empfängern zur Verfügung gestellt werden, während aus allogenen Zellen oder Geweben gewonnene somatische oder pluripotente Zellen potenziell einer großen Anzahl von Patienten implantiert werden können. Das Spenderscreening sollte eine medizinische Untersuchung, die Erhebung der Spenderanamnese und eine Blutuntersuchung beinhalten. Ein solches Vorgehen mindert das Risiko einer möglichen Übertragung von zufällig auftretenden Erregern vom Spender auf die Stammzellprodukte erhaltenden Patienten. Zulassungsbehörden wie die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA; www.fda.gov) und die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA; www.ema.europa.eu) haben Leitlinien für das Testen und Screening von Spendern herausgegeben. Wenn hochspezifische Tests für zufällig auftretende Erreger verfügbar sind, kann das direkte Testen der gespendeten Zellen und des Gewebes die Notwendigkeit eines Screenings auf solche Agenzien verringern. Diese Art der Teststrategie sollte jedoch im Vorfeld mit den Zulassungsbehörden besprochen werden, um eine Risikominderung durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen.

In manchen Fällen kann es vorkommen, dass das Screening eines Spenders nicht möglich ist. Zum Beispiel erfolgt die Spende menschlicher Embryonen für die Ableitung von hES-Zellen in Übereinstimmung mit ethischen und regulatorischen Standards oft erst Jahre nach der Entnahme der Gameten und der Erzeugung der Embryonen. Ein Screening der Spender zum Zeitpunkt der Gametenentnahme ist nicht angemessen. In diesen Fällen können stattdessen die hES-Zellen umfassend getestet werden, um sicherzustellen, dass keine zufällig auftretenden Erreger vorhanden sind. Es besteht allerdings immer noch das Risiko von Krankheitserregern, für die keine validierten Tests verfügbar sind.

3.2.2 Herstellung

Aus Stammzellen und Geweben gewonnene Zellderivate gelten als Herstellungsprodukte und unterliegen verschiedenen Vorschriften zur Gewährleistung ihrer Qualität (Konsistenz, Reinheit und Potenz) und Sicherheit.

QUALITÄTSKONTROLLE BEI DER HERSTELLUNG

Empfehlung 3.2.2.1: Alle Reagenzien und Prozesse sollten Qualitätskontrollsystemen und Standardarbeitsanweisungen unterliegen, um die Qualität der Reagenzien und die Einheitlichkeit der bei der Herstellung verwendeten Protokolle sicherzustellen. Sofern möglich oder durch Vorschriften vorgeschrieben, sollte die Herstellung nach den Regelungen der GMP erfolgen. Bei frühen klinischen Studien geht man in einigen Regionen allerdings davon aus, dass die GMP-Regelungen an die jeweiligen Phasen angepasst eingeführt werden können.

Die Vielzahl unterschiedlicher Zelltypen, Gewebquellen sowie Herstellungs- und Anwendungsmodi erfordert individualisierte Verfahren für die Zellverarbeitung und -herstellung. Die Erhaltung von Zellen in Kultur über einen beliebigen Zeitraum setzt die Zellen einem anderen selektiven Druck aus als Zellen in vivo. Zellen in Kultur altern. Es können sich sowohl genetische als auch epigenetische Veränderungen summieren, die zu Veränderungen im Differenzierungsverhalten und in der Funktion führen können. Das wissenschaftliche Verständnis der Genomstabilität während der Zellkultivierung und Tests zur Untersuchung des genetischen und epigenetischen Status kultivierter Zellen befinden sich noch in der Entwicklungsphase. Die Leitlinien der FDA und EMA sowie andere Dokumente bieten eine Orientierungshilfe für die Herstellung und Qualitätskontrolle von Zellprodukten. Angesichts der Tatsache, dass viele der zukünftig entwickelten Zellprodukte völlig neuartige Strukturen mit schwer vorhersagbarem Verhalten sein werden, müssen Wissenschaftler mit den Zulassungsbehörden zusammenarbeiten, um sicherzustellen, dass für den Zulassungsprozess die neuesten Informationen zur Verfügung stehen. Ein wichtiges Ziel ist die Entwicklung universeller Standards, um die Identität, Reinheit und Potenz von Zellen vergleichen

zu können. Dies ist für den Vergleich von Studien und die Gewährleistung der Zuverlässigkeit von Dosis-Wirkungs-Beziehungen sowie die Beurteilung von Toxizitätsmechanismen entscheidend.

KONTROLLE DER VERARBEITUNG UND HERSTELLUNG

Empfehlung 3.2.2.2: Die Kontrolle und Überprüfung von Zellverarbeitungs- und Herstellungsprotokollen sollte sehr gründlich sein und die Veränderung der Zellen, ihre Herkunft und ihren Verwendungszweck, die Art der klinischen Studie und die Studienteilnehmer, die ihnen ausgesetzt werden, berücksichtigen.

Stammzellen können sich in Kultur über längere Zeiträume hinweg vermehren. Diese Proliferationsfähigkeit birgt Risiken. Bei längerer Kultivierung können Zellen Mutationen entwickeln, sich in ungeeignete zelluläre Phänotypen differenzieren, gutartige oder bösartige Auswüchse bilden oder es findet keine Zellreifung statt. Es müssen geeignete Tests zur Maximierung der Sicherheit von aus Stammzellen gewonnenen Produkten entwickelt werden.

Zu den Faktoren, die vielen Stammzellprodukten gemeinsam sind, gehören unter anderem das Proliferations- und Differenzierungspotenzial der Zellen, ihre Quelle (autolog oder allogene), gegebenenfalls die Art der genetischen Veränderung, die homologe gegenüber der nichthomologen oder ektopischen Verwendung, ihr Fortbestehen im Empfänger und der erwartete Einbau der Zellen in Gewebe oder Organe (im Unterschied beispielsweise zu einer Verkapselung). Die Zusammensetzung der Kultur und die Reinheit des gewünschten Phänotyps im Vergleich zur Anzahl zurückbleibender undifferenzierter Vorläuferzellen sollte sorgfältig geprüft werden. Um das mit diesen Faktoren verbundene Risiko zu vermindern, sollten stammzellbasierte Interventionen in präklinischen Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien gründlich getestet werden. Da bei jeder Behandlung mit Stammzellen ein einzigartiges Produkt zum Einsatz kommt, sollte die Prüfung jeweils durch die Eigenschaften des Zellprodukts und das mit der klinischen Indikation verbundene Nutzen-Risiko-Verhältnis bestimmt werden.

Die verfügbaren Tests zur genetischen und epigenetischen Beurteilung stammzellbasierter

Produkte entwickeln sich weiter. Forscher sollten sich der Grenzen dieser Assays bei der Vorhersage klinischer Ergebnisse bewusst sein. Für kryokonservierte oder anderweitig gelagerte Produkte müssen mögliche Auswirkungen einer kurz- oder langfristigen Lagerung auf die Potenz und Stabilität der Produkte ermittelt werden. Humane oder xenogene Materialien, die mit einem erhöhten Risiko verbunden sind (zum Beispiel allogene und gepoolte humane Ausgangsmaterialien oder xenogene Reagenzien wie fötales Rinderserum), sollten strikten Tests auf Sicherheit und Qualität unterliegen.

VERWENDETE BESTANDTEILE BEI DER ZELLKULTIVIERUNG BZW. -KONSERVIERUNG

Empfehlung 3.2.2.3: Bei der Kultivierung oder Konservierung von Zellen sollten, soweit möglich, menschliche oder chemisch definierte Bestandteile verwendet werden.

Vor der Transplantation erfolgt aller Voraussicht nach eine Zellexpansion in Kulturen, wodurch sie xenogenen Materialien ausgesetzt sein könnten. Bestandteile nichthumanen tierischen Ursprungs bergen das Risiko der Übertragung von Krankheitserregern oder unerwünschtem biologischem Material und können in ihrer Zusammensetzung und Bioaktivität variabel sein. Daher ist das Risiko einer Übertragung von Viren und anderen infektiösen Erregern bei der Verwendung von xenogenen Materialien verhältnismäßig größer. Forscher können dieses Risiko mindern, indem sie xenogene Reagenzien aus Regionen beschaffen, von denen man annehmen kann, dass sie frei von bekannten Krankheitserregern sind. Wenn xenogene Komponenten nicht mit vertretbarem Aufwand entfernt werden können, sollten Forscher das Fehlen umsetzbarer Alternativen nachweisen und ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Anwendung von Bestandteilen tierischen Ursprungs dokumentieren. Diese Risiken können durch die Verwendung von Reagenzien verkleinert werden, bei denen die Hersteller Schritte zur Pathogenreduktion vorgenommen haben, die Krankheitserreger entfernen (zum Beispiel Virusinaktivierung), oder durch das Testen von Zelllinien, die zur Herstellung der Reagenzien verwendet werden (zum Beispiel CHO-Zelllinien). Darüber hinaus sollte die Prüfung der Zellen auf

zufällig auftretende Erreger auch die Prüfung auf entsprechende xenogene Erreger umfassen; diese Anforderungen sind in Leitfäden der FDA, EMA und anderer Zulassungsbehörden festgelegt. Für die Translation und Durchführung zellbasierter Therapien sind die sorgsame Einhaltung von Vorschriften, die Nachverfolgung von Zellen und Reagenzien sowie die Entwicklung eines Konzepts zur Risikominimierung unerlässlich.

Empfehlung 3.2.2.4: Alle Reagenzien, die bei der Herstellung stammzellbasierter Therapeutika verwendet werden, sollten die höchste verfügbare Qualität aufweisen.

Um die Sicherheit von Stammzellprodukten zu gewährleisten, sollten die bei der Herstellung verwendeten Reagenzien und Ausgangsmaterialien möglichst nach GMP-Regelungen hergestellt werden. Dabei sollte beachtet werden, dass die Herstellung nach GMP-Regelungen zwar die Konsistenz und Reinheit der Produkte gewährleistet, aber nicht unbedingt auch die Abwesenheit von zufälligen Erregern. Daher sollten eine Risikominimierung und ein Testplan für zufällige Erreger unter der Berücksichtigung der Risiken aller bei der Herstellung verwendeten Reagenzien durchgeführt werden.

In einigen Fällen sind möglicherweise keine Reagenzien in GMP-Qualität verfügbar. In diesen Fällen wird empfohlen, Reagenzien zu verwenden, die den offiziellen Qualitätsstandards (zum Beispiel USP, British Pharmacopoeia) entsprechen und unter größtmöglichen Qualitätskontrollen hergestellt wurden. Es kann auch notwendig sein, die Eignung von Reagenzien und Rohmaterialien mit den Zulassungsbehörden zu klären, wenn Zweifel bestehen, ob Reagenzien, die nicht nach GMP-Regelungen hergestellt wurden, von ausreichend hoher Qualität für die Anwendung am Menschen sind. Es ist unerlässlich, dass unter anderem eine Dokumentation von Chargennummern, Analysezertifikaten und Herkunftsnachweisen für jedes Reagenz erfolgt, das bei der Isolierung, Expansion und Veränderung von Stammzellen verwendet wird, die zur Herstellung von therapeutischen Produkten eingesetzt werden sollen.

FREIGABEKRITERIEN

Empfehlung 3.2.2.5: Kriterien zur Spezifikation der Prozessierung und der Freigabe sollten während des behördlichen Prüfprozesses näher definiert werden. In der Kultur erworbene genetische Anomalien können ein signifikantes Risiko darstellen und Stammzellprodukte, die eine umfangreiche Expansion durchlaufen haben, sollten daher prozessbegleitend und/oder am Endprodukt in vitro auf Anomalien getestet werden.

Die genetische und epigenetische Stabilität von Produkten, die aus pluripotenten Stammzellen hergestellt werden, muss sorgfältig geprüft werden. Während der Herstellung ist oftmals die Testung zytogenetischer Anomalien sowie zusätzlicher genetischer und epigenetischer Parameter, wie im Protokollprüfprozess definiert, von Bedeutung. Die Grenzen solcher Tests müssen untersucht und gegen das Nutzen-Risiko-Verhältnis und die Patientenpopulation im Einzelfall abgewogen werden.

Empfehlung 3.2.2.6: Die Freigabekriterien für Zellen sollten die Untersuchung von Off-Target-Zellen mit möglichst sensiblen Tests einschließen.

Freigabekriterien für stammzellbasierte Interventionen sollten die Verwendung qualifizierter oder validierter Assays, welche die Identität, Reinheit, Sterilität, Aktivität und Potenz des Produkts untersuchen, umfassen. Da Stammzellprodukte aus heterogenen Zellpopulationen bestehen können, ist der Einsatz von Assays, die sowohl die für die Bioaktivität des Produkts verantwortlichen Zielzellen als auch andere „Off-Target“-Zellpopulationen nachweisen und quantifizieren, von Bedeutung.

Bei sogenannten Off-Target-Zellen kann es sich um Zellen aus verschiedenen Abstammungslinien, Zellen aus der gleichen Abstammungslinie, teilweise differenzierte Zellen oder unerwünschte Zellen wie undifferenzierte Stammzellen handeln. Bei aus pluripotenten Stammzellen hergestellten Produkten bestehen Bedenken, dass restliche undifferenzierte pluripotente Stammzellen im Produkt verbleiben könnten. Angesichts der Natur pluripotenter Stammzellen und ihrer inhärenten Fähigkeit zur Bildung von Teratomen bestehen insbesondere hinsichtlich der möglichen

Tumorigenität von stammzellbasierten Interventionen Bedenken. Daher ist die Entwicklung sensibler Tests zum Nachweis kontaminierender undifferenzierter pluripotenter Stammzellen im Endprodukt insbesondere bei der Verabreichung großer Zelldosen von entscheidender Bedeutung. Darüber hinaus sollte die Sensibilität dieser Tests in Zulassungsanträgen dokumentiert werden. Einige Techniken (wie beispielsweise die FACS-Analyse) können für Dosen von Millionen von Zellen geeignet sein, aber für Dosen im Bereich von 10⁸–10⁹ müssen möglicherweise sensiblere Tests entwickelt werden.

Zusammenfassend sollten alle stammzellbasierten Interventionen in ihren Bestandteilen so umfassend wie möglich bestimmt werden, zumindest in Bezug auf den Anteil an therapeutischen (On-Target-) Zellen innerhalb des zellulären Endprodukts, aber auch in Bezug auf die Minimierung von Zellen, die schwerwiegende Nebenwirkungen wie Tumorbildung verursachen können.

3.3 Präklinische Studien

Das Ziel präklinischer Studien ist (a) die Erbringung des Nachweises der Produktsicherheit und (b) das Führen eines prinzipiellen Nachweises (Proof-of-Principle) bezüglich der Therapieeffekte. Internationale Richtlinien zur Forschungsethik wie die Erklärung von Helsinki (1964) und der Nürnberger Kodex (1949) fordern nachdrücklich die Durchführung von tierexperimentellen Studien im Vorfeld von klinischen Studien. Vor Beginn klinischer Studien zu stammzellbasierten Interventionen am Menschen sollten Forscher überzeugende Belege für die Sicherheit und das Potenzial eines klinischen Nutzens in geeigneten In-vitro-Modellen und/oder Tiermodellen vorlegen. Diese präklinischen Studien müssen ein stringentes Design aufweisen und vor Beginn der klinischen Studien durch Aufsichtsbehörden überwacht und unabhängig überprüft worden sein. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass Studien wissenschaftlich, medizinisch und ethisch begründet sind.

Zellbasierte Interventionen stellen nie dagewesene Herausforderungen für präklinische Studien dar. In einigen Fällen sind keine homologen Zellen derselben Spezies verfügbar. Modelle mit immunsupprimierten Tieren sind zwar nützlich, erlauben aber kein Verständnis der Wirkung des Immunsystems auf transplantierte Zellen, oder, was noch häufiger vorkommt, sie weisen nicht alle biologischen Eigenschaften ihrer menschlichen Gegenstücke auf. Da transplantierte Zellen wesentlich komplexer sind und sich nach einer Transplantation auf unvorhersehbare Weise verändern können, ist das Extrapolieren von Zelltherapien in tierexperimentellen Modellen auf den Menschen sogar noch anspruchsvoller als bei niedermolekularen therapeutischen Kandidatenmolekülen.

3.3.1 Allgemeine Überlegungen

TIERSCHUTZ

Empfehlung 3.3.1.1: Präklinische Forschung zu stammzellbasierten Interventionen mit Tieren sollte sich an die 3R-Prinzipien halten: Anzahl reduzieren („reduce“), Prüfprotokolle verbessern („refine“) und Tiere durch In-vitro- oder tierfreie Versuchsplattformen ersetzen („replace“), wann immer dies möglich ist.

Diese Empfehlung ist keineswegs unvereinbar mit der Durchführung von Replikationsversuchen oder dem Erzielen einer adäquaten statistischen Teststärke (siehe: www.nc3rs.org.uk). Tatsächlich sind diese Schritte wichtig, um sicherzustellen, dass Tierversuche belastbare Schlussfolgerungen liefern. Diese Empfehlung sollte auch nicht dahingehend interpretiert werden, dass In-vitro- oder tierfreie Versuchsplattformen für die Stützung klinischer Untersuchungen ausreichend sind. Für die meisten Stammzelltherapien sollten Sicherheitstests in vivo durchgeführt werden. Jüngste Entwicklungen im Bereich organoide Systeme legen jedoch nahe, dass In-vitro-Wirksamkeitstests unter bestimmten Umständen geeignet sein können.

ZIELE PRÄKLINISCHER STUDIEN

Empfehlung 3.3.1.2: Frühen klinischen Studien am Menschen sollte ein strenger Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit in präklinischen Studien vorausgehen. Diese präklinischen Studien können an In-vitro- und In-vivo-Modellen durchgeführt werden.

Präklinische Wirksamkeitsstudien tragen dazu bei, die wissenschaftliche Grundlage für den Übergang zu Studien am Menschen zu schaffen. Für geplante Studien, die invasive Einbringungsverfahren beinhalten oder bei denen das Zellprodukt größere Risiken und Unwägbarkeiten birgt, sollten strenge Design- und Berichtsstandards gefordert werden. Der sorgsame Einsatz wissenschaftlicher Ressourcen bedeutet jedoch, dass Studien selbst bei mittelgradigem Risiko auf soliden wissenschaftlichen Nachweisen der erwarteten Wirksamkeit basieren sollten.

Die Entwicklung stammzellbasierter Produkte umfasst generell eine Phase der Prozessentwicklung, in der der Herstellungsprozess optimiert wird. Dies kann den Austausch von Reagenzien mit Forschungsqualität gegen Reagenzien, die nach GMP-Regelungen hergestellt wurden, und die Entfernung von xenogenen Reagenzien aus dem Prozess beinhalten. Da diese Anpassungen die zelluläre Zusammensetzung und die Bioaktivität des Endprodukts beeinflussen können, ist es wichtig, dass für präklinische Wirksamkeitsstudien nach Möglichkeit Stammzellprodukte verwendet werden, die mit Verfahren für die klinische Anwendung hergestellt wurden.

VALIDITÄT DER STUDIEN

Empfehlung 3.3.1.3: Alle präklinischen Studien zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit sollten so konzipiert sein, dass sie präzise, korrekte und unvoreingenommene Parameter für den potenziellen klinischen Nutzen untersuchen. Insbesondere Studien, die als Grundlage für die Initiierung klinischer Studien konzipiert wurden, sollten eine hohe interne Validität aufweisen; sie sollten für klinische Szenarien, für deren modellhafte Darstellung sie vorgesehen sind, so repräsentativ wie möglich sein und sich reproduzieren lassen.

Präklinische Versuche bergen zahlreiche Quellen für Verzerrungen und Störfaktoren, darunter auch Selektionstendenzen. Seit Jahrzehnten versuchen klinische

Forscher, die Auswirkungen von Verzerrungen und Störfaktoren durch Techniken wie randomisierte Zuteilung, verblindete Ergebnisbeurteilung oder Teststärkenberechnung zu minimieren. Eine derartige Rigorosität sollte auch für präklinische Studien gelten, die klinische Studien unterstützen. Zahlreiche Gruppierungen haben Standards für die Konzipierung präklinischer Studien, die als Grundlage für klinische Studien dienen sollen, formuliert (Fisher *et al.*, 2009; Henderson *et al.*, 2013; Landis *et al.*, 2012; Kimmelman *et al.*, 2014). Folgende Grundsätze sind für das Studiendesign entscheidend:

- Forscher sollten Verzerrungen und Zufallsvariation reduzieren, indem sie gewährleisten, dass ihre Studien eine adäquate statistische Testgruppengröße besitzen, geeignete Kontrollgruppen vorliegen sowie eine Randomisierung und Verblindung erfolgt und gegebenenfalls eine Dosis-Wirkungs-Beziehung etabliert werden kann.
- Kritische oder definitive Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien sollten mit prospektiven Protokollen durchgeführt werden und über eine unabhängige Qualitätskontrolle verfügen.
- Forscher und Geldgeber sollten sicherstellen, dass präklinische Studien die Rahmenbedingungen klinischer Studien widerspiegeln. Forscher sollten den Krankheitsphänotyp vor Behandlungsbeginn charakterisieren, Tiermodelle auswählen, die der menschlichen Erkrankung am ehesten entsprechen, Zielparameter verwenden, die mit den klinischen Ergebnissen am besten übereinstimmen und Belege zum Nachweis eines Mechanismus für den Behandlungseffekt vorlegen.
- Forscher und Geldgeber sollten gewährleisten, dass die bei Tieren erzielten Wirkungen solide sind, indem sie Ergebnisse reproduzieren, idealerweise in einer unabhängigen Laborumgebung.
- Forscher und Geldgeber sollten vorab festlegen und angeben, ob eine Studie explorativ (d. h. Hypothesen aufstellend oder darauf abzielend, grundlagenwissenschaftliche Aussagen zu belegen) oder konfirmatorisch ist (d. h. unter Verwendung vorab spezifizierter Hypothesen und Protokolle und mit einer entsprechenden Testgruppengröße zur robusten Bestätigung von

Aussagen). Präklinische Forscher sollten Aussagen über den potenziellen klinischen Nutzen erst nach Durchführung konfirmatorischer Studien treffen.

DAS GESCHLECHT ALS BIOLOGISCHE VARIABLE

Empfehlung 3.3.1.4: In präklinischen Studien sollten sowohl männliche als auch weibliche Tiere bei der Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfung untersucht werden, es sei denn, ein wissenschaftlich valider Grund spricht dagegen.

Männchen und Weibchen können unterschiedlich auf medizinische Behandlungen sowie auf das Auftreten von Krankheiten reagieren, was unterschiedliche zugrundeliegende Signalwege und Mechanismen widerspiegeln kann, die auf die chromosomale Ausstattung und die Auswirkungen der gonadalen Hormone zurückzuführen sind. Daher ist es wichtig, sowohl männliche als auch weibliche Tiere in präklinische Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien einzubeziehen. Besonders wichtig ist die Einbeziehung beider Geschlechter bei Langzeitsicherheitsstudien, was bei vielen Finanzierungs- und Aufsichtsbehörden eine obligatorische Voraussetzung ist. In-vitro-Modellsysteme sollten nach Möglichkeit ebenfalls von männlichen und weiblichen Zellen abgeleitet sein.

3.3.2 Sicherheitsstudien

Menschliche Zellen sollten unter den in [Abschnitt 3.2](#) (Verarbeitung und Herstellung von Zellen) beschriebenen Bedingungen hergestellt werden. Abhängig von den Gesetzen und Vorschriften der jeweiligen Region sollten Biodistributions- und Toxizitätsstudien unter Anwendung der guten Laborpraxis (Good Laboratory Practice, GLP) durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass diese Studien von einer dritten Partei, zum Beispiel einem Auftragsforschungsinstitut durchgeführt werden.

ZELLCHARAKTERISIERUNG

Empfehlung 3.3.2.1: Zellen, die in klinischen Studien eingesetzt werden sollen, müssen zunächst durch In-vitro-Studien und, sofern bei der zu untersuchenden klinischen Erkrankung und Gewebephysiologie möglich, tierexperimentelle

Studien umfangreich charakterisiert werden, um ihre potenzielle Toxizität beurteilen zu können.

Außerhalb des hämatopoetischen Systems, der geschichteten Epithelien und unterschiedlicher Stromazellsysteme liegen kaum klinische Erfahrungen mit den im Rahmen einer Infusion oder Transplantation von Stammzellen oder deren Derivaten auftretenden Toxizitäten vor. Neben bekannten und antizipierbaren Risiken (zum Beispiel akute Infusionstoxizität, Immunreaktionen und Tumorentwicklung) bergen stammzellbasierte Interventionen Risiken, die nur erfahrene Fachleute identifizieren können. Da nichtmenschliche Tiermodelle möglicherweise nicht das gesamte Spektrum menschlicher Toxizitäten im Zusammenhang mit stammzellbasierten Interventionen abbilden, ist besonderes Augenmerk auf die präklinische Analyse zu legen. Dieser Abschnitt definiert Toxizitäten, die wahrscheinlich nur bei Stammzellen oder deren Derivaten auftreten.

TUMORIGENITÄTSSTUDIEN

Empfehlung 3.3.2.2: Alle stammzellbasierten Produkte müssen gründlich auf Tumorigenitätsrisiken hin untersucht werden, insbesondere wenn die Zellen in Kultur umfangreich verändert, genetisch modifiziert oder aus einer pluripotenten Quelle gewonnen werden.

Die Beurteilung der Tumorigenität ist ein entscheidender Teil zur Bestimmung des Sicherheitsprofils von Stammzellprodukten. Diese Studien können anspruchsvoll sein, da sie in der Regel die Bewertung des menschlichen Zellprodukts in xenogenen Modellen erfordern. Außerdem sind diese Studien normalerweise langfristig angelegt und können mehrere Monate bis Jahre umfassen. Daher sind immungeschwächte Tiere, meist Nagetiere, oft das Tiermodell der Wahl.

Alle aus Stammzellen gewonnenen Produkte sollten auf Tumorigenität getestet werden, siehe [Empfehlung 3.2.2.5](#). Langzeit-Tierstudien sind notwendig, um zu belegen, dass die Persistenz von eventuell verbleibenden undifferenzierten Zellen im Endprodukt nicht zu Tumoren führt.

Die Beurteilung der Tumorigenität in Tiermodellen wird durch die Implantationstechnik, die Zusammensetzung

des Prüfobjekts (Prozentsatz von undifferenzierten Zellen gegenüber dem Prozentsatz des Zellprodukts) und verschiedene andere Parameter verkompliziert. Aufgrund dieser Komplexität können Tumorigenitätsstudien von zusätzlichen In-vitro-Studien profitieren. Dazu gehören die Untersuchung der Proliferationsraten, die Beobachtung, ob sich schneller teilende Subklone dazu neigen, eine Kultur zu überwachsen, und die Suche nach der Expression von Onkogenen oder dem Verlust der Aktivität von Tumorsuppressorgenen. Diese Tests können In-vivo-Studien zwar ergänzen, sie können sie jedoch nicht ersetzen.

Positive Kontrollen, die Tumore erzeugen, und negative Kontrollen zur Beurteilung der Hintergrundtumorentstehung sollten in diesen Studien parallel durchgeführt werden, um die Ergebnisse zu validieren. Dies gibt insbesondere Aufschluss darüber, ob die Implantationsstelle oder andere Einbringungsparameter eine Tumorbildung begünstigen, was die Interpretation eines negativen Ergebnisses ermöglicht. In diesen Studien ist es wichtig, das Zellprodukt an die klinisch vorgesehene Stelle zu bringen, sofern dies möglich ist. Weiterhin ist auch die Beurteilung der klinischen Dosis wichtig. Da es eine Herausforderung sein kann, wenn die Dosis für den Menschen sehr große Mengen an Zellen umfasst, ist in diesen Fällen entscheidend, mit den Aufsichtsbehörden zusammenzuarbeiten, um sicherzustellen, dass die vorgeschlagenen Studiendesigns geeignet sind. In Fällen, in denen es beispielsweise nicht möglich ist, eine auf den Menschen abgestimmte Dosis einem immungeschwächten Tiermodell zu verabreichen, kann das Risiko durch verbleibende undifferenzierte Zellen im Produkt beurteilt werden, indem die größtmögliche Tierdosis des therapeutischen Produkts mit der höchsten Anzahl undifferenzierter Zellen versetzt wird, die in der Dosis beim Menschen vorhanden sein könnte (basierend auf der Sensibilität des Assays, der für die Messung ihres Vorhandenseins in der klinischen Dosis verwendet wird).

Das Konzept zur Beurteilung der Tumorigenitätsrisiken sollte von den Aufsichtsbehörden vor der Einleitung endgültiger präklinischer und klinischer Studien überprüft und genehmigt werden. Weitere Orientierungshilfen zu spezifischen Techniken, die für genomedierte Interventionen von Nutzen sein können, finden sich in [Anhang 5](#).

BIODISTRIBUTIONSSTUDIEN

Empfehlung 3.3.2.3: Für alle lokal oder systemisch injizierten stammzellbasierten Produkte sollten Forscher detaillierte und sensitive Studien zur Biodistribution der Zellen durchführen.

Aufgrund der potenziellen Persistenz bzw. Expansion von Zellen im Körper müssen Forscher versuchen, die Beschaffenheit von Zellen und den Grad, bis zu dem sie sich im Körper ausbreiten, sich in Geweben ansammeln, expandieren und differenzieren, zu verstehen. Die sorgfältige Durchführung von Biodistributionsstudien, unterstützt durch immer sensiblere bildgebende Verfahren zur Überwachung des Zielortes, der Retention und anschließenden Migration transplantierte Zellpopulationen, ist für die Interpretation sowohl der Wirksamkeit als auch unerwünschter Nebenwirkungen unerlässlich. Diese Studien sollten das Zellprodukt nach Möglichkeit auf dem vorgesehenen klinischen Weg und an der vorgesehenen Einbringungsstelle verabreichen.

Es werden weitere histologische Analysen oder ein Organbanking zum Zwecke später erfolgreicher Untersuchungen dieser Art empfohlen. Je nach den gesetzlichen Vorschriften und Bestimmungen des jeweiligen Landes kann es erforderlich sein, Biodistributions- und Toxizitätsstudien in einer nach GLP-zertifizierten Einrichtung für Tierstudien durchzuführen.

Bestimmte Darreichungsformen der Zellen – lokal oder systemisch, homolog oder nichthomolog/ektopisch – können unterschiedliche unerwünschte Nebenwirkungen zur Folge haben. Die lokale Transplantation in Organe wie das Herz oder das Gehirn kann beispielsweise zu lebensbedrohlichen unerwünschten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Transplantation selbst oder den durch die transplantierten Zellen an lebenswichtigen Strukturen entstandenen Schäden führen. Insbesondere in Fällen, in denen Zellpräparate an Stellen infundiert werden, die sich anatomisch vom Ursprungsgewebe unterscheiden (zum Beispiel bei nichthomologer Verwendung), ist bei der Beurteilung eines möglichen Auftretens lokaler, anatomisch spezifischer und systemischer Toxizitäten Vorsicht geboten.

