

Abschlussbericht

# **Potenzialanalyse Virus-basierte Therapien – Neue Therapieformen und deren Translation in die Klinik**

---

GEFÖRDERT VON



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WIRTSCHAFT, ARBEIT UND TOURISMUS

## **Förderung des Vorhabens**

**„Potenzialanalyse Virus-basierte Therapien – Neue Therapieformen und deren Translation in die Klinik“ durch das Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Tourismus Baden-Württemberg**

### **Projektleitung**

Prof. Dr. Susanne M. Bailer  
Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB  
Nobelstraße 12  
70569 Stuttgart  
Telefon +49 711 970-4180  
Email [susanne.bailer@igb.fraunhofer.de](mailto:susanne.bailer@igb.fraunhofer.de)

### **Bearbeitet von**

Prof. Dr. Susanne M. Bailer  
Dr. Carina Rohmer  
Dr. Dagmar Rother  
Karina Epting M.Sc.

Datum: 14.04.2023

# Inhalt

Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis .....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Zusammenfassung .....	9
2. Allgemeine Rahmenbedingungen für die Entwicklung und Translation Virus-basierter Therapien ....	11
2.1. Status Deutschland .....	11
2.2. Innovationsförderungen im Bereich Krebs und seltene Erkrankungen.....	11
2.3. Biotechnologie als Schlüsseltechnologie zur Entwicklung von Biopharmazeutika .....	13
2.4. Deutschland als Standort für innovative Therapieformen .....	13
2.5. Klinische Translation.....	15
2.5.1. Klinische Translation in Baden-Württemberg .....	16
3. Biopharmazeutika – eine Übersicht .....	17
3.1. ATMPs .....	17
3.2. Virus- / Vektor-basierte Zell- und Gentherapien .....	17
3.2.1. Klassische Gentherapie.....	18
3.2.2. CAR-T-Zelltherapie .....	19
3.2.3. Onkolytische Viren .....	20
4. Virus-basierte Therapeutika – Ein Überblick .....	22
4.1. Relevante Viren / virale Vektoren der Virus-basierten Therapeutika.....	22
4.1.1. Adenoviren .....	22
4.1.2. Adeno-assoziierte Viren.....	22
4.1.3. Herpes simplex-Viren.....	23
4.1.4. Retroviren .....	23
4.1.5. Sonstige verwendete Viren.....	24
4.2. Klinische Anwendungsbereiche Virus-basierter Therapeutika.....	24
4.2.1. Indikationen onkolytischer Viren .....	24
4.2.2. Indikationen der Gentherapie.....	25
4.2.3. Indikationen der CAR-T-Zelltherapie.....	26
4.2.4. Seltene Erkrankungen ( <i>orphan diseases</i> ).....	26
5. Virus-basierte Therapeutika – Potenzialanalyse .....	28
5.1. Literaturrecherche .....	28
5.1.1. Literaturrecherche Gentherapie .....	29
5.1.2. Literaturrecherche CAR-T-Zelltherapie.....	30
5.1.3. Literaturrecherche onkolytische Viren .....	31
5.1.4. Literaturrecherche Virotherapie .....	32
5.1.5. Fazit Literaturrecherche .....	32
5.2. Patentrecherche .....	33
5.2.1. Definitionen der Patentrecherche .....	34
5.2.2. Auswertung der Patentrecherche zum Thema Virus-basierte Therapien.....	34
5.2.3. Patentrecherche Gentherapie .....	35
5.2.4. Patentrecherche onkolytische Viren .....	36
5.2.5. Patentrecherche Virotherapie .....	36
5.2.6. Übersichtsrecherche zu Patenten mit Bezug zu Baden-Württemberg.....	37
5.2.7. Fazit Patentrecherche .....	40
5.3. Klinische Studien.....	40
5.3.1. Definitionen mit Bezug zu klinischen Studien .....	41
5.3.1.1. Phasen einer klinischen Studie.....	41

5.3.2.	Auswertung der klinischen Studien .....	42
5.3.2.1.	Klinische Studien mit Gentherapie – globale Betrachtung.....	42
5.3.2.2.	Gentherapie in klinischen Studien – Standort Deutschland.....	43
5.3.2.3.	Klinische Studien mit onkolytischen Viren.....	44
5.3.2.4.	Onkolytische Viren in klinischen Studien – globale Betrachtung.....	45
5.3.2.5.	Klinische Studien zu Virotherapie – globale Betrachtung .....	46
5.3.2.6.	Onkolytische Viren in klinischen Studien – Standort Deutschland .....	46
5.3.2.7.	Fazit klinische Studien .....	47
5.4.	Virus-basierte Therapien mit Marktzulassung .....	48
5.4.1.	Zugelassene Virus-basierte Therapeutika .....	48
5.4.2.	Fazit zugelassene Produkte .....	49
6.	Marktentwicklung / Marktpotenzial .....	52
6.1.	Marktpotenzial Virus-basierter Therapien - globale Betrachtung.....	52
6.1.1.	Umsätze und Prognosen der gesamten Pharmaindustrie - globale Betrachtung.....	52
6.1.2.	Bezug zu Erkrankungen .....	53
6.1.3.	Einzelne Produkte, Preisgestaltung und Patentsituation.....	53
6.1.4.	Globale Produktionskapazitäten .....	54
6.1.5.	Forschung und Entwicklung / Investitionen.....	54
6.2.	Marktpotenzial Virus-basierter Therapien in Deutschland .....	56
6.2.1.	Umsätze.....	56
6.2.2.	Bezug zu Erkrankungen .....	56
6.2.3.	Einzelne Produkte, Preisgestaltung und Patentsituation.....	56
6.2.4.	Produktionskapazitäten in Deutschland.....	56
6.2.5.	Forschung und Entwicklung / Investitionen.....	57
6.3.	Fazit Marktpotenzial der Virus-basierten Therapeutika .....	57
6.3.1.	Fazit Marktpotenzial global .....	57
6.3.2.	Fazit Marktpotenzial in Deutschland.....	57
7.	Klinische Translation Virus-basierter Therapien .....	59
7.1.	Translation im Bereich Gentherapie.....	59
7.2.	Translation onkolytische Virotherapie.....	60
7.3.	Klinische Translation in Baden-Württemberg.....	60
8.	Benchmarking Virus-basierter mit nicht-viralen Therapien .....	64
8.1.	Virus-basierte Therapien.....	65
8.2.	Nicht-virale Therapien .....	66
8.3.	Fazit Benchmarking.....	68
9.	Befragung von Experten und Betroffenen zum Thema Virus-basierte Therapien .....	70
10.	Handlungsfelder und -empfehlungen für Virus-basierte Therapien .....	72
10.1.	Forschung und Entwicklung .....	72
10.1.1.	Entwicklung von optimierten Biosystemen .....	72
10.1.2.	Entwicklung von Prozess-Technologien und analytischen Verfahren .....	73
10.1.3.	Intensivierung der inter- / transdisziplinären Forschung und Entwicklung .....	74
10.2.	Entwicklung und Anziehung von qualifiziertem Personal.....	74
10.3.	Kooperationen zwischen Wissenschaft-Wirtschaft und Wirtschaft-Wirtschaft.....	75
10.4.	Rechtliche Rahmenbedingungen .....	75
10.5.	Entwicklung von Cluster-Regionen als Nuklei für Innovation und Wirtschaftlichkeit.....	76
10.6.	Translation von neuen Biopharmazeutika .....	76
10.7.	Preisgestaltung bei Virus-basierten Therapien.....	77
10.8.	Marktchancen .....	78
10.9.	Gesellschaftliche Maßnahmen.....	78

10.10. Abgeleitete Handlungsempfehlungen .....	79
11. Statement der Autoren .....	81
12. Referenzen:.....	82
S1 Anhang – klinische Studien .....	90
S2 Anhang – Expertenmeinungen (Originale).....	98

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prinzip der viralen Gentherapie .....	18
Abbildung 2: Klinische Anwendung der CAR-T-Zelltherapie .....	20
Abbildung 3: Onkolytische Virotherapie - Kombinierte Virus-Immuntherapie.....	21
Abbildung 4 Literaturrecherche Gentherapie.....	29
Abbildung 5: Literaturrecherche CAR-T-Zelltherapie.....	30
Abbildung 6: Literaturrecherche onkolytische Viren.....	31
Abbildung 7: Literaturrecherche Virotherapie.....	33
Abbildung 8: Patentrecherche Gentherapie.....	35
Abbildung 9: Patentrecherche onkolytische Viren.....	36
Abbildung 10: Patentrecherche Virotherapie.....	37
Abbildung 11: Klinische Studien Gentherapie hinsichtlich der zu behandelnden Erkrankung.....	42
Abbildung 12: Klinische Studien Gentherapie .....	43
Abbildung 13: Klinische Studien Gentherapie – Standort Deutschland .....	44
Abbildung 14: Klinische Studien onkolytische Viren .....	45
Abbildung 15: Klinische Studien Virotherapie.....	46
Abbildung 16: Klinische Studien onkolytische Viren – Standort Deutschland .....	47
Abbildung 17: Landschaft der Gentherapie .....	61
Abbildung 18: Übersicht klinischer Studien zu virus-basierten und nicht-virus-basierten Therapieformen	65
Abbildung 19: Klinische Studien der Virus-basierten Therapien in Bezug auf die Phase .....	66
Abbildung 20: Klinische Studien von Antikörper-basierten Therapien in Bezug auf die Phase .....	67
Abbildung 21: Klinische Studien sonstiger Therapieformen in Bezug auf die Phase .....	68
Abbildung 22: Klinische Studien Gentherapie .....	92
Abbildung 23: Literaturrecherche Immuntherapie .....	94
Abbildung 24: Patentrecherche Immuntherapie .....	95
Abbildung 25: Klinische Studien Immuntherapie .....	96
Abbildung 26: Auswertung des Status klinischer Studien .....	97

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patente assoziiert mit Baden-Württemberg .....	38
Tabelle 2: Gentherapeutika mit Zulassung der FDA und / oder der EMA sowie fünf weiteren, nicht in den USA / EU zugelassenen Produkten.....	50

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Adeno-assoziierte Viren (Adeno-associated virus)
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ehemalige Bezeichnung: Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker)
ACHSE e.V.	Allianz chronischer seltener Erkrankungen
ADA-SCID	Schwere kombinierte Immundefizienz (SCID) durch Adenosin-Desaminase (ADA)-Mangel
AdV	Adenoviren (Adenovirus)
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
ATMP	<i>Advanced therapy medicinal product</i>
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Bill	Billion
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BMBF	Bundesministerium für Forschung und Entwicklung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
B-Zell ALL	Akute Lymphatische B-Zell-Leukämie
CAGR	Jährliche Wachstumsrate / <i>Compound annual growth rate</i>
CAR	Chimärer Antigenrezeptor ( <i>chimeric antigen receptor</i> )
CAT	Committee for Advanced Therapies
CDMO	<i>Contract Development and Manufacturing Organization</i>
CFDA	China Food and Drug Administration
COGS	Kosten der verkauften Waren ( <i>Cost of Goods sold</i> )
COMP	Committee for orphan medicinal products
CPC	gemeinsame Patentklassifikation ( <i>Cooperative Patent Classification</i> ) - eine Erweiterung der IPC-
CRISPR/Cas	<i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i> - <i>CRISPR-associated</i> Molekularbiologische Methode, um DNA gezielt zu schneiden und zu verändern
DPMA	Deutsches Patent- und Markenamt
DG-GT e.V.	Deutsche Gesellschaft für Gentherapie
DKTK	Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>deoxyribonucleic acid</i> )
DZG	Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECLA	Europäische Patentklassifikation ( <i>European Classification System</i> )
EFI	Expertenkommission Forschung und Innovation
EJP RD	European Joint Program on Rare Diseases
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde ( <i>European Medicines Agency</i> )
ECHO	<i>Enteric Cytopathic Human Orphan Virus</i>
ESGCT	Europäische Gesellschaft für Gen- und Zelltherapie ( <i>European Society of Gene and Cell Therapy</i> )
EU	Europäische Union ( <i>European Union</i> )

Ex vivo	Verfahren oder Abläufe, bei denen einem lebenden Organismus biologisches Material entnommen und außerhalb dessen kultiviert wird.
FDA	Food and Drug Administration
F & E	Forschung und Entwicklung
F & I	Forschung und Innovation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMP	Good Manufacturing Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherungen
GRTC	Gene and RNA Therapy Center (Tübingen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes Immunodefizienz-Virus ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HSV	Herpes simplex-Virus
HTS 2025	Hightech Strategie 2025
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung / International Agency for Research on Cancer
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
IGB	Fraunhofer Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik
IRA	Inflation Reduction Act
In vitro	Im Labor, im Reagenzglas
In situ	In der normalen Lage oder allgemein im Körper
In vivo	Im Körper
IPC	Internationale Patentklassifikation ( <i>International Patent Classification</i> )
kb	Kilobasen ( <i>kilobase</i> )
kbp	Kilobasenpaare ( <i>kilobase pairs</i> )
KI	Künstliche Intelligenz
KIT	Karlsruher Institut für Technologie
KMU	Kleine und mittelständische Unternehmen
LMO-2	LIM Domain Only 2 – Ein mit der genetischen Erkrankung X-SCID assoziiertes Gen
LPL	Lipoprotein-Lipase
LNP	Lipid-Nanopartikel ( <i>lipid nanoparticle</i> )
LV	Lentiviren (Lentivirus)
mAB	Monoklonaler Antikörper
Mio	Million
ML	Machine Learning
Mrd	Milliarde
NAKO	Nationale Kohorte
NAMSE	Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen
nm	Nanometer
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
NDV	Newcastle Disease Virus
NIH	National Institutes of Health, USA
NKP	Nationaler Krebsplan
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen

NK-Zelltherapie	Natürliche Killerzellen - Zelltherapie
NLM	National Library of Medicine
oV	Onkolytisches Virus ( <i>oncolytic virus</i> )
PD-1	Programmed cell death protein 1 – beteiligt an der Hemmung der Immunantwort
PMBCL	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
RNA	Ribonukleinsäure ( <i>ribonucleic acid</i> )
RV	Retroviren (Retrovirus)
SCD	Sichelzellanämie ( <i>sickle cell anemia</i> )
USD / US-\$	US Dollar
USPC	Interne Klassifikation des US Patent- und Markenamts ( <i>United States Patent Classification</i> )
uvm	und viele(s) mehr
VBT	Virus-basierte Therapien ( <i>Virus-based therapies</i> )
vfa	Verband forschender Arzneimittelhersteller
vfa.bio	Interessengruppe Biotechnologie des vfa
vs	Versus (gegen)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WIPO	Weltorganisation für geistiges Eigentum (World Intellectual Property Organization)
VCT	Virotherapie Zentrum Tübingen
VSV	Vesikuläres Stomatitis-Virus (Vesicular Stomatitis Virus)
VSV-GP	VSV, dessen Glykoprotein (GP) durch das GP des Lymphocytic Choriomeningitis Virus ersetzt wurde (um es vor dem Immunsystem zu verstecken)
X-SCID	Severe Combined Immunodeficiency
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZMBH	Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg



# 1. Zusammenfassung

Virale Therapeutika stellen eine neue Therapiekategorie mit einer zielgerichteten und präzisen Wirkweise dar, die ein enormes Potenzial hat, bisher nicht oder nur unzureichend therapierbare Erkrankungen, wie Erbkrankheiten oder Krebs, zu lindern oder sogar zu heilen. Therapeutische Viren sind partikuläre Biopharmazeutika von ca. 100-200 nm Durchmesser, die aus unterschiedlichen Stoffen zusammengesetzt und oft replikationskompetent und aktiv sind. Von herkömmlichen Wirkstoffen, wie Aspirin oder etablierten Biomolekülen wie Antikörpern, unterscheiden sich Viren und virale Vektoren drastisch in Größe, Komplexität sowie Wirkweise. Allgemein zeichnen sich Viren dadurch aus, dass sie Zellen spezifisch erkennen, Zellgrenzen überwinden, ihre therapeutische Fracht in Form von Nukleinsäuren in Zellen einbringen und oft sogar stabil verankern können. Bestehende Virustechnologien basieren auf jahrzehntelanger Forschung, erste angewandte Virus-Produkte überzeugen mit hoher Wirksamkeit und Verträglichkeit, eine Reihe von therapeutischen Viren ist bereits in der medizinischen Anwendung zur Therapie von Krebs und Erbkrankheiten.

Mit dem vorliegenden Papier wird das Potenzial der viralen Therapien mit besonderem Fokus auf gentherapeutische und onkolytische Viren analysiert, dabei liegt der Schwerpunkt auf den Schnittstellen Wissenschaft, Wirtschaft und Klinik. Die steigende Zahl der wissenschaftlichen Veröffentlichungen sowie der Patente im Feld der Gentherapie zeigt das anhaltende Interesse und die langfristige Entwicklung. Die große Zahl der klinischen Studien sowie die sieben bereits erfolgreich zugelassenen gentherapeutischen Produkte machen deutlich, dass die Pipeline für Zell- und Gentherapie gut gefüllt ist. Die onkolytischen Viren zur kombinierten Virus-Immuntherapie gegen Krebs stellen eine neuere Entwicklung dar, Publikations- und Patentaktivitäten zeigen einen positiven Trend in diesem Feld. In Anbetracht der steigenden Zahl klinischer Studien ist zu erwarten, dass dem ersten von der FDA und EMA zugelassenen onkolytischen Virus in naher Zukunft weitere folgen werden. Hohe Investitionen und Transfers in der Pharmabranche zeigen die strategische Positionierung der Industrie in diesem Feld, was das große Potenzial dieser Therapieformen maßgeblich unterstreicht.

Trotz dieser vielversprechenden Entwicklungen im Feld der Virus-basierten Therapien kommen therapeutische Produkte nur verzögert am Markt an. Limitierungen bei der Zulassung können eine unzureichende Spezifität, Wirksamkeit und Sicherheit dieser Präzisionstherapeutika sein. Um die Zeit bis zum Markteintritt und die Kosten pro Dosis zu reduzieren, muss die biotechnologische Produktion, Reindarstellung sowie die Charakterisierung dieser hochkomplexen und partikulären Biopharmazeutika ganz neu gedacht und intensiviert erforscht werden. Der Erkenntnisgewinn aus bisherigen Anwendungen wird die Optimierung der nächsten Generation viraler Systeme befördern. Bereits erfolgreich geprüfte virale Vektoren müssen, durch die Industrie getrieben, translatiert werden. Schließlich ist eine fehlende Kommerzialisierung aufgrund nicht tragfähiger Kosten für das Gesundheitssystem als Limitierung zu nennen.

Baden-Württemberg stellt im Feld der Virus-basierten Therapien ein beeindruckend starkes Umfeld bereit. Mit der bundesweit stärksten Gesundheitswirtschaft, die sich aus hochkarätigen grund- und anwendungsorientierten Forschungsinstituten, stark vernetzten und translationsaktiven Kliniken, einem international sichtbaren BioPharma-Cluster South Germany sowie zahlreichen mittelständischen Firmen mit *Enabling-Technologien* zusammensetzt, hat sich in Baden-Württemberg ein starkes und einzigartiges Ökosystem für die Entwicklung Virus-basierter Therapien etabliert, das von der Wirkstoff-Entwicklung über die Translation bis zur Vermarktung reicht.

Um die starken Entwicklungen im Feld der Virus-basierten Therapien fortzuführen und nachhaltig zu stärken, leiten sich aus der Potenzialanalyse folgende Handlungsempfehlungen ab:

- Erheblicher **Forschungs- und Entwicklungsbedarf** bei Virus-basierten Therapien erfordert **gezielte und intensive Förderung** von grundlagen- und anwendungsorientierter Forschung.
- Um der hohen Komplexität dieser Therapieformen gerecht zu werden, müssen **Fachkräfte** unterschiedlichster Ausbildungsebenen und Disziplinen entwickelt und international attrahiert werden.
- Zur stärkeren **Vernetzung von Forschungsinstituten und Industrie** müssen **innovative Fördermaßnahmen** geschaffen werden, wobei **transdisziplinäre Ansätze, einfache Antragsverfahren** sowie **offene Förderformate** notwendig sind.
- **Klinische Studien** sind Voraussetzung für die Zulassung von Medikamenten. Für die erfolgreiche Durchführung von klinischen Studien und die **beschleunigte** Translation der Virus-basierten Therapien müssen die **regulatorischen Rahmenbedingungen** zwingend **vereinfacht** und **harmonisiert** werden.
- Zur Durchführung klinischer Studien und die darauffolgende therapeutische Anwendung muss ausreichende **Produktionskapazität für Virus-basierte Therapeutika** geschaffen werden.
- Virus-basierte Therapien haben enormes Potenzial, Erbkrankheiten oder Krebs zu lindern oder sogar zu heilen und damit Zukunftsprobleme zu lösen. Um die **gesellschaftliche Akzeptanz für die Entwicklung, Produktion und Anwendung der Gen- und Virotherapien** zu **stärken**, ist eine intensive Öffentlichkeitsarbeit erforderlich.

## **2. Allgemeine Rahmenbedingungen für die Entwicklung und Translation Virus-basierter Therapien**

### **2.1. Status Deutschland**

Deutschland gilt als führende Nation, was Innovation und Wissenschaft betrifft. Die konsequente Förderung von Forschung und Innovation (F&I) durch die Politik ist ausschlaggebend für die Stellung Deutschlands im internationalen Vergleich, die auch weiterhin gestärkt werden soll. Im Jahr 2020 wurden von Staat und Wirtschaft 3,18 Prozent des Bruttoinlandproduktes (BIP) in Forschung und Entwicklung investiert – bis 2025 wird angestrebt, insgesamt 3,5 Prozent des BIP für Forschung und Entwicklung aufzuwenden [1]. Wegweisend ist die Hightech-Strategie 2025 (HTS 2025) der deutschen Bundesregierung unter dem Motto „Forschung und Innovation für den Menschen“. Sie definiert konkret 12 Missionen, die den Schwerpunkten „Technologie und Mobilität“, „Nachhaltigkeit und Umwelt“ sowie „Gesundheit und Wandel“ zugeordnet sind. Eine wichtige Mission im Schwerpunkt „Gesundheit und Wandel“ ist der „Kampf gegen Krebs“ [2]. Die HTS 2025 der Vorgängerregierung wurde mittlerweile durch die „Zukunftsstrategie Forschung und Innovation“ der jetzigen Regierung abgelöst. Diese legt den Schwerpunkt auf „Wissenschaft, Forschung und Transfer“ und verfolgt auch weiterhin das Ziel, 3,5-Prozent des BIP für F&I-Aktivitäten aufzuwenden. Der Bundesbericht Forschung und Innovation 2022 des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) zeigt die zentrale Bedeutung von Forschung und Innovation zur Bewältigung von gesellschaftlichen Herausforderungen auf. Hierbei sind konkrete Transformationsziele zur Bewältigung gesellschaftlicher Herausforderungen in Form eines missionsorientierten Ansatzes verankert [1]. Ein jährlich erscheinendes Gutachten zu Forschung, Innovation und technologischer Leistungsfähigkeit Deutschlands, welches von einer Gruppe unabhängiger und namhafter Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen (Expertenkommission Forschung und Innovation, EFI) angefertigt wird, enthält Vorschläge und Empfehlungen zur Unterstützung der Bundesregierung, um richtungsweisende Entwicklungen anzustoßen sowie bei transformativen Prozessen unterstützend zu wirken [3]. Das Rahmenprogramm „Gesundheitsforschung“, welches von BMBF und Bundesministerium für Gesundheit (BMG) getragen wird, ist auf nationaler Ebene definiert. Fortschritte in der Medizin sollen dadurch erreicht werden, dass die Forschungsförderung besonders auf Zukunftsbereiche wie „Personalisierung und Digitalisierung“ angewandt wird. Dabei steht die Bekämpfung von Volkskrankheiten wie Krebs, Infektionserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen u.a. im Fokus, gefördert durch das interdisziplinäre „Rahmenprogramm Gesundheitsforschung“. Deutschland als viertgrößte Volkswirtschaft der Welt trägt eine hohe Verantwortung im Bereich der globalen Gesundheitsforschung, vor allem was armutsassoziierte, vernachlässigte und oft auch umweltassoziierte Erkrankungen angeht [4]. Die Publikation „Zukunftsstrategie Forschung und Innovation“ des BMBF (Stand 31.03.2023) zeigt die rasanten Fortschritte in der personalisierten Medizin sowohl im Bereich der Biomedizin als auch anderer Fachgebiete (besonders im Kampf gegen Krebs) auf und benennt die Möglichkeiten, dieses Potenzial voll auszuschöpfen und auf andere Krankheitsgebiete zu übertragen. Insgesamt hat das Thema Krebs eine äußerst hohe Priorität, nicht nur auf nationaler, sondern auch internationaler Ebene.

### **2.2. Innovationsförderungen im Bereich Krebs und seltene Erkrankungen**

Im Jahr 2020 wurde in der Europäischen Union (EU) bei 2,7 Mio. Menschen Krebs diagnostiziert, weitere 1,3 Mio. Menschen sind daran verstorben. Laut der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) erkrankt im Laufe seines Lebens jeder fünfte von uns an Krebs [5]. Die Prognosen geben an, dass bis 2035 Krebs die Todesursache Nummer eins in der EU sein wird. Die Zahlen sind in der Tat dramatisch: um die 25% aller Krebsfälle weltweit entfallen auf Europa, wobei Europa nur 10% der Weltbevölkerung stellt [6].

Um dieser Entwicklung frühzeitig entgegen zu treten, sind zahlreiche Förderprogramme aufgesetzt worden. Spezifische Förderungen werden im Folgenden zusammengefasst.

Durch die in der HTS 2025 enthaltene Mission „Krebs bekämpfen“ sowie die 2019 ausgerufene „Nationale Dekade gegen Krebs“ fördert die Bundesregierung die Krebsforschung in Deutschland stark mit dem Ziel, die international führende Rolle bei der patientenorientierten Krebsforschung in Deutschland zu festigen und zu erweitern. Die Förderlinie „Translationsprojekte Personalisierte Medizin“ unterstützt zudem die Translation personalisierter Behandlungsansätze von der Entwicklung bis hin zur klinischen Anwendung. Deutschland ist zudem ein integraler Bestandteil des Europäischen Plans zur Krebsbekämpfung (*Europe's Beating Cancer Plan*) [7]. Der im Februar 2021 veröffentlichte *Europe's Beating Cancer Plan* gilt als Startpunkt für einen neuen, EU-weiten Ansatz zur Förderung von neuen Technologien, Forschung und Innovation zum Thema Krebs mit insgesamt vier Mrd. Euro. Verschiedene Finanzierungsinstrumente der EU-Kommission (beispielsweise das Programm EU4Health, Horizon Europe und des Digital Europe Programme) legen den Fokus auf neue Entwicklungen (sogenannte Flaggschiffe) bei der Prävention, Früherkennung, Diagnose, Behandlung und Verbesserung der Lebensqualität. Zudem soll ein *Knowledge Center on Cancer* eingeführt werden, um die Krebs-assoziierten Technologie-Entwicklungen auf EU-Level zu koordinieren. Mit der „Nationalen Dekade gegen Krebs“ treibt das BMBF bereits seit 2019 die Forschung sowie die Vernetzung von Forschung, Klinik, Praxis und Betroffenen voran und leistet einen Beitrag zur Umsetzung der Krebsmission. Um die bereits 2008 formulierten Ziele des Nationalen Krebsplans (NKP) auf EU- wie auch nationaler Ebene zu erreichen, sind Entwicklungen und Innovationen in unterschiedlichen Themenbereichen nötig. Hierbei spielt die Biotechnologie als sogenannte Schlüsseltechnologie eine tragende Rolle [8].

Nationale Centren für Tumorerkrankungen (NCT) sind zentraler Baustein der Nationalen Dekade gegen Krebs, wie sie vom BMBF initiiert wurde. Elementare Aufgabe der NCT ist es, die Krebsforschung und Translation vielversprechender Ergebnisse in die Klinik voranzutreiben. Patienten sollen dadurch deutschlandweit Zugang zu vielversprechenden Therapien bekommen. Im Jahr 2004 wurde in Heidelberg das erste NCT gegründet, 2015 folgte das zweite in Dresden. Kürzlich (02. Februar 2023) wurde die Gründung von vier weiteren NCTs beschlossen: Die neuen Standorte sind Berlin, SüdWest (Tübingen / Stuttgart / Ulm), WERA (Würzburg mit den Partnern Erlangen, Regensburg und Augsburg) und West (Essen / Köln). Damit werden in Zukunft sechs NCTs die Krebsforschung und Translation in Deutschland stärken. Diese mit dem DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum) kooperierenden deutschen Tumorzentren werden die modernste klinische Krebsforschung voranbringen und damit Behandlungsergebnisse und Lebensqualität von Krebspatienten maßgeblich und nachhaltig verbessern.

Seltene Erkrankungen (sogenannte *orphan diseases*, vgl. Kapitel 4.2.4.) stellen ein wichtiges Target Virus-basierter Therapien dar, wobei erbliche Erkrankungen einen großen Anteil haben [9]. Auf EU-Ebene wird unter dem Schirm des European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD) spezifisch die Forschung an seltenen Erkrankungen vorangetrieben [10]. Die EU hat für die Forschung im Bereich der seltenen Erkrankungen bereits über 2,4 Mrd. Euro freigegeben, die durch das 7th Framework Programme und Horizon 2020 mehr als 440 multinationale Forschungskonsortien unterstützt haben [11]. Die Europäische Gesellschaft für Gen- und Zelltherapie (European Society of Gene and Cell Therapy, ESGCT) sowie auf nationaler Ebene die Deutsche Gesellschaft für Gentherapie e.V. (DG-GT e.V.) fördern die Grundlagenforschung sowie die Translation gentherapeutischer Ansätze und bieten eine geeignete Plattform zur Vernetzung sowie zum Dialog mit der Öffentlichkeit [12, 13]. In Deutschland werden wertvolle Beiträge im Bereich der Gentherapie geleistet, die viele spezielle Bereiche (z.B. die hämatopoetische Stammzellforschung, Vektorentwicklung oder Technologien für chimäre Antigen-Rezeptoren) umfasst [14, 15].

### **2.3. Biotechnologie als Schlüsseltechnologie zur Entwicklung von Biopharmazeutika**

„Man kann heutzutage sagen, dass kein Arzneimittel mehr den Markt erreicht, ohne dass es im Wege seiner Genese mit Biotechnologie zu tun hatte“ – Dieses Zitat stammt von Dr. Sabine Sydow (2021), Leiterin der Interessensgruppe Biotechnologie (vfa bio) im Verband der forschenden Pharmaunternehmen (vfa) [16]. Die Biotechnologie als interdisziplinäre Wissenschaft nutzt lebende Organismen zur Herstellung neuer Produkte oder Entwicklung von Prozessen. Sie gilt (neben künstlicher Intelligenz) als zentrale Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts, ist sie doch entscheidend für große Fortschritte bei den globalen Herausforderungen wie Gesundheit, Ernährung, Umwelt- und Klimaschutz, sowohl was die technologische als auch wirtschaftliche Entwicklung betrifft. Im Bereich der Medizin hat Biotechnologie eine nicht zu ersetzende Rolle, sei es bei der Diagnostik und Therapie von Krankheiten als auch bei der Entwicklung von Medikamenten [17]. Die Corona-Pandemie hat eindrücklich gezeigt, wie stark die Menschheit mittlerweile auf Biotechnologie angewiesen ist – die rasante Entwicklung von Corona-spezifischen Impfstoffen war nur durch Verschmelzung der Biotechnologie und Gentechnik möglich. Beiden Technologien kommt eine tragende Rolle am Biotech-Standort Deutschland zu, nicht nur beim Thema Impfstoffe, sondern weit darüber hinaus, z.B. bei Krebstherapien.

Die Biotechnologie ist essentiell für die Entwicklung und Herstellung von Medikamenten, insbesondere von sogenannten Biopharmazeutika. Biopharmazeutika oder *Biologicals* sind Medikamente, die durch hohen technologischen Aufwand biotechnologisch hergestellt werden und oftmals die vorausgehende Entwicklung von anspruchsvollen Verfahren und Methoden benötigen. Biopharmazeutika werden von lebenden Organismen produziert und umfassen beispielsweise Antikörper, Hormone, aber auch ATMPs wie Zell- und Virotherapeutika. Auf das Thema Biopharmazeutika wird in Kapitel 3 genauer eingegangen. Deutschland gilt als führender Biotechnologie-Standort: Durch die ansässigen Pharma- und Biotech-Unternehmen wurde die überwiegende Zahl der 300 zugelassenen, biotechnologisch / gentechnisch hergestellten Arzneimittel mit rund 270 Wirkstoffen auf den Markt gebracht (Stand 2021). Der Trend hin zu Biopharmazeutika wird an ihrem Anteil von mittlerweile 45% an allen neu zugelassenen Medikamenten im Jahr 2020 deutlich [18].

### **2.4. Deutschland als Standort für innovative Therapieformen**

Deutschland besitzt als Biotech-Standort hervorragende Forschungseinrichtungen sowie erfolgreiche Unternehmen [4]. Das Positionspapier des Wirtschaftsverbands der forschenden Pharmaunternehmen in Deutschland (vfa) von Juli 2021 stellt die Bedeutung Deutschlands als Forschungsstandort dar und betont die Bedeutung der Biotechnologie im Arzneimittelbereich [19]. Die vfa drängt sogar auf eine weitere Stärkung Deutschlands als Biotech-Standort, da F&E, insbesondere angesichts der nationalen Rohstoffarmut, von zentraler Bedeutung für Wohlstand und Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands ist. Aufgrund des hohen Kostenniveaus muss der Fokus in Deutschland auf forschungsintensive, höherwertige Produkte und Dienstleistungen gesetzt werden. Somit ist es essentiell, dass der Biotech-Standort Deutschland durch Stärkung und Förderung der Branchen, die zur Hoch- und / oder Spitzentechnologie zählen, gesichert wird.

Fachleute sind sich einig, dass Deutschland auch in der Biotechnologie, wie bei den meisten Forschungsgebieten, zu den Vorreitern zählt [20]. Deutschland besitzt eine hervorragende Forschungsinfrastruktur und hochqualifiziertes Personal. Allein in Deutschland investieren die vfa / vfa bio-Mitgliedsunternehmen 7,83 Mrd. Euro in die Arzneimittelforschung (Stand 2021) und leisten damit einen entscheidenden Beitrag zur öffentlichen Gesundheit (Public-Health) [18].

Die Pharmaindustrie als Branche hat sehr gute Zukunftsaussichten: der Bedarf an innovativen Arzneimitteln ist aufgrund des demographischen Wandels und drohenden Infektionserkrankungen sehr hoch. Der im Juni 2021 veröffentlichte Biotech-Report „Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2021 -

Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Therapiefortschritte durch Antikörper“, den die Boston Consulting Group für den vfa / vfa bio erstellt hat, zeigt, dass sich die wachsende Zahl der weitestgehend hochqualifizierten Arbeitsplätze in deutschen Unternehmen der medizinischen Biotechnologie im Jahr 2020 um 5,4 Prozent auf rund 44.600 erneut deutlich erhöht hat (Stand 31.02.2023) [18].

Eine enge Verknüpfung von Forschung, Entwicklung und Anwendung ist notwendig, um den medizinischen Fortschritt patientenzentriert und –orientiert voranzutreiben und damit Innovationen noch schneller in die Gesundheitsversorgung zu integrieren [4]. Auch der Bereich Digitalisierung wie beispielsweise das Erstellen von Datenbanken auf Basis von biomedizinischen Patientendaten wird künftig mit der Entwicklung der personalisierten Medizin stark verknüpft sein: neue Diagnostikmethoden und Therapien können nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit erfolgreich sein und sich positiv auf Gesellschaft, Wirtschaft als auch Umwelt auswirken. Die Digitalisierung wird unterstützt durch das „Rahmenprogramm Gesundheitsforschung“, das Fachprogramm „Medizintechnik“ und das Forschungsprogramm „Miteinander durch Innovation – Interaktive Technologien für Gesundheit und Lebensqualität“ des BMBF. Dies spiegelt sich beispielsweise in der NAKO Gesundheitsstudie, die bundesweit 200.000 Erwachsene wiederholt umfassend medizinisch untersucht und zu Lebensumständen, Umweltfaktoren, Gesundheitsverhalten u. a. befragt. Die gewonnenen Daten sollen helfen, den Ursachen der Volkskrankheiten auf den Grund zu gehen und Wege einer wirksamen Vorbeugung aufzuzeigen.

Das Bundesland Baden-Württemberg gilt als äußerst attraktiver Standort für die Biotech- und Pharmabranche. Insgesamt werden 67 Forschungseinrichtungen mit Aktivität in der Gesundheitswirtschaft in Baden-Württemberg gelistet [21]. Mit neun Universitäten (Heidelberg, Tübingen, Freiburg, Konstanz, Karlsruhe, Mannheim, Ulm, Stuttgart und Stuttgart-Hohenheim), von denen bisher vier in Exzellenzinitiativen erfolgreich waren, hat Baden-Württemberg eine herausragende grundlagenorientierte Forschungslandschaft, die darüber hinaus für biotechnologische Spitzenforschung bekannt ist. Fünf dieser Universitäten haben Medizinische Fakultäten (Heidelberg, Tübingen, Freiburg, Ulm und Mannheim). Mehrere außeruniversitäre Forschungseinrichtungen bilden tragende Säulen der grundlagen- und anwendungsorientierten Forschung, stellvertretend sollen das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) als Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft und das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB als Teil der Fraunhofer Gesellschaft genannt werden. Von den 21 Hochschulen für angewandte Wissenschaften des Landes sind eine Reihe biotechnologisch und verfahrenstechnisch ausgerichtet (z.B. Biberach, Esslingen, Albstadt-Sigmaringen, Mannheim, um nur einige zu nennen).

Die Gesundheitsindustrie ist in Baden-Württemberg ausgesprochen stark repräsentiert. Baden-Württemberg ist der führende deutsche Medizintechnik-Standort und erwirtschaftet rund 25 % des bundesweiten Umsatzes dieser Branche [22]. Derzeit werden über 800 Firmen (vor allem kleinere und mittlere Unternehmen - KMU) in der Gesundheitsindustrie-Unternehmensdatenbank gelistet und in die Kategorien Biotechnologie, Medizintechnik und Pharmaindustrie unterteilt [21] (Stand 31.03.2023), die sich ggf. z.T. überschneiden. Der Schwerpunkt Medizintechnik umfasst über 130 Firmen für Diagnostik (In-vitro-Diagnostik, Patientendiagnostik, Point-of-Care Diagnostik) sowie 145 für therapeutische Systeme und Geräte. Weitere Firmen sind auf Produktionsorganismen, Zell- bzw. Zelllinienentwicklung sowie Tissue-Engineering für Regenerative Medizin ausgerichtet. Mit mehr als 200 Unternehmen ist Baden-Württemberg der größte Pharma-Standort Deutschlands [23]. Im Jahr 2018 wurde auf Initiative von Ministerpräsident Winfried Kretschmann das „Forum Gesundheitsstandort Baden-Württemberg“ gegründet. Damit soll eine engere Verbindung und Vernetzung der Bereiche Forschung, Gesundheitswirtschaft und -versorgung erreicht und Baden-Württemberg zu einem hochattraktiven Gesundheitsstandort entwickelt werden [24].

Die Bildung und Förderung von Clustern, die systematisch aufeinander abgestimmt sind, ist zentraler Bestandteil der Innovationspolitik Baden-Württembergs und europaweit beispielgebend. Hervorzuheben ist hier das BioPharma Cluster South Germany zwischen Ulm und Bodensee, einem der weltweit führenden Standorte für die Entwicklung und Produktion von Biopharmazeutika. Key-Player dieses Standorts sind die weltweit führenden Pharma-Unternehmen Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co KG, Rentschler Biopharma, Sartorius Stedim Cellca GmbH, Teva Biotech und Vetter Pharma International GmbH.

Gemeinsam bilden sie eine Wertschöpfungskette der Pharma-Entwicklung, die von Substanzfindung über klinische Studien bis hin zur Produktion und Vertrieb reicht. Zusätzlich sind mehr als 100 Unternehmen und Forschungseinrichtungen aus den Bereichen Lebenswissenschaften (Life Sciences) in dieser Clusterregion angesiedelt. Insgesamt definiert sich diese Region Deutschlands als eine der umsatzstärksten und bedeutendsten Forschungs-, Entwicklungs- und Produktionsstandorte der pharmazeutischen Industrie: beinahe die Hälfte der in der EU zugelassenen biopharmazeutischen Wirkstoffe wird in dieser Region produziert. Dem Cluster gehören außerdem die Universität Ulm sowie die Hochschule Biberach an, die für exzellente Forschung und grundlagen- sowie anwendungsbezogene Ausbildung von Fachkräften bekannt sind, was diese Region nachhaltig stärkt. Durch die Förderung und den Aufbau einer Außenstelle „Virus-basierte Therapien“ VBT des Fraunhofer-Instituts für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB durch das Land Baden-Württemberg wird der Schulterschluss zwischen Grundlagenforschung und industrieller Anwendung im BioPharma Cluster South Germany erleichtert und maßgeblich verstärkt. Die Zusammenarbeit der interdisziplinären Bereiche in Baden-Württemberg eignet sich hervorragend für den Aufbau themenbezogener Innovations- und Translationsschwerpunkte [24].

## 2.5. Klinische Translation

Die Translation umfasst die grundlagen- und anwendungsorientierte Entwicklung, ihre präklinische und klinische Prüfung, ihre industrielle Umsetzung und schließlich die klinische Anwendung. Dadurch wird das Verständnis von Krankheiten verbessert und entsprechend neue Behandlungsmethoden bzw. diagnostische Verfahren entwickelt sowie verfügbar. Die klinische Translation erfordert eine enge Kooperation zwischen Wissenschaftlern, Klinikern und klinischem Support. Unter klinischer Translation versteht man zum Beispiel eine Analyse, inwiefern eine neue grundlegende Anwendungsmöglichkeit bzw. Therapie umgesetzt werden kann, die es ermöglicht, eine Erkrankung zu verhindern, zu diagnostizieren oder zu behandeln. Dazu werden klinische Studien durchgeführt. Ein weiterer Aspekt der klinischen Translation ist die Analyse von menschlichem Probenmaterial oder die Ausprägung einer Krankheit mit einer genetischen Sequenz zu korrelieren.

Ursächliche Einsichten in Krankheiten werden häufig durch Grundlagenforschung an einzelnen Molekülen, an Zellen oder Geweben gewonnen. Darauf aufbauend können neue Strategien, auch *Interventions* genannt, zur Therapie bzw. Diagnose von definierten Erkrankungen entwickelt werden. Basierend auf der Grundlagenforschung werden in einer nächsten Stufe präklinische Studien durchgeführt, um eine vorgeschlagene Strategie / *Intervention* im Labor unter Einsatz von Patientenmaterial oder Krankheitsmodellen auf ihre Wirkung zu untersuchen. Bei positiven Ergebnissen können anschließend klinische Studien am Menschen durchgeführt werden, die nach definierten Kriterien und aufeinander aufbauenden Phasen erfolgen. Interventionelle Studien werden durchgeführt, um die Wirksamkeit eines Wirkstoffes zu testen, zur Dosisfindung usw. Alle relevanten Informationen zu klinischen Studien, beispielweise die Definition einzelner Phasen, sind in Kapitel 5.3 zu finden.

Bis zur klinischen Translation sind oft viele Jahre, sogar Jahrzehnte erforderlich. Der Erfolg einer klinischen Studie wird dadurch definiert, dass eine therapeutische Anwendung / *Intervention* wirksam ist und die Gesundheitssituation der Patienten nachweislich verbessert. Voraussetzung ist vor allem die Finanzierung der klinischen Studien. Da ihre Kosten erheblich sind, werden diese oft von der pharmazeutischen Industrie getragen. Um letztendlich die Marktzulassung für eine *Intervention* zu erhalten, muss eine behördliche Genehmigung / Zulassung erfolgen. In den USA erfolgt die Zulassung durch die FDA (Federal Drug Administration), in Europa durch die EMA (European Medicines Agency).

Die skalierte Produktion von Wirkstoffen, die für klinische Studien benötigt und unter *good manufacturing practice* (GMP)-Bedingungen durchgeführt werden muss, wird von Pharmaunternehmen zunehmend an pharmazeutische Auftragshersteller übergeben. Die Kapazität der sogenannten *Contract Development and Manufacturing Organizations* (CDMO) soll bereits bei 43 % des Produktionsvolumens der gesamten Pharmaindustrie liegen [25]. 56 in Deutschland ansässige CDMOs konnten identifiziert werden, jedoch sind

die meisten davon auf die Produktion von Proteinen oder Zellen / Zelllinien spezialisiert. Nur fünf CDMOs geben an, mit viralen Vektoren / Viren zu arbeiten [26, 27].

### **2.5.1. Klinische Translation in Baden-Württemberg**

Die klinische Translation ist eine interdisziplinäre Forschung, die das Ziel hat, grundlegende Forschung zu nutzen und in therapeutische und diagnostische Anwendung zu übertragen. Das Bundesland Baden-Württemberg verzeichnet eine sehr hohe Dichte an Aktivitäten und Akteuren, die die gesamte „Wertschöpfungskette“ von der Wirkstoffentwicklung bis zur Klinik umfassen. Durch die hohe Dichte an renommierten Universitäten sowie außeruniversitären Forschungseinrichtungen, die biotechnologische und medizinische Spitzenforschung leisten, imponiert Baden-Württemberg als Standort (vgl. Kapitel 2.4). Das 2018 gegründete „Forum Gesundheitsstandort Baden-Württemberg“ vereint rund 600 Experten und Expertinnen aus Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen, Forschungsinstituten und Universitäten sowie Biotech-, Pharma- und Medizintechnikfirmen aus Baden-Württemberg, um die Gesundheitswirtschaft zu stärken und die Gesundheitsversorgung zu verbessern [24].

Was die medizinische Forschung und Translation vor allem bei der Entwicklung Virus-basierter Therapien betrifft, stechen die Standorte Heidelberg und Tübingen heraus. Der Standort Heidelberg ist aufgrund der Universität und des Klinikums, ZMBH, DKFZ und assoziiertem NCT ein Schwergewicht und wegweisend, was die erfolgreiche Translation betrifft [28]. Das DKFZ [29] selbst repräsentiert das Kernzentrum des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK), eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG). Mit dem DKFZ assoziiert ist das erste deutsche Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, das von der Deutschen Krebshilfe als Onkologisches Spitzenzentrum ausgezeichnet wurde.

Am Standort Tübingen liegen ebenfalls sehr starke wissenschaftlich-translationale Entwicklungen vor. Als Traditionsuniversität ist die Universität in vielen akademischen Bereichen weltweit sichtbar, das Universitätsklinikum leistet hochmoderne Patientenversorgung. Was innovative Therapieformen gegen Krebs betrifft, sind sowohl ein Zentrum für die CAR-T-Zelltherapie sowie die Forschergruppe „Virotherapie“ / Virotherapie Zentrum Tübingen (VCT) hervorzuheben. Das Cyber Valley mit dem dort angesiedelten Max-Planck-Institut für intelligente Systeme gibt dem Standort hohe Sichtbarkeit im Bereich der künstlichen Intelligenz (KI). Der Technologiepark Tübingen-Reutlingen schließlich stellt Deutschlands größtes Gründerzentrum für Biotechnologie dar [30]. Des Weiteren ist das Naturwissenschaftliche und Medizinische Institut an der Universität Tübingen (NMI) in Reutlingen zu nennen, das überwiegend Lösungen für die Medizintechnik, Biotechnologie und Pharmabranche entwickelt.

Mit der Neugründung des NCT SüdWest wird das Universitätsklinikum Tübingen eng mit dem Universitätsklinikum Ulm, das über breit gefächerte Expertise insbesondere in der Behandlung von Patienten mit Tumorerkrankungen sowie erworbenen und genetisch-bedingten seltenen Erkrankungen verfügt, und dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart vernetzt. Diese Vorhaben spielen eine äußerst wichtige Rolle dabei, die medizinische Translation stark voranzubringen und innovative, maßgeschneiderte und Patientenorientierte Therapien sowie Diagnostik bereitzustellen. Dabei soll die Erweiterung den Standort Deutschland im internationalen Vergleich deutlich stärken. Durch die Gründung des NCT SüdWest wird Baden-Württemberg zum einzigen Bundesland mit zwei NCT-Standorten. Die Mission dieser Zentren ist es, die modernste klinische Krebsforschung und Patientenversorgung anzubieten und ihre Translation durch klinische Studien und Anwendung voranzutreiben.

Auf die klinische Translation Virus-basierter Therapien, die im Fokus dieses Berichts stehen, wird in Kapitel 7 vertieft eingegangen. Mit den grundlegenden Entwicklungen, die in diesem Abschnitt beschrieben wurden, folgt im Anschluss an die Potenzialanalyse (Kapitel 5, umfasst die Recherche zu Literatur, Patentsituation, klinische Studien und zugelassene Medikamente) sowie des Marktpotenzials eine vertiefte Bewertung der klinischen Translation.



### 3. Biopharmazeutika – eine Übersicht

Biopharmazeutika sind pharmazeutische Produkte, die ähnlich oder identisch zu natürlich vorkommenden Molekülen, Strukturen oder Organismen sind und weitaus kompliziertere Produktionsprozesse benötigen als beispielsweise die Herstellung niedermolekularer Wirkstoffe, sog. *small molecules*. Etablierte Biopharmazeutika werden grundsätzlich von lebenden Zellen produziert, was sowohl Säugerzellen als auch Hefen oder Bakterien einschließt. Beispiele hierfür sind Antikörper, Impfstoffe, Enzyme, Hormone u.v.m. Als *Advanced therapy medicinal products* (ATMP) bezeichnet man Produkte, die mehrere innovative Therapieansätze umfassen und die sich in ihrer Komplexität von herkömmlichen Biopharmazeutika drastisch unterscheiden. Zu ihnen zählen auch die in dieser Potenzialanalyse erfassten Virus-basierten Therapeutika.

#### 3.1. ATMPs

Laut der EMA (European Medicines Agency) umfassen ATMPs (*Advanced therapy medicinal products*) medizinische Produkte der Gentherapie, der somatischen Zelltherapie sowie der Gewebeentwicklung (*tissue engineering*). Als Gentherapeutika werden biologische Arzneimittel bezeichnet, die eine Nukleinsäure enthalten oder daraus bestehen und damit einen therapeutischen Effekt erzielen. Das Ziel der Formulierung oder des Systems ist es, eine ursprünglich vorhandene Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen. Im geschichtlichen Hintergrund hatten Gentherapie-Ansätze die Expression eines Transgens, das für ein funktionelles Protein kodiert (Transgen-Produkt) als Ziel. Im Vordergrund steht die Behandlung von monogenetischen Erkrankungen („klassische Gentherapie“). Dabei wird unter Einsatz von viralen Vektoren ein definiertes, defektes Gen durch ein intaktes Gen ersetzt, was die durch den Gendefekt ausgelöste Erkrankung kuriert. Hierzu wird in Kapitel 3.2.1 näher eingegangen. Neuere, sich in Entwicklung befindende Anwendungen zielen wegweisend auf eine Modifikation oder Editierung des zellulären Genoms ab, wobei auch hier der therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Effekt auf eine rekombinante Nukleinsäure zurückgeführt werden kann [31, 32]. Die genetische Regulation / Modifikation von somatischen Zellen kann durch in vivo Anwendung von viralen Vektoren erreicht werden. Gentherapeutische Vektoren können jedoch auch ex vivo genutzt werden, wie beispielsweise bei der CAR-T-Zelltherapie. In beiden Ansätzen werden die für die genetische Modifikation benötigten Werkzeuge von einem viralen Vektor oder über einen nicht-viralen Ansatz übertragen, wobei im vorliegenden Bericht der Fokus auf Virus-basierten Therapeutika liegt. Im Speziellen wird hierbei auf Vektor-basierte Zell- und Gentherapien eingegangen, die die klassische Gentherapie sowie die CAR-T-Zelltherapie einschließen, wobei letztere nur am Rande behandelt wird. Besonderes Augenmerk dieses Berichts liegt auf den onkolytischen Viren (oV), die eine neue Form der Krebstherapie darstellen.

#### 3.2. Virus- / Vektor-basierte Zell- und Gentherapien

Die Vektor-basierte Zell- und Gentherapie hat das Ziel, genetisches Material über virale Vektoren in eine Zielzelle einzubringen, etwa um eine Dysfunktion von Genen zu korrigieren oder die Genexpression von Zielgenen zu verändern [33]. Das Konzept der klassischen Gentherapie geht auf das Jahr 1972 zurück, als Friedmann und Roblin in einem Manuskript die Möglichkeiten zur Behandlung angeborener monogenetischer Krankheiten durch den Austausch von genetischem Material diskutierten. Hierbei wurde gezielt die Idee aufgegriffen, dass der für den genetischen Defekt verantwortliche DNA-Abschnitt durch „exogene, gute DNA“ ausgetauscht werden könnte [34]. Dass exogenes genetisches Material tatsächlich in Empfängerzellen (auch humane Zellen) aufgenommen werden kann, wurde durch Studien der Transformation mit onkogenen Viren erstmals gezeigt [35]. Die erste klinische Studie zur Gentherapie im Menschen wurde 1989 von Rosenberg und Kollegen unter Einsatz eines Retrovirus durchgeführt. Diese erste Studie zeigte, dass die retrovirale Gentransduktion möglich ist und die Gen-modifizierten Zellen mehrere Wochen lang im Patienten nachgewiesen werden konnten [36]. Die Anwendung Virus-basierter

Therapeutika umfasst mehrere Bereiche, auf die in den nachfolgenden Abschnitten näher eingegangen wird.

### 3.2.1. Klassische Gentherapie

Die klassische Gentherapie beschreibt den Transfer von genetischem Material in einen Patienten, um dadurch eine Erkrankung zu therapieren. Idealerweise soll dabei eine langfristige Expression des übertragenen Gens oder Hemmung eines Zielgens erreicht werden. Gentherapien fallen in unterschiedliche Kategorien [37]:

- Art der zu behandelnden Erkrankung (genetische vs. erworbene Erkrankung)
- Art der vektoruellen Gen-Übertragung (integrierend vs. nicht-integrierend)
- Anwendung des Vektors (in vivo (im Patienten) vs. ex vivo (dem Patienten entnommene Zellen werden extrakorporal behandelt und anschließend wieder zurückgeführt). Schematische Darstellung in Abbildung 1

Des Weiteren wird zwischen der somatischen Gentherapie und der Keimbahn-Gentherapie unterschieden. Bei der somatischen Gentherapie wird das genetische Material ausschließlich in somatische Zellen eingebracht, die entstehende Veränderung kann nicht an die nächste Generation weitergegeben werden. Durch Keimbahn-Gentherapie kann eine Modifikation vererbt werden, was jedoch zum aktuellen Stand der Gesetzgebung nicht erlaubt ist [32].

In der klassischen Gentherapie sind Erkrankungen, die durch einzelne defekte Gene entstehen, ein naheliegendes Ziel der Behandlung. 1990 wurde eine klinische Studie an zwei Kindern mit schwerer kombinierter Immunschwäche (ADA-SCID) durchgeführt, einem genetischen Defekt des Enzyms Adenosin-Deaminase, der zu fehlerhaften T- und B-Zell-Funktionen führt. Durch retroviralen ex vivo Transfer des funktionellen Gens für die Adenosin Deaminase (ADA) und anschließende Rückführung der behandelten T-Zellen in den Patienten konnte die Zahl an T-Zellen sowie die zelluläre und humorale Immunreaktion normalisiert werden. Die Expression des funktionellen ADA-Gens war auch nach Ende der Behandlung noch vorhanden [38].

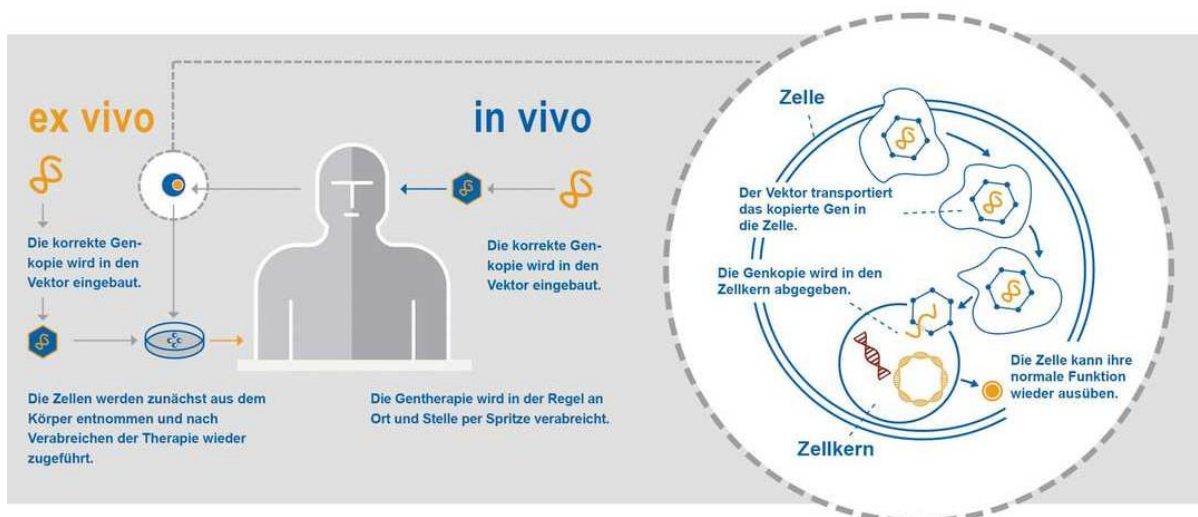


Abbildung 1: Prinzip der viralen Gentherapie

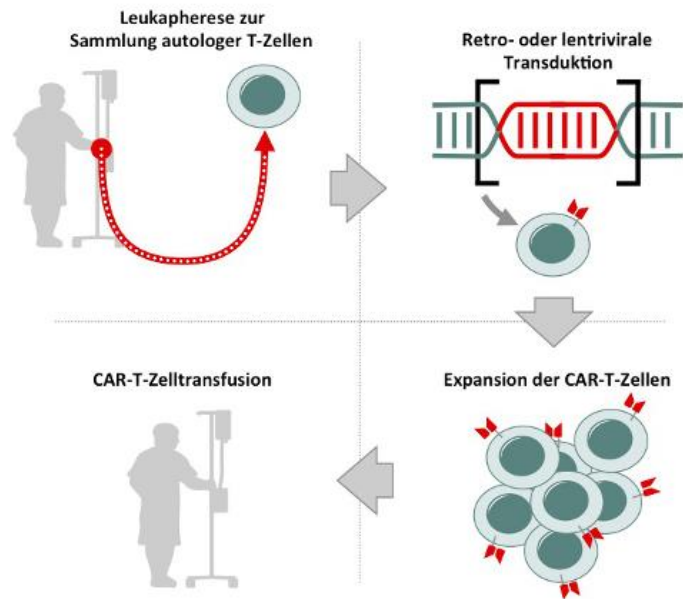
Quelle: <https://www.erbliche-netzhauterkrankungen.de/therapie/gentherapie> (Stand 15.03.2023)

Studien-assoziierte Todesfälle gaben den bereits wirksamen Gentherapien jedoch herbe Rückschläge. So starb ein Patient durch die Verabreichung eines viralen Vektors auf Basis von Adenoviren und der dadurch hervorgerufenen Immunantwort [39]. Ein weiterer Fall erregte im Jahr 2002 großes Aufsehen bei der Behandlung der Immunschwächeerkrankung X-SCID. Patienten, die an X-SCID leiden, tragen eine Mutation in einem Interleukin-Rezeptor-Gamma-Gen, wodurch mehrere dieser Rezeptoren nicht mehr funktionsfähig sind und T- sowie Natürliche Killer-(NK) Zellen ihre natürliche Funktion nicht mehr ausüben können. Dies sollte durch den Einsatz eines retroviralen Vektors behoben werden, jedoch kam es durch die Insertion des Retrovirus in den LMO-2 Locus (Chromosom 11) bei einem Patienten zur Entstehung einer Leukämie-ähnlichen Erkrankung, die mit einer abnormalen Transkription des Gens LMO-2 in der monoklonalen T-Zell-Population des Patienten einherging. Dadurch rückte das potenzielle Risiko durch retroviralen Gentransfer stärker als bisher erwartet in den Fokus [40]. Ähnliche Komplikationen traten später bei weiteren Patienten auf, was die Weiterentwicklung retroviraler Vektoren mit erhöhter Sicherheit initiierte [41]. Außer den häufig verwendeten Retro- / Lentiviren und Adenoviren gewinnt das Adeno-assoziierte Virus (AAV) als in vivo Genfahre für die klassische Gentherapie zunehmend an Bedeutung. Jedoch besitzen alle genannten Viren neben ihren erfolgreichen Eigenschaften auch Limitierungen, auf die in Kapitel 4.1 näher eingegangen wird.

### 3.2.2. CAR-T-Zelltherapie

Die CAR-T-Zelltherapie ist eine Form der Gentherapie, die die Eigenschaften dreier innovativer Therapieformen – Immun-, Zell- und Gentherapie – kombiniert. Die Entwicklungen in der CAR-T-Zelltherapie sind bei bestimmten Formen von Blutkrebs bereits äußerst erfolgreich, sechs CAR-T-Zell-Therapien (Tabelle 2) sind bereits zugelassen [42-44]. Dabei werden T-Zellen, die im erkrankten Menschen durch molekulare Tricks von Krebszellen inaktiviert werden, mit dem chimären Antigenrezeptor (CAR) bewaffnet, was sie dazu befähigt, Tumore besser als die natürlichen T-Zellen zu erkennen und zu bekämpfen (Abbildung 2). Dazu werden T-Zellen aus dem Blut des Patienten isoliert, ex vivo mit viralen Vektoren reprogrammiert und nach Vermehrung wieder in den Körper des Patienten transduziert. Außer der autologen, auf Patienten-eigenen Zellen beruhenden CAR-T-Zelltherapie, werden auch allogene CAR-T-Zell-Therapien entwickelt [45]. Im Unterscheid zu den autologen Therapieformen werden bei der allogenen CAR-T-Zelltherapie körperfremde, von einem anderen Individuum stammende Zellen modifiziert und dem Patienten übertragen. Dies ermöglicht die standardisierte *off-the-shelf*-Herstellung und unmittelbare Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen und ist durch einen industriell skalierten Herstellungsprozess kostengünstiger.

Zahlreiche klinische Studien sind darauf ausgerichtet, die aufsehenerregenden Erfolge der CAR-T-Zelltherapie bei Blutkrebs auch auf die Behandlung solider Tumore zu übertragen, bisher gibt es dafür jedoch keine Zulassungen [46, 47]. Zwar gelangen systemisch verabreichte CAR-T-Zellen teilweise zu soliden Tumoren, jedoch limitiert das Tumormikromilieu die antitumorale Wirkung dieser CAR-T-Zellen. Die CAR-Technologie wurde inzwischen auf weitere Immunzellen wie NK-Zellen und Makrophagen übertragen. Die besonderen Eigenschaften von NK-Zellen und Makrophagen machen sie zu Hoffnungsträgern vor allem bei soliden Tumoren, um damit die Limits der CAR-T-Zelltherapie zu überwinden.



**Abbildung 2: Klinische Anwendung der CAR-T-Zelltherapie**

Quelle: [http://www.klinikum.uni-muenchen.de/ Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-III/de/schwerpunkte/car\\_t-zellen](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/ Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-III/de/schwerpunkte/car_t-zellen) (Stand 05.02.2023)

### 3.2.3. Onkolytische Viren

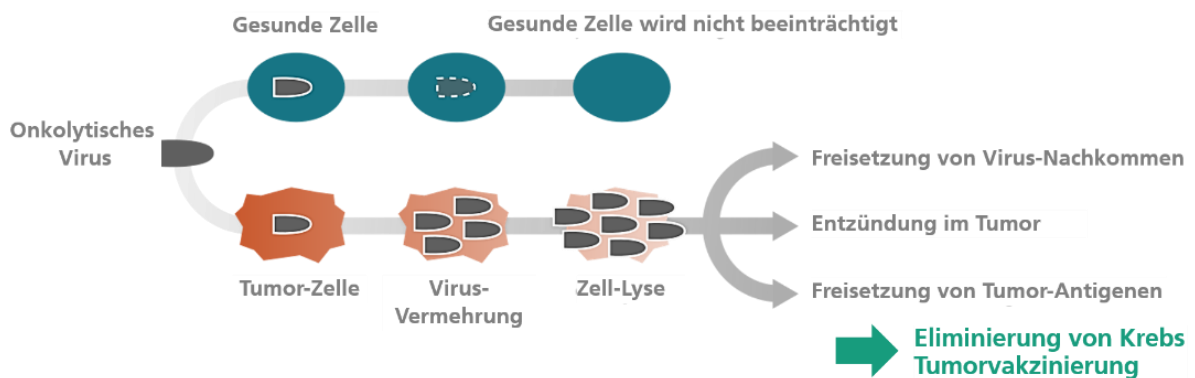
Onkolytische Viren (oV) stellen vielversprechende neue Therapieformen für Krebs dar. Bereits im frühen 20. Jahrhundert wurde der Rückgang eines Tumors mit einer natürlich erworbenen, systemischen Virusinfektion assoziiert. Zwischen 1950 und 1980 wurden verschiedene klinische Studien mit natürlich vorkommenden oder abgeschwächten, sogenannten „attenuierten Viren“ durchgeführt. Die Entwicklung von sicheren und effizienten oV war jedoch erst durch die späteren Entwicklungen der Molekularbiologie möglich.

Von der onkolytischen Virotherapie wird erwartet, dass sie alleine oder in Kombination mit anderen Therapieformen neue und potente Krebstherapien verfügbar macht [48]. Die Wirkung von oV beruht auf ihrer Fähigkeit, sich gezielt in Krebs- / Tumorzellen zu vermehren und diese dadurch zu zerstören, was zu einer intratumoralen Entzündung führt [49]. Bei der Virus-vermittelten Lyse der Tumorzellen werden Tumorspezifische Antigene freigesetzt, die das umgebende Immunsystem stimulieren und zur Bekämpfung des Tumors befähigen können. Damit sollen sogenannte kalte Tumore, die gegenüber Attacken des körpereigenen Immunsystems resistent sind, in heiße Tumor verwandelt und wieder für das Immunsystem zugänglich gemacht werden. Die in situ durch onkolytische Viren freigesetzten Tumor-Antigene können darüber hinaus als Quelle einer langanhaltenden Tumorstimulation dienen, was zur Regression von entfernt liegenden, nicht infizierten Tumoren / Metastasen führen kann (Abbildung 3).

Obwohl das Prinzip der onkolytischen Virotherapie seit vielen Jahrzehnten bekannt ist, befindet sich die Translation von oV noch in einer frühen Phase. Ein Durchbruch wird in der Zulassung von Talimogene laherparepvec (T-VEC) durch die FDA und EMA gesehen [50]. Dieses oV auf Basis des Herpes simplex-Virus Typ1 (HSV1), genannt Imlygic®, erhielt 2015 als erstes onkolytisches Virotherapeutikum die Zulassung zur Therapie des fortgeschrittenen Melanoms. HSV1 zeichnet sich dadurch aus, dass sein Genom und seine virologischen Eigenschaften sehr gut charakterisiert sind und seine Eignung als onkolytisches Therapeutikum nachgewiesen ist [51, 52]. Ein attenuiertes onkolytisches HSV1 entsteht durch eine definierte Gendelektion, wodurch die Virusvermehrung in neuronalem Gewebe unterbunden ist. Durch Anpassung der Zielsteuerung des HSV1 kann seine Selektivität für Tumorgewebe und damit Sicherheit zusätzlich gesteuert werden [53].

Eine weitere Sicherheit beim Einsatz von HSV1 ist die Verfügbarkeit des Virostatikums Acyclovir, das seit Jahrzehnten zuverlässig und hochwirksam gegen HSV1 zur lokalen sowie systemischen Therapie eingesetzt wird. Über HSV1 hinausgehend sind nur einige wenige andere oV in China, Japan sowie anderen Ländern zugelassen [54, 55]. Jedoch befindet sich eine Reihe anderer viraler Plattformen, unter anderem auf Basis des Masernvirus [56], des Parvovirus [57], des Vacciniavirus [58] und des Vesikulären Stomatitis Virus (VSV) [59], in klinischen Studien mit vielversprechenden Ergebnissen [60]. Die derzeitige Forschung ist darauf ausgerichtet, sichere Plattformviren zur Immunstimulation, zur Zielsteuerung oder zytotoxischen Verstärkung mit Transgenen auszustatten.

Klinische Studien mit oV lassen jedoch vermuten, dass die derzeit verfügbaren Virotherapeutika alleine nicht ausreichend wirksam sind [61, 62]. Personalisierte Kombinationsstrategien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und anderen Immuntherapien, die auf einem tiefgründigen Verständnis der Tumorbilogie und einer begleitenden Tumordiagnostik (*companion diagnostic*) aufbauen, werden zukünftig voraussichtlich die klinische Anwendung bestimmen [47, 63, 64]



**Abbildung 3: Onkolytische Virotherapie - Kombinierte Virus-Immuntherapie.**

Modifiziert nach Quelle: <https://www.viratherapeutics.com/oncolytic-viruses.html> (Stand 15.03.2023)

## 4. Virus-basierte Therapeutika – Ein Überblick

Virus-basierte Therapeutika schließen alle Viren ein, die unter Einbringung von genetischem Material therapeutisch genutzt werden, ohne jedoch die ursprüngliche, Virus-spezifische Erkrankung auszulösen. Im Folgenden werden zuerst die am häufigsten verwendeten viralen Vektoren, anschließend die Anwendungsfelder von Gentherapeutika bzw. onkolytischer Virotherapie beschrieben. Virus-basierte Impfstoffe werden in diesem Bericht nicht behandelt.

### 4.1. Relevante Viren / virale Vektoren der Virus-basierten Therapeutika

#### 4.1.1. Adenoviren

Adenoviren (AdV), die zur Familie der Adenoviridae gehören, sind unbehüllte und sehr stabile Viren mit einem doppelsträngigen DNA-Genom von ca. 35 kbp. AdV kommen in großer Vielfalt vor und werden in sechs Untergruppen mit mehr als 50 Serotypen unterteilt [65]. Da AdV weit verbreitete Humanpathogene sind und beim Menschen Atemwegserkrankungen hervorrufen, besteht in der Bevölkerung eine breite präexistierende Immunität gegen diese Viren. Mit einer Reihe von Vorteilen sind AdV bevorzugte Vektoren in der Gentherapie [66]. So können AdV bis zu 30 kbp an Fremdgenen verpacken und dadurch monogenetische Erkrankungen beheben [67]. Darüber hinaus haben AdV großes Potenzial beim sogenannten *gene editing*, da sie die CRISPR/Cas-Maschinerie kodieren und transferieren können (siehe auch Kapitel 8).

AdV können aufgrund der Abundanz des primären AdV-Rezeptors sowie des sekundären Integrin-Rezeptors eine Vielzahl von Zellen infizieren. Da AdV nicht nur sich teilende, sondern auch ruhende Zellen infizieren können, sind sie für zahlreiche Gentherapien von großem Vorteil. Allerdings integriert das AdV-Genom nicht in das Wirtsgenom, sondern verbleibt episomal in der Wirtszelle, so dass eine gentherapeutische Anwendung transient bleibt. Schließlich können AdV sehr effizient und in hohen Titern biotechnologisch produziert werden [33].

AdV werden seit vielen Jahren als Vektor für die Gentherapie entwickelt und gehören zu den sehr früh in vivo eingesetzten viralen Vektoren. Dabei lag der Fokus auf den AdV-Serotypen 2 und 5, für die jedoch bei 80% der Erwachsenen eine präexistierende Immunität vorliegt, was ihre therapeutische Anwendung stark einschränkt. Mittlerweile sind weitere Generationen an AdV erzeugt worden, mit den Zielen, die Aufnahmekapazität für Fremd-DNA zu erhöhen und ihre Toxizität zu reduzieren [33, 68]. Eine Vielzahl an AdV-Serotypen steht bereits als Plattformtechnologien zur maßgeschneiderten therapeutischen Nutzung zur Verfügung [69, 70].

#### 4.1.2. Adeno-assoziierte Viren

Adeno-assoziierte Viren (AAV) bilden eine Gruppe von einzelsträngigen DNA-Viren, die zur Familie der Parvoviren gehören. Ihr sehr kleines Genom von ca. 4,8 kbp ist von einem unbehüllten Kapsid umgeben. Sie wurden 1965 als „Kontamination“ von Adenovirus-Präparaten entdeckt, was zu ihrer Namensgebung führte [71]. Hervorzuheben ist, dass AAV beim Menschen keine Erkrankung hervorrufen. Gentherapeutisch eingesetzte AAV sind eigentlich proteinbasierte Nanopartikel, die kein virales Genom mehr enthalten, stattdessen eine therapeutische DNA-Fracht an die Zielzelle liefern, wo diese stabil an einem bevorzugten Locus des Wirtsgenoms verankert wird. Ihre Vermehrung ist von anderen, sogenannten Helfer-Viren abhängig, hauptsächlich Adenoviren [72]. AAV werden in 13 natürliche Serotypen unterteilt, durch molekulare Klonierung konnten jedoch mittlerweile über 100 einzigartige AAV-Stämme erzeugt werden [73-75]. Die Serotypen unterscheiden sich im Gewebetropismus, wodurch sich AAV zur spezifischen Gentherapie von betroffenen Geweben eignet [33]. Zum Beispiel können neu entwickelte AAV-Vektoren

basierend auf AAV9 sogar die Blut-Hirn-Schranke überwinden und Zellen des zentralen Nervensystems erreichen [76, 77].