ZUSÄTZLICHE THERAPEUTISCHE KOMPONENTEN

Empfehlung 3.3.2.4: Vor dem Beginn klinischer Hochrisikostudien oder Studien mit vielen Komponenten, sollten Forscher die Sicherheit und optimale Eignung anderer Komponenten der Intervention, zum Beispiel Geräte oder begleitende Interventionen wie Operationen, bestimmen.

Zellbasierte Verfahren können neben Zellen auch andere Komponenten umfassen, zum Beispiel Biomaterialien, konstruierte Gerüststrukturen, Geräte oder auch begleitende Interventionen wie Operationen, Gewebeentnahmeverfahren und Immunsuppression. Zusätzliche, dem Zellprodukt oder dem Gerät zur Einbringung hinzugefügte Komponenten können mit dem Stammzellprodukt und untereinander interagieren. In diesen Fällen sollten Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien auch das endgültige Kombinationsprodukt beurteilen. Viele Teilnehmer an Studien zu zellbasierten Interventionen erhalten unter Umständen Immunsuppressiva oder Medikamente zur Behandlung ihrer Erkrankung. Diese können ebenfalls mit dem implantierten Zellprodukt interagieren. Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien sollten die Beurteilung möglicher Wechselwirkungen zwischen dem Zellprodukt und diesen Arten von Medikamenten *in vitro* und *in vivo* beinhalten.

STUDIEN ZUR LANGZEITSICHERHEIT

Empfehlung 3.3.2.5: Forscher sollten sich Praktiken für den Umgang mit Langzeitrisiken in präklinischen Studien aneignen.

Angesichts der Wahrscheinlichkeit einer Langzeitpersistenz von Zellen und der Irreversibilität einiger zellbasierter Interventionen wird die Prüfung der Langzeitwirkung von Zelltransplantaten in Tiermodellen empfohlen.

ANWENDUNG VON TECHNOLOGIEN ZUR GENETISCHEN VERÄNDERUNG UND ZUM GENOME-EDITING AUF STAMMZELLPRODUKTE

Empfehlung 3.3.2.6: Forscher sollten die Art, den Grad und die genomische Verteilung eingebrachter genetischer Veränderungen sowie deren mögliche negative Auswirkungen auf das Genom und die biologischen Eigenschaften der behandelten Zellen sowohl kurz- als auch langfristig umfassend untersuchen.

Technologien zur genetischen Veränderung und zum Genome-Editing können mit Stammzelltherapien kombiniert oder direkt *in vivo* auf residente Gewebezellen für eine Vielzahl von therapeutischen Zwecken angewendet werden.

Generersatzverfahren haben erhebliche Fortschritte gemacht und sind in die klinische Erprobung vorgedrungen. Sie werden entweder *ex vivo* an hämatopoetischen Stammzellen, Lymphozyten oder epidermalen Stammzellen oder *in vivo* an der Leber, der Retina oder dem ZNS durchgeführt mit einer wachsenden Anzahl an für den Marktzugang zugelassenen Therapien. Zielgerichtete Genome-Editing-Strategien befinden sich trotz ständiger Fortschritte und früher klinischer Studien, die Sicherheit und zumindest für *ex-vivo*-basierte Strategien auch eine gewisse Wirksamkeit zeigen, noch in der frühen Phase der klinischen Entwicklung.

In Anbetracht der Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Persistenz, Expansion und breiten klonogenen Vermehrung vieler Stammzelltypen und der Irreversibilität jeder durch integrierenden Gentransfer oder Genome-Editing eingebrachten genetischen Veränderung sollten Art, Grad und genomische Verteilung der eingebrachten genetischen Veränderung, einschließlich On- und Off-Target-Effekten, sowie ihre möglichen unerwünschten Nebenwirkungen auf das Genom und die biologischen Eigenschaften der behandelten Zellen sowohl kurz- als auch langfristig umfassend untersucht werden. Dies ist besonders wichtig nach erfolgtem Genome-Editing mit Doppelstrangbrüchen in der DNA; die Analyse veränderter Zellen sollte eine Beurteilung fehlerhafter On- und Off-Target-Effekte und deren Risiko umfassen. Sofern möglich und wissenschaftlich angebracht, sollten solche Tests Zelltransplantationen in geeignete xeno-gene Wirte für eine Langzeitbeobachtung beinhalten.

POTENZIAL VON STAMMZELLEN FÜR DIE TOXIKOLOGIE

Empfehlung 3.3.2.7: Forscher, Geldgeber und Aufsichtsbehörden sollten das Potenzial für die Anwendung stammzellbasierter Systeme zur Verbesserung des prädiktiven Werts präklinischer Toxikologiestudien nutzen.

Mithilfe der Stammzellforschung lässt sich die Toxikologie zellbasierter Systeme oder künstlicher Organe erforschen, welche die menschliche Physiologie genauer abbilden als Tiermodelle. Zwar ist es unwahrscheinlich, dass derartige Verfahren die In-vivo-Testung an Tieren einmal vollständig ersetzen werden, doch sie sind äußerst vielversprechend, was die Verringerung der Belastungen, denen Tiere im Rahmen von Sicherheitsstudien ausgesetzt sind, und die Verbesserung des prädiktiven Werts präklinischer Sicherheitsstudien betrifft.

3.3.3 Wirksamkeitsstudien

Angesichts der therapeutischen Ziele stammzellbasierter Interventionen sollten präklinische Studien die therapeutische Wirkung in einem relevanten Tiermodell für die zu untersuchende klinische Erkrankung und die Gewebephysiologie nachweisen. Mechanistische Studien, bei denen Zellen aus Tiermodellen oder menschlichem erkranktem Gewebe oder auch menschlichem Kontrollgewebe isoliert und/oder kultiviert werden, sind für die Definition der biologischen Grundlagen der zellbasierten Intervention unerlässlich. Ein vollständiges Verständnis der biologischen Mechanismen, die nach einer stammzellbasierten Intervention ablaufen, ist jedoch keine Voraussetzung für die Einleitung klinischer Studien, insbesondere dann nicht, wenn sie schwere und unheilbare Krankheiten betreffen und ihre Wirksamkeit und Sicherheit in relevanten Tiermodellen und/oder aussagekräftigen Humanstudien mit Zellen aus derselben Quelle nachgewiesen wurden. In seltenen Fällen existieren keine geeigneten Tiermodelle. In diesen Fällen können In-vitro-Studien verwendet werden, um die Begründung für die potenzielle Wirksamkeit zu unterstützen.

WIRKSAMKEITSNACHWEISE FÜR DIE EINLEITUNG KLINISCHER STUDIEN

Empfehlung 3.3.3.1: Vor der Einleitung klinischer Studien sollten im Allgemeinen zwingende Belege für den klinischen Nutzen in sorgfältig konzipierten präklinischen Studien vorliegen. Es sollten für die klinische Erkrankung und die Gewebephysiologie geeignete Tiermodelle zum Einsatz kommen, es sei denn, die Wirksamkeit unter Verwendung ähnlicher Produkte für ähnliche menschliche Erkrankungen ist

bereits belegt oder die Etablierung geeigneter oder prädiktiver Tiermodelle ist nicht möglich.

Strenge präklinische Tests in Tiermodellen sind für stammzellbasierte Verfahren besonders wichtig, da Zelltherapien ganz bestimmte pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Vor der klinischen Testung sollten in präklinischen Studien idealerweise folgende Punkte nachgewiesen werden:

- a. Der Wirkmechanismus. Präklinische Studien sollten den Zusammenhang der therapeutischen Wirkung einer zellbasierten Intervention mit einem pathophysiologischen Prozess in Tiermodellen nachweisen. Diese Studien lokalisieren transplantierte Zellen und liefern den Nachweis, dass die vorhergesagte Lokalisierung mit dem untersuchten Wirkmechanismus in einem Zusammenhang steht.
- b. Die optimalen Bedingungen für die Durchführung der stammzellbasierten Intervention (beispielsweise Dosis, Begleitmaßnahmen, Einbringung).
- c. Die Fähigkeit zur Veränderung der Krankheit oder Verletzung unter Anwendung in geeigneten Tiersystemen und unter Bedingungen, die denen in voraussichtlichen Studien ähneln (siehe Grundsätze des Studiendesigns in Abschnitt 3.3.1.3, Validität der Studien).
- d. Die für eine klinische Relevanz ausreichende Effektivität und Dauerhaftigkeit der Modifikation von Krankheiten bzw. der Kontrolle von Verletzungen.

Ähneln eine Intervention im Wesentlichen einer bereits in Humanstudien getesteten Intervention, sind bei Vorliegen entsprechender Evidenz aus diesen Studien möglicherweise weniger präklinische Nachweise erforderlich.

TIERSTUDIEN

Empfehlung 3.3.3.2: Es sollten zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der stammzellbasierten Intervention geeignete Tiermodelle ausgewählt werden. Die Sicherheitsprüfung sollte die Beurteilung des Verfahrens zur Einbringung oder der für die Implantation der Zellen verwendeten chirurgischen Technik beinhalten.

Immundefiziente Nagetiere oder solche, die verändert wurden und ein humanisiertes Immunsystem

aufweisen, können für die Beurteilung der Ergebnisse der Transplantation menschlicher Zellen, der Einpflanzung der Zellen *in vivo*, der Stabilität differenzierter Zellen sowie des Krebsrisikos besonders nützlich sein. Zwar unterliegen viele Kleintierkrankheitsmodelle erheblichen Einschränkungen, doch können sie Aspekte menschlicher Krankheiten getreu abbilden. In Kleintierstudien sollte versucht werden, der für Versuche mit Großtieren und anschließende Studien erforderlichen Zellzahl und Potenz zu entsprechen.

Große Tiere können die menschliche Physiologie besser darstellen, da sie oft genetisch heterogener sind im Vergleich zu rückgekreuzten Tiermodellen, in vielfältigeren Umgebungen gehalten werden und anatomisch ähnlicher sind. Sie können die Möglichkeit bieten, in Humanstudien angewendete begleitende Interventionen (zum Beispiel eine begleitende Arzneimitteltherapie mit Immunsuppressiva), Methoden der Einbringung oder die Kompatibilität mit chirurgisch eingebrachten Zellproduktvorrichtungen zu testen. Möglicherweise sind sie auch für die Beurteilung von Problemen im Zusammenhang mit einer Erhöhung der Produktion oder anatomischen Faktoren, die wahrscheinlich eine therapeutische Wirkung vermitteln (zum Beispiel Knochen, Knorpel oder Sehnen in einem Belastbarkeitsmodell), unverzichtbar. Studien zu risikoreichen oder neuartigen Ansätzen sollten generell durch Nachweise aus Großtiermodellen unterstützt werden, sofern diese Modelle die menschliche Krankheit und Anatomie besser abbilden (zum Beispiel die Transplantation von Kardiomyozyten).

Der Bedarf an invasiven Studien mit nichtmenschlichen Primaten sollte von Fall zu Fall ermittelt werden. Diese Studien sollten nur durchgeführt werden, wenn klinische Studien voraussichtlich ein hohes Risiko darstellen und davon auszugehen ist, dass nichtmenschliche Primaten Informationen über zellbasierte Interventionen liefern, die mit anderen Modellen nicht generiert werden können. Alle Studien, die den Einsatz von nichtmenschlichen Primaten beinhalten, müssen unter sorgfältiger Aufsicht von qualifiziertem tierärztlichen Personal mit Fachkenntnissen bezüglich ihrer Pflege und den besonderen Anforderungen an ihre Umwelt durchgeführt werden. Es sollte besonders darauf geachtet werden, das Leiden der Tiere zu

minimieren und den Wert von Studien zu maximieren, indem ein rigoroses Studiendesign angewandt wird und Ergebnisse vollständig publiziert werden.

3.3.4 Transparenz und Veröffentlichung

Empfehlung 3.3.4.1: Geldgeber, Forscher und klinische Forscher sollten präklinische Studien vollständig und in einer Weise veröffentlichen, die es einem unabhängigen Beobachter ermöglicht, die Belastbarkeit der Evidenz, die den Schlussfolgerungen zugrunde liegt, zu interpretieren.

Die Veröffentlichung präklinischer Studien dient verschiedenen Zwecken. Sie ermöglicht ein Peer-Review klinischer Studienprogramme und verbessert damit das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Studien. Sie etabliert durch die Verbreitung von Studienergebnissen den Respekt der Forscher in Bezug auf den Einsatz von Tieren und Reagenzien und ermöglicht eine komplexe Interpretation klinischer Studienergebnisse sowie die Auswertung präklinischer Modelle und Assays und fördert damit eine effektivere Forschung. Bei vielen Studien werden präklinische Daten jedoch verzerrt dargestellt (Sena *et al.*, 2010; Tsilidis *et al.*, 2013). Präklinische Studien – zumindest solche, die auf die Bestätigung der Hypothesen eines Wirkstoffentwicklungsprogramm abzielen – sollten vollständig veröffentlicht werden, unabhängig davon, ob sie die Hypothese, die sie testen, bestätigen, widerlegen oder diesbezüglich ergebnislos bleiben. Diese Leitlinien tragen dem Umstand Rechnung, dass eine Veröffentlichung kommerziell sensible Informationen offenlegen kann und daher eine entsprechende Verzögerung zulässig ist, um den Schutz des geistigen Eigentums zu sichern. Dennoch sollten präklinische Studien, die eine klinische Studie stützen, vor dem ersten Studienbericht veröffentlicht werden. Tierexperimentelle Studien sollten nach anerkannten Standards publiziert werden, wie zum Beispiel den ARRIVE-Kriterien (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments), die von führenden biomedizinischen Fachzeitschriften empfohlen werden (Percie du Sert *et al.*, 2020).

3.4 Klinische Forschung

Die Rechte und das Wohlergehen von Studienteilnehmern müssen bei jeder klinischen Forschung, einschließlich Studien zu stammzellbasierten Interventionen und neuen Reproduktionstechnologien, geschützt werden. Klinische Forschung sollte so konzipiert sein, dass sie wissenschaftlich fundierte Informationen generiert, die als Grundlage für wichtige Entscheidungen von Patienten, Klinikern, klinischen Forschern, Geldgebern und politischen Entscheidungsträgern dienen.

Geldgeber, Forscher, Institutionen, Aufsichtsgremien und Zulassungsbehörden tragen die Verantwortung für die Sicherstellung der ethischen Durchführung klinischer Studien. Darüber hinaus trägt auch die Forschungsgemeinschaft im Allgemeinen eine Verantwortung dafür, die Durchführung von Studien nach ethischen Grundsätzen zu unterstützen. Wie überall in der klinischen Forschung müssen auch klinische Studien zu stammzellbasierten Interventionen international anerkannten Grundsätzen in Bezug auf die ethische Konzeption und Durchführung klinischer Forschung sowie den Schutz von Studienteilnehmern folgen (Department of Health, and Education and Welfare, 1979; European Parliament and Council of the European Union, 2001; World Medical Association, 1964; Council for International Organizations of Medical Sciences, 2016). Zu den wichtigsten Voraussetzungen gehören adäquate präklinische Daten, ein rigoroses Forschungsdesign, das Risiken minimiert, Aufsicht und Peer-Review durch unabhängige Personen, faire Auswahl der Studienteilnehmer, informierte Einwilligung, Überwachung der Studienteilnehmer, Überprüfung der Durchführung der Studie sowie Studienregistrierung und Berichterstattung. Idealerweise sollten Studien relevante Patienten-/Trägergruppen einbeziehen.

Einige Interventionen und Erkrankungen stellen für Studien mit Standarddesign eine Herausforderung dar. Dennoch sollte auch bei dieser Forschung ein vorab festgelegtes Protokoll vorliegen, eine unabhängige Überprüfung des wissenschaftlichen Werts und der ethischen Fragen erfolgen sowie ein Konzept für die Berichterstattung vorhanden sein. Translationale

Forschung im Bereich neuartiger Technologien zur assistierten Reproduktion sollte idealerweise den spezifischen Aufsichtsprozess (siehe [Abschnitt 2.1](#)) mit der Überprüfung des Wohls der Studienteilnehmer kombinieren.

Die Informationen im folgenden Abschnitt beziehen sich auf klinische Studien sowie auf innovative Behandlungspfade und Beobachtungsstudien.

3.4.1 Aufsicht

Das übergeordnete Ziel der Forschungsaufsicht besteht darin zu gewährleisten, dass Forschung sicher ist, die Studienteilnehmer schützt, einen wissenschaftlichen und medizinischen Nutzen aufweist und so konzipiert und durchgeführt wird, dass sie glaubwürdige Daten liefert und das wissenschaftliche und medizinische Verständnis verbessert.

PROSPEKTIVE BEGUTACHTUNG

Empfehlung 3.4.1.1: Alle Forschungsprojekte, die klinische Anwendungen stammzellbasierter Interventionen beinhalten, müssen einer prospektiven Begutachtung, Genehmigung und laufenden Überwachung durch unabhängige Ethikkommissionen unterliegen.

Ungeachtet der Finanzierungsquelle ist eine unabhängige vorausschauende Begutachtung und Überwachung zur Gewährleistung der ethischen Grundlage der Forschung mit Studienteilnehmern unerlässlich. Eine fachkundige Begutachtung basiert auf der Abwesenheit von Interessenkonflikten (sowohl finanzieller als auch nichtfinanzieller Art), die eine Beurteilung des Studiendesigns verzerren können, einer größeren Ausrichtung der Forschungsziele an den Rechten und dem Wohlergehen der Studienteilnehmer und der Förderung eines fundierten Aufklärungsprozesses.

Eine zusätzliche unabhängige Beurteilung des Forschungsprojekts kann durch andere Gruppen erfolgen, zum Beispiel durch Organisationen, die Forschungsgelder vergeben, Peer-Review, den spezifischen Aufsichtsprozess (siehe [Abschnitt 2.1](#)), Zulassungsbehörden sowie Kommissionen zur Daten- und Sicherheitsüberwachung. Es ist von entschei-

dender Bedeutung, dass diese Gruppen gemeinsam über das wissenschaftliche, medizinische und ethische Fachwissen für die Durchführung der notwendigen Begutachtung und Aufsicht verfügen. Forscher müssen sich bei der Initiierung klinischer Stammzellstudien an den Genehmigungsverfahren der lokalen und nationalen Aufsichtsbehörden orientieren.

BEGUTACHTUNG KLINISCHER FORSCHUNG

Empfehlung 3.4.1.2: Das Prüfverfahren für stammzellbasierte klinische Forschung sollte sicherstellen, dass Studienprotokolle von unabhängigen Fachleuten begutachtet werden, die Folgendes kompetent beurteilen können: (a) die präklinischen In-vitro- und In-vivo-Studien, welche die Grundlage für den Übergang in eine klinische Studie bilden, und (b) das Studiendesign, einschließlich der Angemessenheit der geplanten Endpunkte der Analyse, die statistischen Überlegungen und krankheitsspezifischen Fragen im Zusammenhang mit dem Schutz von Studienteilnehmern.

Der Peer-Review-Prozess sowie institutionelle Prüfungsausschüsse/Forschungsethikkommissionen sollten auch die Wahrscheinlichkeit, mit der die beantragte klinische Stammzellstudie zu wichtigen neuen Erkenntnissen oder einer gesundheitlichen Verbesserung führt, beurteilen. Der Begutachtungsprozess impliziert den Vergleich des relativen Wertes einer neuen stammzellbasierten Intervention mit etablierten Therapieformen. Die Begutachtung sollte nach Möglichkeit auf einer systematischen Bewertung bereits vorliegender, die Intervention stützender Nachweise, einschließlich einer Überprüfung ihres Nutzens im Vergleich zu anderen, bereits für diese Erkrankung existierender Therapien, gründen. Müssen Entscheidungen allein auf der Grundlage von Gutachten getroffen werden, weil keine relevante Literatur zur Verfügung steht, sollte dies in den Empfehlungen zu der jeweiligen Studie explizit erläutert werden.

3.4.2 Standards für die Durchführung klinischer Forschung

RISIKO-NUTZEN-ANALYSE

Empfehlung 3.4.2.1: Risiken sollten erkannt und minimiert, unbekannte Risiken eingeräumt und der potenzielle Nutzen für Studienteilnehmer und das wissenschaftliche Verständnis abgeschätzt werden. Geldgeber sollten Studien mit Teilnehmern im Hinblick auf wahrscheinliche Risiken und Nutzen basierend auf Nachweisen aus präklinischen Studien und der veröffentlichten Literatur rechtfertigen können.

Es sollte ein wirksames Studiendesign zum Einsatz kommen, das die Risiken minimiert und die kleinstmögliche Anzahl von Studienteilnehmern einschließt, die für eine angemessene Beantwortung der jeweiligen wissenschaftlichen Fragen erforderlich ist. Zur Risikominimierung sollten Eignungskriterien für die Phasen vor der Zulassung unter Berücksichtigung potenzieller Komorbiditäten, die das Risiko erhöhen oder das Risiko-Nutzen-Verhältnis beeinflussen können, konzipiert werden. Korrelative Studien sollten durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass möglichst viele Informationen über die Sicherheit und Wirksamkeit des zu prüfenden Verfahrens gewonnen werden, vorausgesetzt, dass solche Beurteilungen keine unzumutbare Belastung für die Studienteilnehmer darstellen.

SYSTEMATISCHE EVIDENZBEURTEILUNG

Empfehlung 3.4.2.2: Die Initiierung von klinischen Studien sollte sich auf eine systematische Beurteilung der für die Intervention relevanten Evidenz und auf den derzeit ungedeckten Bedarf an einer Behandlung der Krankheit oder Störung stützen.

Die Entscheidung für oder gegen die Weiterführung einer Forschungsstudie sollte durch eine systematische Überprüfung der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz gestützt werden. Diese Begutachtung sollte zumindest eine Zusammenfassung der systematischen Recherche nach veröffentlichten und unveröffentlichten Studien zur Testung der Intervention in Tiersystemen umfassen. Bei frühen klinischen Studien beinhaltet eine systematische Überprüfung meist die Zusammenfassung von Ergebnissen aus

der Grundlagenforschung und präklinischen Untersuchungen, während sie bei späten klinischen Studien die systematische Überprüfung auch der klinischen Evidenz mit einbeziehen sollte. Für die systematische Überprüfung sollten zudem Erkenntnisse aus der Testung ähnlicher Interventionsstrategien sowie über die aktuelle Standardbehandlung genutzt und berücksichtigt werden. Studienbroschüren sollten die bei der systematischen Überprüfung gewonnenen Erkenntnisse unvoreingenommen zusammenfassen.

STUDIENZIELE

Empfehlung 3.4.2.3: Stammzellbasierte Interventionen müssen darauf abzielen, im Vergleich zu bestehenden Therapien klinisch wettbewerbsfähig zu sein oder einen bestimmten therapeutischen Bedarf zu decken. Um klinisch wettbewerbsfähig zu sein, müssen plausible Belege dafür vorliegen, dass bestehende Behandlungen nicht optimal sind oder mit Belastungen einhergehen, die vermieden werden können, sollte sich die stammzellbasierte Intervention als sicher und wirksam erweisen.

Die Begründung für die Entwicklung einer neuen stammzellbasierten Intervention ist, dass sie besser oder genauso gut wie bestehende Behandlungen funktioniert und dabei weniger Morbidität und eine günstige Kosten-Nutzen-Analyse aufweist. Die bloße Möglichkeit, eine Therapie für eine Erkrankung zu entwickeln, ist nicht ausreichend für die Initiierung einer klinischen Studie, wenn es bereits wirksame Behandlungen für Patienten gibt, die nachweislich einen großen klinischen Nutzen haben, und zudem kostengünstige Therapien bereits weit verbreitet sind. Klinische Studien sollten nur dann durchgeführt werden, wenn ein stichhaltiges Argument über den letztendlichen Wettbewerbsvorteil in Bezug auf ein bestimmtes medizinisches oder chirurgisches Krankheitsbild vorliegt.

AUSWAHL DER STUDIENTEILNEHMER

Empfehlung 3.4.2.4: Personen, die an der klinischen Stammzellstudie teilnehmen, sollten aus Bevölkerungsgruppen rekrutiert werden, die einen Nutzen aus den Ergebnissen der Studie ziehen können. Gruppen oder Einzelpersonen dürfen nicht ohne vernünftige wissenschaftliche Begründung von der Möglichkeit zur Teilnahme an klinischen

Stammzellstudien ausgeschlossen werden. Sofern es nicht wissenschaftlich unangemessen ist, sollten Studien bestrebt sein, Frauen wie auch Männer und Angehörige aller ethnischen Gruppen proportional einzubeziehen.

Sorgfältig konzipierte klinische Studien und wirksame stammzellbasierte Therapien sollten für Patienten unabhängig von ihrem finanziellen Status, ihrem Versicherungsschutz oder ihrer Zahlungsfähigkeit zugänglich sein. Bei stammzellbasierten klinischen Studien sollten der Geldgeber und der leitende Wissenschaftler alle zumutbaren Anstrengungen unternehmen, um eine ausreichende Finanzierung sicherzustellen, sodass niemand, der die Eignungskriterien erfüllt, aber die Teilnahmekosten nicht aufbringen kann, von einer Aufnahme ausgeschlossen wird.

Unter der Annahme, dass die Entscheidungsfähigkeit nicht durch die Art der Erkrankung beeinträchtigt wird, sollte in klinischen Studien generell versucht werden, eher Patienten aufzunehmen, die eine informierte Einwilligung erteilen können, als solche, die dazu nicht in der Lage sind. In einigen Fällen können First-in-human-Studien an Kindern begonnen werden, weil sie die einzigen von der Krankheit betroffenen Personen sind, die von der Intervention profitieren könnten. Bei der Durchführung von späten klinischen Studien oder Studien nach der Zulassung sollten Wissenschaftler grundsätzlich Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Ansprechen auf die Behandlung und dem Alter, dem Geschlecht oder der selbst gewählten ethnischen Gruppe planen, konzipieren, analysieren und veröffentlichen.

EINWILLIGUNG NACH ERFOLGTER AUFKLÄRUNG

Empfehlung 3.4.2.5: Von potenziellen Studienteilnehmern oder ihren gesetzlichen Stellvertretern muss eine informierte Einwilligung eingeholt werden. Eine erneute Einholung der informierten Einwilligung der Teilnehmer ist erforderlich, wenn im Verlauf der Studie wesentliche Änderungen bezüglich der Risiken oder des Nutzens einer Studienintervention festgestellt werden oder sich alternative Behandlungsmöglichkeiten ergeben.

Eine kulturell und sprachlich angemessene Beratung und freiwillige informierte Einwilligung sind notwen-

dige Bestandteile der ethischen Durchführung klinischer Studien und des Schutzes von Studienteilnehmern. Studienteilnehmern sollte vermittelt werden, dass ihre Teilnahme freiwillig ist. Patienten, die sich gegen eine Teilnahme an der klinischen Forschung entscheiden, sollte versichert werden, dass sie weiterhin klinisch versorgt werden. Darüber hinaus sollte in den Aufklärungsgesprächen betont werden, dass die applizierten Stammzellen nach Beginn der Intervention nicht wieder entfernt werden können, die Studienteilnehmer ihre Einwilligung zur Weiterbehandlung aber jederzeit widerrufen können, ohne dass ihnen daraus Nachteile entstehen. Die Studienteilnehmer sollten darüber informiert werden, dass die untersuchte stammzellbasierte Intervention sie daran hindern kann, andere Therapien zu erhalten oder an zukünftigen klinischen Studien teilzunehmen. Bei der informierten Einwilligung in frühe klinische Studien besonders zu beachtende Punkte werden nachfolgend erläutert.

Empfehlung 3.4.2.6: Wenn Studienteilnehmer keine gültige Einwilligungserklärung abgeben können und keine anderen wirksamen Optionen bestehen, sollten die Risiken von Studien nur geringfügig über dem Minimalrisiko liegen, es sei denn, die Aussicht auf einen therapeutischen Nutzen überwiegt die mit der Intervention verbundenen Risiken. In diesem Fall sollte ein gesetzlicher Stellvertreter oder zu einer Entscheidung Bevollmächtigter im Interesse des Patienten entscheiden.

Stammzellbasierte klinische Studien können Patientengruppen wie Kinder oder Personen mit fortgeschrittenen neurologischen Erkrankungen umfassen, die unter Umständen nicht über das für eine informierte Einwilligung erforderliche Wissen, Verständnis oder die Entscheidungsfähigkeit verfügen. Da diese Personen keine eigenen Entscheidungen treffen und ihre eigenen Interessen schützen können, müssen sie vor den Risiken der Studie besonders geschützt werden. Die meisten Rechtsordnungen bieten Orientierungshilfen hinsichtlich der Frage, welche gesetzlichen Stellvertreter oder zu Entscheidungen Bevollmächtigte angesprochen werden sollten, wenn potenzielle Studienteilnehmer nicht entscheidungsfähig sind. Diese Empfehlung bezieht sich auf Risiken, für die keine therapeutische Begründung vorliegt,

zum Beispiel Gewebebiopsien zur Beurteilung der Biodistribution, Scheinverfahren oder die Einstellung von Standardbehandlungen zur Überprüfung des Ansprechens in medikationsfreien Phasen. Das Risiko solcher Verfahren sollte bei Studienpopulationen, die keine gültige informierte Einwilligung erteilen können, das Minimalrisiko höchstens geringfügig übersteigen. Darüber hinaus sollte auch in diesem Szenario möglichst die Zustimmung des Studienteilnehmers eingeholt werden, auch wenn eine informierte Einwilligung nicht eingeholt werden kann. Da die Definition des Minimalrisikos je nach Rechtsordnung variiert, sollten sich Forscher an die von der lokalen Ethikkommission festgelegten Richtlinien halten.

Die Problematik der Einholung einer informierten Einwilligung oder Zustimmung von Kindern zu einer Studienteilnahme besteht nicht nur für die Stammzellforschung. Daher sollten Studien mit Kindern oder anderen Personen, die keine gültige Einwilligung erteilen können, die hierfür anerkannten ethischen und rechtlichen Standards einhalten.

BEURTEILUNG DER EINWILLIGUNGSFÄHIGKEIT

Empfehlung 3.4.2.7: Vor der Einholung der Einwilligung von potenziellen erwachsenen Teilnehmern mit Erkrankungen, die bekanntermaßen die Kognition beeinträchtigen, sollte deren Einwilligungsfähigkeit formell geprüft werden.

Teilnehmer, die nicht entscheidungsfähig sind oder an Krankheiten leiden, welche die Entscheidungsfähigkeit beeinträchtigen können, sollten nicht von potenziellen biomedizinischen Fortschritten in der Stammzellforschung ausgeschlossen werden. Gleichzeitig sind nicht entscheidungsfähige Patienten als besonders schutzbedürftig anzusehen. Der Schluss, dass Personen nicht entscheidungsfähig sind, sollte nur nach einer formalen Beurteilung ihrer Einwilligungsfähigkeit gezogen werden. Wenn Personen als nicht entscheidungsfähig eingestuft werden, sollten, soweit gesetzlich zulässig und gemäß etablierter ethischer Richtlinien, Schritte unternommen werden, um wissenschaftlich aufgeklärte und qualifizierte gesetzliche Stellvertreter einzubeziehen, die anstelle des Patienten entscheiden. Siehe auch [Empfehlung 3.4.2.6](#).

VERTRAULICHKEIT

Empfehlung 3.4.2.8: Studienteams müssen die Vertraulichkeit in Bezug auf Studienteilnehmer wahren.

Vertraulichkeit ist ein wichtiger Wert im klinischen Umfeld. Darüber hinaus bestehen seit Langem Berufspflichten und gesetzliche Pflichten zur Wahrung der Vertraulichkeit in der medizinischen Pflege und Forschung. Angesichts des großen öffentlichen Interesses an vielen Studien zu stammzellbasierten Interventionen ist es für Studienteams besonders wichtig, Maßnahmen zum Schutz der Privatsphäre der Studienteilnehmer zu ergreifen. Zum Beispiel sollten Studiendaten sicher gespeichert werden und der Zugriff darauf sollte auf Studienpersonal, Aufsichtsgremien und Behörden beschränkt sein, die zur Überprüfung dieser Daten gesetzlich berechtigt und im Umgang mit privaten Daten geschult sind, wie es auch in jeder anderen klinischen Studie der Fall wäre.

PATIENTENFINANZIERTER STUDIEN UND SELBSTZAHLERSTUDIEN

Empfehlung 3.4.2.9: Von Patienten finanzierte Studien und Selbstzahlerstudien stellen eine Herausforderung für die Sicherstellung des wissenschaftlichen Werts, der Integrität und Priorität sowie für die faire Auswahl der Studienteilnehmer dar. Dementsprechend sollten Gebühren für die Teilnahme an klinischen Studien nur dann zulässig sein, wenn solche Studien mit den geltenden nationalen Vorschriften übereinstimmen und von einem strengen unabhängigen Gutachtergremium, wie zum Beispiel einem institutionellen Prüfungsausschuss, genehmigt und überwacht werden.

Generell sollten Studienteilnehmer für den Zugang zu Prüfpräparaten oder die Teilnahme an klinischen Studien nicht bezahlen. Ausnahmen von dieser Regel sollten von den verantwortlichen Stellen wie institutionellen Prüfungsausschüssen und nationalen Zulassungsbehörden genau geprüft werden. Das Prüfverfahren für Selbstzahlerstudien sollte die Einhaltung der in diesen Leitlinien dargelegten Prinzipien hinsichtlich der Integrität des Forschungsunternehmens, der Transparenz und des Patientenwohls gewährleisten. Die Prüfung sollte alle von den Studienteilnehmern zu zahlenden Gebühren berücksichtigen und beurteilen, ob eine zuverlässige Grundlage dafür besteht, von

den an klinischen Studien teilnehmenden Personen Gebühren zu erheben. Bei Studien, die eine Genehmigung oder Freigabe durch nationale Zulassungsbehörden erfordern, sollten diese Behörden darüber informiert werden, dass von den Studienteilnehmern Gebühren erhoben werden. Sie müssen dann ermitteln, ob sämtliche den Studienteilnehmern in Rechnung gestellten Gebühren mit ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Standards übereinstimmen. Die potenzielle Haftung bei patientenfinanzierten Studien und Selbstzahlerstudien sollte dadurch geregelt werden, dass Studienprotokolle, bei denen die Anwendung solcher Vereinbarungen in Betracht gezogen wird, von unabhängigen Fachleuten auf ihre wissenschaftliche Grundlage, Priorität und ihr Studiendesign hin überprüft werden müssen. Während der Beitrag von Patientengemeinschaften den Forschungsprozess erheblich verbessern kann, ist eine unabhängige Aufsicht von entscheidender Bedeutung, um die verantwortliche Durchführung der Studie und ihrer Veröffentlichung sicherzustellen. Aufsichtsbehörden wie institutionelle Prüfungsausschüsse und Forschungsethikkommissionen müssen die ethischen, wissenschaftlichen und rechtlichen Merkmale von Selbstzahlerstudien untersuchen und gewährleisten, dass sie den geltenden Vorschriften und den aktuellen Standards der Forschungsethik entsprechen.

Während an der Finanzierung klinischer Studien interessierte Patientenvertretungen und Patientengruppen unter Umständen eine starke Forschungsorientierung haben und ethische, rechtliche und wissenschaftliche Fragen im Zusammenhang mit der Konzeption und Durchführung klinischer Studien sorgfältig beurteilen können, verfügen einzelne Patienten, die Zugang zu Studien suchen, möglicherweise nicht über die erforderlichen Ressourcen oder den Hintergrund, um die ethischen und wissenschaftlichen Implikationen der Erhebung von Gebühren für den Zugang zu in klinischen Studien verabreichten Prüfpräparaten zu beurteilen. Folglich kann es vorkommen, dass Selbstzahler, wenn auch mit guten Absichten, auf Studien drängen, die unzureichend begründet und mangelhaft konzipiert sind oder bei denen die Grenzen zwischen Behandlung und Forschung verschwimmen und Missverständnisse unter anderem bezüglich der Therapie fördern, wodurch eine aussagekräftige informierte

Einwilligung untergraben wird. Angesichts dessen, dass nur diejenigen Personen, die über finanzielle Ressourcen verfügen, an Selbstzahlerstudien teilnehmen können, werfen diese Studien auch Fragen bezüglich einer Verzerrung bei der Auswahl und der Teilnahme in der Behandlungs- gegenüber der Placebogruppe auf.

Patientenfinanzierte Studien bieten einzelnen Patienten und Patientengruppen die Möglichkeit, sich direkt an dem Forschungsprozess zu beteiligen und Projekte zu fördern, die öffentliche und kommerzielle Förderinstitutionen nicht finanzieren. Dennoch stellen sie ernsthafte ethische und organisatorische Herausforderungen dar, die es zu bewältigen gilt. Wenn Patienten als Geldgeber auftreten, drängen sie unter Umständen auf Studiendesigns, die Elemente wie die Randomisierung zu einem Vergleichsarm und Eignungskriterien, die für die Förderung der wissenschaftlichen Validität und des Patientenwohls entscheidend sind, ausschließen. Als Geldgeber auftretende Patienten fehlt möglicherweise auch die Fachkenntnis, um erfolgversprechende Studienprotokolle von wissenschaftlich zweifelhaften unterscheiden zu können. Außerdem können bezüglich der geistigen Eigentumsrechte im Zusammenhang mit erfolgreichen Interventionen unübersichtliche Situationen entstehen. Schließlich können patientenfinanzierte Studien auch den Effekt haben, dass potenzielle Studienteilnehmer an Studien mit schwerwiegenden methodischen Mängeln teilnehmen und so von Studien abgehalten werden, die sorgfältig konzipiert sind und das Potenzial haben, aussagekräftige Daten über deren Sicherheit und Wirksamkeit zu generieren.

Bei Selbstzahlerstudien bestehen auch ethische Bedenken, die über die Studienteilnehmer, die sich in solche Studien einschreiben möchten, hinausgehen. Indem Studienteams möglicherweise vereinbart werden, Forschungsvorhaben zu verfolgen, die bislang durch herkömmliche Peer-Review-Verfahren unterstützt wurden, können Selbstzahlerstudien dazu führen, dass Patienten, die nicht über die finanziellen Mittel zur Aufstellung einer eigenen Forschungsagenda verfügen, in unfairer Weise benachteiligt werden. Darüber hinaus können von Patienten finanzierte Studien Ressourcen wie Studienteilnehmer von Forschungsaktivitäten abziehen, die vielversprechendere Forschungsansätze verfolgen.

Da Patienten direkt mit den Anbietern von Studienteilnahmen zu tun haben, unterstützt die direkte Bezahlung für die Teilnahme an Studien ein Geschäftsmodell, bei dem Patienten unter Umständen für den Erhalt unbewiesener und unwirksamer stammzellbasierter Interventionen bezahlen und sich unter Druck gesetzt fühlen, solche Interventionen von den „Verkäufern“ zu akzeptieren.

3.4.3 Transparenz und Veröffentlichung von Studienergebnissen

REGISTRIERUNG

Empfehlung 3.4.3.1: Alle Studien sollten prospektiv in öffentlichen Datenbanken registriert werden.

Eine Registrierung bietet Transparenz in Bezug auf vielversprechende stammzellbasierte Interventionen, sodass Patienten, Regulierungsbehörden und die wissenschaftliche Gemeinschaft diese Bemühungen verfolgen und in zukünftige Bemühungen integrieren können, wodurch das Risiko von klinischen Studien minimiert, und der Nutzen maximiert wird. Die Registrierung fördert auch die Integrität der wissenschaftlichen Studie, indem sie zum Beispiel sicherstellt, dass Wissenschaftler die primären Endpunkte nicht nach Studienbeginn ändern oder andere Schritte unternehmen, welche die Qualität der Studiendaten beeinträchtigen könnten. Darüber hinaus fördert die Registrierung den Zugang zu klinischen Studien für Patienten, die andernfalls möglicherweise nicht von ihnen erfahren hätten. Die Registrierung einer Studie in öffentlichen Datenbanken bedeutet jedoch nicht unbedingt, dass die Studie von den Zulassungsbehörden geprüft wurde oder mit den vorliegenden Leitlinien übereinstimmt. Potenzielle Patienten oder ihre Stellvertreter sollten sich immer vergewissern, dass die Studien zuverlässig sind, bevor sie sich einschreiben.

BERICHTERSTATTUNG ÜBER UNERWÜNSCHTE NEBENWIRKUNGEN

Empfehlung 3.4.3.2: Wissenschaftler sollten unerwünschte Nebenwirkungen, einschließlich ihrer Schwere und eines möglichen kausalen Zusammenhangs mit der experimentellen Intervention, melden.

Die Kenntnis des Sicherheitsprofils stammzellbasierter Interventionen ist für eine effektive Translation unerlässlich. Zeitnahe Analysen von Sicherheitsinformationen sind für die Verringerung der Unwägbarkeiten im Zusammenhang mit stammzellbasierten Interventionen ebenfalls entscheidend. Leider berichten viele Studien über Mängel bei der Meldung unerwünschter Nebenwirkungen bei neuen Therapeutika (Saini *et al.*, 2014). Forscher sollten unerwünschte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Zellen, Verfahren und allen anderen Aspekten der Intervention melden. Die meisten, wenn nicht sogar alle nationalen Zulassungsbehörden schreiben die Meldung solcher Ereignisse auch bei klinischen Studien vor; daher sollten Stammzellstudien in allen Studienphasen dasselbe tun.

PUBLIKATION

Empfehlung 3.4.3.3: Forscher sollten Ergebnisse unabhängig davon, ob sie positiv, negativ oder nicht aussagekräftig sind, umgehend publizieren. Studien sollten vollständig und gemäß den internationalen Veröffentlichungsrichtlinien publiziert werden, einschließlich der Registrierung in den öffentlichen Datenbanken.

Ungeachtet dessen, ob ein Wirkstoff für die Translation weiterentwickelt oder verworfen wird, wird die Veröffentlichung aller Ergebnisse und Analysen nachdrücklich empfohlen, um die Transparenz bei der klinischen Translation stammzellbasierter Therapien zu fördern, die Entwicklung klinisch wirksamer und wettbewerbsfähiger stammzellbasierter Therapien sicherzustellen, Personen in zukünftigen klinischen Studien vor unnötigen Risiken zu bewahren und den Beitrag der Studienteilnehmer zu würdigen (Fung *et al.*, 2017). Die Veröffentlichung muss daher zeitnah und akkurat erfolgen und mit dem Ziel, auch die langfristige Nachbeobachtung für jene Therapien zu veröffentlichen, bei denen ein langfristiges Überleben des Wirkstoffs vorhergesagt wird. Ein kostenfreier Zugang (Open Access) zu veröffentlichten Daten wird empfohlen. Forscher sollten außerdem Möglichkeiten zur Verbreitung von Daten einzelner Studienteilnehmer prüfen, vorausgesetzt, es kann ein adäquater Schutz privater Daten gewährleistet werden. Ein Bericht des US-amerikanischen Institute of Medicine beschäftigt sich mit

Prinzipien bei der Verbreitung klinischer Studiendaten (Institute of Medicine, 2015). Forscher, Geldgeber und andere Personen sollten sich an diese Grundsätze halten. Zusätzliche Informationen sind auch bei der AllTrials-Initiative (www.alltrials.net) erhältlich, die von der ISSCR unterstützt wird.

Lässt sich das jeweilige Projekt nach international anerkannten Publikationsrichtlinien beschreiben, sollte dieses Format gewählt werden. Zum Beispiel sollten Forscher alle randomisierten Studien gemäß den CONSORT-Empfehlungen (Consolidated Standards of Reporting Trials; www.consort-statement.org) veröffentlichen. Herausgeber von Fachzeitschriften sollten die Veröffentlichung von Ergebnissen ermöglichen, die einen nicht verifizierbaren Nutzen beschreiben oder einen Nutzen widerlegen. Siehe auch [Abschnitt 4](#), Kommunikation. Veröffentlichungen sollten auch in die klinischen Studienregister aufgenommen werden, um einen einfachen Zugang zu den Studienergebnissen zu ermöglichen.

3.4.4 Besonderheiten bei Studien in frühen Phasen

In frühen klinischen Studien erfolgt die erstmalige Beurteilung von Verfahren und Wirkungen stammzellbasierter Interventionen beim Menschen. Bei ihnen werden Menschen auch erstmals einer Intervention mit unbestätigter Wirkung ausgesetzt. Alle präklinischen Studienergebnisse, einschließlich negativer und neutraler Studien, sollten vor dem Beginn der ersten Studien mit Menschen berücksichtigt werden. Da frühe klinische Studien zu stammzellbasierten Interventionen mit großen Unwägbarkeiten verbunden sind, gehen die Meinungen von Wissenschaftlern, Geldgebern und Gutachtern in Bezug auf die Eignung präklinischer Studien möglicherweise weit auseinander.

EINWILLIGUNG IN FRÜHE KLINISCHE STUDIEN

Empfehlung 3.4.4.1: In allen Phasen vor der Zulassung, aber insbesondere in frühen klinischen Studien zu stammzellbasierten Interventionen, sollte im Aufklärungsgespräch einer möglichen Überschätzung des Nutzens und Missverständnissen bezüglich der Therapie seitens potenzieller Studienteilnehmer entgegengewirkt werden.

In frühen klinischen Studien zu stammzellbasierten Interventionen können Studienteilnehmer aufgenommen werden, die die Standardbehandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft haben. In einigen Fällen werden Personen in Studien aufgenommen, die gerade ein lebensveränderndes medizinisches Ereignis erlebt haben, wie zum Beispiel eine Rückenmarksverletzung. Solche Personen können dazu neigen, die Wahrscheinlichkeit oder den Grad des Nutzens der experimentellen Intervention zu überschätzen („therapeutische Fehleinschätzung“). Darüber hinaus kann es vorkommen, dass Studienabläufe mit einem therapeutischen Nutzen verbunden werden („therapeutisches Missverständnis“). Sowohl eine therapeutische Fehleinschätzung als auch ein therapeutisches Missverständnis können dazu führen, dass die Risiken einer Studienteilnahme, einschließlich gesundheitlicher, sozialer, logistischer und ökonomischer Risiken, nicht adäquat abgewogen werden. Beides kann aus einer zu optimistischen Berichterstattung über die Stammzellforschung in traditionellen und neuen/sozialen Medien resultieren. Dementsprechend sollten Kliniker eine Position des „therapeutischen Gleichgewichts“ einnehmen, sich der medialen/öffentlichen Darstellungen ihres Fachgebiets bewusst sein und sich besonders bemühen sicherzustellen, dass die informierte Einwilligung innerhalb dieses Rahmens gültig ist (Benjamin *et al.*, 2015). Folgende Grundsätze sind dabei zu erwägen:

- a. Durchführung eines Aufklärungsgesprächs, bei dem ein Gesprächspartner anwesend ist, der nicht zum Studienteam gehört.
- b. Aufklärung darüber, dass ein größerer therapeutischer Nutzen in frühen klinischen Studien äußerst selten ist und dass sich unbekannte Nebenwirkungen einstellen können, da die Intervention noch nicht am Menschen getestet wurde.
- c. Adressierung von Missverständnissen und Fehleinschätzungen, die sich aus öffentlichen Darstellungen des Feldes ergeben.
- d. Überprüfung des Verständnisses prospektiver Studienteilnehmer von Risiken und Nutzen vor Einholung ihrer informierten Einwilligung, damit relevante Informationen gelesen und verstanden werden können und die Möglichkeit besteht, Fragen dazu zu stellen.

- e. Erfordernis eines Zeitraums zwischen dem Aufklärungsgespräch und der Einholung der informierten Einwilligung.
- f. Vermeidung einer Wortwahl mit therapeutischen Konnotationen, beispielsweise die zu bevorzugende Verwendung von Begriffen wie „Wirkstoff“, „Zellen“ oder „Intervention“ anstelle von „Stammzelltherapie“ oder „Behandlung“.
- g. Ergänzung der Einwilligungserklärung durch weiteres Informationsmaterial.

Musterdokumente der informierten Einwilligungserklärung für frühe klinische Studien sind vom National Institutes of Health Office of Biotechnology Activities erhältlich (National Institutes of Health, 2014).

ABLAUF DER TESTS

Empfehlung 3.4.4.2: Im Allgemeinen sollten die ersten Tests einer neuen therapeutischen Strategie unter Bedingungen mit relativ niedrigem Risikopotenzial durchgeführt werden, bevor zu Studienbedingungen mit höherem Risikopotenzial übergegangen wird, auch wenn Letztere eher mit einem therapeutischen Nutzen einhergehen.

Das Verfahren der Risikoeskalation ermöglicht es den Forschern, Testverfahren zu verfeinern, bevor sie zu aggressiveren Strategien übergehen. Zudem wird dadurch die Wahrscheinlichkeit katastrophaler Ereignisse minimiert, die das Vertrauen in die Entwicklung stammzellbasierter Interventionen untergraben könnten. Forscher sollten generell mit niedrigeren Dosen beginnen, weniger riskante Einbringungsverfahren wählen, weniger aggressive Begleitinterventionen anwenden und die Behandlung staffeln. Dabei sollten sie keine Dosen verwenden, die wahrscheinlich keinen therapeutischen Effekt für den Patienten haben. Eine gestaffelte Behandlung bietet die Möglichkeit zur gründlichen Überprüfung der Erfahrungen und Ergebnisse, bevor weitere Studienteilnehmer einem Risiko ausgesetzt werden. Hierbei ist ein klarer Plan darüber erforderlich, wie der Prozess, mit dem Dosisänderungen entschieden werden, vonstattengehen soll. Forscher sollten vor der Testung ihrer Produkte an Studienteilnehmern, deren Erkrankung erst vor Kurzem aufgetreten ist, die Sicherheit und die Techniken grundsätzlich zuerst bei Teilnehmern mit fortgeschrittener Erkrankung validieren. Dennoch

können Situationen auftreten, in denen ein Zellprodukt aufgrund der Einbringung oder des Zielortes nicht für eine Erstausswertung bei Personen mit fortgeschrittener Erkrankung geeignet ist.

WERTMAXIMIERUNG

Empfehlung 3.4.4.3: Forscher sollten Schritte unternehmen, um den wissenschaftlichen Wert von frühen klinischen Studien zu maximieren.

Viele in frühen klinischen Studien getestete Interventionen erweisen sich letztendlich nicht als wirksam. Doch selbst erfolglose Translationsversuche liefern eine Fülle von Informationen für die Entwicklung stammzellbasierter Interventionen. Forscher sollten verschiedene Schritte unternehmen, um aus frühen Studien möglichst viele Erkenntnisse zu gewinnen. Erstens sollten sie nach Möglichkeit Studien zur Identifizierung von Dosiswirkungen und Wirkmechanismen entwerfen. Mit deren Hilfe lässt sich bestimmen, ob die Zellen in der erwarteten Weise gewirkt haben. Zweitens sollten Forscher versuchen, standardisierte Tests, Endpunkte und Verfahren einzusetzen. Dies ermöglicht ihnen eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus Einzelstudien mit zu niedriger statistischer Testgröße (siehe [Empfehlung 5.1](#)). Drittens sollten Forscher Studien, Verfahren und Subanalysen vollständig veröffentlichen. Studien zeigen, dass viele Aspekte von frühen klinischen Studien nur unvollständig publiziert werden (Camacho *et al.*, 2005; Freeman und Kimmelman, 2012). Schließlich sollten Forscher, sofern die Ressourcen es zulassen und eine entsprechende Einwilligung vorliegt, Gewebe in Gewebebanken hinterlegen und die Studienteilnehmer oder deren Familien um die Erlaubnis bitten, im Todesfall eine Autopsie durchführen zu dürfen (siehe auch [Empfehlung 3.4.6.3](#)).

3.4.5 Besonderheiten bei Studien in späten klinischen Phasen

Das Ziel von Studien in späten klinischen Phasen ist die Erbringung entscheidender Nachweise des klinischen Nutzens. Zu diesem Zweck erfolgt, typischerweise bei einer größeren Anzahl von Teilnehmern und durch Überwachung des Behandlungserfolgs

über einen längeren, klinisch relevanten Zeitraum, eine Bestimmung des klinischen Nutzens. In späten klinischen Studien erfolgt in der Regel eine Randomisierung und es sind Vergleichsarme vorgesehen, damit valide Schlussfolgerungen über den klinischen Nutzen gezogen werden können. Die Wahl des Vergleichsprodukts ist im Kontext stammzellbasierter Interventionen mit bestimmten ethischen Herausforderungen verbunden. Bei der Konzeption später klinischer Studien sollten Forscher objektive und messbare primäre Endpunkte (klinische und validierte Surrogatendpunkte) auswählen.

WAHL DES VERGLEICHSPRODUKTS

Empfehlung 3.4.5.1: In der klinischen Forschung sollten neue stammzellbasierte Interventionen im Vergleich zu den besten therapeutischen Verfahren getestet werden, die der lokalen Bevölkerung derzeit zur Verfügung stehen oder vernünftigerweise zur Verfügung gestellt werden könnten.

Stammzellforschung ist ein internationales Unterfangen, bei dem sich die lokalen Behandlungsstandards enorm unterscheiden. Es sollte versucht werden, die bestmögliche Versorgung für das jeweilige Land zu erreichen. Dabei sollten gesetzliche Faktoren berücksichtigt werden, die Auswirkungen auf die Qualität der vor Ort verfügbaren Versorgung haben. Studien sollten nicht nur im Ausland durchgeführt werden, sodass auch Patienten im Heimatland des Geldgebers davon profitieren können. Ebenso sollten Studien nicht nur aufgrund von weniger strengen Vorschriften im Ausland durchgeführt werden. Realistischerweise ist davon auszugehen, dass die Behandlung, falls sie zugelassen wird, den an der klinischen Studie teilnehmenden Patienten von den bestehenden oder im Zusammenhang mit der Studie dauerhaft etablierten Gesundheitssystemen zur Verfügung gestellt wird. Darüber hinaus sollte die Studie den gesundheitlichen Bedürfnissen der Patienten in dem Land, in dem sie durchgeführt wird, Rechnung tragen. Zum Beispiel sollten in klinischen Studien mit Vergleichsarmen neue stammzellbasierte Interventionen mit den besten der lokalen Bevölkerung derzeit zur Verfügung stehenden therapeutischen Verfahren verglichen werden.

PLACEBO UND SCHEINVERFAHREN IM VERGLEICH
Empfehlung 3.4.5.2: Wenn keine Behandlungen mit nachweisbarer Wirksamkeit für eine Erkrankung vorliegen und stammzellbasierte Interventionen eine invasive Einbringung erfordern, kann eine Testung gegen historische Kontrollen, Placebo oder einen wirkungslosen Komparator sinnvoll sein, sofern frühere Erfahrungen die Durchführbarkeit und Sicherheit der jeweiligen Intervention belegt haben.

Wenn frühe Studien die Durchführbarkeit und Verträglichkeit/Sicherheit zu belegen scheinen, sollten die folgenden Studien der Phasen 2/3 so angelegt sein, dass sie die Sicherheit und Wirksamkeit sowie die Überlegenheit gegenüber der Standardbehandlung für die jeweilige Erkrankung oder zumindest die Gleichwertigkeit und einen Sicherheits- und Kostenvorteil belegen. Um dies zu erreichen, sollten stammzellbasierte Interventionen wie jeder andere therapeutische Wirkstoff getestet werden und Kontrollpersonen einschließen. In einigen Fällen können historische Daten des Teilnehmers oder der Patientenpopulation verwendet werden. Ein therapeutischer Komparator kann unter außergewöhnlichen Umständen gerechtfertigt sein, zum Beispiel, wenn für historische Daten keine geeigneten Kontrollen bestehen, einschließlich eines Placebo- oder Scheinverfahrenarms. In all diesen Fällen sollte die Wahl eines Kontrollarms ausdrücklich begründet werden. Bei Zellprodukten mit einer chirurgischen Einbringung ist es wichtig, die Durchführbarkeit der Verblindung sorgfältig zu prüfen und dabei die Invasivität und ethische Fragen einer Scheinoperation zu berücksichtigen. Wenn eine Verblindung der Scheinoperation nicht möglich ist, müssen andere Strategien zur Verbesserung der Verblindung in Betracht gezogen werden wie zum Beispiel die Verblindung der beurteilenden Personen.

Offensichtlich sind einige Scheinverfahren nicht ohne Risiken, zum Beispiel Operationen. Die Verwendung von Scheinkomparatoren kann jedoch notwendig sein, um das therapeutische Potenzial der Intervention zu beurteilen. Das ist jedoch nur realistisch, wenn Fragen zur Dosierung und Einbringung geklärt sind und weiterentwickelt wurden. Darüber hinaus sollten Forscher sicherstellen, dass die Validität und die Vorteile von Scheinverfahren nicht durch Faktoren zunichtegemacht werden, welche die Verblindung der

Studienteilnehmer oder der Wissenschaftler aufheben könnten. Die Aufrechterhaltung der Verblindung kann in einer Zeit, in der Studienteilnehmer soziale Medien nutzen, um sich mit anderen Studienteilnehmern über ihre Erfahrungen auszutauschen, eine besondere Herausforderung darstellen.

Forscher sollten insbesondere bemüht sein, im Aufklärungsgespräch den Einsatz von Placebos oder Scheinverfahren zu erklären, und sicherstellen, dass die Patienten verstehen und damit einverstanden sind, dass sie möglicherweise eine Behandlung ohne voraussichtlichen klinischen Nutzen erhalten und dass sie dies für Jahre an eine Studie binden kann.

3.4.6 Nachbeobachtung von Studienteilnehmern und Studienmonitoring

DATENMONITORING

Empfehlung 3.4.6.1: Für klinische Studien ist ein Konzept zum Datenmonitoring erforderlich. Soweit zweckmäßig, sollten zu vorab festgelegten Zeitpunkten oder auf Anfrage zusammengefasste Updates bereitgestellt werden. Diese Updates sollten gegebenenfalls auch Berichte über unerwünschte Nebenwirkungen und laufende statistische Analysen umfassen. Die mit Datenmonitoring betrauten Personen und Gremien sollten vom Studienteam unabhängig sein.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis kann sich im Verlauf der klinischen Studie aufgrund von Aspekten der Sicherheit und des Ansprechens auf die Therapie, der Abnahme der Zahl rekrutierter Patienten oder aufgrund dessen, dass neue Behandlungen verfügbar sind, verändern. Dies gilt insbesondere für Studien zu stammzellbasierten Interventionen, die sich durch große Unwägbarkeiten auszeichnen und in einem sich rasch entwickelnden wissenschaftlichen Umfeld durchgeführt werden. Das Wohlergehen der Studienteilnehmer muss während der gesamten Dauer von stammzellbasierten klinischen Studien engmaschig überwacht werden und die Studie muss unterbrochen werden, wenn sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis günstig oder ungünstig entwickelt. Außerdem müssen Studienteilnehmer über neue Erkenntnisse in Bezug auf ihre Person, die Studie oder die Intervention, die

ihre weitere Teilnahme an der Studie wesentlich beeinflussen könnten, informiert werden.

LANGZEIT-FOLLOW-UP

Empfehlung 3.4.6.2: In Anbetracht der Möglichkeit, dass transplantierte Zellprodukte auf unbestimmte Zeit persistieren, und je nach Art der experimentellen stammzellbasierten Intervention, sollte Studienteilnehmern zu einem langfristigen Gesundheitsmonitoring geraten werden. Ein Langzeit-Follow-up ist in einigen Ländern vorgeschrieben, häufig bei der Anwendung von Genterapien oder Xenotransplantationen. Es sollten weitere Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz der Daten der Studienteilnehmer getroffen werden. Der Ausstieg von Teilnehmern aus der Studie sollte ordnungsgemäß erfolgen, um ihr körperliches und geistiges Wohl zu gewährleisten.

Ein Langzeit-Follow-up bietet die Möglichkeit, das späte Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen und die Dauerhaftigkeit des Nutzens zu überwachen. In der Praxis kann die Durchführung eines Langzeit-Follow-ups eine Herausforderung darstellen. Forscher sollten Möglichkeiten zur Aufrechterhaltung des Kontakts mit den Studienteilnehmern entwickeln und anwenden. Darüber hinaus sollten Förderorganisationen angehalten werden, Mechanismen zur Unterstützung eines Langzeit-Follow-up zu entwickeln. Da die Dauer der jeweiligen Nachbeobachtung nicht abstrakt festgelegt werden kann, sollten diesbezügliche Entscheidungen von den Forschern klar formuliert und von unabhängigen Gutachtern und Aufsichtsgremien überprüft werden. Wenn Teilnehmer aus einer Studie ausscheiden, nachdem das Produkt eingebracht wurde, sollten Wissenschaftler, sofern die Personen damit einverstanden sind, das Langzeit-Follow-up fortsetzen und das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen überwachen.