AAV hat sich inzwischen zur führenden Technologie in der Gentherapie entwickelt. Mit dem Gentherapie-Produkt GLYBERA® zur Expression der Lipoprotein-Lipase (LPL), was die LPL-Defizienz korrigiert, wurde 2012 das erste gentherapeutische Produkt durch die EMA zugelassen. AAV besticht durch seine Sicherheit und Verträglichkeit und ist bestens geeignet, um langanhaltende therapeutische Effekte besonders bei monogenetischen Erkrankungen zu erzielen [33]. Allerdings stellt die geringe Verpackungskapazität von ca. 2,5 kb eine große Hürde bei der therapeutischen Anwendung dar. Eine weitere enorme Einschränkung ist die ineffiziente Produktion von aktiven AAV-Partikeln, die eine kombinierte Transfektion / Infektion mit sowohl Helfervirus als auch Verpackungszellen erfordert [78].

### **4.1.3. Herpes simplex-Viren**

Herpes simplex-Virus 1 und 2 (HSV) sind behüllte Viren, die zur Familie Herpesviridae gehören und ein doppelsträngiges DNA-Genom von ca. 150 kbp besitzen. HSV infiziert eine große Bandbreite von Zellen, die Primärinfektion erfolgt jedoch in Schleimhaut und Epithelzellen, in denen Nachkommen-Viren gebildet und durch Lyse der Wirtszellen freigesetzt werden [52]. Das HSV-Genom etabliert in Neuronen eine lebenslange Persistenz, was bei Immunschwäche zur Reaktivierung führen kann. In weiten Teilen der menschlichen Bevölkerung besteht eine präexistierende Immunität. Bisher wurden im Menschen acht HSV-Serotypen identifiziert, die sich im Tropismus unterscheiden. Besonders hervorzuheben ist, dass mit dem Guanosin-Analog Acyclovir ein systemisch einsetzbares Virostatikum existiert, das bei HSV-Infektionen hochwirksam und gut verträglich ist.

Aufgrund der zytolytischen Eigenschaften des HSV liegt seine therapeutische Anwendung primär in der Krebstherapie. Für die onkolytische Virotherapie ist es von Vorteil, den breiten Tropismus von HSV neu auszurichten, sowie humanpathogene Eigenschaften des Virus molekular zu beseitigen. Um das komplexe HSV-Genom präzise zu manipulieren, stehen ausgereifte molekulare Engineering-Technologien zur Verfügung. Das Virusgenom enthält um die 90 Gene, wovon ungefähr die Hälfte nicht essentiell ist und durch Genom-Engineering entfernt bzw. ersetzt werden kann [33], so dass zusätzlich bis zu 40 kbp und damit hohe Kapazität für Fremd-DNA entstehen kann. Das HSV-Genom kann nicht ins Wirts-Genom integriert werden, sondern bleibt episomal, was bei der Krebstherapie als Vorteil zu sehen ist [79]. Mit Talimogene laherparepvec (T-VEC, Imlygic®) wurde 2015 / 2016 die erste Herpes-basierte onkolytische Virotherapie von der FDA und EMA anerkannt und für die gentherapeutische Behandlung von fortgeschrittenem Melanoma zugelassen [51].

### **4.1.4. Retroviren**

Retroviren (RV), zu denen auch Lentiviren (LV) gehören, sind behüllte RNA-Viren, die ein RNA-Genom von 7-12 kb besitzen, das durch reverse Transkription in DNA umgeschrieben und anschließend ins Wirtsgenom integriert wird. Zur genetischen Manipulation von Retroviren steht ein reichhaltiges Portfolio an molekularen Technologien zur Verfügung. Außerdem können Retroviren in hohen Titern produziert werden. Retroviren können nur sich teilende Zellen transduzieren / infizieren, was ihre gentherapeutische Anwendung erheblich limitiert [37].

Retrovirale Vektoren gehören zu den ersten Vektoren, die in klinischen Studien für die in vivo Gentherapie eingesetzt wurden [80]. Ihre Verpackungskapazität ist jedoch auf maximal 5 kb begrenzt. Bestehend ist die Fähigkeit von Retroviren, genetische Informationen stabil im Wirtsgenom zu verankern. Dadurch kann eine langfristige Genexpression und anhaltende therapeutische Effekte erzielt werden. Allerdings ist die Integration von Transgenen in das zelluläre Genom zufällig, so dass die Gefahr der Insertionsmutagenese mit einhergehender Störung wichtiger Zellfunktionen und Genotoxizität besteht. Um dieses Risiko zu minimieren, wurden sich selbst inaktivierende Vektoren erstellt. Des Weiteren wird die gezielte Integration

in sichere Bereiche des Wirtsgenoms, sogenannte *Safe Harbors*, angestrebt. Dennoch werden Retroviren immer seltener als Genfähren genutzt.

Lentiviren, die eine Unterfamilie der Retroviren darstellen, werden derzeit vor allem bei ex vivo Therapien, wie etwa der CAR-T-Zelltherapie, eingesetzt [81]. Im Gegensatz zu Retroviren können Lentiviren ihr Genom auch in ruhende Zellen einbringen. Die erste Generation der lentiviralen Vektoren ist von HIV-1 abgeleitet, neuere Generationen stammen von für den Menschen nicht infektiösen Lentiviren ab. Auch Lentiviren vermitteln eine langanhaltende Genexpression, jedoch ist das Risiko der insertionalen Mutagenese und Genotoxizität im Vergleich zu retroviralen Vektoren geringer. Der größte Nachteil ist die begrenzte Kapazität dieser Vektoren für Transgene [33].

#### **4.1.5. Sonstige verwendete Viren**

Neben den oben ausgeführten, häufig verwendeten therapeutischen Viren befindet sich eine Reihe anderer Viren und viraler Vektoren in Entwicklung. Hervorzuheben ist hier das Vesikuläre Stomatitis-Virus (VSV), ein behülltes Virus mit einem RNA-Genom [59]. VSV ist der Erreger einer Infektionskrankheit bei Huftieren, verursacht aber beim Menschen nur leichte grippeähnliche Symptome. Eine präexistierende Immunität gegen VSV ist in der menschlichen Bevölkerung gewöhnlich nicht vorhanden. In der VSV-GP-Plattformtechnologie wird das authentische Glykoprotein des VSV ersetzt, um die Zielsteuerung der Viren zu optimieren und der Erkennung durch das Immunsystem zu entgehen [82]. VSV-GP kann verschiedene Tumorzellen hochspezifisch und effizient abtöten. Des Weiteren kann VSV-GP durch Fremdgene funktionalisiert werden, integriert sich aber nicht in das Wirtsgenom. VSV-GP kann mit hohen Titern hergestellt und skaliert werden. Aufgrund seiner intrinsischen onkolytischen Fähigkeit wird VSV-GP zur Therapie von Leberkrebs und fortgeschrittenen soliden Tumoren entwickelt. Derzeit befindet sich VSV-GP in der klinischen Phase-Ib für verschiedene Krebserkrankungen des Darms, die unter dem Begriff kolorektales Karzinom zusammengefasst werden [83].

Weitere sich in Entwicklung befindende virale Systeme sind [60, 84, 85]:

- Coxsackievirus
- Masernvirus (engl.: Measles Virus)
- Newcastle Disease Virus
- Parvovirus
- Pockenvirus (engl.: Poxvirus) / Vaccinia Virus
- Seneca Valley Virus

## **4.2. Klinische Anwendungsbereiche Virus-basierter Therapeutika**

Der vorliegende Bericht soll das Anwendungspotenzial der Virus-basierten Therapeutika verdeutlichen, wobei diese vorwiegend onkologische sowie seltene Erkrankungen (sogenannte *orphan diseases*) anvisieren. Des Weiteren wird auf die spezifischen Anwendungsgebiete wie der onkolytischen Virotherapie, der klassischen Gentherapie, aber auch der CAR-T-Zelltherapie eingegangen.

### **4.2.1. Indikationen onkolytischer Viren**

Krebs bezeichnet in der Medizin eine bösartige Gewebeneubildung, die oft auch als Neoplasie oder Malignom bezeichnet wird [86]. Tumorzellen vermehren sich unkontrolliert, können gesundes Gewebe zerstören und von der primären Lokalisation unabhängige Metastasen (Tochtergeschwülste) bilden. Im Jahr 2018 wurden Krebserkrankungen nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen als die zweithäufigste Todesursache mit geschätzten 9,6 Mio. Toten weltweit angegeben [87]. Laut der Internationalen Agentur für



Krebsforschung (IARC) entsteht weltweit betrachtet bei einer von fünf Personen im Laufe des Lebens Krebs [5]. Damit haben sich Krebserkrankungen zu einer der wichtigsten Herausforderungen im Bereich Gesundheit entwickelt. Was die Todesursache von krebserkrankten Menschen bei weltweiter Betrachtung betrifft, lag Lungenkrebs im Jahr 2020 mit 18% an erster Stelle, gefolgt von Darmkrebs (9,4%) und Leberkrebs (8,3%) [89]. Laut WHO sind bei Männern die Lunge, Prostata, Darm, Magen und Leber die am häufigsten befallenden Organe. Bei Frauen werden vor allem Brust, Darm, Lunge, Gebärmutter und Schilddrüse von Krebs befallen [87].

In der EU wurde im Jahr 2020 bei 2,7 Mio. Menschen Krebs diagnostiziert, weitere 1,3 Mio. Menschen sind daran verstorben. Bis 2035 wird prognostiziert, dass Krebs in der EU die Todesursache Nummer eins sein wird. Auf der Homepage des ZfKD [90] sind Informationen zu den aktuellsten Krebszahlen in Deutschland zu finden. Basierend auf statistischen Daten erkranken in Deutschland laut Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) mehr als zwei von fünf Frauen (43%) und etwa jeder zweite Mann (51%) im Laufe des Lebens an Krebs [88]. Insgesamt leben in Deutschland ca. 1,6 Mio. Menschen mit einer Krebserkrankung. Im Jahr 2019 sind in Deutschland nach Schätzung des ZfKD mehr als 500.000 Krebserkrankungen erstmalig diagnostiziert worden. Dabei waren Männer und Frauen beinahe gleich häufig betroffen (267.730 Männer / 234.925 Frauen). Die häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland mit Stand 2018 traten bei Frauen in der Brust (30 %), im Darm (11,5 %) und in der Lunge (9,4%) auf. Bei Männern waren vor allem die Prostata (24,6 %), die Lunge (13,3 %) und der Darm (12,8%) betroffen. Krebserkrankungen haben seit Jahrzehnten einen äußerst hohen medizinischen Stellenwert, sowohl auf nationaler als auch internationaler Ebene (europäisch und weltweit) (vgl. Innovationsförderungen im Bereich Krebs und seltene Erkrankungen, Kapitel 2.2). In Deutschland wird auf Präventionsmaßnahmen (beispielsweise Tabak- und Alkoholprävention oder Bewegungsförderung sowie Förderung gesunder Ernährung) durch Verringerung von Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht und Ernährung, aber auch auf Krebsfrüherkennungsprogramme der Krankenkassen Wert gelegt. Experten schätzen, dass bis zu 40% aller Krebserkrankungen durch eine gesunde Lebensweise vermieden werden könnten [91]. Zudem wird mit dem Aufbau von Krebsregistern wie onkologischen Versorgungsstrukturen die Versorgung der Krebspatienten verbessert. Somit steigen durch die nationalen Aktivitäten in den Bereichen Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Forschung sowohl die Überlebenschancen als auch die Lebensqualität von krebserkrankten Menschen [92].

Über lange Jahre dominierten etablierte Standard-Therapieformen (Chirurgie, Radio- und Chemotherapie) mit mäßigem Erfolg die Behandlung von Krebserkrankungen [93]. Erst im letzten Jahrzehnt konnten alternative und immer stärker personalisierte Therapie-Konzepte erhebliche Fortschritte in der Krebsbehandlung erzielen. Dennoch gibt es in den Bereichen Forschung und Therapie noch großes Entwicklungspotenzial, auf das im weiteren Verlauf des Berichtes verstärkt eingegangen wird. Krebs ist weltweit die zweithäufigste Todesursache (vgl. Kapitel 4.2.1). Zu den großen Hoffnungsträgern gehören Immuntherapien [94] sowie onkolytische Viren [49], deren Anwendung oftmals auch unter dem Begriff onkolytische Virotherapie geführt wird (vgl. Kapitel 3.2.3). Mit Hilfe dieser innovativen Therapieansätze sollen Nebenwirkungen, wie sie bei konventionellen Ansätzen auftreten, reduziert, die Anzahl der auf die Therapie ansprechenden Patienten erhöht sowie nachhaltige, langfristige Therapieerfolge erzielt werden.

#### **4.2.2. Indikationen der Gentherapie**

Historisch gesehen war die Gentherapie von Beginn an auf den zielgerichteten Transfer von genetischem Material in humane Zellen ausgerichtet, um dadurch Erkrankungen zu lindern bzw. zu heilen, die auf einem einzelnen defekten Gen beruhen. Mittlerweile sind die Anwendungsbereiche jedoch wesentlich breiter, wie die folgende Auflistung zeigt:

- Erbkrankheiten: Erkrankungen, die auf einem Gendefekt, oft eines einzelnen Gens (monogenetische Erkrankungen), beruhen, stellen das Haupttarget der Gentherapie dar. Dabei handelt es sich meistens um seltene Erkrankungen (vgl. Kapitel 4.2.4). Ein solcher Defekt kann entweder von den Eltern auf die Kinder vererbt werden oder durch Mutation spontan entstehen. Die Korrektur eines defekten Gens durch ein intaktes erlaubt die Produktion eines funktionellen Genproduktes, wodurch das Krankheitsbild aufgelöst oder gelindert werden kann. Beispiele für erblich bedingte Erkrankungen, die bereits jetzt gentherapeutisch behandelt werden, sind die Sichelzellanämie (SCD – *sickel cell disease*), Hämophilie A und Hämophilie B,  $\beta$ -Thalassämie sowie die zystische Fibrose. Auch neurodegenerative Erkrankungen, wie die Spinale Muskelatrophie werden mittels Gentherapie adressiert. Die Gentherapie genetisch bedingter Augenerkrankungen, wie z. B. Retinitis pigmentosa oder die erbliche Netzhautdystrophie, ist durch vereinfachte Applikation der Gentherapeutika und die Immuninkompetenz des Auges erfolgsversprechend. Die disruptiven Entwicklungen in der DNA-Sequenzierung haben es ermöglicht, eine große Zahl von humanen Genomen auf genetische Erkrankungen hin zu untersuchen [95]. Im Jahr 2011 belief sich die Zahl der identifizierten und damit diagnostizierbaren monogenetischen Erkrankungen bereits auf 1000 mit zunehmender Zahl. 80% der erblich bedingten Erkrankungen sind monogenetisch und somit potenziell zugänglich für gentherapeutische Ansätze. Informationen zu bekannten und definierten seltenen Erkrankungen können auf folgender Homepage erhalten werden [96].
- Krebs: Der Begriff Gentherapie wird nicht nur auf die klassische Gentherapie angewandt. Auch die CAR-T-Zelltherapie sowie onkolytische Viren (oV) zur Therapie von Krebs können unter den Begriff „Gentherapie“ gefasst werden. In dieser Potenzialanalyse werden sie unterschieden und spezifisch in den Unterkapiteln 3.2.3 (onkolytische Viren) sowie 3.2.2 (CAR-T-Zelltherapie) behandelt.

### 4.2.3. Indikationen der CAR-T-Zelltherapie

Die CAR-T-Zelltherapie zählt zu den Gentherapien, wird aber hauptsächlich zur Therapie unterschiedlicher Blutkrebsarten (Lymphomen oder bestimmten Formen der Leukämie) eingesetzt. Eine grundlegende Beschreibung der CAR-T-Zelltherapie ist Kapitel 3.2.2 zu entnehmen. Auf dem Markt befindliche CAR-T-Zelltherapien sind für die folgenden drei Krebsarten zugelassen [44, 97], weitere Details sind in Tabelle 2 zu finden:

- rezidivierendes (wiederkehrendes) oder refraktäres (nicht mehr auf Therapien ansprechendes) diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)
- rezidivierendes oder refraktäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)
- rezidivierende oder refraktäre akute lymphatische B-Zell-Leukämie (B-Zell-ALL)

Aktuell ist die CAR-T-Zelltherapie für weitere Krebsarten in Entwicklung, etwa für andere hämatologische Krebsarten, aber auch für solide Tumore [47]. Des Weiteren wird die Anwendung der CAR-T-Zelltherapie bei Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematodes) [98] oder Infektionskrankheiten wie beispielsweise HIV untersucht [99].

### 4.2.4. Seltene Erkrankungen (*orphan diseases*)

Als seltene Erkrankungen (*orphan diseases*) werden alle Erkrankungen bezeichnet, die nur sehr wenige Menschen betreffen und dadurch nur wenig Aufmerksamkeit bekommen [100]. Eine seltene Erkrankung liegt laut EMA vor, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen in der EU davon betroffen sind [101]. Die FDA definiert eine sogenannte *orphan disease* als eine Erkrankung, von der in den USA weniger als 200.000 Menschen betroffen sind [102]. Insgesamt sind 7.000 seltene Erkrankungen bekannt, die in der

EU zwischen 30 und 40 Mio. Menschen betreffen [103]. Für Deutschland liegen die Schätzungen bei ca. vier Mio. betroffenen Menschen. Für die EU ist es ein großes Anliegen, die Versorgung von Personen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern. Entsprechend fördert sie die Entwicklung von sogenannten *orphan drugs* zur Behandlung von seltenen Erkrankungen maßgeblich. Das COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*) bewertet Anträge für den *orphan drug*-Status auf Basis von epidemiologischen Daten / Prävalenz und dem möglichen Nutzen für die Betroffenen. Ein Medikament mit dem Status *orphan drug* hat u.a. 10 Jahre Marktexklusivität, genießt Gebührensenkung bei EMA-assoziierten Vorgängen sowie spezielle Förderungen (Stand 31.03.2023) [103]. Die EU hat für die Forschung im Bereich der seltenen Erkrankungen bereits über 2,4 Mrd. Euro freigegeben (vgl. Kapitel 2.2) [101]. Dadurch sollen Anreize zur Entwicklung von Medikamenten gegen seltene Erkrankungen geschaffen werden (*orphan drug* Verordnung), die unter regulären Bedingungen aufgrund der sehr niedrigen Patientenzahlen nicht attraktiv wäre. Bisher sind mehr als 200 *orphan drugs* von der EMA autorisiert.

Auf deutscher Ebene wurde im Jahr 2010 das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE) vom BMG, BMBF und dem ACHSE e.V. (Allianz chronischer Seltener Erkrankungen) ins Leben gerufen und ein Nationaler Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen entwickelt [104]. Die Bundesregierung hat zwischen 2010 und 2020 15 Mio. Euro zur Förderung von Therapieentwicklungen für seltene Erkrankungen bereitgestellt [105]. Das Aktionsbündnis basiert auf einer im Jahr 2009 veröffentlichten Studie des BMG mit dem Titel „Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland“.

## 5. Virus-basierte Therapeutika – Potenzialanalyse

Virus-basierte Therapien sind ein Überbegriff und inkludieren alle Viren, die als therapeutische Agenzien genutzt werden. In diesem Bericht liegt der Fokus gesondert auf den Bereichen Gentherapie sowie onkolytische Virotherapie. Die Forschung und Entwicklung als auch die Produktion von therapeutischen Viren und damit assoziierten Prozessen sind äußerst forschungsintensiv. Aufgrund der in Kapitel 4.2 beschriebenen Indikationen und des hohen Potenzials Virus-basierter Therapien (VBT) sowie des weltweiten Krebsvorkommens, aber auch der starken Förderung therapeutischer Ansätze für seltene Erkrankungen, sind Virus-basierte Therapeutika in den Fokus vielversprechender neuartiger Behandlungsmöglichkeiten gerückt. Das nachfolgende Kapitel soll primär eine Übersicht über wissenschaftliche Aktivitäten sowie sich in Entwicklung befindender und zugelassener Produkte geben. Diese werden in den folgenden Kernpunkten dargestellt:

- Literaturrecherche
- Patentrecherche
- Klinische Studien
- Zugelassene Medikamente

Die Anordnung der Bearbeitungsgebiete folgt den ineinandergreifenden Aktivitäten: Entwicklungen im Forschungsbereich stellen die Grundlage für Patentanmeldungen sowie klinische Studien dar. Klinische Studien wiederum sind Voraussetzung für die Bewertung der Zulassungsbehörden sowie die Entscheidung über eine Zulassung eines Produktes, was ebenfalls mit Patentanmeldungen einhergeht, womit sich der Kreis schließt.

### 5.1. Literaturrecherche

Um einen generellen Überblick über die Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten der Virus-basierten Therapeutika zu erhalten, wird primär eine Übersicht über die wissenschaftlichen Arbeiten zu den einzelnen Themenbereichen benötigt. Hierzu wurde eine Recherche der Schwerpunktbereiche dieses Berichts auf der Meta-Datenbank **PubMed** durchgeführt. Diese Datenbank der National Library of Medicine (NLM) mit Sitz in den USA enthält mehr als 35 Mio. Artikel und wird als die bedeutendste Informationsquelle in der biomedizinischen Literatur angesehen [106]. Mit Hilfe von **PubMed** wurden durch die gezielte Suche zu Schwerpunktthemen aktuelle und relevante Publikationen zum Thema „Virus-basierte Therapeutika“ erhoben und der Verlauf der Forschung insgesamt sowie über den Zeitraum der letzten 20 Jahre (2003 – 2023) erfasst. Es ist anzumerken, dass der aktuelle Stand des Berichtes für das Jahr 2023 nur die Veröffentlichungen des ersten Quartals (Januar bis März) beinhaltet. Das Jahr 2023 wurde in den entsprechenden Abbildungen mit \* gekennzeichnet.

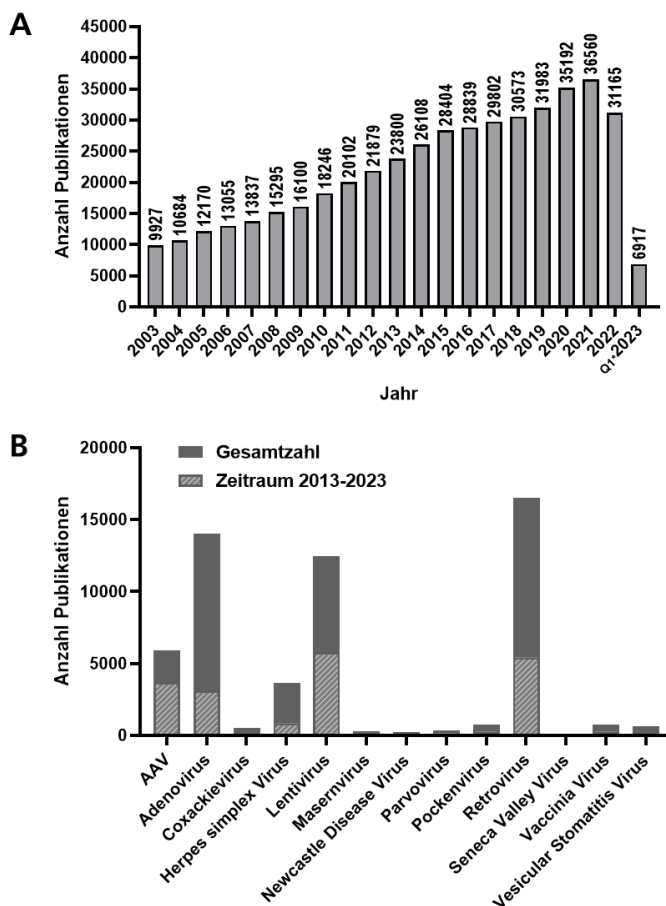
Schwerpunkte der Literaturrecherche:

- *gene therapy* (Gentherapie)
- *CAR-T cell therapy* (CAR-T-Zelltherapie als Teilbereich der Gentherapie)
- *oncolytic virus* (onkolytische Viren, oV)
- *virotherapy* (Virotherapie)
- *immunotherapy* (Immuntherapie) \*

\*Anmerkung zu Immuntherapie: Die für den Kernsuchbegriff *immunotherapy* erhaltenen Daten waren heterogen, was die Auswertung bezüglich Virus-basierter Therapien erschwerte. Ein nicht zu verachtender Teil der Ergebnisse hatte die Bekämpfung von Infektionskrankheiten zum Thema, was jedoch nicht im Fokus dieser Potenzialanalyse lag. Der Vollständigkeit halber sind die ausgewerteten Daten im Anhang *v Auswertungen für den Suchbegriff immunotherapy* zusammengefasst.

### 5.1.1. Literaturrecherche Gentherapie

Für die **PubMed**-Recherche zum Thema Gentherapie wurde der Kernsuchbegriff *gene therapy* verwendet. Ohne zeitliche Begrenzung wurden bei dieser Suchanfrage 469.994 Treffer erzielt. Davon waren 266.403 Veröffentlichungen, was knapp 57% entspricht, in den letzten 10 Jahren gelistet (Zeitraum 2013 - 2023). Bei jahresfeiner Darstellung (Abbildung 4A) wird erkennbar, dass die Zahl an Publikationen im Verlauf der letzten 20 Jahre kontinuierlich gestiegen ist, was für hohe und zunehmende Forschungsaktivitäten spricht. Für eine detailliertere **PubMed**-Recherche wurde der Kernsuchbegriff *gene therapy* mit einzelnen therapeutischen Viren / viralen Vektoren kombiniert, die Ergebnisse sind für den Zeitraum 2013 – 2023 dargestellt (Abbildung 4B). Es sei angemerkt, dass die Pockenviren und Vaccinia-Viren systematisch verwandt sind, jedoch hier und in anschließenden Kapiteln getrennt voneinander analysiert wurden. Die höchste Trefferzahl wurde für die Kombination *gene therapy* und Retrovirus mit insgesamt 16.495 Publikationen erhalten, wovon 5.419 in den vergangenen 10 Jahren veröffentlicht wurden. Die Kombination *gene therapy* und Adenovirus erzielte Platz zwei mit insgesamt 14.049 Treffern, wovon 3.112 Publikationen zwischen 2013 und 2023 veröffentlicht wurden. Der Kernsuchbegriff *gene therapy* in Kombination mit Lentivirus liegt mit insgesamt 12.448 Veröffentlichungen auf Rang drei. AAV erlangte bei dieser Suche Rang vier. Erwähnenswert ist eine leichte Reduktion der Gesamtpublikationen zu Virus-basierten Therapien im Jahr 2022, unabhängig vom Suchbegriff (Abbildung 4A), was vermutlich auf Hemmnisse durch die Corona-Pandemie zurückzuführen ist. Insgesamt zeigen diese Ergebnisse ein stetig zunehmendes wissenschaftliches Interesse an Virus-basierten Gentherapien, einhergehend mit hohem Entwicklungspotenzial. Zusammenfassend hat die Kombination von *gene therapy* mit Retrovirus, Lentivirus, AAV und AdV die vier höchsten Treffer erzielt, was die Fähigkeit dieser Viren zeigt, therapeutische Gene gezielt zu übertragen und stabil im Wirtsgenom zu verankern bzw. persistent zu halten.

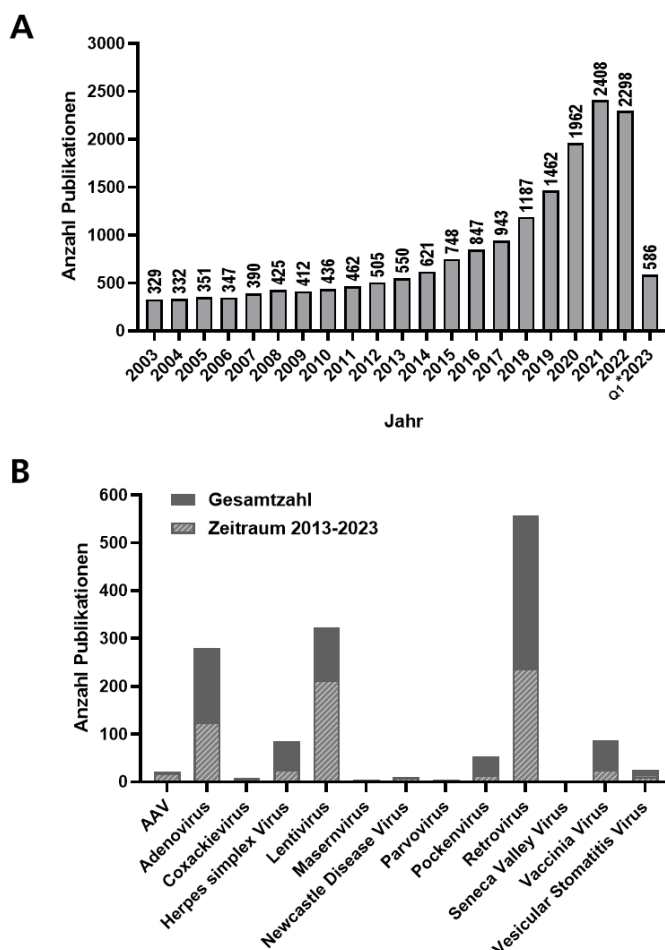


**Abbildung 4 Literaturrecherche Gentherapie**

A) Zahl der Veröffentlichungen für den Kernsuchbegriff *gene therapy* mit jahresfeiner Darstellung. Anmerkung: Q1\*2023 enthält nur die Veröffentlichungen des ersten Quartals (Januar – März) des Jahres 2023.  
 B) Gesamtzahl der Veröffentlichungen (grau) für den Kernsuchbegriff *gene therapy* mit den ergänzenden Suchbegriffen definierter Viren / viraler Vektoren. Die Publikationen des Zeitraums 2013-2023 sind anteilig (schraffiert) dargestellt.

## 5.1.2. Literaturrecherche CAR-T-Zelltherapie

Die PubMed-Recherche zum Thema CAR-T-Zelltherapie wurde mit dem Kernsuchbegriff *CAR-T cell therapy* durchgeführt. Insgesamt wurden bei dieser Suchanfrage 20.378 Treffer erzielt. Davon wurden 12.195 Veröffentlichungen, also rund 60% der Gesamtzahl, in den letzten 10 Jahren (2013 – 2023) identifiziert, wobei sich die Zahl zwischen 2018 und 2021 mehr als verdoppelt hat. Die jahresfeine Darstellung der letzten 20 Jahre (Abbildung 5A) zeigt eine kontinuierlich steigende Zahl an Publikationen. Zusätzlich wurde eine Recherche des Kernsuchbegriffs *CAR-T cell therapy* in Kombination mit einzelnen therapeutischen Viren / viralen Vektoren durchgeführt. Die Ergebnisse für den Zeitraum 2013 – 2023 (10 Jahre) sind in Abbildung 5B grafisch dargestellt. Die starke Zunahme der Aktivitäten der letzten 10 Jahre spiegelt die intensive wissenschaftliche Aktivität in diesem Feld. Die höchste Zahl mit insgesamt 558 Veröffentlichungen (davon 237 in den vergangenen 10 Jahren) wurde für Retroviren erhalten. Auf Rang zwei liegen die Lentiviren mit insgesamt 323 Veröffentlichungen, davon 214 in den letzten 10 Jahren. Hier ist anzumerken, dass die Lentiviren systematisch den Retroviren zugeordnet werden, jedoch getrennt voneinander analysiert wurden. An dritter Stelle folgen Adenoviren mit 280 Veröffentlichungen (davon 126 in den vergangenen 10 Jahren). Die Ergebnisse stehen weitgehend in Übereinstimmung mit den Recherche-Ergebnissen, die mit der Kombination aus *gene therapy* und einzelnen Viren bzw. viralen Vektoren erzielt wurden. Jedoch tritt AAV, das vor allem in der klassischen Gentherapie eingesetzt wird, wie zu erwarten nicht in dieser Recherche auf.



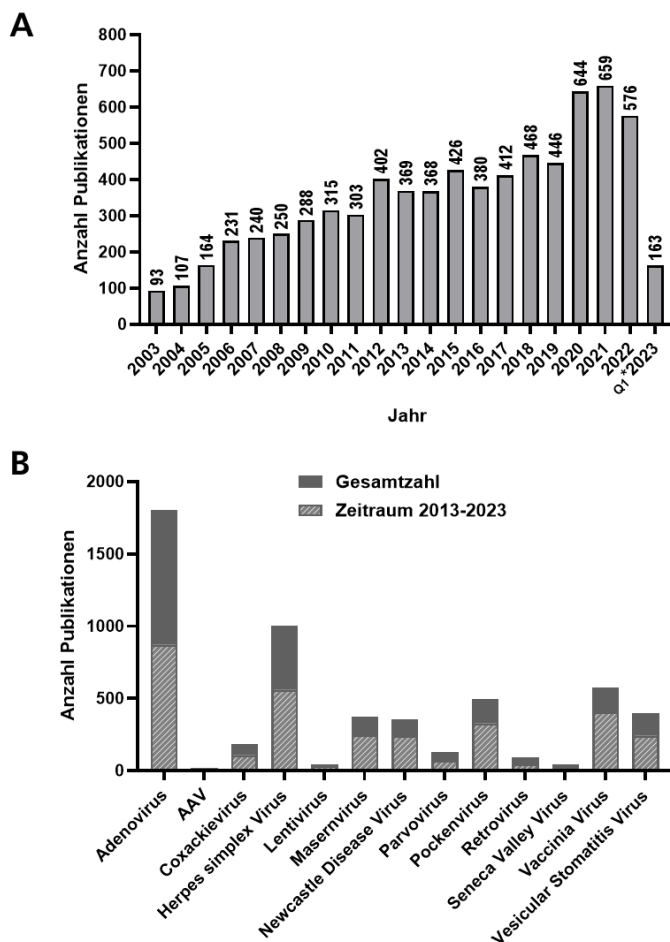
**Abbildung 5: Literaturrecherche CAR-T-Zelltherapie**

A) Zahl der Veröffentlichungen für den Kernsuchbegriff *CAR-T cell therapy* mit jahresfeiner Darstellung. Anmerkung: Q1\*2023 enthält nur die Veröffentlichungen des ersten Quartals (Januar – März) des Jahres 2023.

B) Gesamtzahl der Veröffentlichungen (grau) für den Kernsuchbegriff *CAR-T cell therapy* mit den ergänzenden Suchbegriffen definierter Viren / viraler Vektoren. Die Publikationen des Zeitraums 2013-2023 sind anteilig (schraffiert) dargestellt.

### 5.1.3. Literaturrecherche onkolytische Viren

Für die **PubMed**-Recherche zum Thema onkolytische Viren (oV) wurde der Kernsuchbegriff *oncolytic virus* verwendet. Dabei wurden insgesamt 6.810 Treffer erzielt, davon wurden 4.424 Veröffentlichungen (2013 - 2023) in den letzten 10 Jahren veröffentlicht. Die erzielten Treffer zum Thema onkolytische Viren über die letzten 20 Jahre wurden jahresfein aufgetragen (Abbildung 6A). Dies zeigt, dass die Zahl der Publikationen in den letzten 20 Jahre kontinuierlich gestiegen ist, allerdings sind gewisse jährliche Fluktuationen erkennbar. Ein sprunghafter Anstieg ist in den Jahren 2020 und 2021 zu verzeichnen, was auf eine, trotz der Corona-Pandemie, intensivierte Forschungsaktivität in diesem Bereich schließen lässt. In einem nächsten Schritt wurde die **PubMed**-Literaturrecherche um Zusatzbegriffe bezüglich der verwendeten Viren / viralen Vektoren erweitert.



**Abbildung 6: Literaturrecherche onkolytische Viren**

A) Zahl der Veröffentlichungen für den Kernsuchbegriff *oncolytic virus* mit jahresfeiner Darstellung. Anmerkung: Q1\*2023 enthält nur die Veröffentlichungen des ersten Quartals (Januar – März) des Jahres 2023.  
B) Gesamtzahl der Veröffentlichungen (grau) für den Kernsuchbegriff *oncolytic virus* mit den ergänzenden Suchbegriffen definierter Viren / viraler Vektoren. Die Publikationen des Zeitraums 2013-2023 sind anteilig (schraffiert) dargestellt.

Die Recherche zu *oncolytic virus* unter Berücksichtigung der einzelnen Viren bzw. viralen Vektoren hat für Adenoviren im Zeitraum 2013 – 2023 (10 Jahre) insgesamt 1.801 Treffer erbracht, davon 871 in den vergangenen 10 Jahren (Abbildung 6B). Die zweithäufigsten Treffer wurden für das Herpes simplex-Virus mit insgesamt 1.001 Publikationen erzielt, davon 558 in den letzten 10 Jahren. An dritter Stelle wird das Vaccinia Virus mit insgesamt 537 Veröffentlichungen geführt. Davon wurden 404 Veröffentlichungen in den letzten 10 Jahren getätigt. Letzteres zeigt, dass das Vaccinia Virus erst seit Kurzem für die onkolytische Virotherapie in Betracht gezogen wird. Klassischerweise wird das Vaccinia Virus für die Pockenschutzimpfung genutzt [107]. Außer Adenoviren, Herpes simplex-Viren und dem Vaccinia Virus, den drei dominant auftretenden oV, ist eine ganze Reihe anderer Viren für die onkolytische Virotherapie in Entwicklung, darunter auch das Vesikuläre Stomatitis Virus (VSV). Die Ergebnisse für oV unterscheiden sich

deutlich von denen der Recherche zu *gene therapy* (vgl. Kapitel 5.1.1). Bei oV werden nur äußerst wenige Veröffentlichungen für Retroviren, Lentiviren und AAV gefunden, wohingegen diese Viren / viralen Vektoren bei der Genterapie dominieren. Dies lässt sich durch spezifische Eigenschaften der Viren erklären: für die Genterapie ist es essentiell, die Zielzelle am Leben zu halten und darin therapeutische Gene zu verankern bzw. persistent zu halten. Bei oV hängt die Wirkung jedoch von der intratumoralen Virusreplikation, damit einhergehend der Zerstörung der Zielzelle sowie der Wirkung auf das Immunsystem ab.