AUTOPSIE

Empfehlung 3.4.6.3: Um die Möglichkeiten des wissenschaftlichen Fortschritts auszuschöpfen, sollten Teilnehmer in Studien zu stammzellbasierten Interventionen oder nächste Angehörige zu einem bestimmten Zeitpunkt der Studie um Einwilligung in eine teilweise oder vollständige Autopsie für den

Todesfall gebeten werden, um Informationen über die Zellimplantierung und die funktionellen Folgen zu erhalten. Die Bitte um eine Autopsie muss kulturelle und familiäre Befindlichkeiten berücksichtigen und in einer respektvollen und mitfühlenden Weise vorgetragen werden. Forscher sollten in ihren Studien möglichst ein Budget für Autopsien einplanen und einen Mechanismus entwickeln, der sicherstellt, dass diese Mittel über lange Zeithorizonte hinweg zur Verfügung stehen.

Obwohl es sich um ein heikles Thema handelt, ermöglicht der Zugang zu postmortalem Material eine erhebliche Vertiefung der aus Studien gewonnenen Erkenntnisse und damit eine Weiterentwicklung des zukünftigen Produkts oder Einbringungsverfahrens für die zu behandelnde Erkrankung. Da die Einwilligung zu einer Autopsie üblicherweise von den Familienmitgliedern einer verstorbenen Person eingeholt wird, sollten die verantwortlichen Ärzte dieses Thema bei den Studienteilnehmern und den entsprechenden Familienmitgliedern bereits lange vor einem vorhersehbaren terminalen Ereignis ansprechen.

3.4.7 Spezielle Herausforderungen beim Genome-Editing von somatischen Stammzellen

Empfehlung 3.4.7.1: Genetisch veränderte (einschließlich genomeditierte) somatische Stammzellen sollten nur für die Behandlung oder Korrektur von schweren Krankheiten und Beeinträchtigungen klinisch eingesetzt werden. Aufgrund der inhärenten Risiken sollten diese Produkte den etablierten Richtlinien und Vorschriften für Genome-Editing und zellbasierte Produkte entsprechen.

Potenzielle klinische Anwendungen gentechnisch veränderter somatischer Stammzellen sollten auf mögliche Risiken und Nutzen bei schwerwiegenden medizinischen Erkrankungen geprüft werden. Von der Anwendung genetischer Veränderungen bei nicht schwerwiegenden Erkrankungen oder zum Enhancement der körperlichen Leistungsfähigkeit oder von Körpermerkmalen, zum Beispiel zur Erlangung eines sportlichen Vorteils, sollte abgeraten werden: Der potenzielle Nutzen ist marginal und kann die

Risiken zum jetzigen Zeitpunkt nicht aufwiegen. Es ist unwahrscheinlich, dass solche Anwendungen öffentliche Unterstützung finden; sie könnten das Fachgebiet in Verruf bringen. Angesichts der aktuell mit den Verfahren verbundenen Risiken ist es auch nicht ratsam, sie für Krankheitsresistenzen einzusetzen.

Die genetische Veränderung von Zellen bietet eine mögliche langfristige/lebenslange Behandlung für bestimmte Erkrankungen. Allerdings sind mit diesen Verfahren auch folgende Risiken verbunden:

- Off-Target-Effekte durch das Einbringen exogener DNA bei Gensatzanwendungen.
- Fehlerhafte genetische On-Target- und Off-Target-Ereignisse bei Genome-Editing-Anwendungen.
- Chromosomale Umlagerungen/Inversionen durch multiple DNA-Schnitte bei der Verwendung von Nukleasen beim Genome-Editing.
- Unerwünschte Immunantwort auf das Virus oder die Nukleinsäuren des viralen Vektors, der die DNA oder exogene DNA trägt.

Eine ausführliche Diskussion dieser und anderer Fragen im Zusammenhang mit klinischen Studien mit genomeditierten Stammzellen findet sich in [Anhang 5](#).

3.4.8 Klinische Studien zu vererbaren Veränderungen am menschlichen Genom

MITOCHONDRIENERSATZTECHNIKEN

Empfehlung 3.4.8.1: MRT sollten nur im Rahmen klinischer Studien angeboten werden, die einer strengen behördlichen Beaufsichtigung unterliegen und auf Patienten mit einem hohen Risiko für die Übertragung schwerer mitochondrialer Erkrankungen auf ihre Nachkommen beschränkt sind, sofern keine anderen Behandlungen geeignet sind und eine langfristige Nachbeobachtung möglich ist. Ein internationaler Austausch der Daten aus den ersten Anwendungen ist unerlässlich, um Wissenschaftler aus dem Forschungsbereich zu informieren und eine angemessene Anwendung zu gewährleisten.

Erste Anwendungen von MRT sollten weiterhin auf Fälle beschränkt bleiben, in denen die Wahrchein-

lichkeit der Übertragung pathogener mitochondrialer DNA sehr hoch ist, und in denen es außerdem unwahrscheinlich ist, dass Gentests im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik Embryonen identifizieren können, die für eine Übertragung geeignet sind. In diesen Fällen müssen die Verfahren innerhalb einer klinischen Studie durchgeführt werden, die zu allgemeingültigen Erkenntnissen über diese derzeit noch experimentelle Technik mit ungeprüfter Wirksamkeit beitragen kann. Präklinische Studien mit humanen embryonalen Stammzellen nach MRT deuten darauf hin, dass die Konzentration an mütterlicher mitochondrialer DNA bei längerem Passagieren ansteigt, aber die klinische Relevanz dieser Daten ist unklar. Auf einer theoretischen Ebene wurden auch Bedenken geäußert, dass mito-nukleäre Interaktionen durch MRT gestört werden könnten. Studien mit Embryonen *in vitro* nach MRT oder aus ihnen gewonnenen embryonalen Stammzellen würden zur Untersuchung solcher Fragen beitragen. Diese Experimente können nur in Ländern durchgeführt werden, in denen die Erzeugung von Embryonen zu Forschungszwecken erlaubt ist, und nur dann, wenn sie durch ein spezielles Aufsichtsverfahren (siehe [Abschnitt 2.1](#)) geprüft und genehmigt wurden.

Empfehlung 3.4.8.2: Bisher liegen nur unzureichende klinische und präklinische Daten vor, um den Einsatz von MRT zur Behandlung ungeklärter Unfruchtbarkeit in Verbindung mit geringer Qualität von Oozyten/ Embryonen bei Frauen zu rechtfertigen; daher wird empfohlen, dass dies zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht als Intervention durchgeführt wird.

MRT wurde in der Klinik als spekulative Behandlung für Unfruchtbarkeit eingesetzt (Zhang *et al.*, 2016). Angesichts der damit verbundenen Risiken und fehlender klarer Instrumentarien sowie überzeugender Gründe für den Einsatz von MRT bei ungeklärter Unfruchtbarkeit sind für den Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit weitere präklinische und klinische Erkenntnisse erforderlich. Laut einer Pilotstudie zu MRT kam es bei Patientinnen im fortgeschrittenen Alter zu keinem Anstieg hinsichtlich der embryonalen Entwicklung und Schwangerschaftsraten (n=30); und es wurde empfohlen, dass sich solche Patientinnen keiner MRT unterziehen sollten (Mazur, 2019). Daten aus einer weiteren kleinen (nichtrandomisierten) Studie

zu MRT (n=25) mit Frauen unter 40 Jahren, die zuvor mehrere fehlgeschlagene IVF-Versuche unternommen hatten (Costa-Borges *et al.*, 2020), legen nahe, dass weitere kontrollierte Studien und Follow-ups erforderlich sind. In-vitro-Forschung für ein besseres Verständnis darüber, wie die Anwendung der Techniken bei ungeklärter Unfruchtbarkeit (die möglicherweise nicht mit den Mitochondrien zusammenhängt) von Nutzen sein kann, sollte durchgeführt werden. Dies könnte auch zu Alternativen führen, die sowohl die Anwendung technisch anspruchsvoller Verfahren umgehen als auch jegliche Risiken im Zusammenhang mit Heteroplasmie oder gestörten mito-nukleären Interaktionen vermeiden.

GENOME-EDITING AN DER KEIMBAHN

Empfehlung 3.4.8.3.1: Grundlegende präklinische Studien sind notwendig, um einen potenziellen Schaden im Zusammenhang mit klinischen Anwendungen von Genome-Editing an der Keimbahn zu vermeiden; daher ist jeder Versuch, das Kerngenom menschlicher Embryonen zu Reproduktionszwecken zu verändern, verfrüht und sollte zum jetzigen Zeitpunkt nicht zugelassen werden (siehe [Abschnitt 2.2.3A Kategorie 3A, a](#)).

Um potenzielle Schäden durch beabsichtigte und unbeabsichtigte Veränderungen zu minimieren, müssen zunächst präklinische Studien durchgeführt werden, bevor eine Anwendung von Genome-Editing an der Keimbahn, bei der modifizierte menschliche Embryonen in eine Gebärmutter übertragen werden oder sich anderweitig in utero entwickeln dürfen, stattfindet (siehe [Empfehlung 2.1.4](#)). Die ersten klinischen Anwendungen beim Menschen sollten nur bei dem günstigsten Gleichgewicht von potenziellen Schäden und Nutzen in Betracht gezogen werden und für eine Behandlung in Frage kommende Erkrankungen und Patienten, für die es keine sinnvollen Alternativen gibt, sollten klar definiert werden. Beispielsweise zukünftige Eltern, denen keine oder nur sehr begrenzte Alternativen zur Verfügung stehen, um die Übertragung von Krankheiten mit einer hohen Sterblichkeit und Morbidität zu verhindern. Andere Möglichkeiten, ein gesundes Kind zu bekommen, einschließlich Adoption, Gameten- oder Embryonenspende sowie genetische Test im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik,

sollten bei einer entsprechenden Beratung vor jeder Entscheidung in Betracht gezogen werden.

Empfehlung 3.4.8.3.2: Sofern die Herausforderungen an die technische Umsetzung und Sicherheit in Verbindung mit Genome-Editing an der Keimbahn gelöst sind (siehe [Empfehlungen 2.1.4](#) und [3.4.8.3.1](#)), sollten alle Anträge für einen ersten klinischen Einsatz von Genome-Editing an der Keimbahn von Fall zu Fall beurteilt werden. Diese Beurteilung muss nicht nur die wissenschaftlichen Verfahren, sondern auch die mit der beantragten Anwendung verbundenen gesellschaftlichen und ethischen Fragen berücksichtigen.

Eine Entscheidung für erste klinische Anwendungen am Menschen muss unter Berücksichtigung der fundierten öffentlichen Meinung durch eine sinnvolle Beteiligung der Öffentlichkeit in aller Offenheit getroffen werden. Darüber hinaus ist es entscheidend, dass jede experimentelle Anwendung von Genome-Editing an der menschlichen Keimbahn nur in Ländern mit entsprechenden und soliden Vorschriften und Kontrollen erfolgt.

Eine wichtige Überlegung bei potenziellen Anwendungen von Genome-Editing an der Keimbahn ist, ob die zukünftigen Eltern praktikable Möglichkeiten haben, ein genetisch verwandtes Kind ohne schwere genetische Erkrankungen zu zeugen, wie zum Beispiel durch genetische Tests und die Auswahl von Embryonen im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik. Die anfänglichen Anwendungen sollten sich auf zukünftige Eltern beschränken, die keine sinnvollen Alternativen haben.

Um die Möglichkeit von unbeabsichtigten schädlichen Auswirkungen (bereits durch genetische Interaktionen mit anderen Loci oder durch Umweltinteraktionen) bei beabsichtigten Veränderungen zu minimieren, ist es wichtig, dass die biologischen Auswirkungen eines beabsichtigten Genome-Editing gut untersucht werden, sowohl für die unmittelbaren Nachkommen als auch für zukünftige Generationen, welche die Veränderungen erben könnten. Derzeit ist der beste Weg, dieses Ziel zu erreichen, mit Genome-Editing eine bekannte pathogene genetische Variante in eine Variante zu ändern, die nicht von der Erkrankung betroffene Familienmitglieder tragen, die in der

relevanten Population häufig vorkommt oder von der bekannt ist, dass sie keine Krankheit verursacht.

Empfehlung 3.4.8.3.3: Bevor erste klinische Anwendungen am Menschen in Betracht gezogen werden, muss ein umfassender behördlicher und ethischer Rahmen für die Beaufsichtigung von Genome-Editing an der Keimbahn geschaffen werden. Dieser Rahmen sollte auf den bestehenden behördlichen Rahmenbedingungen für neue Biotechnologien und die Ausübung der Medizin sowie auf den in den vorliegenden Leitlinien dargelegten Grundsätzen aufbauen (siehe [Abschnitt 3.3](#) und [3.4](#)).

Der behördliche Rahmen für Genome-Editing an der Keimbahn muss sicherstellen, dass ein solides Follow-up über mehrere Generationen hinweg durchgeführt wird, das unerwünschte Reaktionen identifiziert, die aufgrund von vererbten Genomveränderungen auftreten können. Dabei muss die Vertraulichkeit der zukünftigen Eltern und aller geborenen Kinder geschützt werden. Der Rahmen muss einen solide fundierten Aufklärungsprozess gewährleisten, der auf dem in den vorliegenden Leitlinien diskutierten Aufklärungsprozess aufbaut (siehe [Empfehlungen 3.4.2.5](#) und [3.4.4.1](#)). Im Aufklärungsgespräch müssen – sofern vorhanden – mögliche alternative Behandlungen und multigenerationale Risiken und Nutzen von Schwangerschaften infolge der Implantation von in der Keimbahn editierten Embryonen, einschließlich solcher, die aus gentechnisch modifizierten Gameten stammen, besprochen werden.

Empfehlung 3.4.8.3.4: Zulassungsbehörden, Forschungsförderer und akademische und medizinische Gesellschaften sollten bestrebt sein, eine verfrühte oder unethische klinische Anwendung von Genome-Editing an der Keimbahn zu verhindern, solange die damit verbundenen sicherheitstechnischen, ethischen und gesellschaftlichen Fragen nicht geklärt sind.

Die biomedizinische Forschungsgemeinschaft im Allgemeinen ist verpflichtet, mögliche unethische und verfrühte klinische Anwendungen von Genome-Editing an der menschlichen Keimbahn zu beobachten. Forscher werden nachdrücklich aufgefordert, mögliche unethi-

sche Anwendungen an Aufsichtsbehörden, Geldgeber, Zulassungsstellen und akademische Gesellschaften für eine diesbezügliche Beurteilung zu melden.

3.4.9 Klinische Studien zu Stammzell- und Genome-Editing-Interventionen in utero

Die In-utero-Anwendung einer stammzell- oder genbasierten Intervention (Genaustausch oder Genome-Editing) kann mehrere Nutzen mit sich bringen: 1) eine frühe Intervention, bevor Gewebeschäden entstanden sind und wenn Gewebe und Zellen das größte Wachstums- und Regenerationspotenzial aufweisen; 2) effektivere Biodistribution der Intervention innerhalb des bestimmten Gewebes, während interstitielle Diffusion erleichtert ist, Gewebegrenzen noch unreif sind und eine umfassendere Modifikation der angezielten Zellpopulation aufgrund ihrer geringeren Größe möglich ist; und 3) geringes Risiko, eine Immunantwort auf das stammzellbasierte Produkt oder Genprodukt auszulösen, aufgrund der unvollständigen Entwicklung des adaptiven Immunsystems.

ÜBERLEGUNGEN ZU GENOME-EDITING-INTERVENTIONEN IN UTERO

Neben den therapeutischen Nutzen können Genome-Editing-Interventionen in utero aber auch einige mit genetischen Interventionen verbundene Sicherheitsbedenken steigern. Gentransfer- und Editierungstechniken früher und umfassender einzusetzen, kann das Risiko für Genotoxizität aufgrund einer hohen Zellproliferation und Gewebewachstum sowie eines größeren Anteils an selbsterneuernden Vorläuferzellen erhöhen. Durch die breite Biodistribution des therapeutischen Produkts können auch unbeabsichtigte Gewebe oder Zellpopulationen erreicht werden, die in höherem Alter von Barrieren abgeschirmt sind, wie zum Beispiel Keimbahnzellen. Schließlich kann jede akute oder verzögerte Toxizität, die durch das verabreichte Zell- oder Genprodukt sowohl im Zielgewebe als auch in Off-Target-Geweben ausgelöst wird, weitaus schädlichere Folgen haben, als sie beim Genome-Editing in späteren Lebensabschnitten beobachtet werden, darunter auch Teratogenität. Daher sollten umfassende Ad-hoc-Studien in Klein- und Großtiermodellen durchgeführt werden,

um diese Risiken abschätzen und eventuelle Langzeitfolgen der Intervention untersuchen zu können.

Empfehlung 3.4.9.1: Klinische Studien zu stammzellbasierten Interventionen oder Genome-Editing in utero bergen Risiken sowohl für die schwangere Frau als auch für das zukünftige Kind und sollten nur durchgeführt werden, wenn die Aussicht auf einen größeren Nutzen als bei postnatalen Eingriffen und kein übermäßiges Risiko für die schwangere Frau besteht. Zudem sollten institutionelle Mittel für eine Autopsie (im Falle einer Fehl- oder Totgeburt) oder ein Follow-up (im Falle einer Lebendgeburt) vorhanden sein.

Klinische Studien zu Genome-Editing oder stammzellbasierten Interventionen in utero sollten nur an Zentren mit Personal, das für In-utero-Chirurgie geschult ist, und mit bestehenden Richtlinien oder entwickelten Praktiken zur Behandlung von sehr frühen Frühgeburten oder Geburten von Kindern mit verheerenden/lebensbedrohlichen Erkrankungen durchgeführt werden. Studienprotokolle für experimentelle Interventionen in utero müssen vor der Rekrutierung von Patienten von einem Forschungsausschuss geprüft und genehmigt werden. Die Interventionen sollten so früh in der Schwangerschaft durchgeführt werden, wie es medizinisch angeraten ist, für den Fall, dass ein unerwarteter Abbruch aufgrund von Risiken für die mütterliche Gesundheit oder der Gefahr einer Fehlgeburt, Totgeburt oder einer tödlichen Erkrankung des Neugeborenen erforderlich sein sollte. Es besteht zwar ein Risiko für Schwangerschaftskomplikationen nach Interventionen im Fötalstadium, aber der zu erwartende Nutzen aus dem Eingriff sollte bei erfahrenen Ärzten größer sein als das Risiko von Komplikationen.

Außerdem sollte die schwangere Frau befähigt sein, sich freiwillig für oder gegen die Intervention zu entscheiden. Im Aufklärungsgespräch sollten sowohl alternative postnatale therapeutische Interventionen als auch die Möglichkeit, dass es, selbst wenn diese pränatale Intervention erfolgreich ist, dennoch zu einer Fehlgeburt, einer Totgeburt oder der Geburt eines Kindes mit schweren gesundheitlichen Problemen kommen kann, umfassend besprochen werden. Sofern die Schwangere es wünscht oder es gesetz-

lich vorgeschrieben ist, sollte der Partner an dem Aufklärungsgespräch beteiligt sein.

3.5 Stammzellbasierte Interventionen und innovative medizinische Behandlungen mit ungeprüfter Wirksamkeit

Die ISSCR verurteilt die Anwendung stammzell- und anderer zell- und gewebebasierten Interventionen mit unbestätigter Wirksamkeit außerhalb des Kontextes klinischer Studien oder medizinischer Innovationen, die nicht mit den Leitlinien des vorliegenden Dokuments konform sind (siehe [Empfehlung 3.5.2](#)), insbesondere, wenn sie aus rein kommerziellen Gründen erfolgen. Wissenschaftler und Kliniker sollten aus berufsethischen Gründen keine Interventionen mit unbestätigter Wirksamkeit außerhalb von klinischen Studien oder medizinischen Interventionen durchführen. Bei der großen Mehrheit der medizinischen Erkrankungen, für die aktuell vermeintliche „Stammzelltherapien“ oder „regenerative Therapien“ angeboten werden, liegen keine ausreichenden Belege für die Sicherheit und Wirksamkeit vor, um eine routinemäßige oder kommerzielle Anwendung zu rechtfertigen. Es wurde über schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen im Anschluss an solche Interventionen berichtet und die Langzeitsicherheit der meisten stammzell-, nabelschnurblut-, knochenmark- und anderen zellbasierten Interventionen (beispielsweise mit mesenchymale Stromazellen) ist nach wie vor nicht bekannt. Die vorzeitige Vermarktung von stammzellbasierten Interventionen mit unbestätigter Wirksamkeit und anderen zellbasierten Interventionen, die fälschlicherweise als „Stammzellen enthaltend“, „auf Stammzellen wirkend“, „abgeleitet von Stammzellen“ oder „wie Stammzellen“ vermarktet werden, setzt nicht nur Patienten einem Risiko aus, sondern stellt auch eine ernsthafte Bedrohung für die Stammzellforschung dar. Eine breite Vermarktung und klinische Anwendung von zell- oder gewebebasierten Interventionen mit unbestätigter Wirksamkeit reduziert die Anzahl der Teilnehmer an seriösen klinischen Studien, gefährdet den Ruf des Fachgebiets und stiftet allgemeine Verwirrung über den tatsächlichen Stand der wissenschaftlichen und klinischen Entwicklung.

Empfehlung 3.5.1: Die klinische Anwendung von stammzellbasierten Interventionen mit unbestätigter Wirksamkeit sollte auf gut regulierte klinische Studien und medizinische Innovationen beschränkt sein, die mit den vorliegenden Leitlinien (Empfehlung 3.5.2) und lokalen Gesetzen, Richtlinien und Vorschriften übereinstimmen. Staatliche Behörden und Berufsverbände sollten Richtlinien und Vorschriften für die kommerzielle Nutzung von stammzellbasierten medizinischen Interventionen erlassen und strikt durchsetzen.

In der Vergangenheit wurden viele medizinische Innovationen in die klinische Praxis eingeführt, ohne dass zuvor offizielle klinische Studien durchgeführt wurden. Manche Innovationen haben zu bedeutenden und nachhaltigen Verbesserungen in der klinischen Versorgung geführt, während sich andere im Nachhinein als unwirksam oder schädlich erwiesen haben. Stammzellbasierte Interventionen umfassen üblicherweise komplexe Herstellungsprotokolle, die selten, wenn überhaupt, außerhalb formeller klinischer Studien entwickelt werden sollten. Dennoch kann es in einigen wenigen Fällen unter Umständen für Kliniker gerechtfertigt sein, medizinisch innovative stammzellbasierte Interventionen bei einer kleinen Anzahl schwerkranker Patienten zu testen. Obwohl medizinisch innovative Behandlungen entwickelt werden sollen, stellt die versuchsweise Anwendung an sich keine Forschung dar und sollte nicht einseitig in Angriff genommen werden. Es obliegt dem Kliniker, eine Begutachtung durch externe Fachleute durch Peer-Review, behördliche Aufsicht und Präsentation der Beobachtungen und Daten in medizinischen Fachzeitschriften in die Wege zu leiten, damit die Erkenntnisse allen zugutekommen. Solche eingeschränkten Versuche, medizinische Innovationen zu schaffen, stehen im Gegensatz zu der Bewerbung, dem Verkauf und der Anwendung von stammzellbasierten Interventionen mit unbestätigter Wirksamkeit.

HOSPITAL EXEMPTION

In einigen Ländern gewähren Zulassungsbehörden eine Ausnahmeregelung für Krankenhäuser, um eine individualisierte Versorgung von Patienten zu ermöglichen. Diese Befreiung von den Voraussetzungen für die behördliche Beurteilung der Sicherheit

und Wirksamkeit ist nur dann angebracht, wenn die Risiken der Intervention gering sind und vergleichbar mit denen konventioneller chirurgischer oder medizinischer Verfahren. Darüber hinaus sollten solche begrenzten Ausnahmeregelungen nicht für eine Bereitstellung von nicht zugelassenen stammzellbasierten Interventionen oder zur Umgehung der behördlichen Beaufsichtigung ausgenutzt werden. Das ist beispielsweise der Fall, wenn zellbasierte Interventionen, die eine Genehmigung vor dem Inverkehrbringen benötigen, fälschlicherweise als von der behördlichen Prüfung und den Voraussetzungen für die Zulassung ausgenommen beworben werden. In Anbetracht der potenziell schwerwiegenden Risiken, die mit umfangreich veränderten Geweben und Zellen und nichthomologen Verwendungen verbunden sind, und der Notwendigkeit, ihre Wirksamkeit zu prüfen, ist es wichtig, dass solche Interventionen und Anwendungen von solchen Ausnahmen in der Regulierung ausgeschlossen sind. Zulassungsbehörden in Rechtsordnungen, die eine Ausnahmeregelung für Krankenhäuser vorsehen, ohne klar definierte Kriterien über den Umfang der Ausnahmeregelung festzulegen, werden dringend aufgefordert, den Umfang auf Interventionen mit geringem Risiko, minimal veränderten Zellen und Geweben für die homologe Anwendung einzugrenzen.

AUSNAHME FÜR CHIRURGISCHE VERFAHREN (POINT-OF-CARE)

Die Zulassungsbehörden gewähren auch oft eine begrenzte Ausnahmeregelung für „dasselbe chirurgische Verfahren“, welches gewebe- und zellbasierte Interventionen von bestimmten regulatorischen Voraussetzungen ausnimmt, sofern Zellen oder Gewebe während eines Verfahrens einem Patienten entnommen und an diesen zurückgegeben werden. Diese Ausnahmen sollten eng gefasst werden, um gängige chirurgische Verfahren wie zum Beispiel Hauttransplantationen zuzulassen, während Gewebe- und Zellpräparate, die umfangreich verändert wurden oder auf nichthomologe Weise verwendet werden, ausgeschlossen werden. Diese Möglichkeit sollte nicht für experimentelle und nicht zugelassene stammzellbasierte Interventionen ausgenutzt werden.

STAMMZELLBASIERTE MEDIZINISCHE INNOVATIONEN

Empfehlung 3.5.2: Angesichts der zahlreichen Unwägbarkeiten im Zusammenhang mit medizinischen Innovationen basierend auf Stammzellen und ihren direkten Derivaten ist deren Anwendung nur in wenigen Fällen ethisch und wissenschaftlich vertretbar. Sie sollte nur für eine sehr kleine Anzahl an Patienten in Frage kommen sowie auf a) die Off-Label-Anwendung zugelassener Therapien (siehe Empfehlung 3.5.3), b) Interventionen mit unbestätigter Wirkung, die über erweiterte Zugangswege bereitgestellt werden (siehe Empfehlung 3.5.4), oder c) minimal veränderte stammzellbasierte Interventionen für homologe Anwendungen beschränkt werden. Solche Interventionen sollten Patienten nur gemäß den äußerst restriktiven Bestimmungen, die in diesem Abschnitt und den folgenden Empfehlungen beschrieben sind, zur Verfügung gestellt werden.

- a. Ein schriftliches Konzept für das Verfahren muss Folgendes enthalten:
 - i. Eine wissenschaftliche Begründung und Erläuterung, warum das Verfahren eine realistische Erfolgschance hat, unter anderem präklinische Evidenz zum prinzipiellen Nachweis (Proof-of-Principle) der Wirksamkeit und Sicherheit.
 - ii. Eine Erklärung, warum die beantragte stammzellbasierte Intervention anstelle etablierter Behandlungsmethoden angewendet werden sollte.
 - iii. Eine Beschreibung der Art der Verabreichung der Zellen, einschließlich unterstützender Medikamente, Wirkstoffe und chirurgischer Verfahren.
 - iv. Ein Konzept für die klinische Langzeitnachsichtbeobachtung und Datenerfassung zur Beurteilung der Wirksamkeit und von unerwünschten Nebenwirkungen der zellbasierten Interventionen.
- b. Das schriftliche Konzept wird in einem Peer-Review-Prozess durch geeignete Fachleute genehmigt, die kein persönliches Interesse an dem beantragten Verfahren haben.
- c. Das schriftliche Konzept wird von einer unabhängigen Aufsichtsbehörde genehmigt nach Beurteilung der Risiken und Nutzen für die Patienten. Im akademischen Kontext würde dies routinemäßig durch eine institutionelle Ethikkommission vorgenommen.
- d. Der Patient ist nicht für eine laufende stammzellbasierte Studie für diese Indikation geeignet.
- e. Die klinische und verwaltungstechnische Leitung der Gesundheitsinstitution unterstützt die Entscheidung zugunsten einer versuchsweisen Anwendung der medizinischen Innovation und die Institution trägt die Verantwortung für das innovative Verfahren.
- f. Alle beteiligten Mitarbeiter sind entsprechend qualifiziert und geschult und die Institution, an der das Verfahren durchgeführt wird, verfügt über geeignete Einrichtungen und Peer-Review-Prozesse und gewährleistet die Überwachung der klinischen Qualitätskontrolle.
- g. Die freiwillige informierte Einwilligung wird von den Patienten gemäß dem ISSCR-Standard für die informierte Einwilligung erteilt (siehe Anhang 6).
- h. Ein Aktionsplan für den Umgang mit unerwünschten Nebenwirkungen liegt vor, der eine zeitnahe und angemessene medizinische Versorgung und gegebenenfalls die Bereitstellung einer psychologischen Betreuung vorsieht.
- i. Für die Patienten besteht ein Versicherungsschutz bzw. andere angemessene finanzielle oder medizinische Ressourcen werden bereitgestellt, die mögliche unerwünschte Nebenwirkungen infolge der Intervention abdecken.
- j. Die wissenschaftlich tätigen Kliniker verpflichten sich, ihre Erfahrung mit einzelnen Patienten in die verallgemeinerbaren Erkenntnisse einfließen zu lassen. Dazu gehört:
 - i. Eine systematische und objektive Protokollierung der Ergebnisse.
 - ii. Ein Konzept für die Kommunikation der Ergebnisse, einschließlich negativer Ergebnisse und unerwünschter Nebenwirkungen, an die Fachwelt, sodass eine kritische Begutachtung möglich ist (zum Beispiel in Form von Abstracts bei Fachkonferenzen oder Publikationen in Fachzeitschriften mit Peer-Review).
 - iii. Zeitnahe Initiierung einer formellen klinischen Studie zur Intervention nach Erfahrung mit einer sehr kleinen Anzahl an Patienten.

OFF-LABEL-ANWENDUNGEN

Empfehlung 3.5.3: Bei der Off-Label-Anwendung stammzellbasierter Interventionen ist angesichts der Unwägbarkeiten im Zusammenhang mit Off-Label-Anwendungen im Allgemeinen und mit stammzellbasierten Interventionen im Besonderen spezielle Vorsicht geboten.