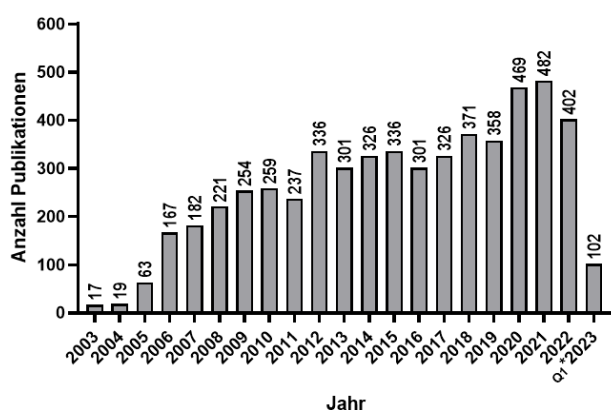
#### 5.1.4. Literaturrecherche Virotherapie

Für therapeutische Ansätze mit onkolytischen Viren wird häufig der Begriff „Virotherapie“ als Synonym genutzt. Vermehrt liest man auch die Bezeichnung „onkolytische Virotherapie“. Ergänzend wurde daher eine **PubMed**-Recherche mit dem Kernsuchbegriff *virotherapy* durchgeführt. Dabei wurden 4.983 Treffer erzielt, wovon 3.265 Artikel und damit 65 % in den letzten 10 Jahren veröffentlicht wurden. Die jahresfeine Auftragung der Ergebnisse für *virotherapy* und für *oncolytic virus* sind nahezu deckungsgleich (Abbildung 7A). Der Kernsuchbegriff *virotherapy* wurde durch Suchbegriffe für die verwendeten Viren / viralen Vektoren erweitert. Die Ergebnisse dieser detaillierten Suche für den Zeitraum 2013 – 2023 (10 Jahre) entsprechen den Ergebnissen für *oncolytic virus* (Abbildung 7B). Für die Kombination *virotherapy* und Adenovirus wurde die höchste Trefferzahl mit insgesamt 1.364 Publikationen erhalten, davon 727 in den vergangenen 10 Jahren. Das Herpes simplex-Virus ist mit insgesamt 600 Publikationen, davon 375 in den vergangenen 10 Jahren, erneut an Rang zwei zu finden. Auf dem dritten Platz liegen die Pockenviren mit 401 Publikationen, davon 265 in den letzten 10 Jahren, gefolgt vom Vaccinia Virus mit insgesamt 400 (264 Veröffentlichungen in den vergangenen 10 Jahren).

#### 5.1.5. Fazit Literaturrecherche

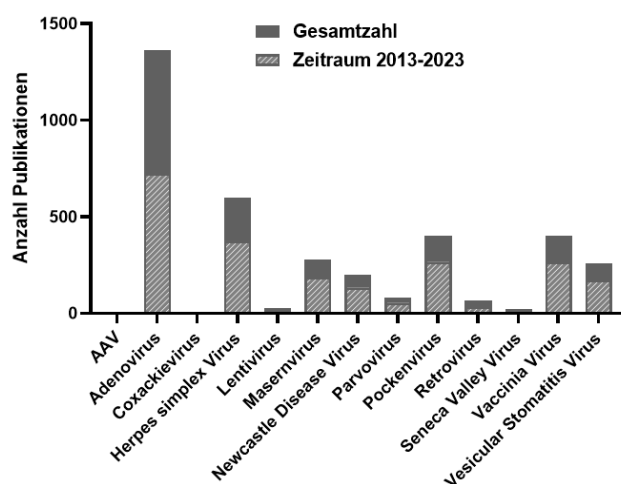
Die Ergebnisse zum Kernsuchbegriff *gene therapy*, der Therapien von monogenetisch bedingten Erkrankungen sowie Zelltherapien einschließt, zeigen, dass die Zahl an wissenschaftlichen Publikationen über die letzten 20 Jahre kontinuierlich angestiegen ist. Dies stellt das anhaltende Interesse an diesem schon lange verfolgten und zum Teil bereits erfolgreich translatierten Feld heraus. Was die Viren betrifft, dominieren Retroviren, gefolgt von Adenoviren, Lentiviren und AAV. Setzt man die CAR-T-Zelltherapie, eine spezifische Anwendung der Genterapie, als Suchbegriff ein, zeigt sich für die ersten 10-15 Jahre eine verhaltene Zunahme der Publikationen, die jedoch in den letzten fünf Jahren dramatisch an Fahrt aufgenommen hat. Dies ist mit dem Erfolg und damit einhergehend, dem großen Interesse an dieser Therapieform zu erklären. Hier stehen die Retroviren an Platz eins, gefolgt von Lentiviren und Adenoviren. Zusammengefasst wird mit dem Kernsuchbegriff *oncolytic virus* ebenfalls eine steigende, leicht fluktuierende Zahl an Publikationen sichtbar, ähnlich wie für den Suchbegriff *virotherapy*, eine sprunghafte Zunahme ist in den letzten drei Jahren zu verzeichnen. Absolut wird eine weitaus geringere Zahl an Publikationen als bei der Genterapie erfasst, was die neuere Entwicklung dieser Anwendung widerspiegelt. Die Aktivitäten verteilen sich zudem auf unterschiedliche Viren, angeführt von Adenovirus, Herpes simplex-Virus und Vaccinia Virus. Insgesamt ist bei beiden Anwendungen ein anhaltender Trend zu erkennen, die Entwicklung voranzutreiben.



**A****Abbildung 7: Literaturrecherche Virotherapie**

A) Zahl der Veröffentlichungen für den Kernsuchbegriff *virotherapy* mit jahresfeiner Darstellung. Anmerkung: Q1\*2023 enthält nur die Veröffentlichungen des ersten Quartals (Januar – März) des Jahres 2023.

B) Gesamtzahl der Veröffentlichungen (grau) für den Kernsuchbegriff *virotherapy* mit den ergänzenden Suchbegriffen definierter Viren / viraler Vektoren. Die Publikationen des Zeitraums 2013-2023 sind anteilig (schraffiert) dargestellt.

**B****5.2. Patentrecherche**

Eine Patentrecherche gilt als unverzichtbare Entscheidungsgrundlage für die technische Umsetzung und Vermarktung eines Vorhabens. Eine gezielte Patentrecherche gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der Technik sowie Informationen, wer sich im entsprechenden Feld bewegt. Die Patentliteratur ist eine entscheidende Informationsquelle, die unabhängig von wissenschaftlichen Publikationen wichtige Einblicke gewährt. Für diesen Bericht soll eine Überblicksrecherche in Bezug auf Virus-basierte Therapeutika angefertigt werden. Hierfür wurden Kern- sowie ergänzende Suchbegriffe definiert, die im Folgenden gelistet sind:

Kernsuchbegriffe:

- *gene therapy* (Gentherapie)
- *oncolytic virus* (onkolytisches Virus, oV)
- *virotherapy* (Virotherapie)
- *immunotherapy* (Immuntherapie) \*

\*Anmerkung zu Immuntherapie: Die für den Kernsuchbegriff *immunotherapy* erhaltenen Daten waren heterogen, was die Auswertung bezüglich Virus-basierter Therapien erschwerte. Ein nicht zu verachtender Teil der Ergebnisse hatte die Bekämpfung von Infektionskrankheiten zum Thema, was jedoch nicht im Fokus dieser Potenzialanalyse lag. Der Vollständigkeit halber sind die ausgewerteten Daten im Anhang v Auswertungen für den Suchbegriff *immunotherapy* zusammengefasst.

### 5.2.1. Definitionen der Patentrecherche

Per Definition ist ein Patent ein gewerbliches Schutzrecht, das eine technische Erfindung für begrenzte Zeit schützt. Grundsätzlich werden Patente auf ihre technischen Sachverhalte hin klassifiziert. Hierfür wird weltweit die *International Patent Classification* (IPC), also die internationale Patentklassifikation, genutzt. Sie dient der Systematisierung und beinhaltet mehr als 70.000 Unterteilungen, denen Dokumente zugeordnet werden können [108, 109]. Die *Cooperative Patent Classification* (CPC), also die gemeinsame Patentklassifikation, ist eine Erweiterung der IPC und beinhaltet 250.000 Klassifikationssymbole. Patente mit ähnlichem technischem Inhalt und denselben Erfindern werden als Gruppen in sogenannte Patentfamilien zusammengefasst.

In Deutschland ist das Deutsche Patent- und Markenamt (DPMA) für Patentanmeldungen zuständig. Patente, die auf europäischer Ebene eingereicht werden, werden zentral beim Europäischen Patentamt (*European Patent Office*, EPO) geprüft. Die EPO erteilt Patente innerhalb aller oder nur ausgewählter europäischer Vertragsstaaten. Bei internationalen Patentanmeldungen für einen globalen Patentschutz wird eine Anmeldung in allen PCT-Vertragsstaaten gewünscht. PCT steht für Patentkooperationsvertrag. In diesen Fällen wird der Vorgang über die Weltorganisation für geistiges Eigentum (*World Intellectual Property Organization*, WIPO) mit Sitz in Genf abgewickelt. Die internationale Anmeldung kann ebenfalls auf nationaler Ebene eingereicht werden, für Deutschland beim DPMA. Das DPMA prüft daraufhin gewisse formale Erfordernisse und leitet die Anmeldung an die WIPO weiter [110]. Begrifflichkeiten, die das tiefere Verständnis einer Patentrecherche fördern, werden nachfolgend beschrieben:

- *Jurisdiction*: bezeichnet im eigentlichen Sinne die rechtssprechende Gewalt (Zuständigkeit), beschreibt oft den Ort der Erstanmeldung eines Patent; häufig wird zunächst bei der heimischen Zuständigkeit / Jurisdiktion angemeldet, für Deutschland wäre das beispielsweise das DPMA.
- *Inventor*: Person oder juristische Person (Erfinder), welche die Erfindung geleistet hat.
- *Assignee*: Person oder juristische Person (Eigentümer), welcher der Titel (das Eigentum) einer Patentanmeldung oder eines Patents übertragen wurde.
- *Patent pending*: der Begriff „Patent angemeldet / schwebend / anhängig“ bedeutet, dass eine Patentanmeldung vorliegt, das Patent aber noch nicht erteilt wurde.

### 5.2.2. Auswertung der Patentrecherche zum Thema Virus-basierte Therapien

Die Übersichtsrecherche zu Patenten im Feld der Virus-basierten Therapien (VBT) wurde mit **PatBase** durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine Patentdatenbank, die täglich aktualisiert wird und ein multifunktionelles Recherchesystem darstellt. In dieser Datenbank, die in die Anfänge des 20. Jahrhunderts zurückreicht, sind über 28 Mio. Patentfamilien gelistet. Die Nutzung von **PatBase** wird sowohl für Ingenieure und Wissenschaftler als auch für Patentanwälte, Patentportfoliospezialisten und –analysten sowie jegliche Art der Patentrecherche empfohlen. **PatBase** nutzt drei der wichtigsten Klassifikationssysteme (USPC, IPC, ECLA) und bietet integrierte Analyse-Tools. Für die gesamte Patentrecherche dieser Potenzialanalyse wurde **PatBase** eingesetzt. Dafür wurden grundsätzlich die Filter *alive* (gültige Patente) angelegt und der Zeitraum auf 2018 bis 2023 eingegrenzt. Da beinahe täglich neue Patente zu den einzelnen Themengebieten hinzugefügt werden, wird der aktuelle Stand mit Dezember 2022 angegeben. Für die Patentrecherche wurden dieselben Kernsuchbegriffe (siehe Kapitel 5.2) wie bereits für die Literaturrecherche verwendet (Kapitel 5.1). Zusätzlich wurden ergänzende Suchbegriffe in Kombination mit den genannten Kernsuchbegriffen verwendet, die im Folgenden gelistet sind:

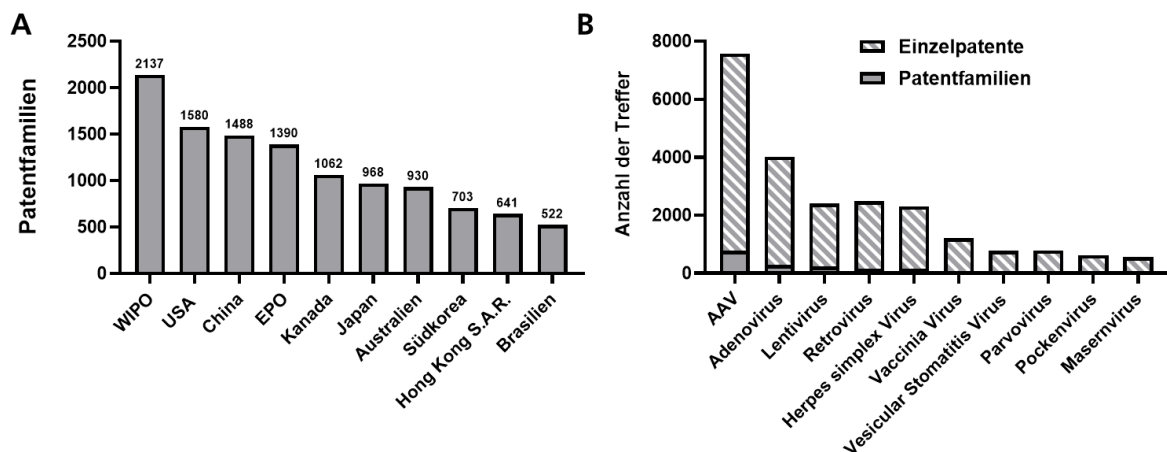
- Virusfamilien

- AAV
- Adenovirus
- Coxsackievirus
- Herpes simplex-Virus
- Lentivirus
- Masernvirus (engl.: Measles Virus)
- Newcastle Disease Virus
- Parvovirus
- Pockenvirus (engl.: Poxvirus)
- Retrovirus
- Seneca Valley Virus
- Vaccinia Virus
- Vesicular Stomatitis Virus

### 5.2.3. Patentrecherche Gentherapie

Die **PatBase**-Suche für den Kernsuchbegriff *gene therapy* ergab 2.763 Patentfamilien, die insgesamt 25.340 Einzelpatente umfassen. Die meisten Patentfamilien werden der WIPO zugeordnet (n=2.137), gefolgt von den USA (n=1.580) und China (n=1.488). Die Europäische Patentbehörde belegt Platz 4 (n=1.390). Die Top 10 Ergebnisse sind in Abbildung 8A dargestellt.

Die detaillierte Suche für den Kernsuchbegriff *gene therapy* in Kombination mit ergänzenden Suchbegriffen definierter Viren / viraler Vektoren zeigt deutlich, dass Adeno-assoziierte Viren (AAV) in der Gentherapie mit 773 Patentfamilien und 6.803 enthaltenen Einzelpatenten dominieren. Mit deutlichem Abstand folgen Adenoviren (289 Patentfamilien mit 3.732 Einzelpatenten). Lentiviren stehen an dritter Stelle mit 232 Patentfamilien und 2.170 Einzelpatenten, gefolgt von Retroviren mit 154 Patentfamilien und 2.331 Einzelpatenten. Es sei angemerkt, dass Lentiviren zur Familie der Retroviren gehören. Wie bereits erwähnt, sind Pockenviren und das Vaccinia Virus miteinander verwandt, werden jedoch getrennt voneinander analysiert.

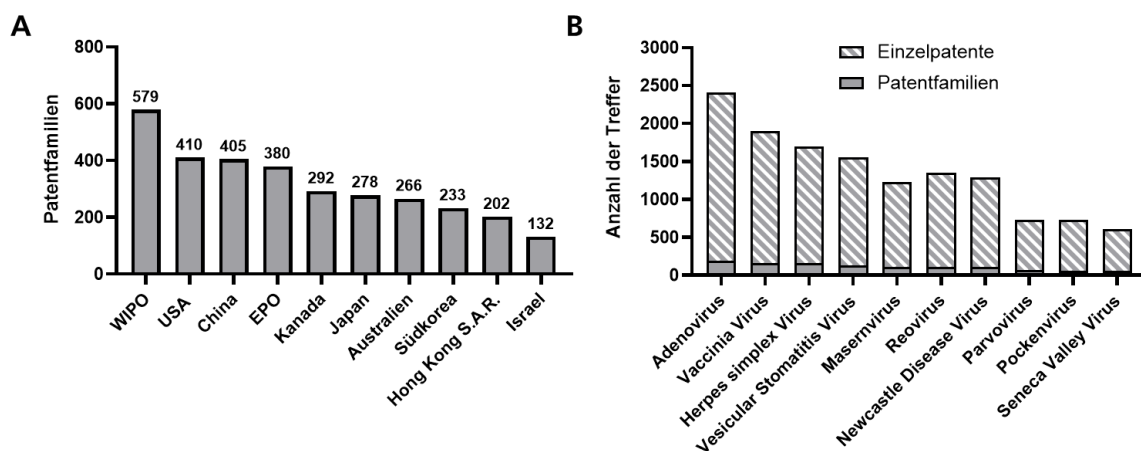


**Abbildung 8: Patentrecherche Gentherapie**

A) Die Top 10 der gelisteten Patentfamilien für den Kernsuchbegriff *gene therapy* mit länderspezifischen Anmeldungen (Mehrfachzählung möglich). B) Top 10 der Patentfamilien sowie der enthaltenen Einzelpatente für den Kernsuchbegriff *gene therapy* und die ergänzenden Suchbegriffe definierter Viren / viraler Vektoren.

## 5.2.4. Patentrecherche onkolytische Viren

Die **PatBase**-Suche für den Kernsuchbegriff *oncolytic virus* ergab insgesamt 681 gelistete Patentfamilien, die 5.800 einzelne Patentanmeldungen beinhalten. Die meisten Patentfamilien werden der WIPO zugeordnet (n=579), gefolgt von den USA (n=410), China (n=405) und Europa (n=380) (Abbildung 9A). Eine detailliertere Suche mit dem Kernsuchbegriff *oncolytic virus* in Kombination mit verschiedenen einzelnen, ergänzenden Suchbegriffen (verwendete Virusfamilie) zeigt, dass Adenoviren mit 194 gelisteten Patentfamilien, die insgesamt 2.217 Einzelpatente umfassen, dominieren (Abbildung 9B). Das Vaccinia Virus wird bei 164 Patentfamilien (beinhaltet 1.735 Einzelpatente) angegeben. Für Herpes simplex-Viren wurden 163 Patentfamilien und 1.533 enthaltene Einzelpatente gefunden. In diesem Fall wurde auf eine Differenzierung von HSV1 und HSV2 und unterschiedliche Schreibweisen verzichtet und Herpes simplex-Virus als Überbegriff verwendet. Das Vesikuläre Stomatitis Virus folgt mit 132 Patentfamilien und insgesamt 1.422 Einzelpatenten.



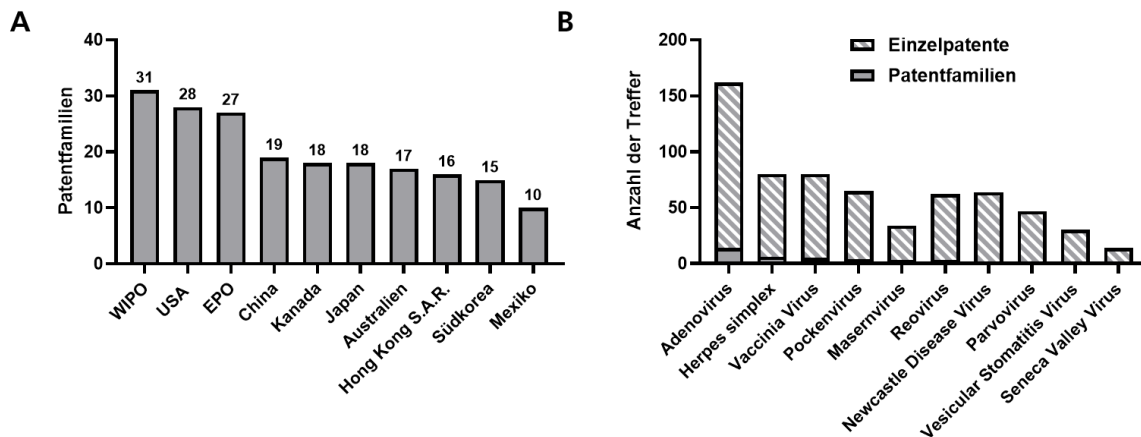
**Abbildung 9: Patentrecherche onkolytische Viren**

A) Die Top 10 der gelisteten Patentfamilien für den Kernsuchbegriff *gene therapy* mit länderspezifischen Anmeldungen (Mehrfachzählung möglich). B) Top 10 der Patentfamilien sowie der enthaltenen Einzelpatente für den Kernsuchbegriff *oncolytic virus* und die ergänzenden Suchbegriffe definierter Viren / viraler Vektoren.

## 5.2.5. Patentrecherche Virotherapie

Für therapeutische Ansätze mit onkolytischen Viren wird der Begriff „Virotherapie“ häufig als Synonym verwendet, vermehrt liest man auch die Bezeichnung „onkolytische Virotherapie“. Aufgrund dessen wurde eine separate Patentrecherche mit dem Kernsuchbegriff *virotherapy* durchgeführt. Die **PatBase**-Suche für *virotherapy* ergab 34 Patentfamilien, die insgesamt 364 Einzelpatente umfassen. Die meisten dieser Patentfamilien sind bei der WIPO gemeldet (n=31), gefolgt von den USA (n=28) und Europa (n=27) (Abbildung 10A). Die Treffer-Zahl für Patentfamilien und Einzelpatente ist beim Kernsuchbegriff *virotherapy* sehr viel niedriger als bei der vorangehenden Analyse mit dem Kernsuchbegriff *oncolytic virus* (vgl. Kapitel 5.2.4). Somit ist der Begriff „Virotherapie“ demnach als weniger repräsentativ einzuschätzen.

Die detaillierte Suche für den Kernsuchbegriff *virotherapy* in Kombination mit den Zusatzbegriffen unterschiedlicher Viren / viraler Vektoren zeigt erneut, dass Adenoviren mit 14 Patentfamilien und 148 Einzelpatenten an erster Stelle stehen (Abbildung 10B). Das Herpes simplex-Virus wird am zweithäufigsten verwendet und umfasst sechs Patentfamilien mit 74 Einzelpatenten. Das Vaccinia Virus wird mit fünf Patentfamilien angegeben und umfasst 75 Einzelpatente.



**Abbildung 10: Patentrecherche Virotherapie**

A) Die Top 10 der gelisteten Patentfamilien für den Kernsuchbegriff *virotherapy* mit länderspezifischen Anmeldungen (Mehrfachzählung möglich). B) Top 10 der Patentfamilien sowie der enthaltenen Einzelpatente für den Kernsuchbegriff *virotherapy* und die ergänzenden Suchbegriffe definierter Viren / viraler Vektoren.

## 5.2.6. Übersichtsrecherche zu Patenten mit Bezug zu Baden-Württemberg

Für eine Übersichtsrecherche zu Patenten im Bereich der Virus-basierten Therapeutika mit Blick auf den Standort Baden-Württemberg wurde eine separate **PatBase**-Recherche durchgeführt. Für diese definierte Recherche wurden die Suchbegriffe *oncolytic virus* und *gene therapy* verwendet, jeweils in Kombination mit den Akteuren des Biopharma Clusters Südwest, welche die Pharmafirmen Boehringer Ingelheim GmbH & CO. KG, Rentschler Biopharma, Sartorius Stedim Cellca GmbH, Teva Biotech und Vetter Pharma International GmbH umfassen. Außerdem wurden die Curevac AG Tübingen sowie Universitäten, Fachhochschulen und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen in die Suche mit einbezogen.

Die Ergebnisse der Patentrecherche zu Virus-basierten Therapeutika in Baden-Württemberg sind in Tabelle 1 dargestellt. Zum Suchbegriff *oncolytic virus* sind am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg und / oder an der Universität Heidelberg drei Erfindungen patentiert. Ein weiteres Patent ist an der Universität Heidelberg gemeinsam mit dem Karlsruher Institut für Technologie (KIT) entwickelt worden. Am Fraunhofer IGB in Stuttgart wurde ein WO-Patent zu onkolytischen Viren eingereicht (WO22029286 A1). Auf Basis eines klinischen Isolats des Herpes simplex-Virus wurde eine Plattformtechnologie zu modularen Funktionalisierung von onkolytischen Viren mittels der *bacterial artificial chromosome* BAC-Technologie entwickelt. Das Vektor-Design erlaubt es, dass molekulare Funktionen im Hochdurchsatz eingefügt werden. Daraus entwickelte programmierte Viren sind sicher, potent und wirksam. Weitere Treffer ergab der Suchbegriff *gene therapy*. Sechs patentierte Erfindungen wurden an der Universität Heidelberg zum Teil mit weiteren Partnern getätigt. Ein weiteres Patent ist vom Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg angemeldet worden. Zwei Patententwicklungen sind mit der Universität Freiburg assoziiert, eine weitere stammt von der Universität Tübingen. Insgesamt 18 Patententwicklungen sind mit der Curevac AG mit Sitz in Tübingen assoziiert.

**Tabelle 1: Patente assoziiert mit Baden-Württemberg**

Abkürzungen: AW: Anwendung; GT: Gentherapie; oV: onkolytische Viren; DKFZ: Deutsches Krebsforschungszentrum; Univ.: Universität; KIT: Karlsruher Institut für Technologie, IGB: Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik; u. w.: und weitere; FR: Freiburg; HD: Heidelberg; KA: Karlsruhe, S: Stuttgart; TÜ: Tübingen; VN: Veröffentlichungsnummer

Assignee	AW	Titel	Patentfamilie	VN
DKFZ (HD)	oV	Cancer Therapy involving CAR:engineered T-Cells and Parvovirus H-1	WO22184824 A2	WO22184824 A2
DKFZ; (HD)	oV	Cancer Therapy with an oncolytic virus combined with a Checkpoint Inhibitor	US2019117768 AA	EP3225253A1
DKFZ HD	oV	RNA Viruses for Immunovirotherapy	US2017128505 AA	CA2921866A1
Univ. (HD) & KIT (KA)	oV	Chemical Inhibitors of ID Proteins for the Treatment of Cancer and other Diseases	US2022259172 AA	EP3760614 A1
IGB (S)	oV	Platform Vector for modular and simplified Insertion of Transgenes into Alphaherpesvirinae	WO22029286 A1	EP3950948A1
Univ. (HD) u. w.	GT	Use of a Synthetic AAV Capsid for Gene Therapy of Muscle and Central Nervous System Disorders	WO21219762 A1	WO21219762 A1
Univ.(HD) u. w.	GT	Adeno-associated Virus Vector Delivery of a Fragment of Micro-Dystrophin to treat Muscular Dystrophy	US2020078473 AA	EP3596112 A2
Univ.(HD) u. w.	GT	Modified AAV Capsid Proteins for Treatment of Arthritic Disease	US2022267797 AA	EP3999119A1
Univ.(HD) u. w.	GT	Modified RAAV Capsid Protein for Gene Therapy	US2020354744 AA	EP3740222A1
Univ. (HD)	GT	KCNK3-Based Gene Therapy of Cardiac Arrhythmia	US2020308582 AA	EP3694996A1
Univ.(HD) u. w.	GT	Gene-Therapy Vectors for treating Cardiomyopathy	US2016108430 AA	EP2986712A1
DKFZ (HD)	GT	Non-Integrating DNA Vectors for the Genetic Modification of Cells	US2020263195 AA	CA3017658 AA
Univ. (FR) u. w.	GT	Gene Therapy for the Treatment of Severe Combined Immunodeficiency (SCID) Related to RAG1	WO22243531 A1	WO22243531 A1
Univ. (FR) u. w.	GT	Gene Therapy for the Treatment of Hyper-IgE Syndrome (HIES) by Targeted Gene Integration	WO22243529 A1	WO22243529 A1
Univ.(TÜ) u.w.	GT	Method for Virus Production	WO21170821 A1	EP3871690 A1
CureVac AG (TÜ)	GT	Artificial Nucleic Acid Molecules for Improved Protein Expression	US2018044687 AA	WO16091391 A1
CureVac AG (TÜ)	GT	Artificial Nucleic Acid Molecules	US2018237786 AA	WO17036580 A1
CureVac AG (TÜ)	GT	Injection Solution for RNA	US2008267873 AA	DE102005023170 A1
CureVac AG (TÜ)	GT	RNA for Treatment or Prophylaxis of a Liver Disease	US2019343933 AA	WO18104538 A1
CureVac AG (TÜ)	GT	Artificial Nucleic Acid Molecules		
CureVac AG (TÜ)	GT	Nucleic Acid Comprising or Coding for a Histone Stem-Loop and a Poly(A) Sequence or a Polyadenylation Signal for Increasing the Expression of an Encoded Therapeutic Protein	US2015057340 AA	WO13120497 A1

CureVac AG (TÜ)	GT	RNA-Coded Antibody	US2010189729 AA	DE102007001370 A1
CureVac AG (TÜ)	GT	Immobilized Poly(N)Polymerase	US2018142275 AA	WO16174271 A1
CureVac AG (TÜ)	GT	Nucleic Acids Encoding CRISPR-Associated Proteins and Uses thereof	US2021403925 AA	WO18172556 A1
CureVac AG (TÜ)	GT	Artificial Nucleic Acid Molecules For Improved Protein or Peptide Expression	US2015218554 AA	WO13143699 A1
CureVac AG (TÜ)	GT	Nucleic Acid Comprising or Coding for a Histone Stem-Loop and a Poly(A) Sequence or a Polyadenylation Signal for Increasing the Expression of an Encoded Tumor Antigen	US2015320847 AA	WO13120500 A1
CureVac AG (TÜ)	GT	Pharmaceutical Composition Containing a Stabilized mRNA Optimized for Translation in its Coding Regions	US2005032730 AA	WO02098443 A2
CureVac AG (TÜ)	GT	Artificial Nucleic Acid Molecules	US2017029847 AA	WO15101414 A2
CureVac AG (TÜ)	GT	Coding RNA Administered into the Suprachoroidal Space in the Treatment of Ophthalmic Diseases	US2022133908 AA	WO20161342 A1
CureVac AG (TÜ)	GT	RNA Encoding a Therapeutic Protein	US2019241633 AA	WO17191274 A2
CureVac AG (TÜ)	GT	Method for Increasing Expression of RNA-Encoded Proteins	US2016166710 AA	WO15024667 A1
CureVac AG (TÜ)	GT	Optimized Nucleic Acid Molecules	US2018312545 AA	WO17081082 A2
CureVac AG (TÜ)	GT	Nucleic Acid Comprising or Coding for a Histone Stem-Loop and a Poly(A) Sequence or a Polyadenylation Signal for Increasing the Expression of an Encoded Protein	US2013129754 AA	WO12019630 A1

### 5.2.7. Fazit Patentrecherche

Zusammenfassend zeigt die Patent-Recherche auf **PatBase** für gentherapeutische Viren / virale Vektoren 2.763 Treffer für Patentfamilien. Im Bereich der Gentherapie dominieren AAV eindeutig das Feld, was den Entwicklungsbedarf sowie das Interesse verdeutlicht. Bei onkolytischen Viren wurden nur 681 Patentfamilien identifiziert. In beiden Feldern sind die meisten Patente in WIPO, den USA, China und Europa zugelassen.

Wie bereits bei der Literaturrecherche zeigt die Patentrecherche deutlich, dass das Feld der Gentherapie weiter entwickelt ist, als das der onkolytischen Viren (oV). Mit dem Suchbegriff *gene therapy* wurden im Vergleich zu *oncolytic virus* viermal so viele Patentfamilien identifiziert. Die Trefferrate für den Begriff *virotherapy* war weit niedriger als für *oncolytic virus*, was die Ergebnisse der Literaturrecherche spiegeln. Der Begriff Virotherapie scheint demnach weniger repräsentativ zu sein. Für die Suchbegriffe *oncolytic virus* und *gene therapy* wurden 33 Patente assoziiert mit Akteuren in Baden-Württemberg identifiziert, was die regen erfinderischen Aktivitäten dieses Bundeslandes im Bereich Virus-basierter Therapien verdeutlicht.

### 5.3. Klinische Studien

Die Zahl der klinischen Studien und Patentanmeldungen im Feld der ATMPs steigt stetig, sowohl im Bereich der Zell- und Gentherapie als auch der onkolytischen Viren (oV). Jedoch ist die Zahl der bereits zugelassenen Produkte derzeit noch sehr gering (Tabelle 2). Gründe dafür können u.a. eine unzureichende Spezifität, Wirksamkeit und Sicherheit sein. Zudem sind die Kosten für die jeweilige Behandlung sehr hoch. Allerdings ist die Zahl der klinischen Studien beeindruckend, wie im folgenden Abschnitt näher beleuchtet wird.

Im Folgenden werden die aktuellen Entwicklungen bei klinischen Studien mit Virus-basierten Therapeutika analysiert. Für die Recherche wurden die folgenden Kernsuchbegriffe verwendet:

- *gene therapy* (Gentherapie)
- *therapeutic virus – gene therapy* (Therapeutisches Virus – Gentherapie) \*
- *oncolytic virus* (onkolytisches Virus, oV)
- *virotherapy* (Virotherapie)
- *immunotherapy* (Immuntherapie) \*

\*Anmerkung zu den Suchbegriffen *therapeutic virus – gene therapy* und *immunotherapy*: Die für diese Kernsuchbegriffe erhaltenen Daten waren sehr eng gefasst oder heterogen, was die Auswertung bezüglich Virus-basierter Therapien erschwerte. Ein nicht zu verachtender Teil der Ergebnisse für *immunotherapy* hatte die Bekämpfung von Infektionskrankheiten zum Thema, was jedoch nicht im Fokus dieser Potenzialanalyse lag. Der Vollständigkeit halber sind die ausgewerteten Daten im *Anhang iv* - Auswertung der klinischen Studien für den Suchbegriff *therapeutic virus – gene therapy* sowie *v* - Auswertungen für den Suchbegriff *immunotherapy* zusammengefasst.

Die Recherche zu klinischen Studien für jeden der genannten Begrifflichkeiten wurde mit der Suchmaschine <https://clinicaltrials.gov> durchgeführt. Diese Suchmaschine wird von der National Library of Medicine (NLM) sowie dem National Institute of Health (NIH) unterhalten. Sie dient dazu, Informationen zu klinischen Studien öffentlich zugänglich zu machen. Die Informationen dazu werden sowohl von Sponsoren sowie den Hauptuntersuchungsleitern der einzelnen Studien bereitgestellt.

Die im Folgenden beschriebenen Definitionen für die Phase von klinischen Studien wurden dem Glossar der verwendeten Suchmaschine <https://clinicaltrials.gov> entnommen und ausgewählte relevante Begrifflichkeiten übersetzt. Die ursprünglichen Bezeichnungen der Phasen sind im Anhang *i* - Phasen der klinischen Studien – Originaldefinitionen gelistet. Die Definitionen sowie die Auswertung zum Status der gefundenen klinischen Studien bei den einzelnen Themenbereichen befinden sich im Anhang *ii* Status von



klinischen Studien, *iii* Status der klinischen Studien – Originaldefinition sowie *vi* Auswertung des Status der klinischen Studien .

### 5.3.1. Definitionen mit Bezug zu klinischen Studien

In einer klinischen Studie zur Erprobung von neuen Behandlungsmethoden (auch als Therapiestudien bezeichnet) erfahren Patienten eine aktive Form der Behandlung. Diese klinischen Studien werden als interventionelle Studien bezeichnet und werden von nicht-interventionellen Studien (Beobachtungsstudien) abgegrenzt [111]. In diesem Bericht werden ausschließlich interventionelle Studien berücksichtigt (mit Ausnahme von Kapitel 5.3.2.1). Der Ablauf einer interventionellen klinischen Studie unterliegt strengen internationalen Vorgaben.

#### 5.3.1.1. Phasen einer klinischen Studie

Interventionelle Studien werden in unterschiedliche Phasen eingeteilt. Basierend auf den Definitionen der FDA wird eine Phase als Stadium einer klinischen Studie zur Untersuchung eines Wirkstoffes oder biologischen Produktes bezeichnet. Eine Phase ist abhängig von einem Studienziel, der Teilnehmerzahl oder anderen definierten Charakteristika.

- **Early Phase I:** (früher als Phase 0 bezeichnet): Eine Phase der Forschung, um untersuchende Studien zu beschreiben und durchzuführen, bevor eine Phase I-Studie durchgeführt wird. Ziel ist es herauszufinden, wie und ob ein Medikament auf einen Körper wirkt. Sie umfassen eine sehr limitierte Exposition des Wirkstoffes auf den Menschen und haben keine therapeutischen oder diagnostischen Ziele (beispielsweise Screening-Studien, Mikrodosis-Studien).
- **Phase I:** Eine Phase der Forschung, um eine klinische Studie zu beschreiben, die sich auf die Sicherheit eines Medikamentes fokussiert. Diese Studien werden normalerweise mit Freiwilligen durchgeführt und haben zum Ziel, die häufigsten und stärksten Nebenwirkungen eines Medikamentes zu bestimmen; oft wird zusätzlich die Pharmakokinetik eines Medikamentes untersucht. Diese Studien haben normalerweise eine geringe Teilnehmerzahl.
- **Phase II:** Eine Phase der Forschung, um klinische Studien zu beschreiben, die das Ziel haben, vorläufige Daten zur Wirksamkeit des Medikamentes bei erkrankten Menschen zu sammeln. Als Beispiel sei zu nennen: Teilnehmer, die das Medikament erhalten, werden mit ähnlichen Teilnehmern verglichen, die eine andere Behandlung erhalten – in der Regel eine inaktive Substanz (Placebo) oder ein anderes Medikament. Des Weiteren wird die Sicherheit des Medikaments beurteilt, auch werden kurzfristige Nebenwirkungen untersucht.
- **Phase III:** Eine Phase der Forschung, um weitere Informationen über die Sicherheit und Wirksamkeit eines Medikamentes zu erhalten. Dies erfolgt durch Untersuchung von unterschiedlichen Populationen und unterschiedlichen Dosierungen sowie in Kombination mit anderen Medikamenten. Für diese Studien werden meistens viele Teilnehmer rekrutiert.
- **Phase IV:** Eine Phase der Forschung, um klinische Studien zu beschreiben, nachdem die FDA einem Medikament die Marktzulassung erteilt hat. Diese beinhalten Anforderungs- und Verpflichtungsstudien, die vom Studiensponsor benötigt oder vereinbart wurden. Diese Studien sammeln zusätzliche Informationen über die Sicherheit des Medikamentes, dessen Wirksamkeit oder optimale Nutzung.
- **Phase Not Applicable:** Beschreibt Studien ohne FDA-definierte Phasen inklusive Studien zu Geräten oder Verhaltensinterventionen.

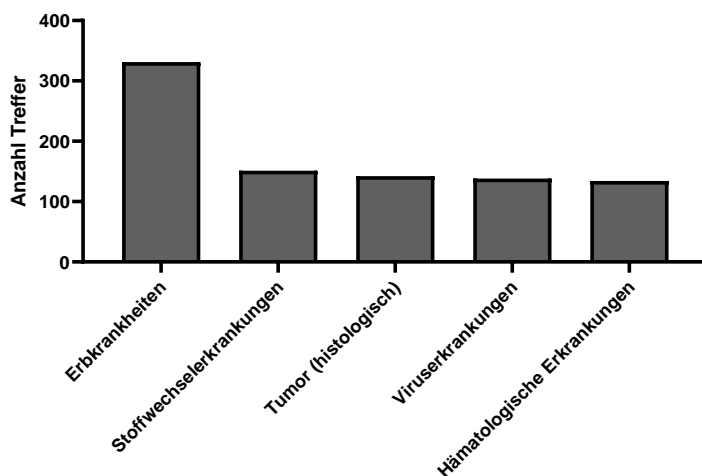
### 5.3.2. Auswertung der klinischen Studien

Die Suchmaschine <https://clinicaltrials.gov> hat unter Anwendung der einzelnen Kernsuchbegriffe (vgl. Kapitel 5.3) zahlreiche Daten erbracht, die in den folgenden Kapiteln betrachtet werden. Die Auswertung zum Status der klinischen Studien für jeden Themenblock befindet sich im Anhang vi Auswertung des Status der klinischen Studien . Die dargestellten Ergebnisse entsprechen, wenn nicht anders angegeben, dem Stand Dezember 2022 und werden hinsichtlich folgender Faktoren ausgewertet und dargestellt:

- Lokalisierung
- Verwendeter Virustyp (Klassifizierung der viralen Familie)
- Phase jeder klinischen Studie
- Art der Applikation

#### 5.3.2.1. Klinische Studien mit Gentherapie – globale Betrachtung

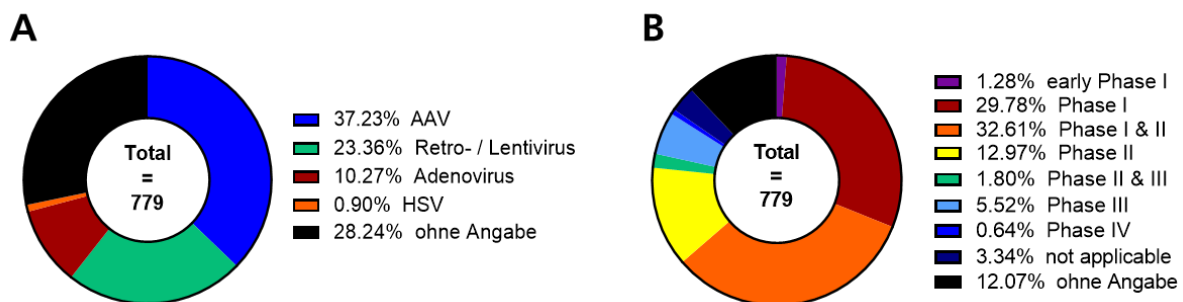
Global betrachtet wächst das Gebiet der Gentherapie zunehmend und tangiert äußerst vielfältige Anwendungsbereiche. Die vfa gibt an, dass ca. 3-4 Mio. Menschen in Deutschland an einer seltenen Erkrankung, welche sowohl genetische Erkrankungen als auch Krebs- und Stoffwechselerkrankungen umfassen, leiden [18]. Das entspricht rund 0,7%, ausgehend von 4 Mio. Erkrankten. Für den Suchbegriff *gene therapy* haben sich mit **ClinicalTrials.gov** ohne Filter 771 Treffer ergeben (Stand Dezember 2022). Diese 771 Treffer, die interventionelle und nicht-interventionelle Studien einschließen, waren 922 unterschiedlichen und übergeordneten Anwendungsbereichen zugeordnet. Dies verdeutlicht, dass einzelne klinische Studien mehrere Anwendungen betreffen. Durch Anwendung von Überbegriffen für Erkrankungen ergab sich für diese 922 Zuordnungen ein klareres Bild (Abbildung 11). Mit 331 Treffern ist die Anzahl an klinischen Studien zur Behandlung von erblich bedingten Erkrankungen am höchsten, gefolgt von Stoffwechselerkrankungen (n = 151), histologisch definierten Tumortypen (n = 142) und an fünfter Stelle hämatologischen Erkrankungen (n = 134). An vierter Stelle stehen die Ergebnisse, die Viruserkrankungen zugeordnet werden. Hier waren Behandlungen von Infektionskrankheiten (siehe Abbildung 11 – Viruserkrankungen) zu finden, wie beispielsweise HIV. Des Weiteren traten Treffer mit Bezug zur Impfstoffentwicklung auf. Beides sind Themenbereiche, die bei dieser Potenzialanalyse nicht von Interesse sind.



**Abbildung 11: Klinische Studien Gentherapie hinsichtlich der zu behandelnden Erkrankung**

Die Erkrankungen mit den fünf höchsten Treffern sind grafisch dargestellt (Stand Dezember 2022). definierter Viren / viraler Vektoren. Die Publikationen des Zeitraums 2013-2023 sind anteilig (schraffiert) dargestellt.

Eine später durchgeführte Suche (Stand: April 2023) mit dem Kernsuchbegriff *gene therapy* im Abstand von nur drei Monaten erzielte bereits 779 Treffer (vgl. 771 Treffer mit Stand Dezember 2022). Dies zeigt eindrücklich die Dynamik in diesem Feld. Ein erster Versuch, diese Ergebnisse nach weiteren Kriterien zu sortieren, zeigte jedoch deutlich, dass vor allem Mehrfachnennungen die Aussagekraft dieser Ergebnisse stark eindämmen: 779 klinische Studien wurden 1097 Ländern zugeordnet (Ergebnisse nicht gezeigt). Eine Kombination des Suchbegriffs *gene therapy* mit definierten Viren / viralen Vektoren erbrachte jedoch eindeutige Ergebnisse (Abbildung 12A): 559 der insgesamt 779 Treffer konnten definierten Viren, allen voran dem AAV (n = 290), gefolgt von Retro- und Lentiviren (n = 182), Adenoviren (n = 80) sowie HSV (n = 7) zugeordnet werden. 220 Treffer waren ohne Angaben. Dies lässt den Schluss zu, dass sich im Bereich Gentherapie nahezu 78 % der klinischen Studien mit Virus-basierten Therapien (VBT) befassen. Für die Phasen der klinischen Studien war eine vorsichtige Interpretation möglich (Abbildung 12B): Die allermeisten, nämlich rund 75% der klinischen Studien befanden sich in den frühen Phasen I (n = 232), I&II (n = 254) sowie II (n = 101). Um signifikantere Ergebnisse zu erzeugen, wurde der Kernsuchbegriff *gene therapy* mit *therapeutic virus* kombiniert (Anhang iv *Auswertung der klinischen Studien für den Suchbegriff therapeutic virus – gene therapy*). Bei dieser Suche wurden insgesamt nur 142 Treffer erzielt. Über 68% der klinischen Studien waren mit AAV assoziiert, während dieser Anteil ohne den zusätzlichen Suchbegriff nur bei ca. 37% lag (Abbildung 12). Die Ergebnisse solcher Suchbegriff-basierter Datenrecherchen sind somit kritisch zu betrachten und nur eine tiefgehende, Studien-feine Auswertung, die jedoch durch eine große Trefferzahl limitiert ist, kann fundierte Ergebnisse liefern.



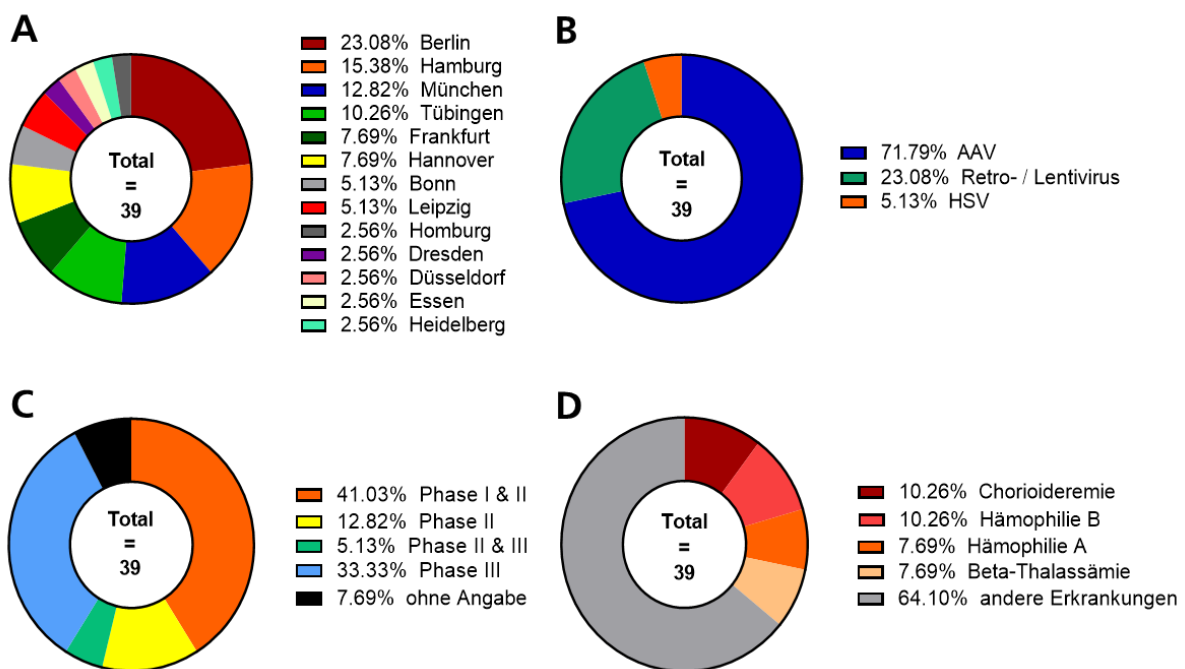
**Abbildung 12: Klinische Studien Gentherapie**

Die 779 Treffer für den Kernsuchbegriff *gene therapy* wurden hinsichtlich der verwendeten Viren / viralen Vektoren (A) sowie der Phasen der klinischen Studien (B) dargestellt.

### 5.3.2.2. Gentherapie in klinischen Studien – Standort Deutschland

Bei der Suche nach klinischen Studien am Standort Deutschland, die auf Gentherapie ausgerichtet sind, wurde erneut die Suchmaschine **ClinicalTrials.gov** verwendet, der Kernsuchbegriff *gene therapy* eingesetzt und für interventionelle Studien mit Assoziation Deutschland gefiltert. Mit dieser Recherche wurden 39 Treffer erzielt (Stand Dezember 2022), die ihrem Standort (Stadt) entsprechend dargestellt wurden (Abbildung 13A). Neun dieser klinischen Studien sind in Berlin mit vier unterschiedlichen Kliniken / Instituten assoziiert. Fünf der 39 mit Deutschland assoziierten klinischen Studien sind im Bundesland Baden-Württemberg angesiedelt, vier am Universitätsklinikum Tübingen, eine weitere am Universitätsklinikum Heidelberg. 71,79% (n=28) aller in Deutschland lokalisierten klinischen Studien zum Suchbegriff *gene therapy* werden mit AAV als viralem Vektor durchgeführt (n=28) (Abbildung 13B). Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da AAV auch weltweit als gentherapeutischer Vektor das Feld dominiert. Neun klinische Studien nennen die Verwendung von Retro- oder Lentiviren, die in diesem Fall zusammengefasst wurden. Für die neun in Deutschland lokalisierten Studien wurde bei fünf Studien die Verwendung von Lentiviren und bei vier der Studien die Verwendung von Retroviren angegeben. Auffallend ist, dass sich 1/3 der 39 Studien mit gentherapeutischen Vektoren bereits in Phase III befinden (Abbildung 13C). Durch die relativ

niedrige Zahl an klinischen Studien mit Lokalisierung in Deutschland (n=39) konnte auf die Anwendungsbereiche spezifischer eingegangen werden (Abbildung 13D): Vier der 39 gelisteten Studien sind auf die Erkrankung Chorioideremie (CHM) gerichtet, einer monogenetisch bedingten Netzhaut-Aderhaut-Degeneration des Auges. Mit vier klinischen Studien zur Behandlung von Hämophilie B, drei weiteren zur Therapie von Hämophilie A sowie weiteren drei zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie sind Blut-assoziierte Erkrankungen am häufigsten im Visier der in Deutschland durchgeführten klinischen Studien. Bei Hämophilie A und B handelt es sich um Gerinnungsstörungen, bei  $\beta$ -Thalassämie um eine Störung der Hämoglobin-Bildung, die beide monogenetischen Ursprung haben. Die sonstigen Erkrankungen, die in den restlichen 25 Studien anvisiert wurden, sind höchst variabel und wurden jeweils nur in einer oder maximal zwei klinischen Studien als Target angegeben. Insgesamt waren bei den in Deutschland lokalisierten Studien 2.616 Personen als Teilnehmer gelistet.



**Abbildung 13: Klinische Studien Gentherapie – Standort Deutschland**

Für den Kernsuchbegriff *gene therapy* mit Filtereinstellung für deutsche Assoziation sind die 39 Treffer hinsichtlich ihres Standorts (A), der verwendeten Viren / viralen Vektoren (B), der Phase der Studien (C) und der zu behandelnden Erkrankung (D) dargestellt.

### 5.3.2.3. Klinische Studien mit onkolytischen Viren

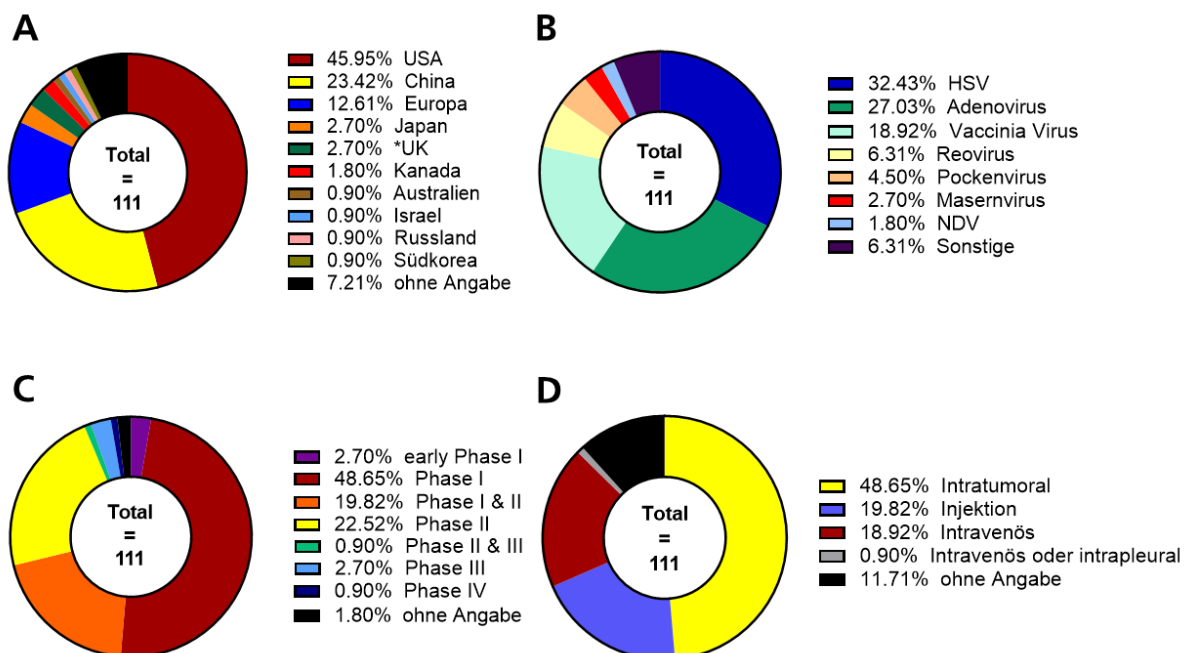
Onkolytische Viren (oV) sind ein sich schnell entwickelndes Feld der Krebstherapie. Zahlreiche Viren wurden bereits in klinischen Studien getestet, mit Imlygic® wurde 2015 das erste oV als Produkt zugelassen. Onkolytische Viren werden oft unter dem Sammelbegriff Gentherapie geführt, weil sie wie gentherapeutische Vektoren eine genetische Fracht transportieren können. In dieser Potenzialanalyse werden onkolytische und gentherapeutische Viren jedoch getrennt voneinander behandelt. Bei der onkolytischen Virotherapie vermehren sich native oder genetisch modifizierte Viren selektiv in Tumorzellen, ohne gesunde Zellen zu beschädigen. Bei intratumoraler Applikation der oV und ihrer Vermehrung kommt es zu einer Entzündungsreaktion im Tumor. Bei der oV-vermittelten Zerstörung der Tumorzellen werden krebsspezifische Antigene freigesetzt, die eine tumorspezifische Immunantwort mit Langzeitwirkung, eine sogenannte Tumorstimulation, auslösen können. Natürliche Viren können in ihren krebshemmenden Eigenschaften verstärkt werden, indem sie mit Transgenen ausgestattet oder mit anderen Therapieformen, z.B. Immuncheckpoint-Inhibitoren, kombiniert werden. Bisher durchgeführte klinische Studien gaben vielversprechende Ergebnisse [112].

Um bei der Recherche *oncolytic virus* Hindernisse, wie in Kapitel 5.3.2.1 beschrieben, zu vermeiden, wurden in diesem Fall folgende Punkte beachtet und angewandt:

- Bei der Analyse der Standorte (länderspezifisch) wurde eine Studie, bei der mehrere assoziierte Länder gelistet waren, dem zuerst genannten Land in der Trefferliste (Sitz des Hauptuntersuchungsleiters der Studie) zugeordnet.
- Klinische Studien, die mit dem Vereinigten Königreich (UK) oder der Schweiz assoziiert sind, wurden gesondert aufgelistet und mit \* markiert.
- Für Studien mit deutscher Beteiligung wurde eine zusätzliche separate Analyse durchgeführt.

### 5.3.2.4. Onkolytische Viren in klinischen Studien – globale Betrachtung

Für den Kernsuchbegriff *oncolytic virus* wurden in der verwendeten Suchmaschine **ClinicalTrials.gov** insgesamt 111 Treffer erzeugt. Die Aufteilung der global durchgeführten klinischen Studien nach Lokalisierung (Abbildung 14A) ergab eine klare Dominanz der USA, die mit knapp der Hälfte aller gelisteten Studien (n=51, 45,95%) vor China mit 23,42% (n=26) und Europa mit 12,61% (n=14) liegt. Acht der 14 in Europa durchgeführten Studien zum Kernsuchbegriff *oncolytic virus* sind mit deutscher Beteiligung. Von diesen acht Studien wird bei drei Studien der Sitz der Hauptuntersuchungsleiter in Deutschland angegeben. Von den 111 gelisteten Studien wurden 36 (32,43%) mit Herpes simplex-Virus durchgeführt (Abbildung 14B). Adenoviren folgten mit 27,03% aller gelisteten Studien (n=30) an zweiter Stelle. Auf Platz drei liegt das Vaccinia Virus, welches bei 18,92% (n=21) aller Studien Verwendung fand. Die Ergebnisse von *oncolytic virus* hinsichtlich der Phase der klinischen Studie sind in Abbildung 14C dargestellt. Hier ist deutlich erkennbar, dass sich der Großteil der klinischen Studien noch in frühen Phasen (I, II und I & II) befindet. Die angewandte Applikationsform zeigt eine klare Tendenz: bei 54 der 111 klinischen Studien (48,65%) wird bevorzugt eine intratumorale Applikation angewandt, was das derzeit gängige Verfahren der onkolytischen Virotherapie ist (Abbildung 14D).



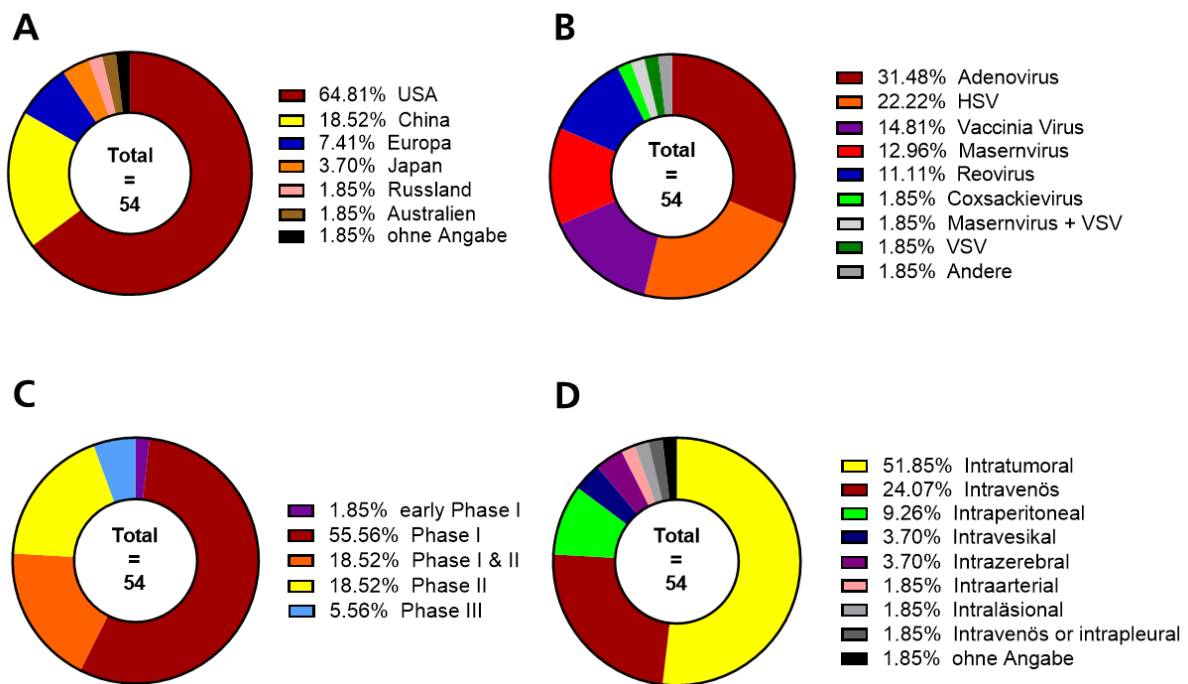
**Abbildung 14: Klinische Studien onkolytische Viren**

Für den Kernsuchbegriff *oncolytic virus* sind die 111 Treffer hinsichtlich ihres Standorts (A), der verwendeten Viren / viralen Vektoren (B), den Phasen der klinischen Studien (C) und der Form der Applikation (D) dargestellt.

### 5.3.2.5. Klinische Studien zu Virotherapie – globale Betrachtung

Der Begriff „Virotherapie“ wird oft als Synonym für die onkolytische Virotherapie verwendet. Daher wurde die Suchmaschine <https://clinicaltrials.gov> zusätzlich mit dem Suchbegriff *virotherapy* durchforstet. Unter den dabei erzielten 54 Treffern waren 64,81% (n=35) der klinischen Studien in den USA gelistet, gefolgt von China mit 18,52% (n=10) und Europa mit 7,41% (n=4) (Abbildung 15A). Drei der vier klinischen Studien, die in Europa durchgeführt werden, sind mit Deutschland assoziiert. Darauf wird in Kapitel 5.3.2.6 im Detail eingegangen.

Bei insgesamt 10 verwendeten viralen Vektoren zum Suchbegriff *virotherapy* dominieren die Adenoviren mit 31,48% (n=17), gefolgt von Herpes simplex-Virus mit 22,22% (n = 12) und dem Vaccinia Virus (14,81%, n=8 (Abbildung 15B). Mehr als die Hälfte der 54 klinischen Studien zum verwendeten Suchbegriff *virotherapy* befindet sich in Phase I (n=30) (Abbildung 15C). Jeweils 10 weitere klinische Studien werden den Phasen I & II (18,52%) sowie Phase II (18,52%) zugeordnet. Was die Applikationsform betrifft, wird mehr als die Hälfte der onkolytischen Viren (51,85%, n=28) intratumoral verabreicht. Bei 13 Studien wurde eine intravenöse Applikationsform gewählt (24,07%) (Abbildung 15D).



**Abbildung 15: Klinische Studien Virotherapie**

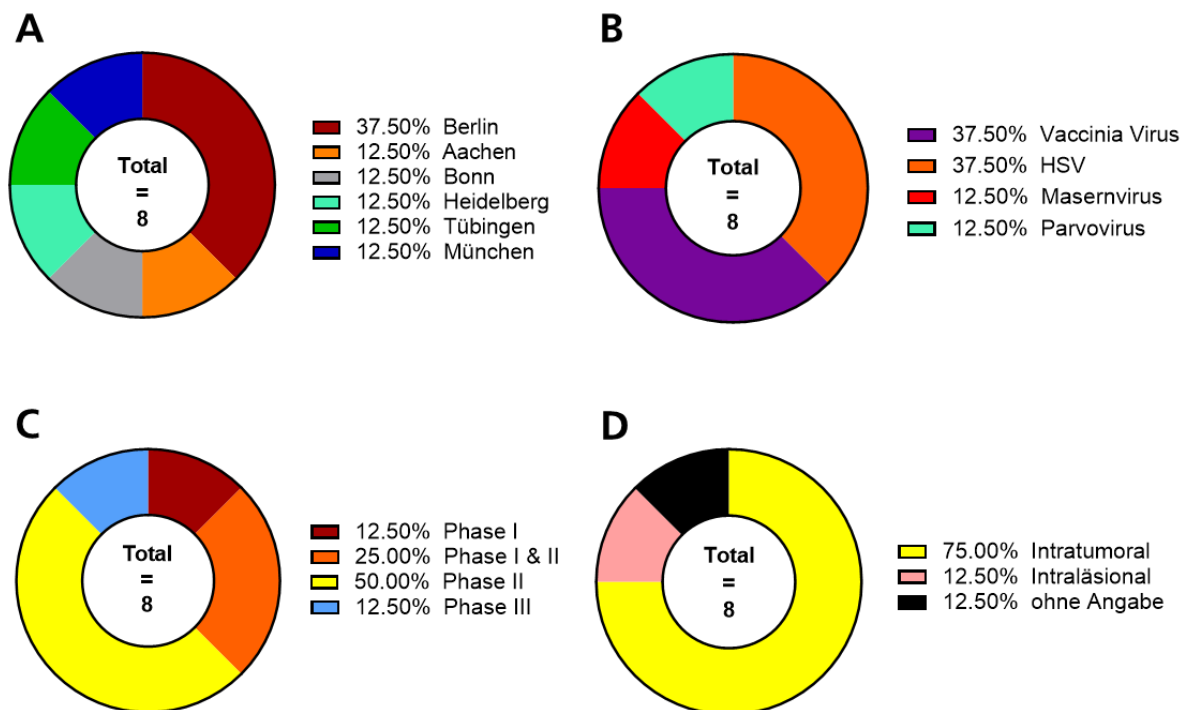
Für den Kernsuchbegriff *virotherapy* sind die 54 Treffer hinsichtlich ihres Standorts (A), der verwendeten Viren / viralen Vektoren (B), der Phase der klinischen Studie (C) und der Form der Applikation (D) dargestellt.

### 5.3.2.6. Onkolytische Viren in klinischen Studien – Standort Deutschland

Die von der Suchmaschine **ClinicalTrials.gov** erfassten klinischen Studien für die Suchbegriffe *oncolytic virus* bzw. *virotherapy* wurden hinsichtlich ihrer Lokalisierung in Deutschland erneut evaluiert. Die Durchführung erfolgte wie in Kapitel 5.3.2.2 mit der Filterfunktion für deutsche Assoziation der Studie. Für den Suchbegriff *oncolytic virus* mit Standort Deutschland wurden acht Treffer für klinische Studien erzielt (Abbildung 16A). Zwei der acht klinischen Studien, die beim Suchbegriff *oncolytic virus* auftraten, sind mit Baden-Württemberg assoziiert, einerseits dem Universitätsklinikum Heidelberg, andererseits dem Universitätsklinikum Tübingen. Jeweils drei der acht in Deutschland lokalisierten klinischen Studien verwenden das Vaccinia Virus bzw. HSV1 als Virus / viralen Vektor. Jeweils eine Studie verwendete ein

Parvovirus bzw. Masernvirus (Abbildung 16B). Vier der acht klinischen Studien (50%) sind in der klinischen Phase II gelistet (Abbildung 16C). Die Zahl der Studienteilnehmer der mit Deutschland assoziierten klinischen Studien beläuft sich insgesamt auf 1.115.

Der Vollständigkeit halber wurde mit dem Kernsuchbegriff *virotherapy* nach klinischen Studien in Deutschland gesucht. Dabei konnten nur drei klinische Studien identifiziert werden; die mit dem Suchbegriff *oncolytic virus* mit Baden-Württemberg assoziierten Studien wurden dabei jedoch nicht erfasst. Bei den mit *virotherapy* identifizierten Studien wurde einmal HSV1 und zweimal das Vaccinia Virus verwendet. Die Studie, die HSV1 als onkolytisches Virus nutzte, zielte auf die Behandlung von fortgeschrittenem Melanoma ab. Unter Leitung von Provectus Pharmaceuticals Inc.(USA) waren u.a. vier deutsche Kliniken an einer Phase III Studie beteiligt. An der von SillaJen (Korea) geleiteten Phase III Studie zur Behandlung von Leberkrebs waren insgesamt 11 deutsche Kliniken beteiligt. Die dritte gelistete Studie unter dem Suchbegriff *virotherapy* war ebenfalls auf die Behandlung von Leberkrebs ausgerichtet. Unter Leitung von Jennerex Biotherapeutics (die mittlerweile SillaJen gehören) waren vier deutsche Teilnehmer eingebunden. Insgesamt nahmen 608 Personen an diesen drei Studien teil.



**Abbildung 16: Klinische Studien onkolytische Viren – Standort Deutschland**

Für den Kernsuchbegriff *oncolytic virus* mit deutscher Assoziation sind die 8 Treffer hinsichtlich des Standorts (A), der verwendeten Viren / viralen Vektoren (B), der Phase der klinischen Studie (C) und der Form der Applikation (D) dargestellt.

### 5.3.2.7. Fazit klinische Studien

Die Ergebnisse zur Potenzialanalyse für klinische Studien können wie folgt zusammengefasst werden: Mit dem Suchbegriff *gene therapy* wurden weltweit insgesamt 771 (Dez. 2022) bzw. 779 (April 2023) Treffer erzielt. Annähernd 75% befinden sich in Phase I, I & II oder II. Der Großteil aller Zell- und Gentherapien, die derzeit in Anwendung und Entwicklung sind, bauen auf drei viralen Plattformen auf, dem Adeno-assoziierten Virus, dem Adenovirus und den Retro- bzw. den Lentiviren.

Für Deutschland wurden mit dem breiteren Suchbegriff *gene therapy* 39 Treffer erzielt, wovon neun mit Beteiligung von Berlin und fünf mit Baden-Württemberg sind. Bei Letzteren sind vier Studien mit dem Universitätsklinikum Tübingen und eine mit dem Universitätsklinikum Heidelberg assoziiert. Rund 72% aller klinischen Studien mit Standort Deutschland werden mit AAV, neun weitere mit Retro- oder Lentiviren

durchgeführt. Bei den in Deutschland lokalisierten Studien gaben fünf die Verwendung von Lentiviren, vier die von Retroviren an. Ein Drittel der 39 Studien befindet sich in der späten Phase III, was für den klinischen Erfolg spricht und weitere Zulassungen erhoffen lässt. Insgesamt ist damit die Pipeline für Zell- und Gentherapie gut gefüllt.

Der Suchbegriff *oncolytic virus* ergab 111 Treffer für klinische Studien, wobei mit 46% die meisten in den USA, gefolgt von China (23%) und Europa (13%), angesiedelt waren. Acht der 14 in Europa durchgeführten klinischen Studien sind mit Deutschland assoziiert, drei dieser Studien unter deutscher Leitung. Die drei Studien unter deutscher Leitung werden alle in Baden-Württemberg durchgeführt (eine Studie in Heidelberg, eine in Tübingen und eine an zwei Standorten - Tübingen und Bonn).

## 5.4. Virus-basierte Therapien mit Marktzulassung

Im folgenden Kapitel werden die zugelassenen\* Virus-basierten Therapeutika, die im Rahmen der Potenzialanalyse identifiziert wurden, näher beleuchtet.

\*Anmerkung: zugelassene\* Medikamente definieren im Rahmen dieser Analyse auch Virus-basierte Therapeutika, die zwar keine Zulassung der FDA oder EMA besitzen, jedoch in anderen Ländern zugelassen sind und im Rahmen dieser Recherche identifiziert wurden. Nähere Erklärungen zu den jeweiligen Produkten sind in Tabelle 2 zu finden.

### 5.4.1. Zugelassene Virus-basierte Therapeutika

Mit Stand dieses Berichts konnten 18 Medikamente identifiziert werden, die als virale Therapeutika entweder bei der US-amerikanischen FDA bzw. der Europäischen Arzneimittelagentur EMA oder bei beiden Behörden eine Zulassung erhalten haben (Tabelle 2). Für diese Analyse wurden die Webseiten der FDA [113] sowie der EMA [114] herangezogen. Von den insgesamt 23 gelisteten viralen Therapeutika sind oder waren fünf weitere virale Therapeutika nur Länder-spezifisch zugelassen, in Tabelle 2 mit (\*) gekennzeichnet. Von den 23 gelisteten viralen Therapeutika sind fünf den onkolytischen Viren (oV) zuzuordnen. Bisher ist Imlygic® das einzige Präparat, das in den USA sowie Europa als onkolytisches Virus zugelassen ist. Bei diesem 2015/2016 von der FDA bzw. der EMA zugelassenen oV handelt es sich um ein modifiziertes HSV1, das zur Immunstimulation mit dem Transgen für den Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktor bewaffnet wurde. Das Talimogene laherparepvec (Imlygic®) oder auch T-VEC genannte Präparat ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Melanoma zugelassen. Von anderen Aufsichtsbehörden als der FDA oder EMA waren davor vier weitere virale oV zugelassen worden. Bei Gendicine® handelt es sich um das 2003 und damit weltweit erste, jedoch nur in China zugelassene oV auf Basis von Ad5 zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Unter dem Handelsnamen RigVir® wurde 2004 von der Staatlichen Arzneimittelbehörde der Republik Lettland ein oV auf Basis von Echoviren zugelassen, diese Zulassung wurde jedoch im Jahr 2019 ausgesetzt. Wie Oncorine®, das in China im Jahr 2005 zur Behandlung von refraktärem Nasen-Rachen-Krebs im Spätstadium und in Kombination mit Chemotherapie zugelassen wurde, basiert auch Gendicine® auf einem humanen Ad5, das in infizierten Tumorzellen apoptotische Prozesse initiiert. Schließlich ist Delytact® zu nennen, ein auf HSV1 basierendes oV, das seit 2021 zur Behandlung von malignen Gliomen bzw. allen Arten von primären Hirntumoren zugelassen ist, jedoch nur in Japan.