Ärzte können zugelassene Medikamente und Biopharmazeutika generell bei anderen Indikationen oder Patientenpopulationen einsetzen als diejenigen, für die ihre Sicherheit und Wirksamkeit belegt sind. Diese Praxis ist allgemein als Bereitstellung von Produkten auf einer Off-Label-Basis bekannt. Solche Off-Label-Anwendungen, die Produkte für andere Zwecke verabreichen als diejenigen, für die sie untersucht und zugelassen wurden und die in den Informationen zur Verschreibung und auf den Packungsbeilagen angegeben sind, sind in der Medizin gängige Praxis. Dennoch stellen sie für stammzell-, gewebe- oder zellbasierte Interventionen eine besondere Herausforderung dar.

Erstens sind je nach Rechtsordnung einige stammzellbasierte Interventionen nicht für eine bestimmte Anwendung zugelassen, da sie von der Zulassungspflicht ausgenommen sind. Dies kann den Zugang von Ärzten zu verlässlichen Informationen über validierte Anwendungsmöglichkeiten einschränken. Zweitens stellen die komplexen biologischen Eigenschaften lebender Zellen und die eingeschränkten klinischen Erfahrungen mit zellbasierten Therapien Unwägbarkeiten hinsichtlich der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit dar. Ärzte sollten daher bei der Off-Label-Anwendung stammzellbasierter Interventionen besondere Vorsicht walten lassen. Grundsätzlich sollte eine Off-Label-Anwendung nur angeboten werden, wenn sie durch hochwertige Nachweise gestützt wird oder in Situationen, die mit dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand, den geltenden Vorschriften und institutionellen Richtlinien sowie den Standards der internationalen medizinischen Gemeinschaft übereinstimmen. Patienten müssen im Vorhinein darüber aufgeklärt werden, wenn eine beantragte Off-Label-Anwendung nicht auf Sicherheit und Wirksamkeit für die jeweilige Erkrankung geprüft wurde. Die Off-Label-Anwendung von Stammzellprodukten wird voraussichtlich zunehmen, da immer

mehr Stammzelltherapien für bestimmte Indikationen eine Zulassung vor der Markteinführung erhalten. Die Bereitstellung solcher Interventionen auf einer Off-Label-Basis muss mit großer Vorsicht, unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenzbasis und mit der informierten Einwilligung der möglichen Empfänger erfolgen.

Grundsätzlich sollten Ärzte zur Ermittlung der Sicherheit und Wirksamkeit neuer Anwendungsmöglichkeiten von Produkten oder Interventionen, die für eine bestimmte klinische Anwendung zugelassen wurden, kontrollierte, supervisierte Studien durchführen. Wenn genügend Nachweise für Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen, können Zulassungsbehörden auf Grundlage der benötigten Daten eine Erweiterung der Indikationen innerhalb des Geltungsbereichs der Produktkennzeichnung erwägen.

VORABZUGANG ZU EXPERIMENTELLEN STAMMZELLBASIERTEN INTERVENTIONEN, DIE NOCH NICHT ZUGELASSEN SIND

Empfehlung 3.5.4: Der Zugang zu experimentellen stammzellbasierten Interventionen vor der Zulassung sollte auf gut regulierte Programme beschränkt werden, die eine vorherige Genehmigung durch die nationalen Zulassungsbehörden erfordern.

Wenn es keine etablierten und zugelassenen Behandlungen für schwere oder tödliche Erkrankungen gibt, interessieren sich Patienten unter Umständen nachvollziehbarerweise für experimentelle Interventionen. Die behördliche Genehmigung von Programmen für den Zugang zu Arzneimitteln ohne Zulassung und klinische Studien (oft als „erweiterter Zugang“ bezeichnet) bietet wichtige Kontrollmechanismen, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, die Arzneimittelentwicklung zu erleichtern und die Integrität klinischer Studien zu bewahren. Insbesondere haben nationale Zulassungsbehörden manchmal Zugang zu wichtigen Informationen über Risiken im Zusammenhang mit bestimmten experimentellen Interventionen, die den einzelnen Patienten oder den institutionellen Prüfgremien nicht unbedingt zur Verfügung stehen.

3.6 Klinische Anwendung

Die klinische Translation setzt sich nach Eingang eines Produkts in die klinische Praxis fort. Zur vollständigen Ausschöpfung des Potenzials eines Produkts müssen zusätzliche Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweise erfolgen, um Anwendungen ohne vollständige Evidenzbasis zu kontrollieren und den Preis der Produkte so festzulegen, dass ein Mehrwert für Patienten und Gesundheitssysteme geschaffen wird.

3.6.1 Genehmigungen der Aufsichtsbehörden

Der behördliche Prüf- und Zulassungsprozess für stammzellbasierte Interventionen muss potenzielle Interventionen streng beurteilen zur Gewährleistung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit neuer Behandlungen. Zulassungsbehörden sollten ausreichende Belege aus sorgfältig konzipierten klinischen Studien verlangen, die zeigen, dass neue Produkte einen klinisch bedeutungsvollen Nutzen für die Zielindikation bieten. Die vorzeitige Vermarktung stammzellbasierter Interventionen gefährdet die Entwicklung sicherer und wirksamer evidenzbasierter Therapien und stellt eine unnötige wirtschaftliche Belastung für die Gesundheitssysteme und die Öffentlichkeit dar.

HINREICHENDE WIRKSAMKEITSNACHWEISE FÜR DIE ZULASSUNG AM MARKT

Empfehlung 3.6.1.1: Die Einführung neuartiger Produkte in die klinische Routineanwendung sollte von der Erbringung überzeugender Wirksamkeitsnachweise in sorgfältig kontrollierten klinischen Studien mit einer angemessenen Teststärke und statistisch signifikanten Ergebnissen abhängen.

Die behördliche Zulassung für die Vermarktung stellt einen entscheidenden Punkt bei der Translation eines Produkts dar. Nationale Regierungen und Zulassungsbehörden sollten strenge Prüfabläufe vorgeben, um sicherzustellen, dass stammzellbasierte Produkte den höchsten Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen. Ein frühzeitiger Austausch und Beratung während des Produktentwicklungsprozesses kann eine beschleunigte Entwicklung von sicheren und effektiven neuen Therapien unterstützen.

Selbst nachdem klinische Studien auf höchstem Standard die Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen haben und die zulassungsbehördlichen Abläufe für die Genehmigung abgeschlossen sind, muss sorgsam darauf geachtet werden, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Interventionen, die Eingang in die klinische Routinepraxis oder die kommerzielle Anwendung gefunden haben, gewährleistet ist. Darüber hinaus sollte ein fairer Zugang gemäß den lokalen gesetzlichen Bestimmungen und Standards sowie den Standards der ethischen, evidenzbasierten Medizin ermöglicht werden. Zu diesen Standards gehören die laufende Überwachung der Sicherheit und der Ergebnisse sowie die Gewährleistung der Zugänglichkeit für Patienten mit der höchsten medizinischen Dringlichkeitsstufe.

ABLÄUFE FÜR EINE BESCHLEUNIGTE ZULASSUNG

Empfehlung 3.6.1.2: Bei der Beurteilung neuer Interventionen für seltene oder lebensbedrohliche Erkrankungen sollten Zulassungsbehörden das akzeptable Gleichgewicht zwischen Risiko und klinischem Nutzen berücksichtigen, das sich nach der Erkrankung und der Patientenpopulation, für die eine neue Behandlung konzipiert ist, richtet. Alle Zulassungsabläufe sollten einen überzeugenden Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit erfordern, bevor Produkte an Patienten vertrieben werden.

Viele Länder haben bereits klar definierte beschleunigte Zulassungsabläufe, die für stammzellbasierte Produkte angepasst werden können. Diese Abläufe können durch einen vermehrten Austausch zwischen den Behörden und den Produktentwicklern eine schnellere Zulassung von Produkten ermöglichen, basierend auf Surrogat- oder Zwischenendpunkten, die wahrscheinlich einen bedeutenden klinischen Nutzen vorhersagen.

BEDINGTE MARKTZULASSUNG

Empfehlung: 3.6.1.3: In Rechtsordnungen mit bedingten Zulassungsmechanismen müssen Zulassungsbehörden ein solides fundiertes Überwachungssystem für Produkte nach dem Inverkehrbringen sicherstellen, bei dem die Zulassungsbehörden auch befähigt sind, Produkte gegebenenfalls wieder vom Markt zu nehmen.

Die Zulassungsbehörden müssen Entscheidungen über Stammzellprodukte unter Umständen auf der Grundlage begrenzter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit treffen (Bubela *et al.*, 2015). In Bezug auf die Sicherheit ist das Ziel vieler Zelltherapien eine langfristige Integration von Zellen, sodass Nebenwirkungen möglicherweise erst viele Jahre nach Abschluss der klinischen Studien auftreten. Für Stammzellprodukte, die auf seltene Erkrankungen abzielen, kann die übliche Größe und Dauer klinischer Studien unzureichend sein, um die Wirksamkeit zu beurteilen. Darüber hinaus können randomisierte kontrollierte Studien für riskante und invasive Therapien unerschwinglich teuer sein und aus Sicht der Teilnehmer im Kontrollarm als unethisch angesehen werden. Aus diesen Gründen haben die internationalen Zulassungsbehörden Bestimmungen für eine bedingte Marktzulassung und für Studien zur Bestätigung der Sicherheit und vorhergesagten Wirksamkeit nach erfolgter Zulassung vorgesehen. Studien nach erfolgter Zulassung können zusätzliche Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit liefern, die von den Produktentwicklern weiterhin erhoben, analysiert und veröffentlicht werden müssen, um unerwünschte Nebenwirkungen zu identifizieren und den therapeutischen Nutzen von bedingt zugelassenen Produkten zu bestätigen. Sofern nach einer Zulassung Studien erforderlich sind, müssen Zulassungsbehörden deren Durchführung sicherstellen.

ÜBERLEGUNGEN ZU SELTENEN ERKRANKUNGEN

Empfehlung 3.6.1.4: In Rechtsordnungen mit bestehenden Zulassungsabläufen für seltene Erkrankungen sollten diese Abläufe genutzt werden, um die Entwicklung von stammzellbasierten Interventionen zu erleichtern.

Viele Rechtsordnungen sehen eine sogenannte Orphan-Drug-Designation (ODD), also eine Ausweisung als Arzneimittel für seltene Krankheiten bei der behördlichen Zulassung von Produkten für seltene Erkrankungen vor, da es in diesen Fällen oft schwierig ist, in klinischen Studien eine ausreichende statistische Aussagekraft zu erreichen. Diese Abläufe können den Zugang zu zugelassenen Stammzelltherapien, deren Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen wurde, beschleunigen. Bei der

Festlegung von Zulassungsstandards für seltene Erkrankungen sollten Rechtsordnungen Folgendes berücksichtigen: Seltene Erkrankungen müssen durch die Häufigkeit ihres Auftretens definiert sein (zum Beispiel Japan: Prävalenz weniger als 1 Patient in 50.000; USA: weniger als 1 Patient in 200.000; Europa: Prävalenz weniger als 5 in 10.000). Die Rechtsordnungen beschränken die Ausweisung im Allgemeinen auf schwere, lebensbedrohliche, chronisch einschränkende Erkrankungen und einen unerfüllten bestehenden medizinischen Bedarf (keine wirksamen zugelassenen Produkte). Darüber hinaus muss es unwahrscheinlich sein, dass die Vermarktung des Produkts in Europa und den USA ausreichende Erträge generiert, um die Investition in seine Entwicklung zu rechtfertigen. Rechtsordnungen sollten eine Reihe von Anreizen bieten, zum Beispiel: Steuervergünstigungen für klinische Studien, die Zusage für eine beschleunigte Zulassung für ein anderes Produkt, wissenschaftliche Beratung und Unterstützung bei Protokollen durch die Zulassungsbehörden, eine reduzierte Gebühr für Anträge, Vorrang bei der Prüfung, gegebenenfalls Abstimmung zwischen den Zulassungsbehörden, internationale und längere Marktexklusivität. Einige Rechtsordnungen könnten finanzielle Anreize auch wieder zurückfordern, sofern sich die Therapie als hochprofitabel erweisen sollte.

BIO- UND PHARMAKOVIGILANZ

Empfehlung 3.6.1.5: Entwickler, Hersteller, Anbieter und Zulassungsbehörden stammzellbasierter Interventionen sollten auch nach dem Start der Durchführung der klinischen Anwendung systematisch Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit und dem Nutzen erfassen und veröffentlichen.

Stammzellbasierte Interventionen können über lange Zeit biologisch aktiv bleiben und somit langfristig latente Risiken bergen. Zudem können Stammzellen und ihre Derivate eine Reihe dynamischer biologischer Aktivitäten aufweisen, was sie potenziell schwer vorhersagbar und kontrollierbar macht. Dies kann zu pathologischen Veränderungen wie Tumorentstehung, Hyperplasien und der Sezernierung bioaktiver Faktoren führen, die unter Umständen sekundäre Auswirkungen auf physiologische Prozesse wie

Entzündungen oder Immunreaktionen haben. Einige Arten von Stammzellen sind in der Lage, nach der Transplantation zu migrieren. Es besteht daher das Risiko, dass sie Auswirkungen abseits der Zielstrukturen (Off-Target-Effekte) entfalten und unzureichend integriert werden. Darüber hinaus kann die Nachverfolgung der transplantierten Zellen mit derzeitigen Technologien schwierig sein.

Aus diesen Gründen ist die Überwachung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten über die erwartete Dauer des therapeutischen Nutzens unerlässlich, und Konzepte für die Finanzierung und Durchführung einer Langzeitüberwachung sollten zu einem frühen Zeitpunkt in der Entwicklung neuer Interventionen Eingang in die Studienprotokolle finden. Zu diesen Überwachungsmaßnahmen können systematische Studien nach der Markteinführung, Berichte über Nebenwirkungen und Ergebnisse von Klinikern und Patienten, Patientenregister und/oder ökonomische Wirksamkeitsvergleichsanalysen gehören. Die Ergebnisse solcher Überwachungsmaßnahmen sollten den Zulassungsbehörden umgehend mitgeteilt und der medizinischen Fachwelt zugänglich gemacht werden.

PATIENTENREGISTER

Empfehlung 3.6.1.6: Register spezieller Patientenpopulationen sollten genutzt werden, um wertvolle Daten über den natürlichen Verlauf und das Fortschreiten einer Erkrankung zur Verfügung zu stellen. Dadurch kann die Entwicklung aussagekräftiger Endpunkte, Biomarker und Zielparameter unterstützt und die Entwicklung neuer Produkte erleichtert werden. Darüber hinaus sind Patientenregister nützliche Instrumente zur Überwachung unerwünschter Nebenwirkungen, nachdem Zulassungsbehörden ein Produkt für den routinemäßigen klinischen Einsatz zugelassen haben. Register sollten jedoch nicht als Ersatz für regulierte, randomisierte, kontrollierte klinische Studien dienen, die für die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit komplexer Produkte wie stammzell- und genbasierter Interventionen konzipiert sind.

Die Interessenvertreter stammzellbasierter Therapeutika, darunter Forscher, Ärzte, Aufsichtsgremien, die Pharmaindustrie sowie Patientenvertretungen

und Gesundheitsberatungsstellen, sollten bei der Entwicklung von Verlaufsregistern zu Erkrankungen zusammenarbeiten, um die Entwicklung von stammzell- und genbasierten Produkten zu erleichtern. Da diese Therapien neu sind und ein erhöhtes Risiko aufweisen können, wird eine kontinuierliche Überwachung der bei Patienten erzielten Resultate nach der Markteinführung der Zell- oder Genprodukte empfohlen. Zu diesem Zweck sollten Register für die Erhebung zusätzlicher Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit und Dauerhaftigkeit stammzell- und genbasierter Interventionen eingerichtet werden, nachdem sie für den klinischen Einsatz zugelassen wurden. Obwohl sie wertvoll sind, sollten solche Register randomisierte kontrollierte Studien nur ergänzen und nicht als Ersatz für sie verwendet werden.

BIOHACKING

Empfehlung 3.6.1.7: Die Bereitstellung und Verwendung von Geräten und kommerziellen Kits für zell- und genbasierte Interventionen am Menschen sollten zur Gewährleistung einer sicheren und verantwortungsvollen Verwendung auf Umgebungen mit einem angemessenen Umfang an behördlicher Aufsicht beschränkt werden.

Mit der Entwicklung von gen- und stammzellbasierten Therapien hat das Interesse an der Selbstverabreichung von Zellen und an sogenannten Do-it-yourself-Kits und -Geräten zugenommen. Solche Do-it-yourself-Interventionen werden oft als Biohacking zur Verbesserung der persönlichen Gesundheit und des Wohlbefindens angepriesen, ohne dass die mit ihrer Anwendung verbundenen Risiken hinreichend zur Kenntnis genommen werden. Zulassungsbehörden und kommerzielle Anbieter sollten dafür Sorge tragen, dass Kits und Geräte für genetische Veränderungen mit einem Warnhinweis versehen werden, dass sie nicht für die Selbstverabreichung zugelassen sind (zum Beispiel SB-180, California State Legislature, 2019). Führende Vertreter der aufstrebenden Do-it-yourself-Biologie-Bewegung werden aufgefordert, auf der Grundlage der vorliegenden Leitlinien und anderer Standards Verhaltenskodizes weiterzuentwickeln, um über bewährte Verfahren zu informieren.

3.6.2 Zugänglichkeit und ökonomische Werte

Die Unterstützung für die Stammzellforschung hängt zum Teil davon ab, inwiefern sie die wissenschaftliche Erkenntnislage, die möglicherweise zur Entwicklung klinischer Anwendungsmöglichkeiten führt, erweitern kann. Daher sind Institutionen, Forscher und Anbieter sowohl im öffentlichen als auch im privaten Sektor mit dafür verantwortlich, die Gemeinnützigkeit zu fördern und insbesondere sicherzustellen, dass Forschungsergebnisse für die internationale Fachwelt zugänglich sind und vor allem, dass Patienten, die sie benötigen, einen gerechten Zugang zu sicheren und wirksamen Therapien haben. Aus diesen Gründen sollten in der Forschung sowie bei klinischen und kommerziellen Aktivitäten maximale Erschwinglichkeit und Zugänglichkeit angestrebt werden.

BERÜCKSICHTIGUNG DES MEHRWERTS BEI DER ENTWICKLUNG

Empfehlung 3.6.2.1: Stammzellbasierte Interventionen sollten so entwickelt werden, dass sie einen gesundheitlichen Nutzen und ökonomischen Mehrwert für Patienten, Kostenträger und Gesundheitssysteme bieten.

Überlegungen zum Mehrwert und zur Zugänglichkeit sollten frühzeitig in Forschungs- und Entwicklungsprozesse eingebaut werden, um die Wahrscheinlichkeit des Marktzugangs und der Marktzulassung zu erhöhen. Auch nach der Marktzulassung sind Produktentwickler noch auf eine Kostenübernahme durch öffentliche und/oder private Kostenträger angewiesen. Viele treffen Entscheidungen zur Kostenübernahme auf der Grundlage von Health Technology Assessments (HTA). HTA ist ein Prozess, bei dem auf der Grundlage zusammengeführter Evidenzen entschieden wird, ob eine bestimmte Technologie in das Portfolio von Technologien aufgenommen werden soll, die von einem bestimmten Gesundheitssystem bereitgestellt oder von einem bestimmten Kostenträger übernommen werden. Die Empfehlungen basieren auf klinischer und pharmako-ökonomischer Evidenz, Kosteneffektivitätsdaten oder vergleichenden Daten zur Effektivität, auf Patientenperspektiven sowie ethischen Aspekten und Überlegungen zur Implementierung. Am wichtigsten ist jedoch, dass HTA die Opportunitätskosten innerhalb

des Gesundheitsbudgets eines Kostenträgers erkennt. Dies bedeutet, dass finanzielle Mittel, die für eine Technologie oder Dienstleistung ausgegeben werden, nicht für andere Technologien oder Dienstleistungen zur Verfügung stehen.

Viele öffentliche Gesundheitssysteme berücksichtigen die Kosteneffektivität, basierend auf einer inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER). ICER vergleichen bestehende mit neuen Therapien und sind abhängig von direkten Gesundheitskosten und Veränderungen der sogenannten Quality-Adjusted Life Years (QALYs: Lebenserwartung in Jahren x Lebensqualität). Die Höhe des ICER-Schwellenwerts variiert zwischen unterschiedlichen Ländern und/oder Kostenträgern. Manche Kostenträger haben einen differenzialen ICER-Schwellenwert für komplexe und fachärztliche Behandlungen, zu denen auch Orphan Drugs gehören.

KOSTENERSTATTUNG UND ÜBERLEGUNGEN DES KOSTENTRÄGERS

Empfehlung 3.6.2.2: Kostenträger und Gesundheitssysteme sollten mit Entwicklern von stammzellbasierten Interventionen, Patienten und Zulassungsbehörden zusammenarbeiten, um Prozesse zur Beurteilung ihres gesundheitlichen und ökonomischen Wertes zu etablieren, unter anderem Modelle, die abhängig vom Erfolg der Behandlung sind.

In Anbetracht der Herausforderungen bei der Generierung von Evidenz für stammzellbasierte Therapien, insbesondere bei seltenen Erkrankungen, erwägen Kostenträger in manchen Ländern die Abstimmung von Modellen der bedingten Kostenerstattung mit Modellen der bedingten Zulassung. Da die Generierung von Evidenz sich in unterschiedlichem Ausmaß in die Zeit nach dem Inverkehrbringen verlagert hat, müssen sich bedingte Modelle auf erweiterte Befugnisse der Zulassungsbehörden sowie auf Infrastrukturen und Systeme für die Überwachung nach dem Inverkehrbringen stützen. Diese Ansätze hängen stark von der Verfügbarkeit und Qualität der nach dem Inverkehrbringen erfassten Daten und den vorhandenen Kapazitäten zur Datenanalyse ab. Darüber hinaus werden alternative Zahlungskonzepte in Erwägung gezogen, bei denen sich Zahlungen nach einer gewissen Zeit amortisieren, wie beispielsweise Tech-

nologie-Leasing-Vereinbarungen, Rückerstattungen oder Rabatte und Preisnachlässe, falls die Technologie nicht den versprochenen Nutzen bringt, für einen kürzeren Zeitraum als erwartet wirksam ist oder eine erneute Verabreichung erfordert. Solche komplexen Finanzierungsvereinbarungen werden im Voraus ausgehandelt und in sogenannten Managed-Access-Vereinbarungen zu einem kontrollierten Zugang festgelegt, die ihre Durchsetzung regeln.

Die Entwicklung und Bereitstellung klinischer Interventionen basieren auf Entscheidungen, die Patienten, Fachleute im Gesundheitswesen und Kostenträger treffen. Schlüsselfaktoren, die solche Entscheidungen beeinflussen, sind unter anderem die bekannten Risiken und Nutzen verfügbarer Behandlungsoptionen, individuelle Präferenzen seitens der Patienten und Behandlungsanbieter sowie die jeweilige Verfügbarkeit und die entstehenden Kosten. Entwickler, Hersteller und Anbieter stammzellbasierter Interventionen sollten sich darüber bewusst sein, dass neben Sicherheit, Wirksamkeit und Zugänglichkeit auch der ökonomische Wert einen wichtigen Maßstab für den Gesamtnutzen eines Therapeutikums darstellt. Sie sollten sich daher an Studien beteiligen, deren Ziel die Beurteilung der Vergleichbarkeit zu anderen Therapien ist, insbesondere in Ländern, in denen solche Studien gesetzlich vorgeschrieben sind. Diese Studien umfassen den systematischen Vergleich aktuell zur Verfügung stehender Therapien hinsichtlich ihres gesamten Nutzenspektrums und liefern wichtige Informationen für die medizinische Entscheidungsfindung.

PREISGESTALTUNG

Empfehlung 3.6.2.3: Entwickler, Geldgeber, Anbieter und Kostenträger sollten gemeinsam darauf hinwirken, dass die Behandlungskosten Patienten nicht vom Zugang zu stammzellbasierten Interventionen für lebensbedrohliche oder stark invalidisierende Erkrankungen abhalten.

Geldgeber für Studien, die auf die Entwicklung stammzellbasierter Interventionen zur Behandlung stark einschränkender oder lebensbedrohlicher Erkrankungen abzielen, sollten bestrebt sein, den Zugang zu sicheren und wirksamen Therapeutika für jeden Patienten, der sie benötigt, ungeachtet seines finanziellen Status zu unterstützen. Es ist

von besonderer Priorität, den Personen Zugang zur Therapie zu gewähren, die an einer klinischen Studie teilgenommen haben, die zur Entwicklung einer zugelassenen Stammzelltherapie geführt hat.

Private Unternehmen, die stammzellbasierte Interventionen entwickeln und vertreiben möchten, sollten mit öffentlichen und philanthropischen Organisationen zusammenarbeiten, um benachteiligten Patientengruppen bezahlbare Produkte zur Verfügung zu stellen, die sicher und wirksam sind. Entwickler, Hersteller und Patientengruppen sollten gemeinsam mit staatlichen Aufsichtsbehörden und Kostenträgern im Gesundheitswesen Mechanismen für eine rasche und nachhaltige Einführung von Stammzellinterventionen für lebensbedrohliche oder stark einschränkende Erkrankungen entwickeln. Solche Mechanismen sollten für ein Gleichgewicht zwischen den Bedürfnissen von Patienten, die von diesen Therapien profitieren, der Verantwortung der zuständigen Kostenträger und der Gesellschaft sorgen und die Evidenzbasis für die Sicherheit, Wirksamkeit und den Langzeitwert dieser Therapien stärken.

Kommunikation

Die Stammzellforschung erhält viel Aufmerksamkeit seitens der Politik, der Boulevardpresse und der Populärkultur, einschließlich der sozialen Medien. Angesichts des wissenschaftlichen und klinischen Potenzials und der Kontroversen im Zusammenhang mit diesem Wissenschaftszweig ist das große öffentliche Interesse nachvollziehbar. Die Berichterstattung in den Massenmedien und der medizinischen Fachliteratur ist jedoch oftmals alles andere als ideal. Mögliche Nutzen stammzellbasierter Interventionen werden zuweilen übertrieben und die Herausforderungen, unter anderem bei ihrer klinischen Anwendung, sowie die Risiken bagatellisiert. Fehlerhafte oder unvollständige Darstellungen können spürbare Auswirkungen auf die Erwartungen der Öffentlichkeit, der Patientengruppierungen und der Ärzte sowie auf das gesundheits- und wissenschaftspolitische Umfeld haben. Zudem nutzen Unternehmen und Einzelpersonen, die Stammzellen für nicht geprüfte klinische Anwendungszwecke vermarkten, diese fehlerhaften und unvollständigen Darstellungen unter Umständen aus.

PRÄSENTATION DER WISSENSCHAFT IN DER ÖFFENTLICHKEIT

Empfehlung 4.1: Die Gemeinschaft der Stammzellforscher sollte sich um eine korrekte, aktuelle, ausgewogene und ansprechende Darstellung ihres Fachbereichs in der Öffentlichkeit bemühen.

Das große Interesse der Öffentlichkeit und der Medien an diesem Forschungsgebiet bietet Stammzellforschern zahlreiche Möglichkeiten, ihre Ergebnisse über die verschiedensten populären und sozialen Medienkanäle zu vermitteln. Die Forschungsgemeinschaft ist nachdrücklich aufgefordert, interaktive Öffentlichkeitsarbeit auf eine verantwortungsvolle Art

und Weise zu betreiben und dabei auf Fragen und Bedenken einzugehen und Raum für Kommentare und Rückmeldungen zu wissenschaftlichen Fortschritten zu schaffen.

Auch wenn Wissenschaftler auf diese Weise möglicherweise beim Laienpublikum auf Anerkennung und Verständnis für ihre Arbeit stoßen, besteht auch die Möglichkeit, das hierbei unzutreffende öffentliche Wahrnehmungen über den aktuellen Stand des wissenschaftlichen Fortschritts, das Anwendungspotenzial und die damit verbundenen Risiken und Unwägbarkeiten verstärkt werden (Kamenova und Caulfield, 2015). Wissenschaftler, Kliniker, Bioethiker, Fachleute für Wissenschaftskommunikation in akademischen Einrichtungen und Forschungsinstitutionen sowie Sprecher der Industrie sollten bestrebt sein, Nutzen, Risiken und Unwägbarkeiten in der Stammzellforschung nicht falsch darzustellen oder unter- oder überzubewerten (siehe [Empfehlung 3.3.4.1](#)). Zudem sollte die Herkunft des Stammzellmaterials aufgrund des öffentlichen Interesses und der Bedenken zu den ethischen Aspekten der Forschung an humanen pluripotenten Stammzellen sowie zur Gewährleistung einer vollständigen Transparenz der Forschungs- und Translationsaktivitäten im öffentlichen Dialog stets klar benannt werden.

Während des gesamten Prozesses der Wissenschaftskommunikation, d. h. unter anderem bei der Erläuterung von Forschungs- und Translationsaktivitäten, bei der Präsentation wissenschaftlicher Ergebnisse, der Nutzung sozialer Medien sowie der Kommunikation mit Print- und Rundfunkmedien, sollte man besondere Sorgfalt walten lassen. Besondere Umsicht ist bei der Erstellung von Pressemitteilungen und anderen Materialien zu Werbezwecken geboten.

Forscher sollten sich darum bemühen, falsche oder irreführende öffentliche Darstellungen von Forschungsprojekten, -erfolgen oder -zielen zeitnah zu berichtigen. Auch bei der Veröffentlichung von Studienergebnissen, die das Peer-Review-Verfahren nicht bestanden haben, ist besondere Vorsicht geboten, da eine vorzeitige Publikation das öffentliche Vertrauen untergraben könnte, wenn die Ergebnisse später widerlegt werden. Wenn Forscher zum Beispiel Vorabveröffentlichungen online stellen, die noch nicht durch ein Peer-Review-Verfahren geprüft wurden, sollten die Leser über den vorläufigen Charakter solcher Manuskripte informiert werden.

Forscher müssen bewusst Missverständnisse in der Kommunikation über Chimären, Genome-Editing und andere Themen mit einer langen Historie in der öffentlichen Wahrnehmung vermeiden und korrigieren. Während Organoide, Chimären, Embryomodelle und andere stammzellbasierte Modelle nützliche Forschungswerkzeuge sind, die Möglichkeiten für weiteren wissenschaftlichen Fortschritt bieten, müssen die Grenzen des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes und die regulatorischen Einschränkungen im öffentlichen Dialog und den Medien klar benannt werden. Behauptungen, dass aktuelle In-vitro-Modelle einen intakten Embryo, menschliches Empfindungsvermögen oder integrierte Hirnfunktionen rekapitulieren können, sind unbegründete Übertreibungen, die vermieden und mit präziseren Darstellungen des aktuellen Verständnisses widerlegt werden sollten. Dies gilt insbesondere für Hirnorganoide und Mensch-Tier-Chimären, bei denen jegliche Aussagen, die menschliche kognitive Fähigkeiten, menschliches Bewusstsein oder Selbstbewusstsein implizieren, sowie Formulierungen oder grafische Darstellungen, die menschenähnliche kognitive Fähigkeiten suggerieren, das Risiko bergen, die Öffentlichkeit in die Irre zu führen und Zweifel an der Legitimität solcher Forschung zu säen. Auch in die Zukunft gerichtete Aussagen über naturgemäß ungewisse Entwicklungen wie Vorhersagen über die bis zur klinischen Anwendung erforderliche Zeit oder die Wahrscheinlichkeit einer Produktzulassung bzw. Spekulationen über die möglichen ökonomischen Auswirkungen aktuell noch nicht realisierter Technologien müssen präzise, besonnen und zurückhaltend formuliert werden.

Die Stammzellgemeinde sollte eng mit Kommunikationsexperten ihrer jeweiligen Institutionen zusammenarbeiten, um Informationsquellen zu erstellen, die leicht verständlich sind, ohne die Fakten zu stark zu vereinfachen, und die Risiken und Unwägbarkeiten nicht bagatellisieren oder den potenziellen Nutzen übertreiben. Forschungsförderungseinrichtungen und Kommunikationsfachleute sind mit dafür verantwortlich, zu gewährleisten, dass sämtliches Informationsmaterial im Zusammenhang mit Forschungserfolgen gemäß diesen Grundprinzipien erstellt wird. Darüber hinaus sollten die Wissenschaftler, die für die in Informationsmaterialien dargestellten Forschungsergebnisse verantwortlich sind, den Inhalt vor der Veröffentlichung prüfen und freigeben. In potenziell heiklen oder öffentlichkeitswirksamen Fällen ist es ratsam, das Urteil weiterer unabhängiger Fachleute einzuholen, um Objektivität und Ausgewogenheit zu gewährleisten, Forschungsergebnisse in den Kontext der bestehenden Nachweise zu stellen und Studieneinschränkungen und alternative Interpretationen der wichtigsten Ergebnisse zu erkennen.

KOMMUNIKATION IM ZUSAMMENHANG MIT KLINISCHEN STUDIEN

Empfehlung 4.2: Bei der Beschreibung klinischer Studien in den Medien oder der medizinischen Literatur sollten sich Forscher, Geldgeber und Institutionen um Ausgewogenheit bemühen und keine statistisch signifikanten sekundären Ergebnisse hervorheben, wenn die Ergebnisse zuvor festgelegter primärer Wirksamkeitsendpunkte statistisch nicht signifikant sind.

Zu oft werden Studien mit statistisch nicht signifikanten primären Ergebnissen „zurechtgebogen“, indem über andere Resultate, zum Beispiel statistisch signifikante sekundäre Ergebnisse, berichtet wird (Boutron *et al.*, 2010). Eine solche Berichterstattung kann die medizinische und öffentliche Interpretation von Studienergebnissen verzerren. Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen klinischer Studien sollten Wissenschaftler, Institutionen und Journalisten den vorab festgelegten primären Endpunkt der Studie klar benennen und angeben, ob dieser mit statistischer Signifikanz erreicht wurde oder nicht. Dieser Standard sollte für Konferenzabstracts, an Investoren und

andere Parteien gerichtete Pressemitteilungen sowie für Peer-Review-Publikationen gelten.

Klinische Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit sollten nicht in einer Sprache beschrieben werden, die nahelegen könnte, dass ihr primäres Ziel die therapeutische Versorgung ist, da dies zu Verwirrung über das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Studienteilnahme führen kann (siehe auch [Empfehlung 3.4.2.1](#)). In Stellungnahmen zu laufenden Studien sollte erläutert werden, dass die klinische Wirksamkeit nicht nachgewiesen ist und die Ergebnisse zeigen können, dass die Intervention unwirksam oder in manchen Fällen sogar schädlich ist.

Wissenschaftler sollten mit Patientenvertretungen und Interessenverbänden zusammenarbeiten, um ein klares Verständnis des klinischen Forschungsprozesses und des aktuellen Stands der Entwicklung stammzellbasierter Behandlungen für bestimmte Erkrankungen zu vermitteln. Dementsprechend sollten alle an klinischen Studien beteiligte Personen, darunter nicht nur Forscher und Förderinstitutionen, sondern auch Patienten, Studienteilnehmer, Kostenträger, Familien und Interessenvertretungen, bei der Kommunikation mit der Öffentlichkeit Vorsicht walten lassen. Darüber hinaus sollten Forscher große Umsicht zeigen, wenn sie auf die Zukunft gerichtete Aussagen über das mögliche Ergebnis einer Studie machen.

KOMMUNIKATION IM ZUSAMMENHANG MIT KLINISCHEN BEHANDLUNGEN

Empfehlung 4.3: Die Bereitstellung von Informationen über stammzellbasierte Interventionen für Patienten muss mit dem Interesse des Patientenwohls sowie der wissenschaftlichen und ethischen Integrität Rechnung tragen.

Die korrekte Aufklärung von Patienten über Risiken, Einschränkungen, mögliche Nutzen und verfügbare Alternativen ist bei der Gesundheitsversorgung von wesentlicher Bedeutung. Die Bereitstellung klinischer Informationen, einschließlich Empfehlungen zur Anwendung, sollte während der Beratung mit den medizinischen Fachkräften erfolgen, die mit dem Fall des jeweiligen Patienten unmittelbar vertraut sind. Zudem sollten unabhängige Zweitmeinungen von Experten eingeholt werden. Das Ziel der Kommunika-

tion zu klinischen Behandlungen ist es, den Patienten in die Lage zu versetzen, sich aufgrund der erfolgten umfassenden Aufklärung autonom entscheiden zu können.

Formulierungen, die suggerieren, dass neue Interventionen „heilen“, sollten vermieden werden, sofern es keinen Nachweis für eine vollständige und dauerhafte Besserung einer Erkrankung gibt. Eine Heilung bedeutet, dass Individuen keine anhaltende Morbidität oder unerwünschte Nebenwirkungen der Erkrankung mehr erfahren, auf welche die Intervention abzielt. Heilungen müssen in Langzeitstudien validiert werden, die zeigen, dass die behandelten Patienten eine ähnliche jährliche Sterblichkeitsrate mit Todesfällen aus unterschiedlichen Gründen aufweisen wie die krankheitsfreie Bevölkerungsgruppe desselben Geschlechts und derselben Altersverteilung (Easson *et al.*, 1963; Frei *et al.*, 1971; Ravi *et al.*, 2018).

In Anbetracht der Neuartigkeit stammzellbasierter Interventionen und der Tatsache, dass es viele Länder gibt, die über keine etablierten aufsichtsbehördlichen Regularien in Bezug auf die Einführung neuartiger Medizinprodukte in die klinische Praxis verfügen, sollten Kliniker bei ihren Aussagen über den klinischen Nutzen solcher Behandlungen zurückhaltend sein. Die Erwähnung von Patientenanekdoten, Erfahrungsberichten oder Ausdrucksweisen, die als Werbung oder Versprechen ausgelegt werden könnte oder eine klinische Wirksamkeit stammzellbasierter Interventionen suggeriert, die nicht nachgewiesen ist, sollte vermieden werden. Für den Fall, dass neue stammzellbasierte Interventionen für die Anwendung bei einer bestimmten Indikation zugelassen werden, muss darauf geachtet werden, Aussagen zu vermeiden, die Patienten möglicherweise glauben lassen, diese Intervention sei auch bei anderen Indikationen wirksam.

Aufsichts- und Strafverfolgungsbehörden sind aufgefordert, unbestätigte Marketingbehauptungen von Wirtschaftsakteuren zu untersuchen und gegebenenfalls zu beschränken, sofern diese innerhalb einer Rechtsordnung gegen den entsprechenden Verbraucherschutz, die Wahrheitspflicht in Werbeausagen, die Sicherheit sowie das Wirtschaftsrecht verstoßen.

Wenn zugelassene Stammzellprodukte für Off-Label-Indikationen verwendet werden, sollte dies klar kommuniziert werden. Eine entsprechende Kommunikation sollte den Unterschied zwischen der Verabreichung von Produkten gemäß den von den Zulassungsbehörden genehmigten Vermarktungskennzeichnung und dem Off-Label-Gebrauch ohne eine solche Genehmigung erklären. In vielen Ländern sind Werbeaussagen im Zusammenhang mit dem Off-Label-Gebrauch gesetzlich eingeschränkt. Solche Einschränkungen sollen sicherstellen, dass Werbeaussagen evidenzbasiert sind und die Werberhetorik nicht über glaubwürdige Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten und entsprechende behördliche Genehmigungen hinausgeht.

Standards in der Stammzellforschung

Die Translation zellbasierter Interventionen ist ein gemeinschaftliches Unterfangen von Wissenschaftlern, Kliniken, Industrie, Aufsichtsbehörden und Patienten. Standards helfen dabei, eine solche Zusammenarbeit zu ermöglichen, und unterstützen eine effiziente klinische Translation in vielerlei Hinsicht. Sie ermöglichen Wissenschaftlern beispielsweise den Vergleich von Studienergebnissen und Kliniken die Reproduktion von Ergebnissen aus veröffentlichten Studien. Standards der Aufsichtsbehörden reduzieren zudem die Kosten für private Akteure hinsichtlich Marktunsicherheiten, erleichtern eine unabhängige Prüfung und schaffen Vertrauen bei den Patienten.

ENTWICKLUNG VON STANDARDS

Empfehlung 5.1: Forscher, Industrie und Aufsichtsbehörden sollten gemeinsam Standards in Bezug auf das Design, die Durchführung, die Interpretation, präklinische Sicherheitsstudien und die Veröffentlichung von Forschungsprojekten in der Stammzellwissenschaft und -medizin entwickeln und implementieren.

In vielen Bereichen der Stammzellforschung und ihrer klinischen Anwendung würde die Entwicklung von Standards zu großen Fortschritten führen. Lücken und Prioritäten für Standardentwicklungen sollten umfassend und gründlich untersucht werden, um dem schnellen Fortschritt der Stammzellforschung und -medizin gerecht zu werden. Insbesondere, aber nicht ausschließlich, für folgende Aspekte würden sich Standards anbieten:

- a. Ursprungsmaterialien: (a) Einwilligung, (b) Beschaffung, (c) Herstellungsvorschriften, (d) Primäre Qualitätsmerkmale von Zellpotenz-Assays, (e) Referenzmaterialien für Eichinstrumente;

- b. Prozesskontrollen: (a) Nachweis und Inspektion, (b) Biobanking von Stammzellen, (c) minimal akzeptable Veränderungen während der Zellkultivierung, (d) Einbringungsverfahren und Auswahl von Empfängern neuartiger stammzellbasierter Interventionen, (e) Veröffentlichung tierexperimenteller Studien, (f) Studiendesign, (g) Veröffentlichung von Studien, (h) Grundprinzipien für die Definition von Informationen in Datensätzen als „sensibel“, sodass eine Zurückhaltung von Studienergebnissen oder eine verzögerte Veröffentlichung gerechtfertigt ist.
- c. Instrumentarien, Anlage, Umgebung und Personal;
- d. Analysemethoden; und
- e. Datenverarbeitung.

Wissenschaftler, Aufsichtsbehörden, Geldgeber, Patientengruppen und andere an der Stammzellforschung Beteiligte sollten gemeinsam an einer zeitnahen Entwicklung von Standards für die Stammzellforschung und die Translation arbeiten. Zur Förderung gemeinsamer und allgemeingültiger Standards für die Einwilligung in die Spende und die Beschaffung von Biomaterialien hat die ISSCR entsprechende Musterdokumente bereitgestellt ([Anhang 2](#)).

ÜBERARBEITUNG DER ISSCR-LEITLINIEN

Empfehlung 5.2: Die ISSCR-Leitlinien sollten regelmäßig überarbeitet werden, um dem wissenschaftlichen Fortschritt, neuen Herausforderungen und sich wandelnden gesellschaftlichen Prioritäten Rechnung zu tragen.

Sich abzeichnende neue wissenschaftliche Möglichkeiten und ethische Herausforderungen bei der Durchführung von Stammzellforschung und stammzellbasierten Interventionen müssen zeitnah behandelt

werden, um sicherzustellen, dass die Fortschritte in der Wissenschaft und medizinischen Versorgung sozial verantwortlich und ethisch akzeptabel sind. Eine regelmäßige Überarbeitung erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass sich die internationale wissenschaftliche Fachwelt bezüglich der Durchführung von Stammzellforschung an einen gemeinsamen Grundsatzkatalog hält.

Diese Leitlinien wurden von der Arbeitsgruppe zur Aktualisierung der ISSCR-Leitlinien erstellt, beauftragt mit der Überarbeitung und Aktualisierung der ISSCR-Leitlinien für Stammzellforschung und klinische Translation.

Die Arbeitsgruppe dankt den zahlreichen Personen und Organisationen, die den Entwurf der vorliegenden Leitlinien geprüft, sie kommentiert oder anderweitig zu unseren Überlegungen beigetragen haben.

Danksagung

Arbeitsgruppe zur Aktualisierung der ISSCR-Leitlinien

Lenkungsausschuss

Robin Lovell-Badge, Vorsitzender, Francis Crick Institute, UK
Melissa Carpenter, ElevateBio/Carpenter Group Consulting, USA
R. Alta Charo, University of Wisconsin, USA
Amander Clark, University of California, Los Angeles, USA
George Q. Daley, Harvard Medical School, USA
Insoo Hyun, Case Western Reserve University School of Medicine/Harvard Medical School, USA
Jürgen Knoblich, IMBA-Institut für Molekulare Biotechnologie, Österreich
Heather Rooke, Broad Institute, USA
Janet Rossant, Gairdner Foundation/SickKids, Kanada
Douglas Sipp, RIKEN Center for Developmental Biology, Japan und Keio University School of Medicine, Japan

Mitglieder der Arbeitsgruppe

Roger Barker, Cambridge Center for Brain Repair, UK
Tania Bubela, Simon Fraser University, Kanada
Ali H. Brivanlou, The Rockefeller University, USA
Ellen Clayton, Vanderbilt University, USA
Yali Cong, Peking University, China
Jianping Fu, University of Michigan, USA
Misao Fujita, Kyoto University, Japan
Andy Greenfield, MRC Harwell Institute, UK
Steve Goldman, University of Rochester Medical Center, USA

Lori Hill, MD Anderson, USA
Rosario Isasi, University of Miami, USA
Jeffrey Kahn, Johns Hopkins University, USA
Kazuto Kato, Osaka University, Japan
Jin-Soo Kim, Seoul National University, Korea
Jonathan Kimmelman, McGill University, Kanada
Debra Mathews, Johns Hopkins University, USA
Nuria Montserrat, Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC), Spanien
Megan Munsie, University of Melbourne, Australien
Hiromitsu Nakauchi, Stanford University, USA/
University of Tokyo, Japan
Luigi Naldini, Università Vita-Salute San Raffaele, Italien
Gail Naughton, Histogen, USA
Kathy Niakan, Francis Crick Institute, UK
Ubaka Ogbogu, University of Alberta, Kanada
Roger Pedersen, Stanford University, USA
Nicolas Rivron, IMBA-Institut für Molekulare Biotechnologie, Österreich
Jeff Round, Institute of Health Economics, Kanada
Mitinori Saitou, Kyoto University, Japan
Julie Steffann, Université Paris Descartes, Frankreich
Jeremy Sugarman, Johns Hopkins University, USA
Azim Surani, University of Cambridge, UK
Jun Takahashi, Kyoto University, Japan
Fuchou Tang, Peking University, China
Leigh Turner, University of Minnesota, USA
Patti Zettler, Ohio State University, USA
Xiaomei Zhai, Peking Union Medical College, China

Unter Mitwirkung folgender ISSCR-Mitarbeiter:

Eric Anthony, Direktor für Richtlinien und Politik
Jack Mosher, Wissenschaftliche Angelegenheiten, Senior Manager
Glori Rosenson, Direktorin für Öffentlichkeitsarbeit

Übersetzung durch das German Stem Cell Network (GSCN)/Dialogplattform Stammzellforschung am Berlin Institute of Health (BIH) in der Charité, Berlin, Deutschland und das Stammzellnetzwerk.NRW, Düsseldorf, Deutschland:

Daniel Besser, Geschäftsführer GSCN & Leiter
Dialogplattform Stammzellforschung am BIH in der
Charité

Sira Groscurth, Geschäftsführerin Stammzellnetzwerk.
NRW

Stefanie Mahler, Kommunikation, GSCN/BIH

Ole Pless, Fraunhofer-Institut für Translationale
Medizin und Pharmakologie ITMP

Hannah Schickl, BIH in der Charité

Anhang 1. Die Übertragung von humanen Stammzellen oder ihren direkten Derivaten in tierische Wirte

Empfehlung A6.1: Forschung, die eine Übertragung menschlicher Stammzellen oder ihrer direkten neuronalen und/oder glialen Derivate in das ZNS postnataler Tierwirte einschließt, erfordert eine Begutachtung durch institutionelle Gremien zur Überwachung von Forschungsprojekten mit Tieren, die durch Fachkenntnisse der Gutachter in Stammzell- oder Entwicklungsbiologie ergänzt wird.

1. Bei Protokollen, die eine Übertragung menschlicher Stammzellen oder ihrer direkten neuronalen und/oder glialen Derivate beinhalten, sodass sie zum ZNS postnataler tierischer Wirte beisteuern, sollte die Begutachtung der Forschung durch Gremien zur Überwachung von Forschungsprojekten mit Tieren durchgeführt werden, die durch Fachkenntnisse zu Stammzellen oder Entwicklungsbiologie ergänzt werden. Die Begutachtung sollte auf einer angemessenen Erweiterung der bestehenden Standards für die Forschung mit Tieren basieren, die ihrerseits auf rationalen, praktischen, faktenbasierten Beurteilungen der Auswirkungen von durch die Forschung vorgenommenen Veränderungen auf kognitive und funktionelle Zielparameter sowie auf die Gesundheit und das Wohlergehen der Tiere beruhen.
2. Zusätzliche Datenerfassung und Überwachung durch Gremien zur Beaufsichtigung von Forschungsprojekten mit Tieren sollten den erwarteten Eigenschaften des veränderten Tieres im Zusammenhang mit der beantragten Forschung angemessen sein. Fragen im Zusammenhang mit

der möglichen Veränderung oder Verbesserung des Verhaltens oder der operational bewerteten Kognition eines Tieres sollten in erster Linie durch reguläre Mechanismen der Überwachung von Forschung mit Tieren geklärt werden unter sorgsamer Anwendung anerkannter Grundsätze für die humane Behandlung und den Schutz von Tieren in der Forschung.

3. Die Überwachung und Datenerfassung sollte auf einer fundierten Beurteilung der Entwicklungsverläufe des tierischen Empfängerorganismus beruhen, die durch den umweltbedingten und epigenetischen Kontext, in dem die Spendergene oder -zellen eingesetzt werden sollen, weiter beeinflusst werden können. Sie sollten sich auf bestehendes Wissen über derartige Entwicklungsverläufe und auf wissenschaftliche Rückschlüsse auf ihr phänotypisches und Entwicklungspotenzial stützen und auf die derzeit für die Empfängerspezies verfügbaren physiologischen und verhaltensbezogenen Tests und Beurteilungen Bezug nehmen.
4. Forschung, die die Modifikation des ZNS beinhaltet, wie zum Beispiel die Einführung menschlicher Stammzellen oder ihrer neuronalen und/oder glialen Derivate, die zum Gehirn oder Rückenmark von tierischen Empfängerorganismen beitragen, kann verwendet werden, um Aspekte der menschlichen neurologischen und neuropsychiatrischen Funktion zu modellieren oder direkt zu imitieren. Diese Forschung kann spezialisierte kognitive und verhaltensbezogene Beurteilungen erfordern, wie sie in der neurowissenschaftlichen Forschung durchgeführt werden. Es kann ein irreduzibles Maß an Unwägbarkeiten über die internen kognitiven Prozesse neuer Tiermodelle

bestehen, insbesondere darüber, wie sich Stress, Angst oder andere Aspekte des Tierschutzes manifestieren würden. In solchen Fällen sollten sich Forscher und Institutionen wie auch bei transgenen Tieren mit zur Verfügung stehenden Beurteilungen von Verhaltensreaktionen vertraut machen. Ausgangsdaten über das normale Verhalten der Tierart und des Stamms, der getestet wird, sollten vorliegen, bevor die Experimente genehmigt werden, um eine klare und schnelle Identifizierung von in Verbindung mit der Behandlung und/oder der Übertragung menschlicher Zellen auftretenden Verhaltensunterschieden oder -abnormalitäten zu ermöglichen. Forscher und Institutionen sollten auch begrenzte Pilotstudien als Voraussetzung vor der Durchführung endgültiger Experimente in Erwägung ziehen, um erste Daten über die Auswirkungen von experimentellen Interventionen auf modifizierte Tiere zu erhalten. Hierbei sollten alle Abweichungen vom normalen Verhalten überwacht werden und ein Austausch mit den zuständigen Tierschutzausschüssen vorgeschrieben sein.

5. Forscher und Institutionen sollten auch erforderliche Anpassungen an den Forschungsprotokollen vornehmen für die Berücksichtigung neuer Daten oder unerwarteter Reaktionen der Versuchstiere, die die weitere Zulässigkeit der Teilnahme des Tieres an der Studie beeinflussen können. Dazu gehört auch das Erkennen neuer Hinweise für eine wesentliche Veränderung des Zustands, Wohlbefindens oder Verhaltens eines Tieres, sei es durch Verschlechterung oder Verbesserung. Eine regelmäßige Neubewertung des Wohlbefindens der Tiere während des Versuchsverlaufs ist unerlässlich.
6. Forschung mit einem bekannten, beabsichtigten oder gut begründeten signifikanten Potenzial, einen Zustand zu erzeugen, der auf menschliche Kognition, Selbstwahrnehmung, Verhalten oder Verhaltenspathologie hindeutet, ist zwar nicht verboten, sollte aber einer genauen Prüfung unterzogen werden, wobei auf die Gewährleistung eines humanen Schutzes der Versuchstiere zu achten ist. Solche Studien erfordern eine klare und zwingende Begründung, die sich auf das Potenzial für einen bedeutenden wissenschaftlichen Durch-

bruch, klinischen Fortschritt oder beides stützt.

7. Durch die Beauftragung von Beratern oder eine diverse Zusammensetzung der Komitees sollten Gremien zur Überwachung von Forschungsprojekten mit Tieren sicherstellen, dass sie über ausreichende wissenschaftliche und klinische Fachkenntnisse verfügen, um die in diesen Empfehlungen erörterten Fragen angemessene beurteilen zu können.

Empfehlung A6.2: Forscher, die große, komplexe Tiermodelle wie Nutztiere und nichtmenschliche Primaten verwenden, sollten die internationalen Standards für die Forschung an Nutztieren und nichtmenschlichen Primaten einhalten, die eine engmaschige Überwachung der Tiere fordern, sofern das Potenzial für unerwartete Ergebnisse und unvorhergesehene Phänotypen vorhanden ist.

Bewährtes Verfahren ist es, dass bei der Forschung mit nichtmenschlichen Primaten (Non-Human Primates, NHPs) Folgendes berücksichtigt werden sollte (Tardif *et al.*, 2013):

1. Forscher müssen die Wahl einer bestimmten NHP-Spezies mit Blick auf die Ziele der Studie begründen.
2. Bei einigen NHP-Arten kann das vorübergehende Entfernen eines Individuums aus seiner sozialen Gruppe akuten Stress verursachen, und ein dauerhaftes Entfernen kann zu Distress (der Unfähigkeit, mit Stress umzugehen) führen. Aufgrund dieser Variabilität müssen Forscher und tierärztliches Personal die normalen Verhaltensweisen einzelner NHPs kennen und wissen, wie sie potenzielle Anzeichen von Stress und Distress erkennen können.
3. Da NHPs wertvoll sind für Studien, werden sie oft in Serienstudien eingesetzt. Sowohl die Anzahl der Eingriffe als auch die daraus resultierende Belastung müssen von den Forschern gut begründet und von geschultem tierärztlichem Personal überwacht werden.
4. Die Unterbringung von NHPs in sozialen Gruppen bildet am besten die sozialen Interaktionen nach, die sie in freier Wildbahn erleben, und fördert dadurch arttypische Verhaltensweisen und psychologisches Wohlbefinden. Aus diesem Grund

sollten alle modifizierten NHPs nur für die erforderliche Mindestdauer einzeln untergebracht werden. Die Notwendigkeit der Einzelunterbringung sollte dabei von den Mitgliedern der Gremien zur Überwachung von Forschungsprojekten mit Tieren und dem tierärztlichen Personal geprüft werden. Da es sich bei NHPs um soziale Tiere handelt, kann die Einzelunterbringung zu einer reduzierten Bandbreite an arttypischem Verhalten, erhöhten Umweltstressoren und selbst zugefügten Verletzungen oder zurückgezogenem Verhalten führen. Diese Auswirkungen könnten nicht nur das Wohlergehen der modifizierten NHPs beeinträchtigen, sondern auch die Beurteilung der Forscher über mögliche Verhaltensänderungen, die durch die Übertragung menschlicher Stammzellen oder ihrer direkten Derivate verursacht werden, verfälschen.

Bewährte Verfahren verlangen die Einhaltung folgender Standards für die Forschung mit Nutztieren:

- 1. Leitfaden für die Pflege und Verwendung von Versuchstieren** – Leitfaden, der für PHS-finanzierte Studien in den USA und für AAALAC-akkreditierte Einrichtungen weltweit vorgeschrieben ist: <https://www.aaalac.org/the-guide>
- 2. Europäische Normen**, auch eine zentrale Informationsquelle für Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALAC): <https://www.aaalac.org/pub/?id=E900C0A9-EEB3-1C2E-6A3C-0C84FF348CDD>
- 3. Forschung mit landwirtschaftlichen Nutztieren und Wildtieren.** ILAR Journal, Band 60, Ausgabe 1, 2019, Seiten 66–73: <https://academic.oup.com/ilarjournal/article/60/1/66/5490285>
- 4. Landwirtschaftliche Nutztiere als biomedizinische Modelle: Überlegungen zur beruflichen Gesundheit und Sicherheit.** ILAR Journal, Band 59, Ausgabe 2, 2018, Seiten 161–167: <https://academic.oup.com/ilarjournal/article/59/2/161/5196514#140647793>

Anhang 2. Einwilligungserklärung zur Beschaffung biologischer Materialien vom Menschen für die Stammzellforschung (Musterdokumente in englischer Sprache)

A2.1 Embryonenspende für die Stammzellforschung: erfolgt zur Kinderwunschbehandlung und geht über den klinischen Bedarf hinaus (in Deutschland, Österreich und der Schweiz gesetzlich verboten)

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFembryos.doc>

A2.2 Somatische Zellspende für die Stammzellforschung

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFsomaticcells.doc>

A2.3 Eizellspende für die Stammzellforschung: erfolgt direkt und ausschließlich für die Stammzellforschung (in Deutschland und der Schweiz gesetzlich verboten, in Österreich ist die Eizellspende für Kinderwunschbehandlungen erlaubt)

<https://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/hesc-guidelines/cfeggsresearch.doc>

A2.4 Eizellspende für die Stammzellforschung; erfolgt im Verlauf der Kinderwunschbehandlung und geht über den klinischen Bedarf hinaus (in Deutschland und der Schweiz gesetzlich verboten, in Österreich ist die Eizellspende für Kinderwunschbehandlungen erlaubt)

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFeggsexcessofclinical.doc>

A2.5 Samenspende für die Stammzellforschung

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFsperm.doc>

Anhang 3. Überlegungen zur informierten Einwilligung in die Beschaffung von Zellen und Geweben für die Stammzellforschung und -translation

Im Aufklärungsgespräch zur Entnahme von Zellen und Geweben für die Stammzellforschung und -translation sollten, angepasst an das jeweilige Projekt, folgende Punkte erläutert werden:

- a. Dass die Zellen und Gewebe bei der Gewinnung kontinuierlich wachsender Zellkulturen verwendet werden, darunter auch bei der Herstellung von embryonalen oder pluripotenten Stammzelllinien.
- b. Dass die Embryonen oder Gewebe während des Prozesses der Gewinnung totipotenter oder pluripotenter Zellen für die Forschung zerstört oder isolierte Zellen verändert werden.
- c. Dass die gewonnenen Zellen und/oder Zelllinien für viele Jahre in einem Repositorium hinterlegt und aufbewahrt werden könnten sowie für zukünftige weltweite Studien, die sich zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vorhersehen lassen, verwendet werden könnten.
- d. Dass Zellen und/oder Zelllinien in Forschungsprojekten zur Anwendung kommen könnten, die eine genetische Veränderung der Zellen, die Erzeugung von Organoiden (kleinen Organmodellen) oder die Forschung mit Tieren (das Ergebnis der Übertragung menschlicher Stammzellen oder ihrer direkten Derivate in Tiermodelle oder das Einbringen menschlicher Stammzellen in tierische Embryonen) beinhalten.
- e. Dass bei der Spende bezüglich des möglichen Empfängers der Zelltransplantate keine Einschränkungen oder Vorgaben bestehen, es sei denn, es handelt sich um eine autologe Transplantation oder eine gezielte uneigennützigte Spende.
- f. Ob die Spende auf bestimmte Forschungszwecke beschränkt ist oder allgemeinen Zwecken dient, einschließlich derzeit nicht vorhersehbaren Forschungsprojekten und/oder klinischen Anwendungsmöglichkeiten. In diesem Fall werden die Spender in der Einwilligungserklärung, gegebenenfalls gemäß den maßgeblichen gesetzlichen Vorschriften, über die Möglichkeit aufgeklärt, dass die Erlaubnis weiter gefasster Anwendungszwecke später erteilt werden und unter bestimmten Umständen auf die zustimmende Bewertung einer Ethikkommission verzichtet werden kann. Bei der Aufklärung sollte eruiert und dokumentiert werden, ob die Spender Vorbehalte gegen bestimmte Formen der Forschung und/oder klinischen Anwendung, wie sie im Studienprotokoll dargelegt sind, hegen.
- g. Ob der Spender in der Zukunft kontaktiert und darum ersucht werden kann, eine weitere Einwilligungserklärung in Bezug auf neue Anwendungszwecke abzugeben oder zusätzliche Materialien (zum Beispiel Blut oder andere klinische Proben) zu spenden bzw. Informationen zur Verfügung zu stellen.
- h. Offenlegung, welche medizinischen oder anderen Informationen über den Spender und welche Spenderidentifikatoren gespeichert werden, spezifische Maßnahmen zum Schutz der Privatsphäre des Spenders und der Vertraulichkeit der gespeicherten Informationen, und ob die Identität des Spenders für diejenigen leicht nachvollziehbar ist, die die resultierenden Stammzelllinien herstellen oder mit ihnen arbeiten, oder für andere Organisationen oder Personen, einschließlich insbesondere Aufsichtsbehörden und Regierungsbehörden.
- i. Erläuterung der Möglichkeit, dass entstandene Zellen oder Zelllinien unter Umständen kommerzielles Potenzial aufweisen, sowie der Frage, ob der Spender aus einer zukünftigen kommerziellen Entwicklung finanzielle Vorteile ziehen darf oder nicht.
- j. Darstellung gegenwärtiger oder möglicher zukünftiger finanzieller Vorteile für den Wissenschaftler und die Institution im Zusammenhang mit oder ausgehend von der beantragten Studie.
- k. Dass die Studie nicht dafür vorgesehen ist, einen direkten medizinischen Nutzen zu erzielen, auch nicht für den Spender, außer in dem Sinne, dass von den Fortschritten in der Wissenschaft alle Mitglieder der Gesellschaft profitieren können.
- l. Dass die Entscheidung für oder gegen eine Biomaterialspende im Rahmen der Studie keinerlei Auswirkungen auf die Qualität der medizinischen Versorgung potenzieller Spender hat.
- m. Dass Alternativen zur Spende von menschlichem

- Biomaterial für Studien bestehen, und eine Erläuterung dieser Alternativen.
- n. Dass die Embryonen bei einer Embryonenspende oder -erzeugung zu Forschungszwecken nicht dazu verwendet werden, eine Schwangerschaft zu induzieren.
 - o. Dass die Gameten bei einer Gametenspende nur für die Erzeugung von Embryonen verwendet werden, sofern eine ausdrückliche Einwilligung hierin vorliegt, und dass die daraus entstandenen Embryonen nicht für reproduktive Zwecke verwendet werden.
 - p. Dass die entstandenen Zellen oder abgeleiteten Stammzelllinien aus Experimenten zur Gewinnung embryonaler Stammzellen, zum Transfer von Zellkernen aus somatischen Zellen, zur Reprogrammierung von somatischen Zellen sowie zur Parthenogenese oder Androgenese einen Teil oder die gesamte DNA des Spenders tragen und daher genetisch teilweise oder vollständig mit dem Spender übereinstimmen.
 - q. Dass wahrscheinlich eine Nukleinsäuresequenzierung der entstandenen Stammzelllinie erfolgt und diese Daten in Datenbanken gespeichert werden, die öffentlich zugänglich sind oder von qualifizierten, der Schweigepflicht unterliegenden Forschern genutzt werden können und die Anonymität und/oder Nichtidentifizierbarkeit der Spende dadurch möglicherweise gefährdet werden kann.
 - r. Dass der Spender und/oder die Biomaterialien auf Infektionskrankheiten und möglicherweise genetische Krankheiten bzw. Krankheitsmarker untersucht werden.
 - s. Ob ein Konzept zur Benachrichtigung des Biomaterialspenders bezüglich klinisch relevanter, im Verlauf der Studie entdeckter Zufallsbefunde vorliegt, und wenn ja, die Erläuterung dieses Konzepts, einschließlich des Rechts, solche Ergebnisse nicht zu erhalten.