18 der 23 identifizierten Produkte sind dem Gebiet der Gentherapie zuzuordnen. 13 der 18 gelisteten Gentherapeutika werden zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt. Sechs davon auf Basis von Lentiviren oder Retroviren konnten dem Teilbereich der CAR-T-Zelltherapie zugeordnet werden, einem herausragenden Beispiel für Entwicklungen im Bereich der personalisierten Therapie, die durch hohe Wirksamkeit besticht. Bei zwei der viralen Therapien handelt es sich um Gentherapien zur Behandlung von Krebserkrankungen, die eine andere Wirkweise als onkolytische Viren haben: Adstiladrin® wurde 2022 von der FDA zur Behandlung von nichtmuskel-invasivem Blasenkrebs zugelassen. Des Weiteren ist Rixin-G® zu nennen, das 2007 zur Behandlung solider Tumore, jedoch nur auf den Philippinen, zugelassen wurde.



Anders als bei den zuvor genannten Krebstherapien handelt es sich bei Rixin-G® um eine virale Gentherapie auf Basis von Retroviren. Zehn virale Therapien auf Basis von AAV, AdV, RV oder LV sind zur Behandlung monogenetischer Erkrankungen zugelassen.

Derzeit verfügbare Virotherapeutika werden wahrscheinlich als alleinige Anwendung nicht ausreichend wirksam sein [61, 62]. Kombinationsstrategien mit anderen etablierten Standard-Therapieformen wie z.B. Chemotherapie und Bestrahlung, insbesondere aber neuere Immuntherapien einschließen, werden zukünftig vermutlich die klinische Anwendung bestimmen [47, 63, 64]. Hier sind die bereits zugelassenen und sich stark in Entwicklung befindenden Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) zu nennen. Diese personalisierten Kombinationstherapien erfordern die Entwicklung und Bereitstellung einer begleitenden Tumordiagnostik (*companion diagnostic*) (siehe Kapitel 8).

Einige der in Tabelle 2 gelisteten Medikamente besitzen keine Zulassung mehr und wurden wieder vom Markt genommen. Diese wurden in Tabelle 2 mit (\*\*\*) gekennzeichnet. Hauptgründe hierfür sind die immens hohen Kosten der Produkte, die von den Herstellern festgelegt werden, jedoch auf Länderebene nochmals verhandelt oder der Preis durch Regularien festgelegt wird. Wird hierbei keine Einigung erzielt, nehmen die Hersteller die Medikamente oftmals wieder vom Markt.

Für diese Regulierung gibt es unterschiedliche Verfahren: in manchen Ländern wird der Preis orientiert am Verkaufspreis anderer Länder festgelegt. Die Preisfestlegung ist in den einzelnen EU-Ländern uneinheitlich, so wird er z.T. gemessen am therapeutischen Nutzen des Produktes festgelegt. In Deutschland wird der Preis durch das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) geregelt. Dabei wird der Preis anhand der Zusatznutzenbewertung bestimmt, die Krankenkassen zahlen also entsprechend dem zusätzlichen Nutzen verglichen mit bisher verwendeten Medikamenten / Therapien. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel, die nicht den geforderten Zusatznutzen bringen, werden in eine Gruppe mit vergleichbaren Medikamenten eingeordnet und der dafür geltende Festpreis übernommen [115].

#### **5.4.2. Fazit zugelassene Produkte**

Die in Tabelle 2 gelisteten Medikamente (n = 23) geben einen Überblick der Landschaft der viralen Therapeutika und einen detaillierten Einblick in den aktuellen Stand dieser innovativen Therapieformen. Im Bereich der Gentherapien sind weltweit 18 Medikamente mit Zulassung\* gelistet, wovon 17 eine Zulassung von der EMA und / oder der FDA besitzen. Sechs der 18 Gentherapien sind als CAR-T-Zelltherapeutika klassifiziert. Diese nutzen ausschließlich Lenti- und Retroviren als virale Vektoren, was ihre sehr gute Eignung für diese Therapieform widerspiegelt. 12 der 18 Gentherapeutika werden hauptsächlich zur Behandlung von Erbkrankheiten (n = 10) eingesetzt, nur zwei der gelisteten Gentherapeutika werden zur Behandlung von Krebserkrankungen verwendet. Die Hälfte der Gentherapeutika ist AAV-basiert. Dies wird durch die Zahl der wissenschaftlichen Publikationen, Patentanmeldungen und klinischen Studien bekräftigt, was zudem die Dynamik in diesem Feld widerspiegelt. Der Vorsprung der AAV-Gentherapie könnte durch mehrere Ebenen der biotechnologischen Entwicklung enorm profitieren. Derzeit limitieren Sicherheit und Immunogenität der jetzigen Generation von AAV noch teilweise den Erfolg klinischer Studien. Diesen Herausforderungen stellen sich mehrere Entwickler, einhergehend mit bereits vielversprechenden Ergebnissen (Abbildung 17). Allerdings muss hier in Betracht gezogen werden, dass zukünftig nicht-virale Therapien (beispielsweise LNPs) mit AAV als gentherapeutische Vehikel in Konkurrenz treten können (siehe Kapitel 8).

Mit fünf gelisteten Therapeutika, die als oV deklariert werden, wird deutlich, dass sich diese Therapieform im Vergleich zu den Gentherapeutika noch in einer frühen Phase befindet. Nur eines der fünf gelisteten oV besitzt eine Marktzulassung in den USA / Europa – Imlygic®.

**Tabelle 2: Genterapeutika mit Zulassung der FDA und / oder der EMA sowie fünf weiteren, nicht in den USA / EU zugelassenen Produkten**

Mit \* gekennzeichnete Produkte besitzen nur eine Länder-spezifische Zulassung (keine Zulassung der FDA oder EMA)

Mit \*\* gekennzeichneten Produkten wurde bereits eine Zulassung erteilt, diese aber nicht verlängert (Produkt nicht länger auf dem Markt)

Produktname	Virus / viraler Vektor	Zuordnung zu Bereich	Zulassung FDA / EMA	Anwendung	Bemerkung
Abecma®	LV	Gentherapie (CAR-T-Zelltherapie)	2021 / 2021	Behandlung von multiplem Myelom	
Adstiladrin®	AdV	Gentherapie	2022 / -	Behandlung von nichtmuskel-invasivem Blasenkrebs	
Breyanzi®	LV	Gentherapie (CAR-T-Zelltherapie)	2022 / 2022	Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem, diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B)	
Carvykti®	LV	Gentherapie (CAR-T-Zelltherapie)	2022 / 2022	Behandlung von rezidiviertem oder therapieresistentem multiplem Myelom	
Delytact® (*)	HSV-1	Onkolytisches Virus	- / -	Behandlung von malignen Gliomen oder allen Arten von primären Hirntumoren	Zulassung erfolgte 2021 ausschließlich in Japan
Gendicine® (*)	AdV	Onkolytisches Virus	- / -	Behandlung von Tumoren im Hals-Nasen-Ohren-Bereich	Zulassung erfolgte 2003 durch die China Food and Drug Administration (CFDA)
Glybera® (*)	AAV	Gentherapie	- / 2012	Behandlung der Lipoprotein-Lipase-Defizienz (LPLD)	Zulassung wurde von Seiten des Herstellers aus kommerziellen Gründen nicht verlängert
Hemgenix®	AAV	Gentherapie	2022 / -	Behandlung der Hämophilie B	Empfehlung des CAT (Committee for Advanced Therapies) der EMA für eine bedingte Zulassung dieses Produktes
Imlygic®	HSV1	Onkolytisches Virus	2015 / 2015	Behandlung von nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom	
Kymriah®	LV	Gentherapie (CAR-T-Zelltherapie)	2017 / 2018	Behandlung von zwei Arten von Blutkrebs: 1) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) und 2) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) sowie follikulären Lymphomen (FL)	

Libmeldy®	LV	Gentherapie	- / 2020	Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie	
Luxturna®	AAV	Gentherapie	2017 / 2018	Behandlung von erblicher RPE65-mutationsassoziierter Netzhautdystrophie	
Oncorine® (*)	AdV	Onkolytisches Virus	- / -	Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen	Zulassung erfolgte 2005 durch die China Food and Drug Administration (CFDA)
Rexin-G® (*)	RV	Gentherapie	- / -	Behandlung solider Tumore	2007 auf den Philippinen zugelassen
RigVir® (**)	ECHO	Onkolytisches Virus	- / -	RigVir® wurde das weltweit erste OV auf Basis von Echoviren zugelassen	2004 von der Staatlichen Arzneimittelbehörde der Republik Lettland, im Jahr 2019 ausgesetzt
Roctavian®	AAV	Gentherapie	- / 2020 <sup>*cma</sup>	Behandlung von schwerer Hämophilie A	cma (conditional market approval); bedingte Zulassung
Skysona® (**)	LV	Gentherapie	2022 / 2021(*)	Behandlung der frühen zerebralen Adrenoleukodystrophie (assoziiert mit ABCD1-Genmutation)	Produkt wurde aus kommerziellen Gründen vom europäischen Markt zurückgezogen
Strimvelis®	RV	Gentherapie	- / 2016	Behandlung des schweren Immundefekts infolge eines Adenosin-Desaminase-Mangels (ADA-SCID), eine seltene Erbkrankheit	
Tecartus®	RV	Gentherapie (CAR-T-Zelltherapie)	2020 / 2020	Behandlung von rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom oder akuter lymphatischer Leukämie	
Upstaza	AAV	Gentherapie	- / 2022	Behandlung von schwerem Mangel an aromatischer L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) mit genetisch bestätigter Diagnose	
Yescarta®	RV	Gentherapie (CAR-T-Zelltherapie)	2017 / 2018	Behandlung von diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL)	
Zolgensma®	AAV	Gentherapie	2019 / 2020	Behandlung von 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA)	
Zynteglo® (**)	LV	Gentherapie	2022 / 2022 (*)	Behandlung von $\beta$ -Thalassämie	Produkt wurde aus kommerziellen Gründen (Preisaushandlung nicht erfolgreich) vom europäischen Markt zurückgezogen

## 6. Marktentwicklung / Marktpotenzial

Aufgrund der Komplexität können Marktentwicklung und Marktpotenzial von Virus-basierten Therapien in dieser Potenzialanalyse nur überblicksartig erfasst werden. Einerseits wird das globale, andererseits das deutsche Potenzial betrachtet. Die präsentierten Aspekte Umsatz, Erkrankungen / Therapiefeld, Patentsituation, einzelne Produkte und Preisbildung, Produktionskapazitäten sowie Investitionen in F&E, Innovationen und Firmenübernahmen spiegeln die Breite des Themas, wobei alle für die Evaluierung des Marktpotenzials notwendigen Faktoren integriert wurden. Zudem wird der gesamte Pharmamarkt überblicksartig dargestellt.

Die Unterkapitel umfassen folgende Bereiche, die auf globaler als auch nationaler Ebene betrachtet wurden:

- Umsätze und Prognosen
- Erkrankungen / Therapiefeld
- Einzelne Arzneimittel, Preisgestaltung und Investitionen
- Produktionskapazitäten
- Forschung, Entwicklung und Innovationen

### 6.1. Marktpotenzial Virus-basierter Therapien - globale Betrachtung

Das globale Marktpotenzial Virus-basierter Therapien soll durch die aktuelle Marktlage sowie Prognosen erfasst werden. Zuerst wird auf Zahlen und Prognosen der gesamten Pharmabranche eingegangen. Zur Recherche wurden uns zugängliche Quellen genutzt.

#### 6.1.1. Umsätze und Prognosen der gesamten Pharmaindustrie - globale Betrachtung

Die in diesem Abschnitt enthaltenen Zahlen und Prognosen für die weltweiten Pharmaverkäufe wurden, wenn nicht anders angegeben, den Evaluate Pharma ® Berichten – 14te Edition *World Preview 2021 Outlook to 2026* (Stand Juli 2021) sowie der 15ten Edition *World Preview 2022 Outlook to 2028: Patents and Pricing* (Stand Oktober 2022) entnommen.

Evaluate Pharma ® prognostiziert einen Anstieg der jährlichen Wachstumsrate (CAGR, *compound annual growth rate*) des weltweiten Umsatzes aller verschreibungspflichtigen Arzneimittel für den Zeitraum von 2021 bis 2026 um +6,4%. Die Prognosen geben für das Jahr 2026 ein Volumen von 1,040 Bill. Dollar an verschreibungspflichtigen Medikamenten an (unter Ausschluss von Generika und *orphan drugs*). Im Jahr 2021 lag das Volumen bei 794 Mrd. USD. Für *orphan drugs*, also Medikamente zur Behandlung seltener Erkrankungen, mit den Top drei Therapiegebieten Krebserkrankungen, Bluterkrankungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wird die Prognose der Verkaufszahlen für das Jahr 2026 auf 268 Mrd. USD gesetzt, das entspricht einer Verdopplung im Vergleich zum Jahr 2020 [116]. Für den Zeitraum 2022 bis 2028 wird für die globalen Arzneimittelverkäufe eine Erhöhung der CAGR sogar auf bis zu 6% prognostiziert. Dies würde Pharmaverkäufen im Gesamtwert von 1,6 Bill. USD entsprechen [117].

Bei den Prognosen der Wachstumsrate sowie der meisten verkauften Arzneimittel bis zum Jahr 2028 wird für das Feld der Onkologie die höchste Steigerung erwartet [116, 117]. Die erwarteten Erfolgsraten sind sehr hoch angesetzt, obwohl die Onkologie als hochriskantes Gebiet gesehen wird. Dies liegt besonders daran, dass die Erträge in diesem Bereich sehr hoch sind. Auch die sogenannten *orphan drugs* zeigen ein starkes Wachstum. Die Prognosen gehen davon aus, dass *orphan drugs* bis 2026 ein Fünftel aller verschriebenen Medikamenten ausmachen werden [118]. Zu den *orphan drugs* werden nicht nur Medikamente zur Behandlung seltener genetischer Erkrankungen gezählt, sondern teilweise auch

Krebsmedikamente der nächsten Generation, wie etwa CAR-T-Zelltherapien. Dies rührt daher, dass viele Erkrankungen in Unterkategorien eingeteilt werden, um dadurch den vorgegebenen Bedingungen des favorisierten *orphan disease*-Status zu entsprechen [118].

### 6.1.2. Bezug zu Erkrankungen

Die Prognosen gehen davon aus, dass die meisten verkauften Arzneimittel bis 2028 dem Gebiet der Onkologie zuzuordnen sind und 22% der globalen Arzneimittelverkäufe ausmachen werden. Für das Jahr 2026 werden die Verkäufe von Krebsmedikamenten auf 319 Mrd. USD geschätzt [116, 117].

Die WHO gibt Krebserkrankungen nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen weltweit als zweithäufigste Todesursache an [87] (Stand 31.03.2023). Im Jahr 2018 waren 9,6 Mio. Todesfälle auf Krebs zurückzuführen. Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) gibt an, dass eine von fünf Personen im Laufe des Lebens an Krebs erkranken wird (Stand 31.03.2023) [5]. Bis 2035 lautet die Prognose, dass Krebs in der EU die Todesursache Nummer eins sein wird. Krebs stellt somit eine Erkrankung dar, die die breite Bevölkerung betrifft und folglich Krebsmedikamente einen steigenden Anteil am Gesamtmarkt haben werden. Laut dem *Statista Health Market Outlook* lag der Umsatz bei Krebsmedikamenten im Jahr 2019 noch bei 15,68% (128,6 Mrd. Euro). Für das Jahr 2022 wird der Anteil an Krebsmedikamenten am Gesamtpharmamarkt bereits auf 17,96% und somit 159,3 Mrd. Euro angegeben. Die Prognose für 2025 liegt bei 21,9%, das entspricht 228,3 Mrd. Euro (Stand 31.03.2023) [119]. Im Jahr 2023 wird in EU-Ländern eine Markteinführung für ca. 45 neue Medikamente erwartet, wovon rund ein Drittel unterschiedlicher Arzneimittelklassen zur Krebsbehandlung dienen werden [120].

Wie bereits in Kapitel 6.1.1. erwähnt, wird den *orphan drugs* eine immer wichtigere Rolle zuteil. Diese werden jedoch nicht nur zur Behandlung klassischer seltener Erkrankungen auf Basis von Gendefekten eingesetzt. Für 2026 wird prognostiziert, dass fünf der Top 10 *orphan drugs* Blutkrebskrankungen adressieren werden [118]. Die Prognosen der Verkäufe für 2026 liegen für *orphan drugs* bei geschätzten 58,6 Mrd. USD, während die non-*orphan drugs* bei 144,2 Mrd. USD liegen werden.

### 6.1.3. Einzelne Produkte, Preisgestaltung und Patentsituation

In den nächsten 10 Jahren werden einige der weltweit meistverkauften Medikamente ihren Patentschutz verlieren, u.a. das weltweit bestverkaufte Produkt Humira® (AbbVie). Humira ist ein therapeutischer monoklonaler Antikörper (mAB) zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen. Der Umsatz für dieses Medikament liegt bei 20 Mrd. USD pro Jahr [117]. Auch weitere Topseller wie die Krebsmedikamente Keytruda® und Opdivo®, beides anti-PD1 Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI), werden in den nächsten Jahren ihren Schutz verlieren. Für den Zeitraum 2021 bis 2028 wird für die Medikamente Ozempic® (Diabetes, Novo Nordisk) und Skyrizi® (Psoriasis Behandlung, AbbVie) das stärkste Wachstum vorhergesagt (CAGR-Prognosen liegen bei 15% bzw. 21%), sie könnten als neue Topseller die bisherigen ersetzen [117]. In diesen Prognosen sind die Virus-basierten Therapeutika jedoch noch nicht enthalten, da sich F&E dieser Therapieformen noch in einer frühen Phase befinden und sie vermutlich erst langfristig erfasst werden. Dennoch gibt es bereits erste Zahlen, die einen starken Eindruck hinterlassen. Der *orphan drug report 2022* von Evaluate Pharma prognostiziert für die CAR-T-Zelltherapie Carvykti® des Herstellers Johnson & Johnson für das Jahr 2026 einen Umsatz von 1,7 Mrd. USD. Darüber hinaus wird erwartet, dass mehrere CAR-T-Zelltherapien den Blockbuster-Status erhalten, also äußerst erfolgreich sein werden. Bei Kymriah®, der ersten 2017 in den USA zugelassenen CAR-T-Zelltherapie von Novartis, wird für das Jahr 2021 ein Umsatz von 587 Mio. USD angegeben. Prognosen gehen im Jahr 2026 von ca. 994 Mio. USD Umsatz aus [118]. Diese Zahlen lassen darauf schließen, dass Virus-basierte Therapeutika auf dem Vormarsch sind. Chancen ergeben sich für diese innovativen Therapieformen unter anderem dadurch, dass in den nächsten Jahren viele derzeit äußerst erfolgreiche konventionelle Medikamente ihren Schutzstatus verlieren werden.

Die hohen Kosten von *orphan drugs* bzw. von Virus-basierten Therapien sind ein vorherrschendes Thema am Markt. Bisher zugelassene Virus-basierte Therapien, besonders was virale Gentherapien betrifft, sind extrem kostenintensiv. Mittel- und langfristige Entwicklungen in Bezug auf Produktionsverfahren und Qualitätssicherung lassen jedoch auf eine Preissenkung der Medikamente hoffen. Auch kann eine entstehende Konkurrenzsituation auf dem Markt durch Zulassung neuer Medikamente Einfluss auf die Preisgestaltung haben. Zudem ist im Rahmen des IRA (*Inflation Reduction Act*) ab 2026 in den USA eine Preisdeckelung für bestimmte Medikamente angedacht [117] – der Einfluss der Politik auf die Preisbildung wird dadurch ebenfalls steigen. Preisverhandlungen mit den Herstellern sind jedoch nichts Neues. Wenn diese scheitern, kommt es oftmals zu einem Rückzug bzw. keiner neuen Zulassungsbeantragung für den Markt (siehe Kapitel 5.4 und Tabelle 2). Trotz immens hoher Preise kann die Kommerzialisierung jedoch erfolgreich sein – ein Beispiel ist das Medikament Zolgensma® von Novartis. Zolgensma®, das ca. zwei Mio. Euro pro Dosis kostet, wurde mittlerweile weltweit an über 2300 Kinder in über 40 Ländern verabreicht – Novartis nahm im Jahr 2020 durch Zolgensma® 920 Mio. USD ein, 2021 waren es bereits 1,4 Mrd. USD - dies hat alle Erwartungen übertroffen [121, 122]. Die Herstellerfirma argumentiert bezüglich der Kosten, dass durch die nur einmal notwendige Anwendung die Behandlung insgesamt günstiger ist, als konventionelle, wiederholt anzuwendende Therapien [122]. Dasselbe Argument trifft auf Zynteglo® zu, einer Virus-basierten Gentherapie zur Behandlung der seltenen Bluterkrankung  $\beta$ -Thalassämie. Trotz der extrem hohen Kosten von 2,8 Mio. USD für eine einmalige Anwendung in den USA wird angegeben, dass die Kosten sich relativieren bzw. sogar niedriger sind, als bei Behandlung mit lebenslangen Bluttransfusionen [117]. Letztlich wurde Zynteglo® aus wirtschaftlichen Gründen aber doch wieder vom deutschen Markt genommen [123]

#### **6.1.4. Globale Produktionskapazitäten**

Ein Überblick über die weltweiten Produktionskapazitäten von Biopharmazeutika kann der Datenbank <https://www.top1000bio.com> entnommen werden [124]. Diese Quelle gibt an, dass von mehr als 16,5 Mio. Litern weltweit aktiver Produktionskapazität an mehr als 1500 Standorten ca. 6 Mio. Liter (37%) in den USA und Kanada liegen. Westeuropa produzierte 33% (5,5 Mio. Liter) gefolgt vom asiatischen Raum mit 4,7 Mio. Litern (25%). Im asiatischen Raum wurde der größte Teil in China (941.000 Liter) und Indien (870.000 Liter) produziert. Die höchsten Wachstumsraten der Produktionskapazitäten werden für den asiatischen Raum angegeben [124]. Diese Angaben enthalten jedoch ebenfalls Daten von nicht-GMP Produktionsstätten, obwohl diese keine Biologika in die westlichen Märkte verkaufen. Der Branchenreport der vfa gibt an, dass 54% der Produktionsstätten aller Biopharmazeutika, die eine Zulassung in der EU besitzen, in Europa lokalisiert sind, 32% der Produktionsstätten entfallen auf die USA, 14% auf den asiatischen Raum [125].

#### **6.1.5. Forschung und Entwicklung / Investitionen**

Die weltweiten Investitionen in Forschung und Entwicklung (F&E) werden im Jahr 2026 mit einer jährlichen Wachstumsrate von 4,2% auf 254 Mrd. USD prognostiziert. Im Jahr 2020 lagen die weltweiten pharmazeutischen F&E Ausgaben bei 198 Mrd. USD, für das Jahr 2012 wurden F&E-Aufwendungen von 137 Mrd. USD angegeben. Das entspricht einer jährlichen Wachstumsrate (CAGR) von +4,7% für diesen Zeitraum [116]. Für den Zeitraum zwischen 2020 und 2026 wird eine jährliche Wachstumsrate (CAGR) von 4,2% prognostiziert, dies entspricht einem Anstieg von 198 Mrd. USD (2020) auf 254 Mrd. USD (Prognose bis zum Jahr 2026). Dabei wird die Firma Roche mit geschätzten 14 Mrd. USD voraussichtlich der größte Investor für F&E Aktivitäten sein [116]. Im Jahr 2020 lagen die F&E Aufwendungen im pharmazeutischen Bereich in den USA um 20 Mrd. Euro höher als in Europa. Diese Schere scheint sich immer weiter zu öffnen, lag die Differenz der F&E Aufwendungen zwischen den USA und Europa im Jahr 2002 bei nur zwei Mrd. Euro. Der Anteil am Investment in F&E steigt in den USA jährlich (2020: 52%; 2010: 47%), wohingegen in

Europa die Investitionen in F&E jährlich sinken (2020: 31%; 2010: 37%). Auch China legt ordentlich zu, lagen die Investments im Jahr 2010 noch bei 2%, sind sie im Jahr 2020 bereits bei 8% [126].

Speziell für Gentherapien, die auf viralen Vektoren beruhen, werden im Bericht von McKinsey & Company 2022 *Viral vector therapies at a scale* Investitionen von 449 Mio. USD angegeben, während es im Jahr 2016 nur 120 Mio. USD waren. Für dieses Teilgebiet wird bis zum Jahr 2028 jedoch ebenfalls ein Rückgang der F&E-Ausgaben erwartet, was durch eine höhere F&E-Effizienz erklärt wird [121]. Zudem stellen die derzeitigen Preisverhandlungen und geplanten Preisdeckelungen in der EU sowie ab 2026 in den USA die Pharmafirmen vor neue Herausforderungen. Die Pharmabranche geht aufgrund dieser Aktionen von einem abkühlenden Effekt auf Innovationen aus [116].

Trotz dieser Herausforderungen bei Virus-basierten Therapien gab es in den letzten 5 Jahren immense Bewegung in diesem Bereich der Biotech-Branche:

- 2011: Amgen übernimmt BioVex (1 Mrd. USD) [127]
- 2018: Novartis erwirbt AveXis Inc. (8,7 Mrd. USD) [128]
- 2018: Boehringer Ingelheim übernimmt ViraTherapeutics (210 Mio. Euro) [129]
- 2019: Biogen erwirbt Nightstar Therapeutics (800 Mio. USD) (um ein klinische Pipeline für Gentherapie-Kandidaten im Bereich der Ophthalmologie zu etablieren) [130]
- 2020: Bayer erwirbt Asklepios BioPharmaceutical (2 Mrd. USD) [131]
- 2020: Boehringer Ingelheim akquiriert das CDMO Labor Dr. Merck & Kollegen (Kosten unbekannt) [132]
- 2022: Pfizer übernimmt Biohaven Pharmaceuticals (11,6 Mrd. USD) [133]
- 2022: Pfizer übernimmt Global Blood Therapeutics (GBT) (5,4 Mrd. USD) [133]
- 2022: Bristol Myers Squibb erwirbt Turning Point Therapeutics (4,1 Mrd. USD) [133]
- 2022: Amgen übernimmt ChemoCentryx (3,7 Mrd. USD) [133, 134]
- 2022: GlaxoSmithKline übernimmt Affinivax (2,7 Mrd. USD) [133]
- 2022: GlaxoSmithKline übernimmt Sierra Oncology (1,9 Mrd. USD) [133]
- 2022: Lilly übernimmt Akouos (610 Mio. USD) [135]
- 2022: Astellas investiert in Taysha Gene Therapies 50 Mio. USD [136]

Nur die Übernahmen mit den höchsten Volumina sind in der obigen Auflistung dargestellt. Für das Jahr 2022 wird ein Gesamttransaktionswert von 41,5 Mrd. USD angegeben. Dies ist deutlich weniger als in den Jahren zuvor (2021: 97 Mrd. USD; 2020: 140 Mrd. USD) [133]. Dies zeigt eine momentane Zurückhaltung der Firmen für große Investitionen.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die Pharmabranche selbst einen guten Stand hat (Umsatzzahlen), jedoch die künftigen Entwicklungen in Bezug auf die Verringerung der Investitionen in F&E die Gefahr bergen, dass Europa in der pharmazeutischen Forschung abgehängt wird. Auch die Zurückhaltung, was den Auf- und Ausbau der Produktionskapazitäten betrifft, könnte auf langfristige Sicht eine Abhängigkeit von anderen Ländern und damit ein Risiko für Europa und somit auch für Deutschland darstellen.

## 6.2. Marktpotenzial Virus-basierter Therapien in Deutschland

### 6.2.1. Umsätze

Das Branchenportrait der vfa für die „pharmazeutische Industrie in Deutschland“ gibt den Umsatz der deutschen Pharmabranche im Jahr 2021 mit 55 Mrd. Euro an. Dabei lag die Bruttowertschöpfung für das Jahr 2020 pro Beschäftigten in der Pharmaindustrie auf Rang eins mit 133.225 Euro. Insgesamt erreichte die deutsche Pharmaindustrie im Jahr 2020 eine Bruttowertschöpfung von 81,2 Mrd. Euro [125]. Im Jahr 2021 wurden pharmazeutische Erzeugnisse im Wert von 102,5 Mrd. Euro aus Deutschland exportiert. Die Importe von pharmazeutischen Erzeugnissen beliefen sich auf 73 Mrd. Euro. Dreiviertel der pharmazeutischen Einfuhren stammen aus anderen EU-Staaten inklusive UK und Schweiz. 56 % der deutschen Pharmaausfuhren gehen an diese Länder. Außerhalb von Europa ist die USA der wichtigste Handelspartner Deutschlands, gefolgt vom asiatischen Raum. Für das Jahr 2021 wird die Anzahl der Beschäftigten in der Pharmaindustrie mit 121.245 angegeben [125]. Der IQVIA Marktbericht gibt den Umsatz des Pharma-Gesamtmarktes (Apotheken und Kliniken) im Jahr 2022 mit 56,5 Mrd. Euro an. Davon entfallen 86% auf Apotheken, nur 14% auf Kliniken [137].

### 6.2.2. Bezug zu Erkrankungen

Wie im globalen Überblick erwähnt (siehe Kapitel 6.1.2), wird das Themenfeld Onkologie auch in Deutschland eine tragende Rolle spielen. Die Umsätze der Onkologika (Arzneimittel zur Krebsbehandlung), die in öffentlichen Apotheken zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) abgegeben wurden, stiegen jährlich von 4,1 Mrd. Euro im Jahr 2019 auf 5,4 Mrd. Euro im Jahr 2021 an. Das ist nicht allein durch Preissteigerungen zu erklären, auch der Absatz erhöhte sich von 3,1 Mio. Packungen im Jahr 2019 auf 3,5 Mio. Packungen im Jahr 2021 [138].

### 6.2.3. Einzelne Produkte, Preisgestaltung und Patentsituation

Laut dem Bericht der Arbeitsgemeinschaft der Bundesvereinigung Deutscher Apotheker (ABDA) e.V. im Mai 2022 sind in Deutschland über 100.000 Arzneimittel behördlich zugelassen, davon sind rund die Hälfte verschreibungspflichtig. Dabei zählt jede Packungsgröße, Wirkstärke oder Darreichungsform als eigenständiges Arzneimittel. Im Jahr 2021 waren knapp 68% der Ausgaben für Arzneimittel der GKV auf die pharmazeutische Industrie sowie deren Vorleistungen (beispielsweise Rohstoffe) entfallen. Der Bericht benennt Onkologika sowie Immunsuppressiva als sehr bedeutend, was den Markt betrifft. Auf die Biopharmazeutika wird dabei im Speziellen eingegangen. Bei einem Gesamtumsatz von 10,7 Mrd. Euro für die oft hochpreisigen Originale wird für das Jahr 2021 ein Umsatz von 9,12 Mrd. Euro, für *Biosimilars* und *Bioidenticals* von 1,63 Mrd. Euro angegeben [138]. Laut Statista.de waren im Jahr 2022 Antineoplastika, zu denen u.a. monoklonale Antikörper gehören, mit 3,3 Mrd. Euro bzw. 2,3 Mrd. Euro die umsatzstärkste Arzneimittelgruppe in Deutschland sowohl im Apotheken- als auch im Klinikmarkt [139] (Stand 23.02.2023).

### 6.2.4. Produktionskapazitäten in Deutschland

Der Branchenreport der vfa gibt an, dass 54% der Produktionsstätten der in der EU zugelassenen Biopharmazeutika auch in Europa lokalisiert sind. Davon entfallen 12% auf Deutschland. Somit belegte Deutschland im Jahr 2021 global betrachtet die fünfthöchste verfügbare Produktionskapazität für Biopharmazeutika. Im Jahr 2018 lag Deutschland noch auf dem dritten Platz, jedoch gab es in den letzten Jahren keine Kapazitätserweiterung [125]. Dies könnte sich, insbesondere unter Betrachtung der ansteigenden Kapazitäten im asiatischen Raum, für Deutschland langfristig nachteilig auswirken.



## 6.2.5. Forschung und Entwicklung / Investitionen

Die Entwicklungen im Bereich der Biopharmazeutika zeigen in Deutschland einen klaren Trend. Wie der aktuelle Biotech-Report der Boston Consulting Group im Auftrag der vfa zur „Medizinischen Biotechnologie in Deutschland 2022“ darlegt, sind die Onkologie und die Immunologie mit jeweils 28% Marktanteil die umsatzstärksten Bereiche der Biopharmazeutika, an dritter Stelle folgen Stoffwechselerkrankungen. Gemeinsam machen diese drei Anwendungsbereiche beinahe Dreiviertel des gesamten biopharmazeutischen Umsatzes, der im Jahr 2022 bei 16,1 Mrd. Euro lag, aus [140].

Das Branchenportrait der vfa über die „Pharmazeutische Industrie in Deutschland“ gibt einen breiten Überblick über die aktuellen Zahlen aus dem Jahr 2022. F&E sind treibende Kräfte der Pharmaindustrie, der forschungsintensivsten Branche in Deutschland, trotz hoher Kosten und hohem Risiko. Die gesamten (externen sowie internen) F&E-Aufwendungen der Pharmaindustrie stiegen über die Jahre 2017 (6,9 Mrd. Euro), 2018 (7,8 Mrd. Euro) und 2019 (8,5 Mrd. Euro) stetig an. Im Jahr 2020 wurde ein leichter Rückgang der F&E Aufwendungen mit 7,8 Mrd. Euro verzeichnet [125].

Der Branchenreport der vfa gibt für Deutschland Investitionen in Sachanlagen für das Jahr 2020 mit insgesamt 2,2 Mrd. Euro an. Das ist ebenfalls ein leichter Rückgang im Vergleich zum Jahr 2019 mit 2,3 Mrd. Euro. Der Pharmabericht 2030 beschreibt ebenfalls einen Rückgang der F&E-Aufwendungen. Zwar stiegen die F&E Investitionen in Europa zwischen 1990 und 2019 um das 4,5-fache, in den USA jedoch um das 8-fache. Auch Schwellenländer wie Brasilien, China und Indien holen rasant auf, und die dortigen Märkte wachsen stärker als der europäische Markt. Somit sinkt insgesamt der Anteil der EU am Gesamtpharmamarkt. Besonders in Deutschland ist die Zahl an klinischen Studien rückläufig, hier werden die regulatorischen Rahmenbedingungen (langwierige Abläufe, wodurch beispielsweise Zeit für die Patientenrekrutierung verloren geht) sowie die Zulassungsverfahren als stark limitierend gesehen. Als Folge wird im internationalen Vergleich in Deutschland eine etwas geringere Zahl von Studienteilnehmern rekrutiert. Zudem kann es vorkommen, dass deutsche Unternehmen aufgrund der genannten Hürden erst gar nicht zur Teilnahme an klinischen Studien eingeladen werden [141].

## 6.3. Fazit Marktpotenzial der Virus-basierten Therapeutika

### 6.3.1. Fazit Marktpotenzial global

Bisher zugelassene Virus-basierte Therapien (VBT) sind, besonders was virale Gentherapien betrifft, extrem kostenintensiv. Mittel- und langfristige Entwicklungen bei effizienten Produktions- und Trennverfahren sowie der Qualitätssicherung können die Ergebnisse, was Sicherheit und Wirksamkeit betrifft, deutlich verbessern. Durch diese Optimierung werden nicht nur Qualität, sondern auch Ausbeute der produzierten Viren gesteigert und damit Preis / Dosis reduziert.

Virus-basierte Therapien werden ohne Zweifel künftig eine wichtige Rolle auf dem globalen Medikamentenmarkt einnehmen. Durch die Prognosen für die bereits stark entwickelten CAR-T-Zelltherapeutika, in den künftigen Jahren Topseller-Status einzunehmen, werden auf lange Sicht vermutlich andere Virus-basierte Therapeutika nachziehen.

### 6.3.2. Fazit Marktpotenzial in Deutschland

Insgesamt zeigt die Analyse, dass das Marktpotenzial in Deutschland sowie Europa an Standing verliert. Die rückläufigen Aufwendungen für F&E sowie die regulatorischen Hürden, beispielsweise bei den klinischen Studien, werden Deutschland als Standort auf lange Sicht abhängen, sofern es nicht zu Veränderungen kommt.