Anhang 4. Materialtransfervereinbarung (MTA) (Muster)

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/MTA.docx>

Anhang 5. Überlegungen zur Forschung mit Genome-Editing

BEURTEILUNG DER TUMORIGENITÄT VON INTERVENTIONEN MIT GENOMMODIFIZIERTEN ZELLEN

Bei gentechnisch veränderten Zellprodukten könnte die Expansion eines oder weniger dominanter Klone aus einem polyklonalen Ausgangstransplantat in einem (xeno-)transplantierten Wirt ein frühes Anzeichen für ein mögliches tumoriges Risiko sein. Das Auftreten solcher dominanten Klone könnte auf genotoxische Ereignisse innerhalb der verabreichten Zellpopulation hinweisen, die auf die genetische Modifikation zurückzuführen sind, wie zum Beispiel die Integration eines Gentransfervektors oder die durch das Editing induzierte Translokation des Vektors in der Nähe eines Onkogens. Diese zufälligen und vermutlich seltenen Ereignisse können das tumorigene Potenzial eines Onkogens aktivieren und die betroffene Zelle mit einer Gain-of-Function-Mutation ausstatten, die ihr Wachstum fördert. Zwar bilden Zellen mit genotoxischen Ereignissen, die zum Erwerb einer zusätzlichen Funktion führen, in präklinischen Modellen mangels geeigneter unterstützender Bedingungen, ausreichender Nachbeobachtungszeit oder wegen des geringen Umfangs einer Studie möglicherweise keinen ausgewachsenen Tumor aus. Allerdings könnte sich ein solcher beim Menschen entwickeln, bei dem mehr Zellen verabreicht werden und sich die klinische Persistenz weitaus länger erstrecken kann als in herkömmlichen präklinischen Modellen. Die Nachverfolgung von Klonen verabreichter Zellen in vivo wurde in erster Linie als Sicherheitsindikator für die Gentherapie mit hämatopoetischen Stammzellen entwickelt, wobei teilweise zufällige genomweite Insertionen des Vektors einen eindeutigen klonalen Marker für transduzierte Zellen liefern. In Studien mit retroviralen

Vektoren der ersten Generation wurde sowohl in Tiermodellen als auch beim Menschen häufig über die Expansion seltener Klone berichtet, die in der Nähe bestimmter Onkogene einen Vektor integriert hatten, und manche dieser Klone entwickelten sich schließlich weiter zu einer Leukämie. In diesen Fällen erlaubt die Identifizierung einer Vektorinsertion neben einem Onkogen im leukämischen Klon die Rückverfolgung des Ursprungs der Leukämie zur ursprünglichen genetischen Modifikation. Diese klonalen Markergentechnisch veränderter Zellen sind möglicherweise nicht verfügbar, wenn andere Plattformen zur Modifikation wie zum Beispiel Genome-Editing verwendet werden oder wenn das Zellprodukt nicht gentechnisch verändert wird. Eine Verfolgung von Klonen könnte dennoch erreicht werden, indem Surrogatindizes wie zufällig erworbene genomische Mutationen genutzt werden und das Transplantat auf eine Verschiebung in der Zusammensetzung von polyklonal zu oligoklonal untersucht wird sowie die mögliche Entstehung und Ausbreitung von Klonen mit einem Wachstumsvorteil, die sich schließlich zu Tumoren weiterentwickeln können, überwacht wird.

PRÄKLINISCHE SICHERHEIT UND WIRKSAMKEIT BEI INTERVENTIONEN MIT GENOMMODIFIZIERTEN ZELLEN

Vor der Initiierung erster klinischer Studien müssen die folgenden Aspekte durch präklinische Studien adressiert und geklärt werden.

SPEZIFISCHE ASPEKTE BEIM ERSETZEN VON GENEN

1. Halb zufällige Insertionen exogener DNA können eine Genotoxizität verursachen, wenn eine sporadische Insertion in der Nähe eines Onkogens stattfindet und dessen Aktivierung durch eine Verkürzung und/oder eine transkriptionelle Aktivierung erfolgt oder Tumorsuppressorgene stört. Diese Ereignisse sind zwar selten, aufgrund der sehr großen Anzahl von Insertionen, die typischerweise in einigen Zelltherapien vorkommen, können sie aber innerhalb eines Zellprodukts auftreten. Die wenigen Zellen mit solchen Insertionen könnten sich dann ausbreiten und in vivo aufgrund des durch die Mutation erhöhten Wachstumspotenzials dominant werden. Bei integrierenden Vektoren (wie retro-/lenti-viralen Vektoren oder Trans-
2. Die potenzielle Mobilisierung des Vektors, der entweder integriert wurde oder episomal vorliegt, durch eine Superinfektion der gentechnisch veränderten Zellen im Empfänger durch Wildtypviren und die Möglichkeit der Rekombination des Vektorgenoms mit einem viralen Wildtypgenom sollten ebenfalls als mögliches Langzeitrisiko angesehen werden. Man geht davon aus, dass die Rekombination der Vektorsequenz mit dem parentalen Virusgenom in den meisten Fällen zu einem replikationsdefekten Virus führt. Das potenzielle Risiko, ein neues und gefährliches Gen in den viralen Genpool einzubauen, sollte jedoch berücksichtigt und, falls vorhanden, durch Anpassungen der Bedingungen minimiert werden. Viele von

posons) weiß man um das Risiko von Genominserktionen, sie können aber auch unbeabsichtigt und in geringerem Ausmaß auftreten, wenn episomale DNA (zum Beispiel aus AAV-Vektoren oder Plasmiden) durch eine nichthomologe Endverknüpfung (Non-Homologous End Joining, NHEJ) an Stellen mit DNA-Doppelstrangbrüchen (DSB) eingebaut wird. Für integrierende Vektoren sollte ein Studiendesign verwendet werden, welches das Risiko von genotoxischen Insertionen minimiert (d. h. das Ausmaß der transkriptionellen Transaktivierung oder das Durchlesen von der Insertionsstelle aus reduziert). Es sollten auch Kenntnisse über das genomweite Insertionsmuster im ausgewählten Zelltyp und über eventuell vorhandene spezifische Verzerrung, die das Risiko genotoxischer Insertionen erhöhen können, bestehen. Die genomische Verteilung von Vektorinsertionen sollte sowohl in präklinischen Studien zu den kultivierten und behandelten Zellen als auch nach der In-vivo-Verabreichung an die Empfänger einer Beurteilung unterzogen werden. Die Empfänger sollten dabei auf das Auftreten dominanter Klone mit genotoxischen Insertionen hin überwacht werden. Verfügbare Informationen aus früheren Studien, die mit dem gleichen oder einem ähnlichen Vektorkonstrukt und Zielzellen durchgeführt wurden, könnten die Notwendigkeit neuer umfangreicher Untersuchungen verringern. Bei nichtintegrierenden Ansätzen sollte das verbleibende Ausmaß von Insertionen oder deren Fehlen untersucht werden, sofern es nicht bereits bekannt ist.

- Retro-/Lenti-Viren abgeleitete integrierende Vektoren sind üblicherweise „selbstinaktivierend“ konstruiert. Dieses Design bedeutet, dass bei der Integration die meisten transkriptionsaktivierenden Sequenzen aus den viralen Long-Terminal-Repeats entfernt werden. Eine solche Deletion macht die Reaktivierung der proviralen Expression und deren Verwendung durch das superinfizierende Virus sehr unwahrscheinlich.
3. Die zytoplasmatische und nukleäre Exposition durch exogene Nukleinsäuren, ob viraler, plasmidischer oder anderer Herkunft, und ihren Replikationsintermediaten könnte die sensorischen Mechanismen des angeborenen Immunsystems in den behandelten Zellen aktivieren. Diese Aktivierung kann wiederum schädliche und entzündliche Reaktionen auslösen, die sich möglicherweise auf benachbarte Zellen ausbreiten. Solche Reaktionen könnten minimal sein und nur geringfügige Auswirkungen haben. Wenn die Aktivierung jedoch stark oder nachhaltig ist, könnte sie die Fähigkeit zur Integration beeinträchtigen und sich negativ auf die klonale Zusammensetzung und die langfristige Stabilität eines künstlichen Zelltransplantats auswirken. Es ist wichtig festzustellen, dass diese Reaktionen durch übermäßige Verunreinigungen, wie zum Beispiel DNA-Fragmente und verbleibendes Plasmid im endgültigen Zellprodukt, erheblich verstärkt werden können. Daher sollte darauf hingearbeitet werden, Verunreinigungen bei der Herstellung der Vektoren zu reduzieren.
 4. Eine bereits vorhandene Immunität gegen Viren, die zur Herstellung von Gentransfervektoren verwendet werden, kann deren Anwendung in vivo einschränken. Dies könnte auf das Vorhandensein von neutralisierenden Antikörpern mit signifikanten Titern im Plasma zurückzuführen sein, die den Vektor inaktivieren und somit den Gentransfer blockieren können. Eine weitere Möglichkeit ist die Erkennung verbliebener viraler Komponenten in den transduzierten Zellen durch T-Zellen, was zu einer immunvermittelten Beseitigung der transduzierten Zellen führen kann. Diese Reaktion könnte auch die ex vivo manipulierten Zellen betreffen, wenn sie kurz nach der Behandlung mit Vektoren verabreicht werden. Diese

Immunreaktionen können das In-vivo-Überleben der gentechnisch veränderten Zellen beeinflussen und sollten vor der klinischen Erprobung entsprechend untersucht werden.

BESONDERE ASPEKTE BEIM GENOME-EDITING

1. Der erste und am besten entwickelte Ansatz zum Genome-Editing nutzt Designer-Endonukleasen zur Erzeugung eines DSB an der beabsichtigten Zielsequenz. Ein wesentliches Sicherheitsbedenken ist die Off-Target-Aktivität der Nuklease. Es sollten umfangreiche präklinische Studien durchgeführt werden, um die genomweite Spezifität der Reagenzien, die zur Editierung verwendet wurden, mit orthogonalen Techniken zu untersuchen. Die Zielsequenz wird zunächst so ausgewählt, dass sie im Genom einmalig vertreten ist und nur wenige oder keine sehr ähnlichen homologen Sequenzen vorkommen. Anschließend werden mögliche Off-Targets bioinformatisch vorhergesagt, um eine potenzielle Aktivität an bekannten sensiblen genomischen Stellen (zum Beispiel Tumorsuppressorgenen) auszuschließen. Es folgt eine experimentelle Beurteilung der Spezifität an DNA in vitro oder in Zelllinien, die eine hohe Konzentration der Nuklease aufweisen, anhand einer oder mehrerer Techniken. Die dadurch entstehende Liste möglicher Off-Targets wird mit den bioinformatischen Prognosen abgeglichen. Unter Bedingungen, die das geplante klinische Protokoll am besten repräsentieren, werden schließlich die als am wahrscheinlichsten eingestuft Off-Target-Schnittstellen der Nuklease durch Deep Sequencing in den ausgewählten Zielzellen untersucht. Um Sensitivitätsgrenzwerte bestimmen zu können, sollten diese Studien mit geeigneten Positiv- und Negativkontrollen durchgeführt werden. Standard- oder Schwellenwerte für die Akzeptanzkriterien von Off-Targets lassen sich nur schwer plattform-, zielzellen- und anwendungsübergreifend festlegen und sollten daher mit Blick auf die jeweilige beabsichtigte Anwendung bestimmt werden.
2. Große genomische Veränderungen, Deletionen und Translokationen werden ebenfalls, wenn auch in geringerem Ausmaß, durch NHEJ und homologiegesteuerte Reparatur (Homology Directed Repair, HDR) an DNA-Stellen mit DSB induziert

und sind insgesamt schwer zu bewerten. Dies gilt insbesondere für Ausfälle gesamter Allele aufgrund von Deletionen, die große DNA-Segmente umfassen können. Diese Ereignisse können besonders besorgniserregend sein, wenn sie zu Hemizygotie oder sogar Homozygotie für eine Loss-of-Function-Mutation in einem Tumorsuppressorgen führen. Der mögliche Beitrag zum Verlust der Heterozygotie durch Genkonversion im Zuge der Reparatur eines DNA-Doppelstrangbruchs sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden. Es sollte darauf hingearbeitet werden, das Auftreten von unerwünschten On-Target-Genomveränderungen oberhalb einer Nachweis- und/oder Erwartungsgrenze auszuschließen. Darüber hinaus sollte das mögliche Auftreten von genomischen Umlagerungen an sensiblen Loci ein Grund sein, die geplanten Reagenzien zur Editierung zu verwerfen. Wenn es um die Gesamtsicherheit eines Zellprodukts geht, das möglicherweise einen kleinen Anteil von Zellen mit genomischen Veränderungen unterhalb der Nachweisgrenze enthält, kann möglicherweise auf frühere Erfahrungen mit gen- und zellbasierten Interventionen zurückgegriffen werden, die dieselben oder andere Plattformen mit denselben Zielzellen verwendet haben.

3. Biodistributionsstudien von genomeditierten Zellen in geeigneten xenogenen, immunsupprimierten Empfängerorganismen sollten durchgeführt werden, um deren Verhalten mit dem von unbehandelten Zellen zu vergleichen. Gezieltes Editing durch Nukleasen kann eine genetische Narbe hinterlassen. Solche Narben können, abhängig vom Reparaturmechanismus des DNA-Doppelstrangbruchs, nachweisbar sein. Die NHEJ-vermittelte Doppelstrangbruchreparatur führt üblicherweise kleine Nukleotid-Insertionen/Deletionen (Indels) an der Zielstelle ein, die durch Deep Sequencing des Locus identifiziert werden können. Einige Editierungsereignisse können jedoch übersehen werden, weil die ursprüngliche Sequenz rekonstituiert wurde, durch eine große Deletion verloren gegangen ist oder weil sie von einer Translokation betroffen war. Wenn nur eine Base verändert wurde, ist es schwierig, den Unterschied zwischen einer gezielten Veränderung und

einem Sequenzierungsfehler zu erkennen. HDR von DSB kann aufgrund der Sequenzänderungen im Ziellocus im Vergleich zum Template-Strang leichter verfolgt werden. Wenn möglich, sollten Strategien entwickelt werden, die eine zuverlässige Verfolgung der editierten Zellen ermöglichen, zum Beispiel durch (stille) Umkodierung eines Teils der Zielsequenz im Template und somit der Einführung eines rückverfolgbaren genetischen Markers. Diese Basenveränderungen könnten auch dazu beitragen, das Template vor der Wirkung der Nuklease zu schützen und die Effizienz der Editierung zu verbessern. Die während des Editierens eingeführten genetischen Modifikationen könnten genutzt werden, um das Schicksal, das Überleben und die Biodistribution der editierten Zellen und ihrer Nachkommen nachzuverfolgen. Diese Studien tragen zur Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung bei und untersuchen den möglichen Zusammenhang zwischen eventuellen unerwünschten Nebenwirkungen und dem Editierungsprozess (d. h. sie unterscheiden den möglichen Ursprung einer abnormalen Differenzierung, Transformation oder eines Wachstums einiger editierter Zellen von einer Hintergrunderkrankung oder altersbedingten Ereignissen). Einige editierte Zellen können jedoch immer noch der Nachverfolgung entgehen. Die Nachverfolgung von Zellen, die durch Base-Editoren oder epigenetische Editoren (siehe unten) editiert wurden, könnte sich als noch schwieriger oder vielleicht sogar unmöglich erweisen.

4. DSB könnten, je nach der verabreichten Dosis, in den für die Bearbeitung behandelten Zellen eine DNA-Schadensantwort (DNA Damage Response) oder andere Signaltransduktions- und transkriptionelle Antworten auslösen. P53-vermittelte Reaktionen können Zellseneszenz mit langfristigen schädlichen Auswirkungen und Selektion von p53^{+/+} oder ^{-/-}Varianten induzieren. Das Auftreten, Ausmaß und die spezifischen Modi solcher Reaktionen auf das Genome-Editing müssen für die meisten Zielzellen und Anwendungen noch untersucht werden. Darüber hinaus kann die Kombination von DNA-Doppelstrangbrüchen mit Vektoren, die zur Bereitstellung der Reparaturvorlage für HDR verwendet werden, eine kumulative

Aktivierung von Sensoren des angeborenen Immunsystems bewirken und weitere schädliche Reaktionen auslösen. Solche Reaktionen könnten nur vorübergehende Auswirkungen haben, aber wenn sie massiv und langanhaltend sind, könnten sie das Zellüberleben, das Ausmaß und den Zeitpunkt der Transplantation, die klonale Zusammensetzung und die langfristige Stabilität eines gentechnisch veränderten Zell- oder Gewebetransplantats beeinflussen.

5. Es entstehen ständig neue Technologieplattformen für neue Editing-Modalitäten mit größerer Reichweite und potenziell verbesserter Präzision und Sicherheit, zum Beispiel Break-less-Editoren, Base-Editoren und Prime-Editoren (Anzalone *et al.*, 2020). Von diesen neuen Strategien wird erwartet, dass sie eine verbesserte Präzision beim Editieren am Zielort bieten, indem sie das Spektrum der möglichen Ergebnisse verringern und die Belastung der Zielzelle durch den DNA-Doppelstrangbruch verringern. Sie werfen aber auch spezifische Fragen hinsichtlich der Überwachung von Off-Target-Effekten auf. Möglicherweise müssen für die genomweite Spezifität dieser Editoren spezifische Tests entwickelt werden. Insbesondere nutzen viele dieser Editoren die Domäne eines Enzyms mit konstitutiver Aktivität unabhängig von der Bindung des Fusionsproteins an die DNA. Dadurch kann die Off-Target-Aktivität teilweise zufällig im Genom und damit unabhängig von der Homologie zur beabsichtigten Zielsequenz auftreten. Aufgrund ihres teilweise zufälligen Auftretens kann bei der Untersuchung von behandelten (bulk-treated) Zellen eine solche Off-Target-Aktivität unentdeckt bleiben, wobei teilweise zufällig verteilte seltene Ereignisse zu Rauschen werden können. Eine mögliche Strategie, um dieses Problem anzugehen, ist der Vergleich von Varianten in einzelnen Nukleotiden (Single Nucleotide Variants, SNVs) von mehreren aus Einzelzellen der behandelten Zellen abgeleiteten Klonen.
6. In-vivo-Genome-Editing stellt nach wie vor eine Herausforderung dar, da es eine effektive und sichere Einbringung des Editierungssystems in eine ausreichende Anzahl des relevanten Zelltyps erfordert. Derzeitige Plattformen unterstützen entweder eine stabile Expression der Editoren

auf hohem Niveau mit einem damit verbundenen erhöhten Risiko von Toxizität, Off-Target-Aktivität und Immunogenität (zum Beispiel bei der Verwendung von AAV-Vektoren), oder sie erreichen aufgrund des geringen Expressionsniveaus keine zufriedenstellende Effektivität. Auf Nanopartikeln basierende Verabreichungsmethoden stellen einen vielversprechenden Ansatz für die kurzfristige Expression dar, sind aber immer noch schwierig auf andere Gewebe als die Leber anzuwenden. Außerdem enthalten die meisten Genomeditoren zumindest einige Komponenten bakteriellen Ursprungs und sind daher wahrscheinlich immunogen oder pyrogen. Da die anhaltende Expression oder sogar das Verbleiben solchen Materials in den editierten Zellen deren Überleben in vivo beeinträchtigen könnte, sollte dieses Risiko vor der klinischen Testung angemessen untersucht werden.

Anhang 6. Standard für die informierte Einwilligung bei stammzellbasierten Interventionen, die außerhalb von offiziellen klinischen Studien angeboten werden

<https://www.isscr.org/docs/default-source/policy-documents/isscr-informed-consent-standards-for-stem-cell-based-interventions.pdf>

Definitionen und Erläuterung der für diese Leitlinien relevanten Terminologie. Weitere Definitionen finden Sie unter <http://stemcells.nih.gov>.

G.1 Der Begriff „Embryo“ und andere zur Beschreibung früher Entwicklungsstadien verwendete Begriffe

Blastozyste: Das Stadium der Embryonalentwicklung vor der Implantation, welches beim Menschen etwa am Tag 5–6 nach der Befruchtung oder der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion eintritt. Die Blastozyste enthält einen flüssigkeitsgefüllten zentralen Hohlraum (Blastocoel), eine äußere Schicht von Zellen (Trophektoderm) und eine innere Zellmasse (Inner Cell Mass, ICM). Die Trophektodermzellen befestigen den Embryo an der Gebärmutterwand, und die ICM bildet den eigentlichen Embryo. Die menschliche Blastozyste entwickelt sich etwa sechs bis sieben Tage nach der Befruchtung aus der Zona pellucida (einer sie umgebenden Glykoproteinhülle). Danach beginnt sich die ICM der Blastozyste gekoppelt an die Implantation in eine abgeflachte Embryonalscheibe und das dazugehörige Amnion zu organisieren.

Embryo in der Spaltungsphase (Präimplantationsstadium): Das auf die erste Teilung der Zygote folgende Embryonalstadium, das mit der Verdichtung der Morula endet; es umfasst den aus zwei, vier, acht und 16 Zellen bestehenden Embryo. Beim Menschen dauert jede Zellteilung etwa 18-24 Stunden.

Embryo: Der Begriff „Embryo“ wurde, wie nachfolgend erläutert, in verschiedenen biologischen Kontexten unterschiedlich definiert und verwendet.

In dem vorliegenden Dokument werden mit dem Begriff „Embryo“ allgemein sämtliche Entwicklungsstadien von der ersten Teilung des befruchteten Ovums bis neun Wochen nach der Befruchtung beim Menschen bezeichnet, einschließlich der Plazenta und anderer extraembryonaler Membranen.

Für einzelne Stadien der Embryogenese werden präzisere Begriffe verwendet; zum Beispiel stellen das Zwei-, Vier- und Acht-Zellstadium, die sich verdichtende Morula und die Blastozyste jeweils bestimmte Stadien der Embryonalentwicklung vor der Implantation dar.

Vor der Implantation stellt der Embryo eine einfache Zellstruktur mit minimaler Zellspezialisierung dar, doch kurz danach beginnt sich eine definierte Struktur, der sogenannte Primitivstreifen, zu bilden, der die zukünftige posteriore (hintere) Region des Embryos markiert. Danach kann sich der Embryo nicht mehr identisch teilen, da er den unumkehrbaren Weg der Entwicklung in komplexere und spezialisierte Gewebe und Organe eingeschlagen hat.

In der klassischen Embryologie werden mit dem Begriff „Embryo“ verschiedene Entwicklungsstadien nach der Implantation bezeichnet (zum Beispiel der Primitivstreifen und die weiteren Phasen bis zu den fötalen Stadien). Gemäß der Definition des Dorland's Illustrated Medical Dictionary (27. Auflage, Ausgabe von 1988, W. B. Saunders Company) umfasst der Embryo „bei Tieren die Derivate des befruchteten Ovums, die sich letztendlich zu den Nachkommen entwickeln, in ihrer schnellsten Entwicklungsphase, d. h. ab dem Erscheinen der Längsachse bis zum Vorliegen sämtlicher wichtiger Strukturen. Beim Menschen bezeichnet man den sich entwickelnden Organismus ab etwa der zweiten Wochen nach der

Befruchtung bis zum Ende der siebten oder achten Woche als Embryo“. Laut einem Eintrag im Random House Webster’s College Dictionary umfasst das Embryonalstadium „beim Menschen das Stadium ab etwa der Anlagerung des befruchteten Ovums (Ei oder MII-Oozyte) an der Gebärmutterwand bis etwa zur achten Schwangerschaftswoche“. Die Nomenklatur wird jedoch von modernen Embryologen für den Menschen oftmals auf die Stadien von der ersten Teilung des befruchteten Ovums bis zur siebten bis neunten Woche nach der Befruchtung ausgeweitet, danach wird der Begriff „Fötus“ verwendet.

Fötus: Im vorliegenden Dokument werden mit dem Begriff „Fötus“ postembryonale Stadien der menschlichen pränatalen Entwicklung nach Bildung der Hauptstrukturen bezeichnet. Beim Menschen dauert dieser Zeitraum von der achten bis neunten Woche nach der Befruchtung bis zur Geburt. Statt des Begriffs „Fötus“ wird bei Tieren oftmals „Embryo“ für jedes Stadium von der Befruchtung bis zur Geburt verwendet.

Stammzellbasierte Embryomodelle: Fortschritte bei der Veränderung von Zellen ermöglichen die Assemblierung, Differenzierung und Aggregation bzw. die Reassoziierung von Zellpopulationen in einer Weise, die entscheidende Stadien der Embryonalentwicklung modelliert oder rekapituliert. Zwar können derartige experimentelle Systeme wichtige Einblicke in die Embryo- und Gewebeentwicklung liefern, doch wenn solche Strukturen eine Komplexität erreichen, bei der sie realistischere die Fähigkeit zu einer weiteren integrierten Entwicklung zeigen könnten, wenn sie länger in vitro kultiviert werden, so gibt dies Anlass zur Besorgnis. Es gibt zwei Arten von stammzellbasierten Embryomodelle:

Nichtintegrierte stammzellbasierte Embryomodelle:

Diese stammzellbasierten Embryomodelle rekapitulieren experimentell manche, aber nicht alle Aspekte des peri-implantären Embryos, zum Beispiel die Differenzierung des Embryosacks (Fruchtwassersacks) oder der Embryonalscheibe aufgrund fehlender extraembryonaler Zellen. Von diesen stammzellbasierten Embryomodelle kann vernünftigerweise nicht angenommen werden, dass sie zusätzliche Zelltypen spezifizieren, die zur Bildung eines integrierten Embryomodells führen würden.

Gastruloide sind ein Beispiel für ein nichtintegriertes stammzellbasiertes Embryomodell.

Integrierte stammzellbasierte Embryomodelle: Diese stammzellbasierten Embryomodelle enthalten die entsprechenden embryonalen und extraembryonalen Strukturen und könnten womöglich eine Komplexität erreichen, bei der sie realistischere die Fähigkeit zu einer weiteren integrierten Entwicklung zeigen könnten, sofern sie für längere Zeit in vitro kultiviert werden. Integrierte stammzellbasierte Embryomodelle könnten aus einer einzigen Zellquelle erzeugt werden, zum Beispiel aus humanen pluripotenten Stammzellen mit erweitertem Potenzial (Expanded Potential Human Pluripotent Stem Cells), die in der Lage sind, koordiniert in embryonale und extraembryonale Strukturen zu differenzieren. Alternativ könnten integrierte stammzellbasierte Embryomodelle auch durch die Bildung von zellulären Aggregaten erzeugt werden, bei denen extraembryonale/embryonale Zellen aus einer Quelle mit embryonalen/extraembryonalen Zellen aus unterschiedlichen Quellen kombiniert werden, um eine integrierte menschliche Entwicklung zu erreichen. Dies könnte die Verwendung von Zellen nichtmenschlicher Primaten als eine der Quellen einschließen. Bisherige Beschränkungen für die Kultivierung menschlicher Präimplantationsembryonen (die sogenannte 14-Tage-/Primitivstreifen-Regel) schließen integrierte stammzellbasierte Embryomodelle ursprünglich nicht mit ein. Daher schreiben die vorliegenden Leitlinien für Forschung, die auf die Modellierung der integrierten Entwicklung des gesamten Embryos einschließlich seiner extraembryonalen Membranen abzielt, eine spezielle Begutachtung vor. Ein zentraler Grundsatz bei der Begutachtung sollte sein, dass integrierte stammzellbasierte Embryomodelle zur Beantwortung einer in einem strengen Prüfverfahren als äußerst vielversprechend eingestuft wissenschaftlichen Fragestellung verwendet werden sollten. Blastozyste sind ein Beispiel für ein integriertes Stammzellmodell.

Morula: Der sich verdichtende, traubenförmige, aus 16 Zellen bestehende Zellhaufen, den der menschliche Embryo typischerweise vier Tage nach der Befruchtung bildet.

Kerntransfer: Bei diesem Verfahren wird ein Zellkern in ein Ovum eingesetzt, aus dem das Kernmaterial

entfernt wurde. Das Ovum reprogrammiert den Zellkern (unvollständig) dahingehend, dass er seine Entwicklung neu beginnt. Zwar sind durch Kerntransfer erzeugte Embryonen für gewöhnlich verändert und sterben oftmals während der Entwicklung ab, doch selten können sie sich bis zur Geburt entwickeln. Die durch Kerntransfer aus Blastozysten gewonnenen ICMs können dabei scheinbar normale embryonale Stammzellen bilden.

Organoid: Eine aus Gewebekulturen abgeleitete Struktur, die in 3D wächst und von Stammzellen abstammt. Ein Organoid rekapituliert durch Prinzipien der Selbstorganisation die Zellzusammensetzung und einen Teil der physiologischen Funktionen eines Organs.

Parthenogenetischer Embryo: Die Aktivierung des unbefruchteten Säugetierovums (in der Regel begleitet durch eine Duplikation des haploiden Genoms) kann zu einer Embryonalentwicklung führen, sodass sich aus den ICMs parthenogenetischer Blastozysten embryonale Stammzellen gewinnen lassen. Es wurde beobachtet, dass parthenogenetische Embryonen von Tieren nach dem Uterustransfer eine frühe Postimplantationsentwicklung durchlaufen. Eine weitere Entwicklung wird jedoch durch ein unterentwickeltes Plazenta-system, das eine normale Gestation verhindert, unterbrochen. Die Gynogenese stellt eine Sonderform der Parthenogenese dar, bei der ein Embryo aus weiblichen Pronuklei zweier unterschiedlicher Zygoten gebildet wird. Bei der Androgenese entsteht ein Embryo, der die männlichen Pronuklei zweier unterschiedlicher Zygoten enthält.

Zygote: Das aus einer Zelle bestehende befruchtete pronukleäre Ovum (Ei), das üblicherweise beim Menschen 20 bis 35 Stunden nach der Befruchtung mit Spermien beobachtet wird.

G.2 Terminologie in Zusammenhang mit dem Entwicklungspotenzial

Pluripotent: Das Stadium einer einzelnen Zelle, die sich in alle Gewebe eines Organismus mit Ausnahme der extraembryonalen Zelltypen differenzieren kann.

Multipotent: Das Stadium einzelner Zellen, die sich in verschiedene Zelltypen eines Organismus differenzieren können, jedoch nicht in alle. Multipotente Zellen wie zum Beispiel die hämatopoetischen Stammzellen führen zur Entstehung verschiedener Zellen innerhalb eines bestimmten Gewebes. Im sich entwickelnden Organismus können multipotente Zellen, beispielsweise mesentodermale Vorläuferzellen, zur Entstehung von Derivaten aus mehr als einem embryonalen Keimblatt führen. Bei Erwachsenen ist die Fähigkeit multipotenter Zellen für gewöhnlich auf die Entwicklung zu Derivaten eines bestimmten Keimblatts (Entoderm, Ektoderm, Mesoderm), Organs oder Gewebes beschränkt.

Teratom: Eine gutartige, verkapselte Masse komplexer differenzierter Gewebe, die Elemente aller drei embryonalen Keimblätter enthält: Ektoderm, Entoderm und Mesoderm. In der Stammzellforschung werden beim Teratom-Assay Zellpopulationen zur Beurteilung ihrer Pluripotenz in immundefiziente Wirtsmäuse injiziert (Fähigkeit zur Erzeugung von Derivaten aus allen drei Keimblättern). Diese Strukturen unterscheiden sich von Teratokarzinomen, die neben den differenzierten Derivaten auch aus undifferenzierten Stammzellen bestehen.

Totipotent: Das Stadium einer Zelle, die sich in alle Arten in einem Organismus auftretender differenzierter Zellen sowie in die unterstützenden extraembryonalen Strukturen der Plazenta entwickeln kann. Aus der Teilung einer einzelnen totipotenten Zelle könnte in utero der gesamte Organismus entstehen, aber bisher wurde dies nur bei Zygoten oder Blastomeren von Embryonen in frühen Spaltungsphasen nachgewiesen.

Unipotent: Das Stadium einzelner Zellen, die sich nur entlang einer bestimmten Zellabstammungslinie differenzieren können. Dazu gehören linienspezifische Vorläuferzellen des hämatopoetischen Systems (zum Beispiel Erythroblasten). Unipotente Stammzellen erneuern sich selbst und differenzieren entlang einer einzelnen Abstammungslinie. Zu ihnen gehören zum Beispiel die spermatogonialen Stammzellen.

G.3 Der Begriff „Chimären“ in der Stammzellforschung

Chimäre: Ein Organismus, der aus zwei oder mehr (genetisch unterschiedlichen) Quellen stammende Zellpopulationen enthält. Diese Quellen können Zygoten, Embryonen späterer Stadien, lebend geborene Tiere oder in Kultur gewachsene Zellen umfassen. Es ist zu beachten, dass manche Menschen aufgrund der Aggregation von zwei Embryonen im Präimplantationsstadium natürliche Chimären sind, obwohl dies selten vorkommt. Häufiger kommt es vor, dass Zellen die Plazentaschranke von der Mutter zum Fötus oder umgekehrt überschreiten und lebenslang im Nachkommen verbleiben (Madan, 2020). Der Begriff „Chimäre“ sollte daher im Gegensatz zu seinen mythologischen Ursprüngen als neutraler wissenschaftlicher Begriff verwendet werden.

Interspezies-Chimären: Unter Interspezies-Chimären versteht man Tiere, die integrierte Zellen einer anderen Spezies aufweisen. Die Anzahl dieser Zellen kann von gering bis groß reichen. Chimären können zum Beispiel entstehen, wenn menschliche Stammzellen in nichtmenschliche Embryonen übertragen werden. Es gibt drei Arten echter Mensch-Tier-Chimären, die besonderer Aufmerksamkeit bedürfen: (a) diejenigen, die die Fähigkeit zu weitreichendem Chimarismus aufweisen, (b) diejenigen, die einen signifikanten Grad an Chimarismus des ZNS aufweisen und (c) diejenigen, die Chimarismus der Keimbahn aufweisen. Der Umgang mit Chimären aus einem Menschen und einem nichtmenschlichen Primaten oder mit zellulären Xenotransplantaten, die in einem beliebigen Entwicklungsstadium gebildet werden, muss besonders verantwortungsvoll erfolgen. Weitere Orientierungshilfen bezüglich der Beurteilung von Mensch-Tier-Chimären sind dem ISSCR-White Paper zu Chimären zu entnehmen (Hyun *et al.*, 2021).

Zelltransplantationen in postnatale tierische

Empfänger: Wenn menschliche Zellen mit eingeschränktem Potenzial in Bezug auf Zelltyp oder Gewebeverteilung in definierte Positionen in postnatalen Tieren (oder späten Embryonalstadien) eingebracht werden, wird gewöhnlich von einem Transplantat in einen Empfängerorganismus gesprochen, obwohl

das resultierende Tier formal immer noch als Chimäre eingestuft werden kann. Das Transplantat kann homotopisch sein, d. h. dass es sich in das Wirtsgewebe integrieren kann, oder ektopisch, d. h. dass es sich als definierte Struktur entwickeln kann. Sofern es sich nicht um Methoden handelt, bei denen menschliche Keimzellen in tierische Keimdrüsen transplantiert werden, sind diese Arten von Experimenten in der Regel unbedenklich, sollten jedoch von einer Tierversuchskommission geprüft werden.

G.4 Bei der Transplantation verwendete Begriffe

Allogene Transplantation: Dieser Begriff bezieht sich auf die Transplantation von Zellen eines Spenders auf eine andere Person, die mit dem Spender verwandt sein kann (Geschwister oder Eltern), aber nicht muss. Bei der hämatopoetischen Stammzelltransplantation lassen sich in großen Spenderregistern in keinem Verwandtschaftsverhältnis stehende Spender identifizieren, die mit dem Transplantatempfänger histokompatibel sind oder in Bezug auf eine Reihe menschlicher Leukozytenantigene, die bekanntermaßen eine Transplantatabstoßung vermitteln, zu ihm passen. Bei der allogenen Transplantation hämatopoetischer Stammzellen lösen die transplantierten Stammzellen des Spenders möglicherweise einen Angriff der dagegen gebildeten Immunzellen auf den Empfänger (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) aus, wohingegen bei der Transplantation solider Organe das Risiko besteht, dass das Allogentransplantat vom Immunsystem des Empfängers abgestoßen wird. Beide klinischen Szenarien erfordern den Einsatz von Immunsuppressiva, die im Fall einer Transplantation eines soliden Organs lebenslang eingenommen werden müssen, was den Empfänger dem Risiko von Komplikationen in Form von Infektionen aussetzt.

Autologe Transplantation: Dieser Begriff bezieht sich auf die Transplantation körpereigener Zellen in denselben Organismus. Da die Zellen vom Immunsystem des Empfängerorganismus als körpereigen erkannt werden, kommt es nicht zu einer Abstoßung oder Immununverträglichkeit. Folglich birgt die autologe Transplantation von Zellen für gewöhnlich

weniger Risiken als die allogene Transplantation. Bei der Generierung embryonaler Stammzellen durch somatischen Zellkerntransfer oder der Gewinnung induzierter pluripotenter Stammzellen durch Reprogrammierung entstehen autologe Zellen für viele verschiedene Transplantationsstudien, die den theoretischen Vorteil einer Immunverträglichkeit aufweisen.

Homologe Verwendung: Dieser Begriff bezieht sich auf die geplante therapeutische Verwendung von Zellen innerhalb eines nativen physiologischen Umfelds, zum Beispiel auf die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen zur Regeneration des Blutes oder die Verwendung von Fettgewebe zur Rekonstruktion einer Brust.

Nichthomologe Verwendung: Dieser Begriff bezieht sich auf die geplante therapeutische Verwendung von Zellen außerhalb ihres nativen physiologischen Umfelds, zum Beispiel auf die Transplantation hämatopoetischer Zellen oder mesenchymaler Stromazellen ins Herz oder Gehirn.

Tumorigenität: Die Eigenschaft von Zellen, die ihre Fähigkeit zur Bildung von Tumoren oder zum abnormalen Zellwachstum beschreibt.

G.5 Allgemeine Begriffe im Zusammenhang mit Studien und Studienteilnehmern

Einverständnis: Im Kontext klinischer Studien bezeichnet der Begriff „Einverständniserklärung“ (Assent) das Einverständnis des Patienten in die Studienteilnahme. Erteilt ein Teilnehmer sein Einverständnis, bedeutet dies, dass er sich entsprechend seinen Möglichkeiten für die Teilnahme an der Studie entscheidet. Minderjährige Kinder und Jugendliche können keine rechtsgültige informierte Einwilligung (Informed Consent) erteilen, jedoch eine Einverständniserklärung abgeben. Darin bestätigt der Minderjährige sein Einverständnis, an der Studie teilzunehmen.

Klinische Forschung: Systematische Forschung, die an Probanden (Einzelpersonen oder Gruppen) oder Humanmaterial, zum Beispiel Gewebeproben, durchgeführt wird.

Klinische Studien: Studien, in denen die Teilnehmer (Einzelpersonen oder Gruppen) prospektiv einer oder mehreren gesundheitsbezogenen Interventionen zugewiesen werden, um Auswirkungen auf die Gesundheitsentwicklung zu beurteilen. Die Interventionen umfassen unter anderem Medikamente, Zellen und andere biologische Produkte, chirurgische Verfahren, radiologische Verfahren, Diagnostik, Geräte, verhaltensbezogene Therapien, Veränderungen beim Behandlungsprozess und Prävention.

Entschädigung: Vergütung von Studienteilnehmern für im Rahmen ihrer Studienteilnahme entstandene nichtfinanzielle Belastung, zumeist für den zeitlichen und sonstigen Aufwand sowie mögliche Unannehmlichkeiten.

Korrelative Studien: Studien, die typischerweise im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden und Ursache und Wirkungen einer Intervention auf biologische Zielstrukturen, die an einem Krankheitsprozess beteiligt sind, oder Zusammenhänge zwischen Gruppen oder Untergruppen untersuchen.

Zufallsbefund: Ein Befund, der einen einzelnen Studienteilnehmer oder Gewebespenden betrifft und der nicht in direktem Zusammenhang mit den Zielen einer Studie steht, für die Person aber möglicherweise in Bezug auf ihre Gesundheit oder ihren Kinderwunsch von Bedeutung ist.

Minimalrisiko: Das Risiko im Zusammenhang mit Eingriffen bei Studienteilnehmern oder Gewebespendern, das mit der Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß von Schäden vergleichbar ist, die im täglichen Leben oder bei der Durchführung physischer oder psychologischer Routineuntersuchungen oder -tests auftritt.

Geringer Anstieg gegenüber dem Minimalrisiko: Eine nur einen Bruchteil über der Minimalrisikoschwelle liegende Risikozunahme, die für eine verständige Person als akzeptabel angesehen wird.

Beobachtungsstudien: Eine Form der klinischen Studie, bei der die Wissenschaftler Studienteilnehmer (Einzelpersonen oder Gruppen) beobachten und relevante Variablen messen. Die Zuordnung der Studienteilnehmer zu einer behandelten Gruppe gegenüber einer Kontrollgruppe erfolgt unabhängig vom Wissenschaftler.

Erstattung: Rückzahlung der im Laufe ihrer Studienteilnahme angefallenen Auslagen der Studienteilnehmer.

Sham-(Schein-)verfahren: Verfahren, die als Kontrolle in klinischen Studien verwendet werden und das experimentelle Prozedere bei Studienteilnehmern im „Behandlungsarm“ ohne den spezifischen Wirkstoff nachahmen. Sie werden durchgeführt, um zu verhindern, dass die Studienteilnehmer und die ihre Ergebnisse auswertenden Ärzte wissen, in welchen Studienarm der Teilnehmer aufgenommen wurde. Zudem erfolgt ihre Durchführung zuweilen, um die Auswirkungen der Behandlungsverabreichung (weniger der Behandlung selbst) auf einen Krankheitsprozess zu untersuchen. Scheinverfahren variieren in ihrer Invasivität. Beispiele hierfür sind die Injektion von Kochsalzlösung (wobei den Studienteilnehmern Kochsalzlösung anstelle von Zellen injiziert wird), das Verlegen eines Schein-Herzkatheters (wobei bei den Studienteilnehmern ein Herzkatheter verlegt wird, ihnen aber keine Zellen injiziert werden) sowie das partielle Anbohren des Schädels (wobei die Forscher eine Gehirnoperation imitieren, indem sie eine Vertiefung in den Schädel bohren).

Unzulässiger Anreiz: Angebote oder Gegenleistungen, die so attraktiv sind, dass sie die Fähigkeit prospektiver Studienteilnehmer oder Spender zur objektiven Beurteilung der Studie beeinträchtigen oder die Patienten ermutigen, in Maßnahmen einzuwilligen, denen gegenüber sie eigentlich abgeneigt sind.

- Academy of Medical Sciences (2011). Animals containing human material. <http://www.acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/animals-containing-human-material/>
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2006). Using preimplantation embryos for research. ACOG Committee Opinion No. 347. *Obstet. Gynecol.* 108, 1305–1317. <https://doi.org/10.1097/00006250-200611000-00057>
- Anzalone, A. V., Koblan, L. W. und Liu, D. R. (2020). Genome editing with CRISPR-Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. *Nat. Biotechnol.* 38, 824–844. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0561-9>
- Bacman, S., Williams, S., Pinto, M., et al. (2013). Specific elimination of mutant mitochondrial genomes in patient-derived cells by mitoTALENs. *Nat. Med.* 19, 1111–1113. <https://doi.org/10.1038/nm.3261>
- Bacman, S. R., Kaupilla, J. H. K., Pereira, C. V., et al. (2018). MitoTALEN reduces mutant mtDNA load and restores tRNA^{Ala} levels in a mouse model of heteroplasmic mtDNA mutation. *Nat. Med.* 24(11), 1696–1700. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0166-8> [published correction appears in *Nat. Med.* 2018 Oct. 5].
- Benjamin, S., Kowal, S. P., MacDonald, I. M. und Bubela, T. (2015). Communicating the promise for ocular gene therapies: challenges and recommendations. *Am. J. Ophthalmol.* 160(3), 408–415.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.05.026>
- Boer, G. J. (1994). Ethical guidelines for the use of human embryonic or fetal tissue for experimental and clinical neurotransplantation and research. *J. Neurol.* 242, 1–13. <https://doi.org/10.1007/bf00920568>
- Boutron, I., Dutton, S., Ravaud, P., und Altman, D. G. (2010). Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA* 303, 2058–2064. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.651>
- Bubela, T., McCabe, C., Archibald, P., Atkins, H., Bradshaw, S., Kefalas, P., Mujoomdar, M., Packer, C., Piret, J., Raxworthy, M., Soares, M. und Viswanathan, S. (2015). Bringing regenerative medicines to the clinic: the future for regulation and reimbursement. *Regen. Med.* 10(7), 897–911. <https://doi.org/10.2217/rme.15.51>
- Camacho, L. H., Bacik, J., Cheung, A., und Spriggs, D. R. (2005). Presentation and subsequent publication rates of phase I oncology clinical trials. *Cancer* 104, 1497–1504. <https://doi.org/10.1002/cncr.21337>
- Costa-Borges, N. N., Nikitos, E., Spath, K., et al. (2020). First registered pilot trial to validate the safety and effectiveness of maternal spindle transfer to overcome infertility associated with poor oocyte quality. *Fertil. Steril.* 114(3), e71–e72. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.220>
- Council for International Organizations of Medical Sciences (2016). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
- Department of Health, and Education and Welfare (1979). Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (The Belmont Report). 44 Fed. Reg. 23, 192.
- ESHRE Taskforce on Ethics and Law (2001). The moral status of the pre-implantation embryo. *Hum. Reprod.* 17, 1409–1419. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.1046>
- Easson, E. C., und Russell, M.H. (1963). Cure of Hodgkin's disease. *BMJ* 5347, 1704–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5347.1704>
- Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine (2013). Donating embryos for human embryonic stem cell (hESC) research: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 100, 935–939. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.08.038>
- European Parliament and Council of the European Union (2001). Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. (Official Journal of the European Union). https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/dir_2001_20_en_0.pdf

- European Science Foundation (2000). Good scientific practice in research and scholarship. Science Policy Briefing. http://archives.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/ESPB10.pdf
- Fisher, M., Feuerstein, G., Howells, D. W., Hurn, P. D., Kent, T. A., Savitz, S. I., und Lo, E. H. (2009). Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke* 40, 2244–2250. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.541128>
- Flory, J., und Emanuel, E. (2004). Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 292, 1593–1601. <https://doi.org/10.1001/jama.292.13.1593>
- Food and Drug Administration (2017). FDA Announces Comprehensive Regenerative Medicine Policy Framework. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-comprehensive-regenerative-medicine-policy-framework>
- Freeman, G. A., und Kimmelman, J. (2012). Publication and reporting conduct for pharmacodynamic analyses of tumor tissue in early-phase oncology trials. *Clin. Cancer Res.* 18, 6478–6484. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-12-1384>
- Frei, E. 3rd, und Gehan, E. A. (1971). Definition of cure for Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 31, 1828–1833.
- Fung, M., Yuan, Y., Atkins, H., Shi, Q., und Bubela, T. (2017). Responsible Translation of Stem Cell Research: An Assessment of Clinical Trial Registration and Publications. *Stem Cell Rep.* 8(5), 1190–1201. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.03.013>
- Haimes, E., Skene, L., Ballantyne, A. J., Caulfield, T., Goldstein, L. S., Hyun, I., Kimmelman, J., Robert, J. S., Roxland, B. E., Scott, C. T., et al. (2013). Position statement on the provision and procurement of human eggs for stem cell research. *Cell Stem Cell* 12, 285–291. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.02.002>
- Henderson, V. C., Kimmelman, J., Fergusson, D., Grimshaw, J. M., und Hackam, D. G. (2013). Threats to validity in the design and conduct of preclinical efficacy studies: a systematic review of guidelines for in vivo animal experiments. *PLoS Med.* 10, e1001489. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001489>
- Hudson, G., Takeda, Y., und Herbert, M. (2019). Reversion after replacement of mitochondrial DNA. *Nature* 574, E8–E11. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1623-3>
- Human Fertilization and Embryology Authority (2016). Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2016 update. https://www.hfea.gov.uk/media/2611/fourth_scientific_review_mitochondria_2016.pdf
- Human Fertilization and Embryology Authority (2019). Code of Practice, 9th Edition. <https://portal.hfea.gov.uk/media/1756/2021-10-26-code-of-practice-2021.pdf>
- Hyslop, L. A., Blakeley, P., Craven, L., Richardson, J., Fogarty, N. M., Fragouli, E., Lamb, M., Wamaitha, S. E., Prathalingam, N., Zhang, Q., und O'Keefe, H. (2016). Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disease. *Nature* 534, 383–386. <https://doi.org/10.1038/nature18303> [published correction appears in *Nature* 2016 Oct. 27].
- Hyun, I. (2013). Therapeutic hope, spiritual distress, and the problem of stem cell tourism. *Cell Stem Cell* 12, 505–507. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.04.010>
- Hyun, I., Clayton, E. W., Cong, Y., Fujita, M., Goldman, S. A., Hill, L. R., Monserrat, N., Nakauchi, H., Pedersen, R. A., Rooke, H. M., et al. (2021). ISSCR Guidelines for the Transfer of Human Pluripotent Stem Cells and Their Direct Derivatives into Animal Hosts. *Stem Cell Rep.* 16, 1409–1415. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.05.005>
- Hyun, I., Taylor, P., Testa, G., Dickens, B., Jung, K. W., McNab, A., Roberston, J., Skene, L., und Zoloth, L. (2007). Ethical standards for human-to-animal chimera experiments in stem cell research. *Cell Stem Cell* 1, 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.07.015>
- Institute of Medicine (2015). Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risks. Washington, DC. *National Academies Press*. <https://doi.org/10.17226/18998>
- Institute of Medicine and National Research Council (2010). Final Report of the National Academies' Human Embryonic Stem Cell Research Advisory Committee and 2010 Amendments to the National Academies' Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research. Washington, DC. *The National Academies Press*. <https://doi.org/10.17226/12923>
- International Society for Stem Cell Research (ISSCR) (2006). Guidelines for the conduct of human embryonic stem cell research. <http://www.isscr.org/docs/default-source/hesc-guidelines/isscrhescguidelines2006.pdf>
- International Society for Stem Cell Research (ISSCR) (2008). Guidelines for the clinical translation of stem cells. <https://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/clin-trans-guidelines/isscrclinicaltrans.pdf>
- International Society for Stem Cell Research (ISSCR) (2016). Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. <https://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translationd67119731dff6d6bb37cff0000940c19.pdf>

- Kamenova, K., und Caulfield, T. (2015). Stem cell hype: media portrayal of therapy translation. *Sci. Transl. Med.* 7, 278ps4. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010496>
- Kang, E., Koski, A., Amato, P., et al. (2019). Reply to: Reversion after replacement of mitochondrial DNA. *Nature* 57, E12–E13. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1624-2>
- Kang, E. Wu, J., Gutierrez, N. M., Koski, A., Tippner-Hedges, R., Agaronyan, K., Platero-Luengo, A., Martinez-Redondo, P., Ma, H., Lee, Y., Hayama, T., Van Dyken, C., Wang, X., Luo, S., Ahmed, R., Li, Y., Ji, D., Kayali, R., Cinnioglu, C., Olson, S., Jensen, J., Battaglia, D., Lee, D., Wu, D., Huang, T., Wolf, D. P., Temiakov, D., Izpisua Belmonte, J. C., Amato, P., und Mitalipov, S. (2016). Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature20592>
- Kilkenny, C., Browne, W. J., Cuthill, I. C., Emerson, M., und Altman, D. G. (2010). Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLOS Biol.* 8, e1000412. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412>
- Kimmelman, J., Mogil, J. S., und Dirnagl, U. (2014). Distinguishing between Exploratory and Confirmatory Preclinical Research Will Improve Translation. *PLOS Biol.* 12, e1001863. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001863>
- Kuriyan, A. E., Albini, T. A., Townsend, J. H., et al. (2017). Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous “Stem Cells” for AMD. *N. Engl. J. Med.* 376(11), 1047–1053. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1609583>
- Landis, S. C., Amara, S. G., Asadullah, K., Austin, C. P., Blumenstein, R., Bradley, E. W., Crystal, R. G., Darnell, R. B., Ferrante, R. J., Fillit, H., et al. (2012). A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature* 490, 187–191. <https://doi.org/10.1038/nature11556>
- Lau, D., Ogbogu, U., Taylor, B., Stafinski, T., Menon, D., und Caulfield, T. (2008). Stem cell clinics online: the direct-to-consumer portrayal of stem cell medicine. *Cell Stem Cell* 3, 591–594. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.11.001>
- Madan K. (2020). Natural human chimeras: A review. *Eur. J. Med. Genet.* 63(9), 103971. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103971>
- Mazur, P., et al. (2019). Mitochondrial Replacement Therapy Gives No Benefits to Patients of Advanced Maternal Age. Paper presented to ASRM Scientific Conference and Expo, Philadelphia, Oct. 14–16, 221. <https://asrm.confex.com/asrm/2019/meetingapp.cgi/Paper/2347>
- Medical Professionalism Project (2002). Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann. Intern. Med.* 136, 243–246. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-3-200202050-00012>
- Munsie, M. und Hyun, I. (2014). A question of ethics: selling autologous stem cell therapies flaunts professional standards. *Stem Cell Res.* 13, 647–653. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2014.04.014>
- National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, and the Royal Society (2020.) Heritable Human Genome Editing. Washington, DC. *The National Academies Press*. <https://doi.org/10.17226/25665>
- National Academy of Sciences, National Academy of Engineering, and Institute of Medicine (2009). On Being a Scientist: A Guide to Responsible Conduct in Research: Third Edition. Washington, DC: NAP. <https://doi.org/10.17226/12192>
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016). Mitochondrial Replacement Techniques: Ethical, Social, and Policy Considerations. Washington, DC: NAP. <https://doi.org/10.17226/21871>
- National Institutes of Health (2014). Informed Consent Guidance for Human Gene Trials subject to the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules (Office of Science Policy: Office of Biotechnology Activities). <https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2014/10/IC2013.pdf>
- Nissanka, N., und Moraes, C. T. (2020). Mitochondrial DNA heteroplasmy in disease and targeted nuclease-based therapeutic approaches. *EMBO Rep.* 21(3), e49612. <https://doi.org/10.15252/embr.201949612>
- Nuffield Council on Bioethics (2016). Genome Editing: An Ethical Review. <https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf>
- Nuremberg Code (1949). In Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law. Washington, DC. *U.S. Gov. Print. Office* 10(2), 181–182.
- Office for Human Research Protections (OHRP) (1993). Statute on Fetal Tissue Transplantation Research SEC. 498A, National Institutes of Health Revitalization Act of 1993. <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/publiclaw103-43.htm.html>
- Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., et al. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLOS Biol.* 18(7), e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>
- Ravi, P., Kumar, S. K., Cerhan, J.R., et al. (2018). Defining cure in multiple myeloma: a comparative study of outcomes of young individuals with myeloma and curable hematologic malignancies. *Blood Cancer J.* 8, 26. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0065-8>

- Reddy, P., *et al.* (2015). Selective Elimination of Mitochondrial Mutations in the Germline by Genome Editing. *Cell* 161(3), 459–469. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.051>
- Saini, P., Loke, Y. K., Gamble, C., Altman, D. G., Williamson, P. R., and Kirkham, J. J. (2014). Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ* 349, g6501. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6501>
- SB-180 Gene therapy kits: advisory notice and labels (2019–2020). California State Legislature.
- Sena, E. S., van der Worp, H. B., Bath, P. M., Howells, D. W., and Macleod, M. R. (2010). Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *PLOS Biol.* 8, e1000344. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000344>
- Sugarman, J., und Siegel, A. (2008). How to determine whether existing human embryonic stem cell lines can be used ethically. *Cell Stem Cell* 3, 238–239. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.08.012>
- Sugarman, J., und Siegel, A.W. (2008). When embryonic stem cell lines fail to meet consent standards. *Science* 322, 379. <https://doi.org/10.1126/science.1164441>
- Tardif, S. D., Coleman, K., Hobbs, T. R., und Lutz, C. (2013). IACUC Review of Nonhuman Primate Research. *ILAR J.* 54, 234–245. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilt040>
- Tsilidis, K. K., Panagiotou, O. A., Sena, E. S., Aretouli, E., Evangelou, E., Howells, D. W., Al-Shahi Salman, R., Macleod, M. R., und Ioannidis, J. P. (2013). Evaluation of excess significance bias in animal studies of neurological diseases. *PLOS Biol.* 11, e1001609. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001609>
- U.K. Department of Health (2014). Mitochondrial donation. Government response to the consultation on draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmission of a serious mitochondrial disease from mother to child. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/332881/Consultation_response.pdf
- Wang, T., *et al.* (2014). Polar Body Genome Transfer for Preventing the Transmission of Inherited Mitochondrial Diseases. *Cell* 157, 1591–1604. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.042>
- World Medical Association (2018). Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>
- Wu, K., Zhong, C., Chen, T., *et al.* (2017). Polar bodies are efficient donors for reconstruction of human embryos for potential mitochondrial replacement therapy. *Cell Res.* 27: 1069–1072. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.67>
- Yamada, M., Emmanuele, V., Sanchez-Quintero, M. J., Sun, B., Lалlos, G., Paull, D., Zimmer, M., Pagett, S., Prosser, R. W., Sauer, M. V., und Hirano, M. (2016). Genetic Drift Can Compromise Mitochondrial Replacement by Nuclear Transfer in Human Oocytes. *Cell Stem Cell* 18(6), 749–754. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.04.001>
- Zhang, J., *et al.* (2016). Pregnancy derived from human zygote pronuclear transfer in a patient who had arrested embryos after IVF. *Reprod. Biomed. Online* 33(4), 529–533. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.07.008>

**ISSCR Guidelines für Stammzellforschung
und klinische Translation**

MAI 2021

© 2022 International Society
for Stem Cell Research

www.isscr.org