Innovationen wie Virus-basierte Therapien (VBT) sind dennoch auf dem Vormarsch – sie eignen sich besonders zur Behandlung seltener Erkrankungen. Neue Therapien für genetische Erkrankungen oder

Krebstherapien, die bisher nicht ausreichend therapiert werden konnten, bieten grundsätzlich Chancen und Möglichkeiten, den Pharmamarkt zu erweitern. Entsprechend hat der Markt für F&E der Virus-basierten Therapien in den letzten 2-3 Jahren einen rasanten Aufschwung erlebt und sehr viel Kapital angezogen.

Bisher sind Virus-basierte Therapeutika kaum am Markt vertreten, derzeit werden sie vorwiegend bei seltenen Erkrankungen eingesetzt. Die steigende Nachfrage dieser Art von Therapeutika wird jedoch auch die Anwendung bei verschiedenen anderen, nicht-seltenen Erkrankungen befördern. Insgesamt würde die Anwendung von Virus-basierten Therapeutika dadurch deutlich erschwinglicher, dass durch Prozessoptimierung und höhere Ausbeute geringere Warenkosten (sog. COGS, *cost of goods sold*) anfallen. Dies würde die Therapiekosten verringern und diese Behandlungsform einer größeren Zahl von Patienten zugänglich machen. Jedoch gibt es nach wie vor gravierende Limitierungen, die durch Standardisierung der Virus-Produktionsprozesse zumindest teilweise adressiert werden können.

Die Entwicklung und Produktion Virus-basierter Therapeutika ist hoch-komplex und erfordert interdisziplinäre Ansätze unter Einbeziehung von Materialwissenschaften, Verfahrenstechnik, Maschinenbau, Elektronik, KI. Die Wachstumsraten der gesundheitsrelevanten Biotechnologie zeigen das Marktpotenzial für komplementäre Technologien und illustrieren den idealen Zeitpunkt für die Entwicklung von innovativen *Enabling*-Technologien. Diese Entwicklung bei viralen Therapien treibt das Wachstum von assoziierten Branchen, erheblicher Zuwachs wird bei Dienstleistern, Reagenzien und Geräteherstellern erwartet. Kleine und mittlere Unternehmen, auch aus dem Bereich der Medizintechnik, werden zunehmend am Markt sichtbar und leisten bereits jetzt einen großen Beitrag. StartUps an der Schnittstelle von grundlagen- und anwendungsorientierter Forschung können die industrielle Anwendung hochinnovativ vorantreiben.

## 7. Klinische Translation Virus-basierter Therapien

Wie in Kapitel 2.5 bereits eingeleitet, stellt die klinische Translation eine hoch komplexe, interdisziplinäre Vorgehensweise dar, die zum Ziel hat, grundlegende Forschung zu nutzen und in therapeutische und diagnostische Anwendungen zu übertragen. Dies erfordert eine enge Kooperation zwischen Wissenschaftlern und Klinikern. Der Weg der klinischen Translation von Grundlagenforschung über präklinische Studien bis hin zu klinischen Studien und therapeutischer Anwendung ist ein äußerst langwieriger Prozess. Um eine erfolgreiche Translation zu erreichen, bedarf es daher einer engen Vernetzung interdisziplinärer Akteure, die die gesamte Wertschöpfungskette abdecken.

Um einen Überblick der klinischen Translation Virus-basierter Therapien (VBT) zu geben, wird zuerst auf den aktuellen Stand der Translation bei den Fokusthemen Gentherapie (Kapitel 7.1) und onkolytische Virotherapie (Kapitel 7.2) eingegangen. Anschließend werden die Anstrengungen, die am Standort Baden-Württemberg für eine erfolgreiche Translation Virus-basierter Therapeutika erforderlich sind, näher beleuchtet (Kapitel 7.3).

### 7.1. Translation im Bereich Gentherapie

Virus-basierte Therapeutika sind auf dem Vormarsch. Durch die innovativen Entwicklungen in diesem Bereich werden Viren und virale Vektoren künftig in vielen Bereichen Einsatz finden. Wie in der Potenzialanalyse festgestellt, ist der aktuelle Stand der Entwicklungen in der Grundlagenforschung sowie in der präklinischen Phase (vgl. Kapitel 5) stark in Bewegung, sowohl für den Einsatz von Viren / viralen Vektoren zur Behandlung von Erbkrankheiten als auch zur Behandlung von Krebserkrankungen. Die viralen Gentherapeutika stellen ein deutlich reiferes Feld dar als das der onkolytischen Viren, was die Zahl der Publikationen sowie Patentanmeldungen zeigt (siehe Kapitel 5.1.1 und 5.2.3). Die Translation im Bereich der Gentherapie schreitet rasch voran, was sich an der großen Zahl der klinischen Studien in diesem Feld ablesen lässt. In Abbildung 17 sind die Pipelines der Firmen in Bezug auf die klinischen Studien zu Gentherapeutika auf globaler Ebene dargestellt (mit freundlicher Genehmigung des Autors Andrew Pannu). Diese Abbildung enthält Gentherapeutika (exklusiv der CAR-T- und NK-Zelltherapien, diese jedoch in diesem Bericht jedoch der Gentherapie zugeordnet wurden!), die sich aktuell in Entwicklung befinden.

Die CAR-T-Zelltherapie, eine der Gentherapie zugeordneten Form der Krebstherapie, nimmt bei der Translation Virus-basierter Therapeutika eine Sonderstellung ein. Aufgrund beispielloser Wirksamkeit und Dauerhaftigkeit wurde sie in vergleichsweise kurzer Zeit erfolgreich translatiert: Seit 2017 wurden bereits sechs Medikamente durch die FDA und EMA zugelassen, in den Jahren 2021 und 2022 waren es sogar drei Medikamente (Tabelle 2). Diese Erfolge bilden die Grundlage für die weltweite Entwicklung zahlreicher neuer CAR-T- sowie CAR-NK-Konstrukte. Für den Einsatz der CAR-T-Zelltherapie sind 38 deutsche Kliniken qualifiziert (Stand März 2023) [97], was den stark personalisierten und Patienten-nahen Charakter dieser Therapieform unterstreicht.

Was die klassische Gentherapie betrifft, ist eine große Zahl an definierten Gentherapie-Produkten in Entwicklung, eine Vielzahl mit AAV (Abbildung 17). Allerdings konnten bisher nur einzelne die hohen Hürden für Wirksamkeit und Sicherheit überwinden, dazu zählt Zolgensma® zur Therapie der spinalen Muskelatrophie, sowie Luxturna®, welches bei Sehverlust zum Einsatz kommt. Mittlerweile sind um die 8000 monogenetische Erbkrankheiten bekannt [96], die durch DNA-Analysen diagnostizierbar und somit potenziell gentherapeutisch adressiert werden könnten [95]. Es wird daher erwartet, dass diesen ersten viralen Gentherapien viele weitere Entwicklungen folgen.

## 7.2. Translation onkolytische Virotherapie

Das Gebiet der onkolytischen Viren befindet sich noch in einer frühen Phase der Entwicklung, was an der im Vergleich zur Gentherapie relativ kleinen Zahl von Veröffentlichungen abzulesen ist (vgl. Kapitel 5.1.3 mit 5.1.1). Die globale Analyse der klinischen Studien zeigt jedoch einen starken Trend bei der klinischen Translation onkolytischer Viren (siehe Kapitel 5.3.2.4 / 5.3.2.5). Die erste Zulassung des onkolytischen Virus Imlygic® im Jahr 2015 für die Therapie von fortgeschrittenem Melanoma auf Basis des Herpes simplex-Virus wird hier als Durchbruch gesehen. Eine Vielzahl unterschiedlicher onkolytischer Viren befindet sich derzeit in präklinischer und klinischer Entwicklung, so dass davon auszugehen ist, dass bald weitere FDA-Zulassungen folgen, einhergehend mit einem starken Aufschwung dieser Therapieform.

## 7.3. Klinische Translation in Baden-Württemberg

Die Forschung und Entwicklung (F&E) Virus-basierter Therapien (VBT) hat in Baden-Württemberg einen sehr hohen Stellenwert. Fokussierte Spitzenforschung wird an zahlreichen Universitäten und außeruniversitären Forschungseinrichtungen geleistet. Dies ist nicht nur an einer hohen Publikationsleistung abzulesen. Auch die Pipeline für Patente im Feld der Virus-basierten Therapien ist gut gefüllt: fünf Patentanmeldungen konnten für Baden-Württemberg für den Suchbegriff *oncolytic virus* identifiziert werden, eine ganze Reihe von Erfindungen sind für den Suchbegriff *gene therapy* gelistet (siehe Tabelle 1 und Kapitel 5.2.6). Was die medizinische Translation in Baden-Württemberg betrifft, sind fünf Universitäten mit Medizinischen Fakultäten (Heidelberg, Tübingen, Freiburg, Ulm und Mannheim) zu nennen. Diese sind bereits jetzt aktiv und international sichtbar, was die medizinische Translation Virus-basierter Technologien betrifft [60, 84, 85]. Durch unmittelbare Nähe und Vernetzung des Universitätsklinikums Heidelberg, des DKFZ und des Nationalen Tumorzentrum NCT ist dieser Standort herausragend und wegweisend, was die erfolgreiche Translation betrifft. Die bereits hervorragende medizinische Translation des Universitätsklinikums Tübingen soll durch die Entstehung des Nationalen Zentrums für Tumorerkrankungen (NCT) SüdWest, gemeinsam mit dem Uniklinikum Ulm und dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, zusätzlich gestärkt werden und modernste patientenorientierte Krebsforschung in die klinische Translation bringen. Auch die CAR-T-Zelltherapie wird in Baden-Württemberg bereits jetzt sehr erfolgreich translatiert. Was die behandelnden CAR-T-Zentren in Baden-Württemberg betrifft, sind die Unikliniken Heidelberg, Tübingen, Ulm und Mannheim, des Weiteren das Städtische Klinikum Karlsruhe, das Diakonie-Klinikum Stuttgart und das Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, zu nennen [97]. Im Unterschied zu anderen Virus-basierten Therapien wird die CAR-T-Zelltherapie überwiegend Klinik-nah durchgeführt.

Legend

Approach	AAV	LV	Other
In Vivo	●	■	▲
Ex Vivo	●	■	▲

Notes

- Not Exhaustive; public companies only
- Position within Phase does not imply proximity to next phase
- Position represents highest development stage for each asset

As of February 14<sup>th</sup>, 2023

Gene Therapy Landscape Chart

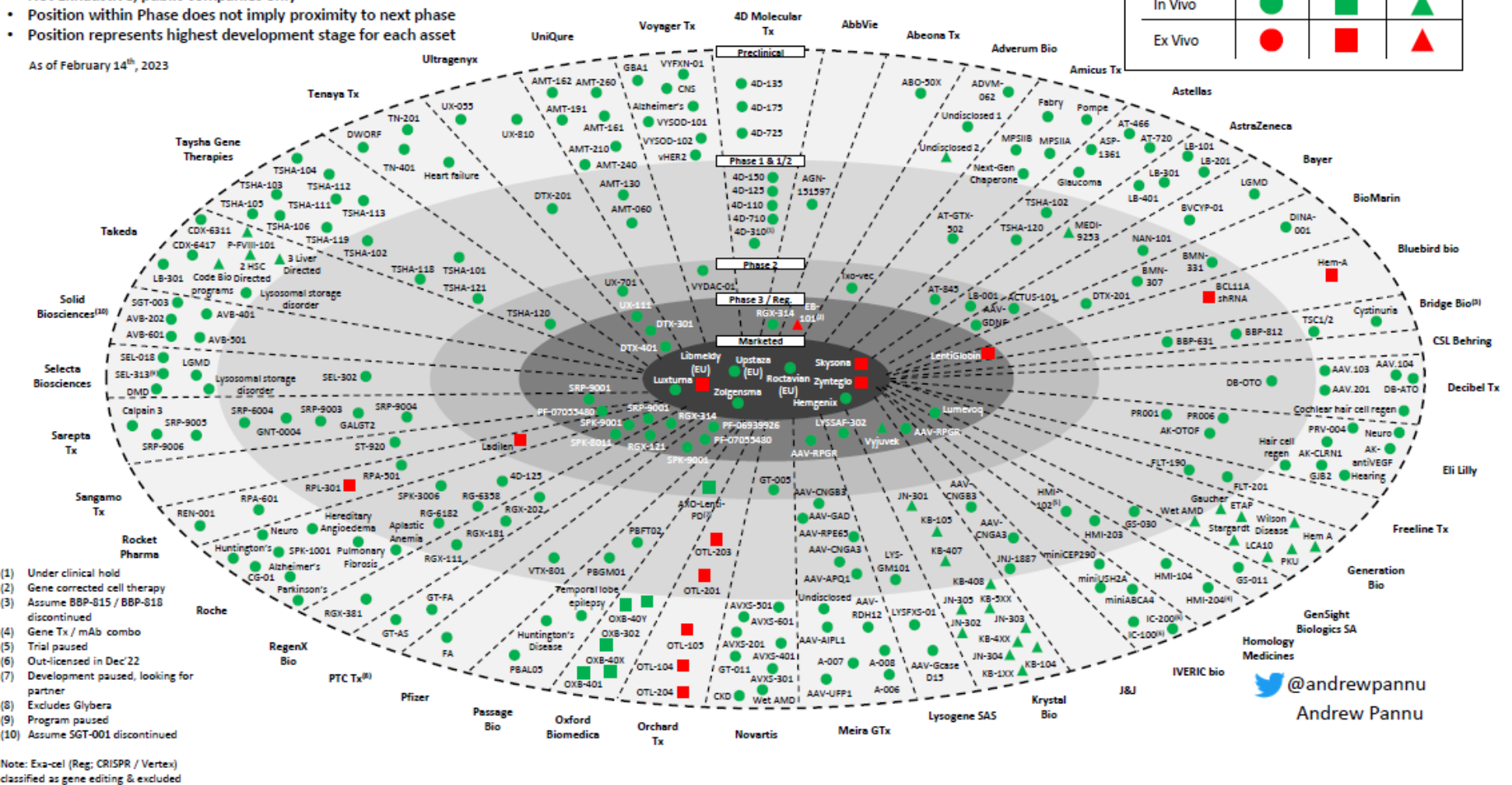


Abbildung 17: Landschaft der Genterapie

Mit freundlicher Genehmigung von Andrew Pannu (Twitter: @andrewpannu), einem Blogger, der aktuelle Updates im Bereich der Biotechnologie veröffentlicht. Die von ihm erstellte Grafik der globalen Landschaft zugelassener (Zentrum) sowie in klinischer Entwicklung befindlicher Genterapeutika zeigt einen äußerst detaillierten Überblick über die Pipelines von Firmen sowie die Anwendung (ex vivo oder in vivo) in Bezug auf die am häufigsten verwendeten viralen Vektoren (AAV, LV) und andere (Stand Februar 2023).

Starke translationale Forschung und Anwendung im Feld der klassischen Gentherapie wird an den Universitäten Heidelberg, Tübingen, Ulm und Freiburg sowie dem DKFZ geleistet (siehe Kapitel 2.5). Baden-Württemberg ist folglich ein herausragender und zukunftsweisender Standort für die bereits jetzt erfolgreiche medizinische Translation Virus-basierter Therapien.

Was klinische Studien betrifft, wurden in Baden-Württemberg für den Suchbegriff *oncolytic virus* drei Treffer erzielt. Zwei Studien sind mit dem Universitätsklinikum Tübingen assoziiert (eine in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Bonn), eine Studie mit dem Universitätsklinikum Heidelberg. Fünf von insgesamt 39 klinischen Studien, die in Deutschland mit dem Suchbegriff *gene therapy* gefunden wurden, sind in Baden-Württemberg angesiedelt, davon vier mit dem Universitätsklinikum Tübingen, eine mit dem Universitätsklinikum Heidelberg. Rund 72% (n=28) aller in Deutschland lokalisierten klinischen Studien zum Suchbegriff *gene therapy* nutzen AAV als viralen Vektor. Folglich haben Kliniken in Baden-Württemberg großes Potenzial, die klinische Translation Virus-basierter Therapien voran zu bringen.

Voraussetzung für die Durchführung klinischer Studien sind Wirkstoffe, die nach den Regeln des *good manufacturing practice* (GMP) hergestellt werden. Zwar gibt es in Baden-Württemberg acht CDMOs, die auf die Produktion von Wirkstoffen für klinische Studien spezialisiert sind, jedoch ist keines auf die Produktion von Viren / viralen Vektoren ausgerichtet (Stand 31.03.2023) [26]. Insgesamt gibt es in Deutschland nur wenige, auf die GMP-Herstellung von therapeutischen Viren ausgerichtete Standorte. Derzeit werden an der klinischen Kooperationseinheit Virotherapie am DKFZ und NCT Heidelberg GMP-konforme Herstellungsprozesse für therapeutische Viren etabliert, um die Durchführung von klinischen Studien zu unterstützen [142]. Am Universitätsklinikum Tübingen werden unterschiedliche virale Gentransfersysteme entwickelt und für klinische Studien mit viralen Therapeutika eingesetzt [143]. Hierbei hat das Zentrum für Gen- und RNA-Therapie (GRTC) das Ziel, klinische Studien für Patienten mit seltenen Erkrankungen sowie weit verbreiteten Krankheiten einzuleiten und durchzuführen. Eine GMP-konforme Klinik-nahe Herstellung von CAR-T-Zelltherapien wird an mehreren Standorten in Baden-Württemberg verfolgt. Die Herstellung von therapeutischen Viren für präklinische Tests ist in der Viral Vector Core Facility an der Universität Ulm etabliert, einem von nur wenigen Herstellungs-Zentren für virale Vektoren in Deutschland [144].

Baden-Württemberg verzeichnet herausragende Entwicklungen für Virus-basierte Therapien im industriellen Umfeld mit international sichtbaren Aktivitäten bei Entwicklung, Produktion und Translation von Virus-basierten Therapien. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH (BI) hat den Standort Biberach strategisch in Richtung Virus-basierter Therapien entwickelt mit einem besonderen Fokus auf der onkolytischen Virotherapie. Im Jahr 2018 hat BI die Firma ViraTherapeutics übernommen und alle Rechte an der onkolytischen Virus-Plattformtechnologie auf Basis des Vesikulären Stomatitis-Virus (VSV-GP) erworben. Mit Kauf des Labors Dr. Merk & Kollegen in Ochsenhausen im Dezember 2020 wurde die Standorterweiterung im Sinne der Verstärkung der Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten sowie der Produktionskapazitäten für ATMPs im Bereich der Immunonkologie umgesetzt [145]. Mit BI Therapeutics GmbH am neuen Standort in Ochsenhausen stärkt BI seine F&E sowie seine klinischen Produktionskapazitäten für Virus-basierte Therapeutika. Zukünftig soll der Ausbau dieses Standorts mit derzeit ca. 150 Mitarbeitern in unmittelbarer Nähe zu BI in Biberach vorangetrieben werden [146]. Die Region zwischen Ulm und Bodensee ist mit den weltweit führenden Pharma-Unternehmen Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co KG, Rentschler Biopharma, Sartorius Stedim Cellca GmbH, Teva Biotech und Vetter Pharma International GmbH einer der weltweit führenden Standorte für die Entwicklung und Produktion von Biopharmazeutika. Im BioPharma Cluster South Germany vereint bilden die Key-Player dieses Standorts eine Wertschöpfungskette der Pharma-Entwicklung, die von Substanzfindung über klinische Studien bis hin zu Produktion und Vertrieb reicht. Mehr als 100 Unternehmen und Forschungseinrichtungen aus den Bereichen Lebenswissenschaften (Life Sciences) sind ebenfalls in der Clusterregion zwischen Ulm und Bodensee angesiedelt und Teil der in Baden-Württemberg ausgesprochen stark repräsentierten Gesundheitsindustrie. Insgesamt definiert sich die Region Oberschwaben als eine der umsatzstärksten und bedeutendsten Forschungs-, Entwicklungs- und

Produktionsstandorte der pharmazeutischen Industrie: Beinahe die Hälfte der in der EU zugelassenen biopharmazeutischen Wirkstoffe wird in dieser Region produziert.

Diesem Cluster gehören außerdem die Universität und das Universitätsklinikum Ulm mit der klinisch-translationalen Forschung über verschiedene Disziplinen, insbesondere der Therapie von Tumoren und genetisch bedingten seltenen Erkrankungen und einer intensiven Lehraktivität, an. Hervorzuheben sind technologische Kompetenzen, die sich in einer Reihe von Core Facilities der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm abbilden, darunter eine Viral Vector Core Facility [147]. Die ebenfalls im Cluster angesiedelte Hochschule Biberach bringt als forschungsstarke Hochschule für Angewandte Wissenschaften mit Fokus auf die Pharmazeutische und Industrielle Biotechnologie besondere Expertise in der Entwicklung und Optimierung von Bioprozessen ein. Mit exzellenter Forschung und grundlagen- sowie anwendungsbezogener Ausbildung von Fachkräften wird die Region nachhaltig gestärkt. Der Aufbau einer Außenstelle „Virus-basierte Therapien“ VBT des Fraunhofer-Instituts für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB, gefördert vom Land Baden-Württemberg, hat das Ziel, mit der Entwicklung von anwendungsorientierten Schlüsseltechnologien für die Herstellung und Testung von viralen Therapeutika den Schluß zwischen Grundlagenforschung und industrieller Anwendung in dieser Region zu intensivieren. Langfristig soll darauf aufbauend ein eigenständiges Fraunhofer-Institut mit Fokus auf Biotechnologie und klinische Translation mit enger Anbindung an die Universität Ulm entstehen, das die biotechnologische Entwicklung Virus-basierter Therapien und deren Translation miteinander verschweißt. Die Cluster-Region kann als Nukleus für die intensive Entwicklung Virus-basierter Therapien, insbesondere was oV betrifft, wirken und durch vielfache Vernetzung innerhalb Baden-Württembergs, wie sie durch das Forum Gesundheitsstandort Baden-Württemberg nachhaltig unterstützt wird [24], die nationale sowie internationale Strahlkraft Deutschlands weit über den Gesundheitssektor hinaus stärken.

## 8. Benchmarking Virus-basierter mit nicht-viralen Therapien

Die vorliegende Potenzialanalyse hat sich mit Virus-basierten Therapien befasst und dabei den Fokus auf onkolytische Virotherapie und Genterapie gelegt. In diesem Kapitel soll auf die zusätzlich bestehenden und erwarteten Therapieformen eingegangen werden. Für beide Anwendungsbereiche Krebs- sowie Erbkrankheiten gibt es außer den Virus-basierten Therapeutika eine Reihe nicht-viraler Therapie-Entwicklungen. Als Gradmesser für den Entwicklungsstand dieser Therapieformen wurde die Zahl der klinischen Studien der einzelnen Therapieformen und die entsprechende klinische Phase mit definierten Suchbegriffen erfasst. Die Ergebnisse sollen die aktuelle Situation verdeutlichen und eine vergleichende Aussage über den Trend in der Translation dieser neuen Therapien ermöglichen.

Für die Recherche wurde erneut die Suchmaschine <https://clinicaltrials.gov> eingesetzt. Hier wurde auf den Kernsuchbegriff *oncology* fokussiert, der mit neun ergänzenden Suchbegriffen kombiniert wurde, welche zusätzlich zu den bereits analysierten viralen die prominentesten nicht-viralen Wirkstoffe erfassen soll.

Für Virus- bzw. Vektor-basierte Therapieformen, die bereits in den Kapiteln 3.2.2 und 3.2.3. beschrieben sind, wurden erneut die folgenden ergänzenden Suchbegriffe verwendet:

- *oncolytic virus* / (onkolytische Viren)
- CAR-T
- CAR-NK

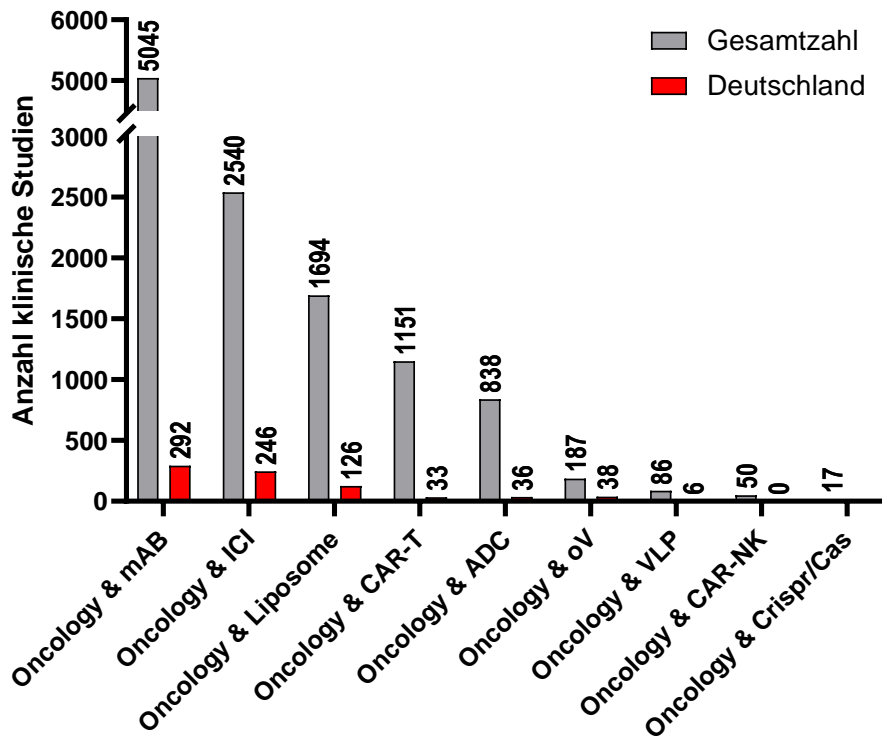
Für nicht-virale Therapieansätze wurden folgende ergänzende Suchbegriffe verwendet:

- *monoclonal antibody* / mAB (monoklonale Antikörper)
- *immune checkpoint inhibitor* / ICI (Immuncheckpoint-Inhibitor)
- *antibody-drug conjugate* / ADC (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
- *liposome* (stellvertretend für Lipid-Nanoparticle / LNP)
- *virus-like particles* / VLP (Virus-ähnliche Partikel)
- CRISPR/Cas

Das grundlegende Prinzip der einzelnen Therapieformen wird im nachfolgenden Kapitel kurz beleuchtet. Die Auswertung der Ergebnisse klinischer Studien zu jedem Kombinationsbegriff zeigt die Gesamtzahl (grau) sowie die Zahl der in Deutschland durchgeführten Studien (rot) (Abbildung 18).

Die globale Suche mit den einzelnen Suchbegriffen (Abbildung 18) zeigt deutlich, dass monoklonale Antikörper (mAB) und im Speziellen Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) weltweit den größten Anteil an klinischen Studien ausmachen (5.045 bzw. 2.540 Studien). ICIs wie auch ADC (ADC, n = 838) sind spezialisierte mABs (siehe Kapitel 8.2), so dass davon auszugehen ist, dass diese bereits in den Ergebnissen für mABs enthalten sind. Die dritthäufigste Trefferzahl wird für die Kombination mit Liposomen erhalten. Virus-basierte Therapieformen treten erst an fünfter bzw. siebter Stelle auf. Insgesamt sind wie erwartet mit Deutschland weit weniger klinische Studien assoziiert, jedoch dominieren auch hier die klinischen Studien mit mAB und ähnlichen Therapieformen.





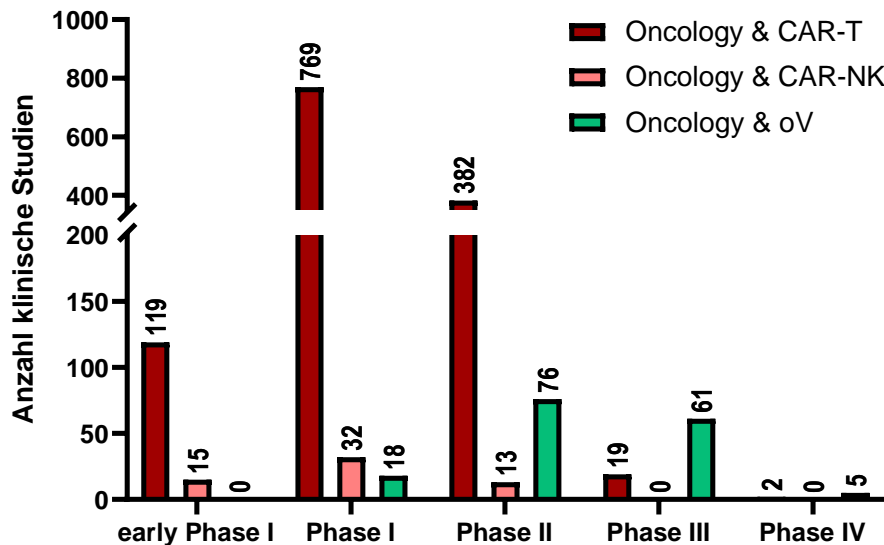
**Abbildung 18: Übersicht klinischer Studien zu virus-basierten und nicht-virus-basierten Therapieformen**

Die Gesamtzahl der klinischen Studien, die weltweit gelistet sind, sind für jeden Kombinationssuchbegriff in grau dargestellt. Der Anteil der mit Deutschland assoziierten klinischen Studien ist rot dargestellt.

## 8.1. Virus-basierte Therapien

Die onkolytische Virotherapie, wie oben im Detail ausgeführt, nutzt die Fähigkeit von programmierten onkolytischen Viren (oV), Krebs- / Tumorzellen gezielt anzusteuern, sich darin zu vermehren und damit einhergehend zu zerstören. Dabei kommt es zu einer intratumoralen Entzündung und Freisetzung von Tumor-spezifischen Antigenen, was letztlich in eine langfristig wirkende Tumorkonzinierung münden soll. Bisher ist nur ein oV, das Präparat Imlygic® (Talimogene laherparepvec, T-VEC), in den USA und Europa zugelassen und für die Anwendung bei fortgeschrittenem Melanoma am Markt.

Ein herausragendes Beispiel für die Erfolge im Bereich der personalisierten Therapie stellen die CAR-T-Zelltherapie sowie die CAR-NK Zelltherapie dar [42-44]. Wie in Kapitel 3.2.2 beschrieben, ist die CAR-T-Zelltherapie eine innovative Therapieform, die Aspekte der Immun-, Zell- und Gentherapie kombiniert. Bei der CAR-Technologie werden T-Zellen oder auch andere Immunzellen wie NK-Zellen oder Makrophagen dem Patienten entnommen, ex vivo / in vitro mit dem chimären Antigenrezeptor (CAR) bewaffnet und anschließend wieder in dem Patienten zurückgeführt [46]. Sechs der insgesamt 23 in Tabelle 2 (zugelassene\* Produkte) gelisteten Produkte sind dem Gebiet der CAR-T-Zelltherapie zuzuordnen. Hier dominieren Lentiviren oder Retroviren als virale Vektoren, die ausschließlich bzw. vorwiegend bei der Therapie von unterschiedlichen Formen von Blutkrebs (z. B. der akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie) zum Einsatz kommen. Diese Therapieform ist somit bereits in der Klinik angekommen, weitere darauf aufbauende Entwicklungen sind aufgrund der Vielzahl an laufenden klinischen Studien zu erwarten (Abbildung 19). Zusätzliche klinische Studien müssen zeigen, ob diese therapeutischen Erfolge bei Blutkrebs sich auf die Behandlung solider Tumore übertragen lassen [47].



**Abbildung 19: Klinische Studien der Virus-basierten Therapien in Bezug auf die Phase**

Die Anzahl der klinischen Studien für die Kombination der Suchbegriffe *oncology* mit *CAR-T-cell therapy* (rot), *NK-cell therapy* (orange) oder *oncolytic virus* (grün) sind in Bezug auf die einzelnen Phasen dargestellt.

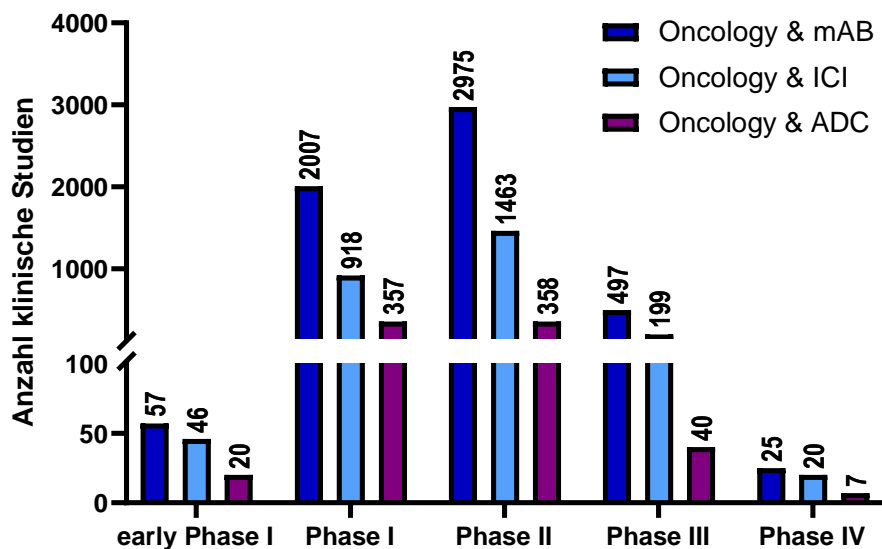
## 8.2. Nicht-virale Therapien

Monoklonale Antikörper (mAB) sind therapeutische und immunologisch wirksame Proteine, die eine Erkennungsregion mit einer Effektorfunktion vereinen und damit einen Stoff durch Bindung neutralisieren und eliminieren können. mABs wurden bereits in den 1980ern entwickelt, die ersten Formate hatten jedoch aufgrund ihrer Herstellung unterschiedlich große Anteile von Mausantikörpern, die im Menschen zu immunologischen Nebenwirkungen geführt haben [148]. Die breite Anwendung und der damit verbundene durchschlagende Erfolg der mABs kam mit neuen molekularen und biotechnologischen Verfahren, die es ermöglichten, voll humanisierte Antikörper herzustellen [149]. Mittlerweile können mABs in großer Vielfalt designet und hergestellt werden. mABs sind in großer Zahl bereits zugelassen oder in klinischer Erprobung (Abbildung 20) [150].

Die sogenannten Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) stellen eine herausragende Gruppe von mABs dar, die im Fokus der präklinischen Forschung und Entwicklung stehen und bereits zu ersten klinischen Erfolgen und neun vermarkteten Wirkstoffen geführt haben [151]. Immuncheckpoints sind wichtige Bestandteile des Immunsystems, die den eigenen Körper gegen Angriffe des Immunsystems schützen. Diese Immuncheckpoints haben das Potenzial, stetig neu entstehende, als körperfremd-erkannte Bestandteile von Tumoren zu detektieren und in Folge dessen Tumorzellen zu bekämpfen. Allerdings blockieren viele Tumore diese Immuncheckpoints, um so dem Angriff des Immunsystems zu entgehen [152]. Ein therapeutisch eingesetzter Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) ist ein mAB, der die Aktivität des körpereigenen Immunsystems jedoch wieder ermöglicht. Einige Krebsarten, die bisher kaum beeinflusst werden können, werden mit ICI behandelbar [153]. Allerdings können ICI auch mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen. Seit ca. 2010 laufen zahlreiche klinische Studien mit ICI (Abbildung 20), dies lässt erwarten, dass in nächster Zeit neue und wirksame Präparate zugelassen werden und den Markt erreichen.

Eine weitere innovative Tumorthherapie, die ebenfalls auf Antikörpern basiert, sind die Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC). Dabei werden mABs mit Wirkstoffen konjugiert, die auf Zellen zytotoxisch wirken. Durch die Fähigkeit von mABs, Zellen spezifisch zu erkennen und zu binden, werden diese ADCs selektiv zu Tumorzellen gesteuert, wo sie spezifisch und konzentriert ihre toxische Wirkung entfalten können [154]. ADCs sind seit geraumer Zeit in Entwicklung, waren aber aufgrund von Instabilität der Konjugate und der mangelnden Selektivität hin zur Tumorzell-Oberfläche in ihrer Wirksamkeit eingeschränkt. Neuere Entwicklungen haben zu effektiven ADCs mit stabil konjugierten Zytostatika und hoher Tumorselektivität

geführt, so dass sich derzeit eine große Zahl an ADCs in der klinischen Entwicklung befindet (Abbildung 20). Zukünftig wird sich zeigen, welche sich in Testung befindende ADCs von klinischem Nutzen sind, und ob diese Arzneimittel den Weg in die Anwendung finden.



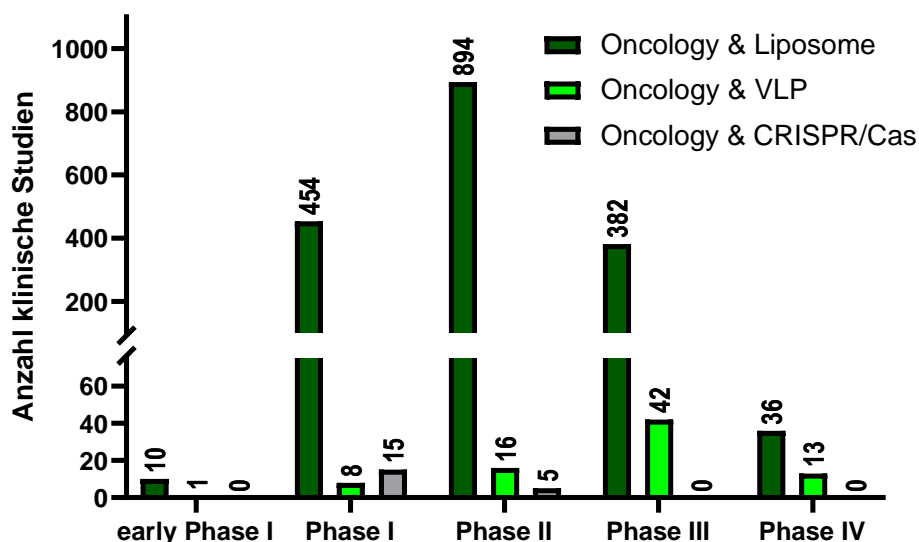
**Abbildung 20: Klinische Studien von Antikörper-basierten Therapien in Bezug auf die Phase**

Die Anzahl der klinischen Studien für die Kombination der Suchbegriffe *oncology* mit mAB (dunkelblau), ICI (hellblau) oder ADC (lila) sind in Bezug auf die einzelnen Phasen dargestellt.

Die mRNA-Lipid-Nanopartikel (mRNA-LNP) haben durch die Corona-Pandemie eine enorme Sichtbarkeit und Umsetzung erfahren. LNP sind Membran-umhüllte Vesikel, die eine mRNA-Fracht einschließen und Zellgrenzen durch Verschmelzung mit Zielmembranen überwinden können. In der Zelle angekommen, kann die mRNA direkt in therapeutische Proteine übersetzt werden, die Integration der mRNA ins Wirtsgenom ist jedoch ausgeschlossen [155]. Ursprüngliches Ziel der jahrzehntelangen Entwicklung von mRNA-LNP war die personalisierte Tumorthherapie. Dazu sollten Neoantigene, die Tumor-spezifisch identifiziert werden können, über die mRNA kodiert werden, letztlich um damit eine therapeutische, langanhaltende und systemisch wirksame Tumorstimmung zu erzeugen. Die Impfkampagne gegen das Corona-Virus hat diesem Ansatz nicht nur eine beschleunigte Zulassung beschert, sondern darüber hinaus seine hohe Wirksamkeit und Verträglichkeit nachgewiesen. Limitierungen bestehen derzeit vor allem in der gewebespezifischen Zielsteuerung der LNP, ihrer Stabilität und ihrer Konformität [156]. Skepsis besteht aber daran, ob die Impfwirkung dem Vergleich mit konventionellen Impfstoffen (z.B. auf Basis von rekombinanten Proteinen) standhalten kann. LNP, werden in dieser Analyse unter dem Begriff *Liposome* geführt, und es sind einige klinische Studien dazu identifiziert worden (Abbildung 21).

Virus-ähnliche Partikel (VLP, *virus-like particles*) sind den Viren bzw. ihren Kapsiden nachgeahmte Container für eine genetische Fracht. Anders als Viren tragen VLPs in der Regel kein virales Genom und damit keine Information zum Bauplan oder der Replikation des Virus. VLPs können synthetisch und durch Selbstassemblierung auf Basis von rekombinant hergestellten Kapsidproteinen entstehen. Alternativ können VLPs während der Virusreplikation parallel zu infektiösen Viren entstehen und folglich ein Nebenprodukt der Virusvermehrung darstellen. VLPs sind somit attraktive Container, um eine genetische Fracht sicher zu verkapseln und zielgerichtet in definierte Zellen zu bringen, sind aber gleichzeitig unfähig sich zu vermehren [157]. Auch zu diesem Suchbegriff konnten einige klinische Studien identifiziert werden, die späteren Phasen (mehrheitlich Phase III) zugeordnet sind (Abbildung 21).

Das CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) / Cas-System ist Teil des Immunsystems von Bakterien und Archäen. Die CRISPR/Cas-Methode wurde im Jahr 2012 veröffentlicht und hat einen enormen Durchbruch beim *gene editing* gebracht. Mit CRISPR / Cas kann DNA gezielt geschnitten und verändert werden, so können Gene komplett entfernt, ersetzt oder ihre Expression reguliert werden, auch einzelne Nukleotide können verändert werden [158]. Diese disruptive molekulare Technologie hat die Möglichkeiten der genetischen Manipulation dramatisch verändert. Zunehmend wird diese Technologie in der Forschung eingesetzt. Allerdings ist eine weitere Optimierung der Spezifität vonnöten, um *off-target*-Effekte bei der gentherapeutischen Anwendung zu minimieren. Die ungeklärte Patentsituation stellt aus Industrie-Sicht ein Risiko dar und dämpft die anwendungsorientierte Entwicklung [159]. CRISPR / Cas kann über Transduktion in Zellen gelangen, darüber hinaus zeichnen sich aber Entwicklungen ab, CRISPR / Cas über therapeutische Viren zielgesteuert zu verabreichen. Für CRISPR / Cas-kodierende Transgene ist eine relativ hohe virale Verpackungskapazität vonnöten, so dass sich Adenoviren als Vektor anbieten, für AAV müssen dagegen spezielle Lösungen gefunden werden [160]. Diese Entwicklungen zeigen gleichzeitig das große Potenzial für Synergien zwischen therapeutischen Viren und neuen, sich derzeit in Entwicklung befindenden genetischen Werkzeugen (Abbildung 21).



**Abbildung 21: Klinische Studien sonstiger Therapieformen in Bezug auf die Phase**

Die Anzahl der klinischen Studien für die Kombination der Suchbegriffe *oncology* mit *liposome* (dunkelgrün), *VLP* (hellgrün) oder *CRISPR / Cas* (grau) sind in Bezug auf die einzelnen Phasen dargestellt.

### 8.3. Fazit Benchmarking

Wie die vergleichende Analyse unterschiedlicher Krebstherapeutika in Abbildung 18 zeigt, dominieren mAB, ICI und ADC gefolgt von Liposome die Landschaft der klinischen Studien. Es ist also generell zu erwarten, dass diese nicht-viralen Therapeutika früher als andere Therapieformen inklusive der viralen Therapeutika die Klinik und den Markt erreichen werden.

Die detaillierte Betrachtung der Phasen, in denen sich die klinischen Studien befinden, ermöglicht eine Prognose hinsichtlich der translationalen Entwicklung und aufbauenden Marktchancen. Eine große Zahl von CAR-T-Zelltherapien werden derzeit in frühen klinischen Phasen getestet, was mit den zuvor beschriebenen Analysen übereinstimmt. Die CAR-NK-Zelltherapien sind noch stark unterrepräsentiert und scheinen sich erst jetzt zu etablieren. Auffallend ist der relativ hohe Anteil von oV, die sich in Phase II und III befinden, was einerseits für die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit dieser Therapieformen spricht, andererseits eine Weiterentwicklung des bereits zugelassenen oV Imlygic®, auch in Kombination mit anderen Therapieformen [64], spiegeln kann. Weitere virale Plattformen für oV sind aber bereits in Vorbereitung und können

zukünftig die Translation stärken. mAB, ICI und ADC sind mit einer sehr großen Zahl an klinischen Studien vertreten, besonders ICI machen einen großen Anteil der späten Phasen aus. ADC sind ebenfalls sehr gut vertreten und haben bereits die Phase III erreicht. Es kann also davon ausgegangen werden, dass in naher Zukunft neue mAB-basierte Therapeutika wie ICI und ADC auf den Markt drängen werden.

LNPs haben während der Corona-Pandemie eine beispiellose Einführung und Anwendung als Impfstoff-Plattform erfahren. Es ist daher nicht überraschend, dass bei dieser Recherche zahlreiche klinische Studien für die ursprünglich als Tumorstabilisierung entwickelte Therapie sichtbar werden. Eine bedeutende Zahl hat bereits die klinische Phase III und IV erreicht, was mit einer guten Verträglichkeit und Wirksamkeit der therapeutischen LNPs zu erklären ist. Bisher wenig repräsentiert sind VLP, allerdings fällt auf, dass einige in späten Phasen der klinischen Prüfung sind, sie könnten also mittelfristig als Krebstherapeutika in die Anwendung kommen. Bei den klinischen Studien noch kaum sichtbar ist die CRISPR / Cas-Technologie, die sich folglich in einer explorativen Phase befindet, hier scheint die unklare Patentsituation limitierend zu wirken.

Insgesamt ist eine Vielzahl von innovativen Therapien in der Entwicklung, bereits in der klinischen Translation oder sogar zugelassen. Dieses große Portfolio bietet enorme Chancen für die Krebstherapie im Allgemeinen. Kurz- und mittelfristig ist davon auszugehen, dass oV vor allem mit sehr weit entwickelten und bereits zugelassenen Immuntherapien auf Basis von mAB, ICI und ADC kombiniert werden, um dadurch das Synergiepotenzial unterschiedlicher Wirkweisen auszuschöpfen [64, 161]. Erste Ansätze, die CAR-T-Zelltherapie mit oV zu kombinieren, aber auch die CAR-Technologie für solide Tumore weiter zu entwickeln, sind ebenfalls zu verzeichnen und vielversprechend [162].

## 9. Befragung von Experten und Betroffenen zum Thema Virus-basierte Therapien

Für diese nicht-repräsentative Befragung wurden ein Kliniker sowie eine Betroffene befragt. Im folgenden Abschnitt werden die Hauptpunkte der Statements, die als Original im *S2 Anhang – Expertenmeinungen* (Originale) zu finden sind, zusammengefasst.

Herr **Prof. Dr. med. Ulrich M. Lauer** ist stellvertretender Ärztlicher Direktor der Abteilung Innere Medizin VIII, Medizinische Onkologie & Pneumologie des Universitätsklinikums Tübingen und Leiter der Forschergruppe "Virotherapie" und des Virotherapie-Zentrums Tübingen (VCT). Prof. Lauer hat eine onkolytische Virotherapie auf Basis von Masernviren entwickelt und vermarktet. Als Kliniker und Leiter der Phase I Unit / Early Clinical Trial Unit (ECTU) am Universitätsklinikum Tübingen ist er für die Durchführung klinischer Studien im Bereich Virotherapie / Tumorgentherapie + Gentherapie (klassisch) verantwortlich.

Frau **Dr. Jennifer Bilbao** hat sich als Vorsitzende des Vereins für Zentronukleäre Myopathien ZNM - Zusammen Stark! e. V., der Betroffene dieser sehr seltenen Erkrankungen zusammenführt, bereit erklärt, die gestellten Fragen zu beantworten. Dieser Verein vertritt 210 betroffene Personen aus 74 Familien in Deutschland, in den Niederlanden, der Schweiz, Österreich und Belgien. ZNM – Zusammen Stark! e.V. investiert aktiv in die Forschung, um eine Behandlung für diese Erkrankungen zu finden.

Folgende Fragen wurden für diese Umfrage formuliert und beantwortet:

1. *Eine beindruckend große und zunehmende Zahl an klinischen Studien wird derzeit durchgeführt, dennoch kommen die Virus-basierten Therapien (VBT) nur verzögert in die Anwendung. Was sind die Gründe und wie kann dies verbessert werden?*

Bei dieser Frage wurden von den Befragten unterschiedliche Gründe genannt.

Als einer der Gründe für das Scheitern klinischer Studien mit onkolytischen Viren wird die sehr hohe Komplexität des Designs von Studien angegeben, was das Erreichen der Studienziele limitiert. Mitverantwortlich für den Misserfolg einer Studie kann die Patientenvorauswahl sein, wobei Tumorpatienten ausgewählt werden, deren Zellen bereits primäre Resistenzen gegen Virotherapeutika aufweisen und deshalb von den onkolytischen Viren nicht ausreichend infiziert bzw. intratumoral durchdrungen werden können. Des Weiteren wird bemängelt, dass die Kombinationstherapie der onkolytischen Virotherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren nicht früh genug angewandt wird und dadurch der immunstimulatorische Effekt der Virus-basierten Therapeutika nicht voll ausgeschöpft wird. Als Lösung wird eine sogenannte *companion diagnostic* vorgeschlagen, die patientenindividuelle Daten zur Erstellung neuartiger „Virogramme“ erzeugt und dadurch eine Positivauswahl für passende Virotherapeutika ermöglicht.

Aus Sicht von Patienten wird die Behandlung mit Virus-basierten (Gen-) Therapien als großes Potenzial für Erkrankungen, die bisher keine oder nur geringe Heilungschancen haben, wahrgenommen. Betroffene der zentronukleären Myopathie ZNM, einer sehr seltenen genetischen Erkrankung, sehen in Virus-basierten Gentherapeutika die Chance auf eine bessere Lebensqualität oder sogar Heilung. Die Ergebnisse einer klinischen Studie, an denen Betroffene dieses Vereins teilgenommen haben, waren vielversprechend, allerdings traten bei einigen Teilnehmern schwerwiegende und fatale Nebenwirkungen auf. Es wird daher eine deutlich größere Zahl von klinischen Studien gewünscht, um potenzielle Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und zu vermeiden.

Schließlich gibt es zu wenig Unterstützung durch öffentliche Drittmittelgeber, besonders was den Zeitraum bis zum Abschluss der akademisch getriebenen Phase-I-Studien betrifft.

2. *Eine Reihe bereits zugelassener VBT wurde wieder vom Markt genommen. Was sind die Hauptgründe, wie könnte das vermieden werden?*

Für den Bereich der onkolytischen Viren / Virotherapie zur Behandlung von Krebserkrankungen gibt es bisher nur 2 klinische Zulassungen (Imlygic®, 2015, EMA; Delytact®, 2021, Japan), die nach wie vor am Markt sind.

3. *Welche biotechnologischen Entwicklungen sind für den Erfolg der VBT aus Ihrer Sicht kurz-, mittel- und langfristig zu adressieren?*

Großes Potenzial wird in der Patienten-individuellen Behandlung mit Gen- und Virotherapeutika gesehen. Für Virotherapeutika der zweiten Generation werden daher Plattformviren gewünscht, die gut charakterisiert und klinisch getestet sind. Auf Basis von grundlegenden Vektorstrukturen können zusätzlich Gene in beinahe beliebiger Art und Weise kodiert und in der Zielzelle exprimiert werden. Der individuelle Erfolg der jeweils angewandten Therapie soll mittels PET-basierter Imaging-Verfahren sowie einfacher und kostengünstiger Blut-basierter Verfahren fortlaufend monitoriert werden.

Fehlende Produktionskapazitäten werden als wesentliche Limitierung für die Markt-Etablierung dieser Therapieformen gesehen. Um ausreichend therapeutische Viren, auch unabhängig von anderen Ländern, bereitstellen zu können, muss in neue Technologien investiert, aber auch die internationale Zusammenarbeit gefördert werden.

4. *Welche politischen, regulatorischen und gesellschaftlichen Hürden verzögern oder inhibieren die erfolgreiche Translation von VBT?*

Die Überregulierung klinischer Studien wird als zentrale Hürde dafür wahrgenommen, dass Deutschland im internationalen Wettbewerb konkurrenzfähig sein kann bzw. bleibt. Hinzu kommt, dass die Regelungen sehr uneinheitlich und inhaltlich über mehrere Behörden fragmentiert sind. Durch administrativen Aufwand, insbesondere durch detaillierte Anzeigenpflicht, wird der Studienbeginn bzw. deren Durchführung verzögert oder behindert. Des Weiteren sind die Einschränkungen bei Tierexperimenten zu nennen, die in den USA oder China geringere Auflagen haben, so dass diese Länder bei klinischen Studien einen Vorteil haben. Aufgrund der hohen Standards in Deutschland gilt daher die Empfehlung, Tierversuche vor Ort durchzuführen. Es wäre zudem hilfreich, wenn die gesetzlich geregelten Bearbeitungszeiten eingehalten werden könnten.

Um die gesellschaftliche Akzeptanz für Gen- und Virotherapie zu erhöhen, muss die Politik in Deutschland dringend aktiv werden, so dass das hervorragende Potenzial, das in Deutschland vorhanden ist, abgerufen und genutzt werden kann. Die ethischen Aspekte der Gentherapien müssen vermehrt adressiert und der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.

## 10. Handlungsfelder und -empfehlungen für Virus-basierte Therapien

Der Gesundheits- und Medizinbereich mit Entwicklungen hin zu einer personalisierten Medizin stellt das Wohlergehen der Bevölkerung in den Vordergrund. Der Bedarf an Medikamenten steigt stetig, bedingt durch Faktoren wie demographischer Wandel, Bevölkerungszuwachs, Umwelteinflüsse sowie das Entstehen neuer Krankheiten (Beispiel COVID). Um wirksame Therapien bereit zu stellen, ist es essentiell, dass therapeutische Produkte sowohl qualitativ hochwertig als auch „kostengünstig“ produziert werden können. Deutschland ist ein äußerst attraktiver Standort, was die Biotechnologie und Pharmazie betrifft. Dies bestätigt auch der Deutsche Biotechnologie-Report 2021 (Biotech am Tipping Point) [162]. Diese Vorreiterrolle mit weltweit herausragenden Spitzentechnologien gilt es zu erhalten, zu festigen und weiter auszubauen. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf Baden-Württemberg und hier insbesondere der Cluster-Region Oberschwaben, die im Pharmabereich bereits jetzt hohe Sichtbarkeit hat und sich auf Augenhöhe mit den innovationsstarken Clustern in San Francisco, Boston oder Singapur beschreibt. Besondere Aufmerksamkeit widmet dieses Cluster den viralen Therapien, die innovative und hoch-komplexe Therapiemodalitäten darstellen. Die Ergebnisse der vorliegenden Potenzialanalyse bezüglich wissenschaftlicher und industrieller Entwicklungen, Patente, klinischer Studien und Zulassungen von Viren / viralen Vektoren illustrieren die Dynamik in diesem Feld. In Europa besticht Deutschland und insbesondere Baden-Württemberg mit hoher Innovationskraft in diesem Technologiebereich. In Baden-Württemberg bündeln regionale Akteure Kompetenzen für das Zukunftsfeld der nächsten Biopharmazeutika-Generation. Zur kompetitiven Entwicklung dieser Therapien sowie ihrer Translation besteht jedoch großer Handlungsbedarf, wobei die einzelnen Aspekte mittels passender Maßnahmen synergistisch wirken können.

### 10.1. Forschung und Entwicklung

Nach langjähriger Entwicklung von therapeutischen Viren für die Zell-, Gen- und Virotherapie werden diese neuen komplexen Therapieoptionen zunehmend angewandt und translatiert. Zahlreiche klinische Studien scheitern bislang allerdings an mangelnder Sicherheit bzw. Wirkung der bisher entwickelten Virussysteme. Viren / virale Vektoren unterscheiden sich in ihren biologischen und physikalischen Eigenschaften fundamental von konventionellen Biomolekülen, etwa Antikörpern. Daher erfordern diese innovativen Präzisionstherapeutika vollkommen neue Verfahren zu ihrer Herstellung, dem Nachweis ihrer Wirksamkeit und Wirkweise, ihrer biotechnologischen Produktion und ihrer Charakterisierung. Um das Potenzial der viralen Therapien umfassend und dauerhaft zu erschließen, sind große Anstrengungen der Technologieentwicklung nötig, insbesondere was effektives Virus-Engineering, innovative Prozesstechnologien, leistungsfähige Reinigungs- und Trennverfahren sowie Technologien für Analytik und Qualitätskontrolle betrifft. Der komplexe Charakter dieser Therapien erfordert inter- und transdisziplinäre Ansätze unter Einbeziehung von Materialwissenschaften, Verfahrenstechnik, Maschinenbau und Elektronik. Vielversprechende Ansätze sind dabei durch die Digitalisierung in Form von Simulationsmodellen sowie KI-gestützten personalisierten *Recommender*-Systemen zu erwarten. In deren Nutzung liegt ebenfalls ein großes Potenzial zur Kosten- und Ressourceneinsparung.

#### 10.1.1. Entwicklung von optimierten Biosystemen

Die Biotechnologie mit assoziierten Disziplinen wie der Virologie, Molekularbiologie und Zellbiologie stellen Schlüsseltechnologien für die zukünftige Entwicklung der Virus-basierten Therapien dar. Intensive Entwicklungsarbeit ist nötig, die alle Facetten der biotechnologischen Herstellung und Analytik dieser komplexen Präzisionstherapeutika betrifft. In die Zukunft gedacht, müssen die bestehenden viralen Systeme



sowie ihre Produktionszellen, hier als Biosysteme zusammengefasst, optimiert werden. Durch molekulares Virus- sowie Zell-Engineering können große Fortschritte hinsichtlich Spezifität, Sicherheit und Wirksamkeit der produzierten Viren erbracht werden. Wie die Potenzialanalyse zeigt, wird die überwiegende Zahl der klinischen Studien mit AAV (Kapitel 4.1.2), dem dominant genutzten gentherapeutischen Vektor, durchgeführt, was damit assoziierte Herausforderungen deutlich werden lässt: Die Ausbeute an Viren mit funktioneller Aktivität ist bei AAV, aber auch anderen viralen Vektoren überraschend gering. Zur systemischen Gentherapie z. B. mit AAV müssen dem Patienten daher extrem hohe Dosen verabreicht werden ( $10^{16}$  Viren pro Dosis  $\rightarrow 3 \times 10^{14}$  Vektoren / kg), was mit toxischen Effekten einhergeht, die Sicherheit der Therapien einschränkt, die Zulassung von therapeutischen Produkten limitiert und nicht zuletzt die Kosten treibt. Um zukünftig große Mengen funktionaler AAV-Partikel herstellen zu können und damit die Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Translation von AAV-basierten Gentherapien zu steigern, sind z. B. neue Ansätze im Vektordesign, der zellbasierten Herstellung sowie der Charakterisierung der Viren erforderlich. Erste Hinweise zeigen, dass zelluläre Faktoren die Ausbeute und Funktionalität zahlreicher therapeutischer Viren limitieren. Von der gezielten genetischen Manipulation der Produktionszellen wird folglich eine erhöhte Produktion funktionaler Viren erwartet. Aufbauend auf den oft bereits seit vielen Jahrzehnten bestehenden viralen Plattformen müssen neue entwickelt werden, die kein humanpathogenes Potenzial haben und denen eine präexistierende Immunität beim Menschen fehlt. Weitere intensive Forschung ist erforderlich, um die Struktur-Funktions-Wirkungs-Beziehung der therapeutischen Viren zu verstehen und Hand in Hand damit analytische Verfahren zu entwickeln. Prädiktive präklinische Testsysteme mit integriertem Immunsystem werden zur umfassenden Charakterisierung ihrer komplexen Wirkweisen benötigt. Erst damit können Viren / virale Vektoren umfassend hinsichtlich Spezifität, Sicherheit und Wirksamkeit charakterisiert werden, was für Zulassung und Translation von elementarer Bedeutung ist. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Notwendigkeit innovativer ganzheitlicher Plattformtechnologien.

### **10.1.2. Entwicklung von Prozess-Technologien und analytischen Verfahren**

Die Produktion von Viren / viralen Vektoren auf Basis von Zellen ist wesentlich komplexer als mittels etablierter Verfahren, etwa zur Produktion von Antikörpern. Die Parallelität von Zellteilung, Infektion und Zerstörung der Wirtszellen macht Virusproduktionsprozesse fehleranfällig, die Ausbeute ist im Allgemeinen 1-2 Größenordnungen niedriger als nötig, um den derzeitigen sowie noch weit weniger den zukünftigen Bedarf zu decken. Variierende Produktqualitäten und inhomogene Viruspräparationen können ihre Wirkung und Sicherheit drastisch limitieren. Des Weiteren wirken sich diese negativ auf die regulatorische Zulassung und Freigabe von einzelnen Chargen aus. Um Prozesse stabil und reproduzierbar zu gestalten, müssen daher prozessintegrierte Verfahren zur Echtzeitmessung von Menge und Aktivität sowie Funktionalität der Virusprodukte, der Zellsituation und der klassischen physikochemischen Parameter entwickelt werden. Mit digitalisierten Daten und damit assoziierten KI- / ML-Modellierungs-Methoden wird eine intelligente Prozessintensivierung und damit Steigerung der Ausbeute möglich. Bei den sich anschließenden Aufschluss- und Trennverfahren stellen Größe und Heterogenität der Viruspartikel eine besondere Herausforderung dar. Dies betrifft vor allem die Verpackung des viralen Genoms, ob also Partikel leer oder gefüllt sind und damit ihre Funktion als Vektor erfüllen können. Für die Reindarstellung der Viren müssen folglich neue Konzepte und Trennverfahren unter Nutzung neuer Materialien entwickelt werden, genauso sind neue Formulierungen für anhaltende Aktivität und Stabilität der Viren nötig. Stetig steigende Anforderungen an Qualität erfordern innovative Technologien und Strategien bei der Charakterisierung viraler Vektoren. Wenn diese nicht hinter ihrem Potenzial zurückbleiben sollen, muss auch in diesem Bereich intensive Forschungsarbeit geleistet werden.

### **10.1.3. Intensivierung der inter- / transdisziplinären Forschung und Entwicklung**

Der komplexe Charakter der Virus-basierten Therapien erfordert sowohl inter- als auch transdisziplinäre Ansätze unter Einbeziehung von Materialwissenschaften, Verfahrenstechnik, Maschinenbau, Elektronik und KI. Hierbei steht die Entwicklung von effizienten biotechnologischen Virusproduktionsprozessen, Verfahren zur Echtzeitüberwachung sowie Digitalisierung und Automatisierung im Vordergrund. Ein interdisziplinäres Forschungs- und Entwicklungs-Ökosystem, das z. B. durch EU-Forschungsprojekte, Exzellenznetzwerke und Graduiertenschulen mit verbesserten Rahmenbedingungen (reduzierter Aufwand bei Antragstellung, Vereinfachung der Beteiligung von Industriepartnern, beschleunigte Begutachtungs- und Bewilligungsverfahren) entstehen kann, schafft hohe internationale Sichtbarkeit. Dadurch werden Fachkräfte mit unterschiedlichem Knowhow angezogen und dazu beigetragen, diese Fachkräfte thematisch und regional langfristig zu binden.

Grundlagen- und anwendungsorientierte Forschung, Industrie aber auch Anwender dieser Therapeutika wie Kliniken und Ärzte müssen für eine erfolgreiche Entwicklung und Translation eng miteinander vernetzt arbeiten. Dies kann durch interdisziplinäre Ausbildungsprogramme (siehe unten) und eine enge Verzahnung und Koordination unterschiedlicher Politik-Ressorts des Landes und des Bundes gefördert werden. Eine Ressort-übergreifende Förderung, wobei die F&E-Förderungen wie z. B. im Systemansatz des Forum Gesundheitsstandort Baden-Württemberg [24] gebündelt und koordiniert erfolgen sollen, sind bei dieser interdisziplinären Thematik von höchster Bedeutung. Die Förderung sollte entlang der gesamten Wertschöpfungskette der Virus-basierten Therapien ansetzen und dabei Forschung, Entwicklung, Produktion, Vermarktung und Entsorgung im Kreislauf integrieren. Um die Schnittstellen zwischen den Fachbereichen zu optimieren, sind interdisziplinäre Ausbildungen mit Netzwerkcharakter von großem Vorteil und stärken frühzeitig die Kooperation und Interaktion der Fachkräfte. Dazu wird die Entwicklung interdisziplinärer Curricula sowie spezifische ergänzende Weiterbildungen empfohlen.

### **10.2. Entwicklung und Anziehung von qualifiziertem Personal**

Die Entwicklung eines Innovationsstandorts mit weltweiter Sichtbarkeit ist von ausreichend und hervorragend ausgebildetem Personal abhängig. Um den besonderen Anforderungen der viralen Therapeutika und ihrer Entwicklung gerecht zu werden, müssen daher Ausbildung und Lehre von Fachkräften spezifisch unterstützt und intensiviert werden. Nur mit gut ausgebildetem Fachpersonal und neuesten Technologien kann den höchsten Anforderungen an Funktion, Effektivität, Reinheit, Titer und Sicherheit der viralen Vektoren entsprochen und Virusprodukte in ausreichender Menge und gleichbleibender Qualität für klinische Studien und letztlich den Markt bereitgestellt werden. Da Fachkräfte in allen Bereichen und Disziplinen verfügbar sein müssen, ist eine koordinierte strategische Ausbildung des Nachwuchses erforderlich.

Bereits jetzt deutlich sichtbare Personalengpässe werden sich in den kommenden Jahren zunehmend verschärfen, insbesondere dadurch, dass eine große Zahl an Naturwissenschaftlern und Ingenieuren aus dem Erwerbsleben ausscheidet. Die Lage wird in Deutschland mit dem Wechsel zu geburtenschwachen Jahrgängen noch wesentlich dramatischer. Um der steigenden Nachfrage gerecht zu werden, ist es folglich unabdingbar, Fachkräfte aus dem Ausland nach Deutschland zu ziehen sowie vorhandenen Kräften ein attraktives Arbeitsumfeld zu bieten. Breit gefächerte Anstrengungen sind nötig, um Fachkräfte unterschiedlichster Ausbildungsebenen und Disziplinen international zu attrahieren und möglichst langfristig an den Standort zu binden. Dies schließt neben einem fachlich renommierten Arbeitsbereich auch ausreichend und erschwinglichen Wohnraum, Kinderbetreuung, Arbeitsmöglichkeiten für Familienangehörige sowie die Möglichkeit, sich langfristig anzusiedeln, ein. Interkulturelle Maßnahmen sind zentrale Bestandteile einer gelingenden Integration. Um den Austausch und die Akzeptanz zwischen den Kulturen zu fördern, ist besonderes Augenmerk auf eine gemeinsame Sprache zu legen, etwa durch

Unterricht in deutscher Sprache für Fachkräfte und deren Angehörige. Gleichzeitig wäre es von Vorteil, wenn die englische Sprache konsequent in Unterricht und Lehrprogrammen an Schulen und Hochschulen zum Einsatz käme, um Integrationshürden so gering wie möglich zu halten. Ebenfalls muss über spezielle Angebote für weibliche Fachkräfte nachgedacht werden, die laut eines Artikels des Zukunftsinstituts Protagonistinnen des Megatrends *Female shift* sind [164].

### **10.3. Kooperationen zwischen Wissenschaft-Wirtschaft und Wirtschaft-Wirtschaft**

Virus-basierte Therapeutika haben durch die Konzentrierung von Pharmafirmen sowie die exzellente Ausbildung von Fachkräften an naheliegenden Universitäten und Hochschulen vor allem in Baden-Württemberg großes Entwicklungspotenzial. Zusammen bilden Hochschulen und Industrie dort bereits jetzt ein dichtes und eng vernetztes, einzigartiges Ökosystem zur biotechnologischen Produktion und Translation dieser neuen Therapeutika. Diese bereits bestehende Vernetzung von Akademie, Industrie und Kliniken muss intensiviert und nachhaltig verstärkt werden. Innovative Fördermaßnahmen, die Grundlagen- und anwendungsorientierte Wissenschaft eng vernetzen, ihre Kooperation und ihren Austausch unterstützen und einfordern, können maßgeblich dazu beitragen, den Transfer der Ergebnisse in die Industrie und letztlich ihre Translation hin zum Patienten voranzutreiben und zu sichern. Der Austausch von Forschung und Industrie kann durch gemeinsame Ausbildung von Fachkräften stimuliert werden. Die Möglichkeit, zwischen Akademie und Industrie zu rotieren (vgl. Ausbildungsberufe im dualen System), wäre auch bei Masteranden sowie Promovenden von großem Wert. Analog dem Modell *Bed to Benchside and back*, wobei Erkenntnisse der sich in Translation befindenden Therapien aus der Klinik wieder in Forschungslabore zurückgeführt werden, wäre es sinnvoll, den Entwicklungsbedarf kontinuierlich aus der Industrie in die Akademie und wieder in die Industrie zu tragen, so dass Ausbildung und Entwicklung gleichermaßen auf die Bedürfnisse der Gesellschaft zugeschnitten werden können.

Um technologische Wettbewerbsvorteile im Bereich der roten Biotechnologie zu erhalten bzw. auszubauen, ist eine Intensivierung von F&E von zentraler Bedeutung: Öffentliche Förderung von riskanten Forschungsprojekten mit Leuchtturmcharakter sind dafür nötig, um im Bereich der Virus-basierten Therapien die nötigen Innovationen zu initiieren. Dies kann insbesondere durch Etablierung von interdisziplinären Kompetenzzentren und Demonstrationsanlagen erfolgen, unter Beteiligung von Universitäten, außeruniversitären Forschungseinrichtungen sowie Industrie und Politik.

### **10.4. Rechtliche Rahmenbedingungen**

Virale Therapien stellen innovative und hoch-komplexe Therapiemodalitäten dar. Um den höchsten Anforderungen an Funktion, Effektivität, Reinheit, Titer und Sicherheit dieser viralen Therapien entsprechen zu können, müssen Verfahren und Prozesse zu ihrer Herstellung und Analytik entwickelt und standardisiert werden. Kenntnisse über Struktur und Funktion dieser komplexen Biopharmazeutika fehlen noch oft, sind aber für die zulassungsrelevante Qualitätskontrolle erforderlich. Diese Daten müssen als Basis eines regulatorischen Regelwerkes erstellt werden, um damit eine einfachere und raschere Zulassung zu ermöglichen.

Um die Barrieren auch für klinische Studien mit Virus-basierten Therapien zu senken und erfolgreich zu translätieren, sind konsistente sowie langfristig stabile politische und rechtliche Rahmenbedingungen erforderlich. Dies kann einerseits durch eine gute Datenlage und darauf aufbauende optimierte Zulassungsverfahren vereinfacht werden. Wie sich während der Corona-Pandemie zudem deutlich gezeigt hat, können sich hochinnovative Therapien mit agilen Genehmigungsverfahren - trotz hoher Komplexität - sehr rasch durchsetzen und eine hohe Wirkung entfalten. Hierbei gilt es, das während der Corona-Pandemie erzeugte Momentum hinsichtlich einer beschleunigten und gleichzeitig qualitätsgesicherten Zulassung nicht verpuffen zu lassen [163].

## 10.5. Entwicklung von Cluster-Regionen als Nuklei für Innovation und Wirtschaftlichkeit

Der bereits vorhandene Markt (Firmensitze, Produktion der Hälfte der in der EU zugelassenen Biopharmazeutika etc...), Infrastruktur, Kooperation von Wirtschaft und Wissenschaft sowie interdisziplinäre Zusammenarbeit und die Förderung durch Bund etc. erzeugt ein passendes Umfeld, um in diesem Bereich zu expandieren. Um die Wettbewerbsfähigkeit des Standortes Baden-Württemberg im Bereich der Virus-basierten Therapeutika auszubauen, bedarf es, unter Berücksichtigung aller Faktoren und Risiken dieses Technologieausbaus, einer Kooperation aller beteiligten Partner sowie eine gemeinsame Translation von der Forschung bis in die Anwendung und von dort im kontinuierlichen Innovationszyklus auch wieder in die Forschung. Die Etablierung von angewandten Forschungszentren für Virus-basierte Therapien in Oberschwaben kann einen entscheidenden Beitrag zu diesem Prozess leisten. Die Prognosen für Virus-basierte Therapeutika deuten für die nächsten fünf Jahre auf einen außerordentlichen Zuwachs hin, sowohl im Bereich der Zell- und Gentherapie als auch bei anderen Anwendungen wie beispielsweise onkolytische Viren. Die USA ist hierbei Vorreiter, jedoch darf Deutschland den Anschluss nicht verlieren – dadurch sind Investitionen für Forschung und Entwicklung zur Verbesserung von Produkten und Prozessen notwendig.

Der Transfer von Entwicklungen wird durch Förderung industrieller Verbundvorhaben, Verzahnung von Grundlagenforschung und Industrie und durch die Kooperation verschiedener Stakeholder wie z. B. Wissenschaft, Verbände, Wirtschaft und Landes- sowie Bundesministerien maßgeblich beschleunigt. Mit dem BioPharma Cluster South Germany ist bereits ein Cluster etabliert, das als Nukleus wirken und weiter an Strahlkraft gewinnen kann. Um den Standort weiter zu stärken, müssen kleine und mittelständische Unternehmen stärker eingebunden werden. Ausgründungen aus der Akademie und der angewandten Forschung sind zu incentivieren, für sie muss besonderes Startkapital verfügbar sein. Sprunginnovationen können durch strategische *high risk*-Projekte und Förderung derselben entstehen. Schließlich sind Infrastrukturmaßnahmen als flankierende Maßnahmen eines zunehmenden Wachstums der Region erforderlich. Dazu sollen Lieferketten konzentriert und in räumliche Nähe gebracht werden, um durch kurze Transportwege Lieferengpässe zu minimieren.

## 10.6. Translation von neuen Biopharmazeutika

Klinische Studien sind aktuell zentrale Elemente der Translation von Therapeutika. Die Zahl der klinischen Studien steigt stetig, allerdings wird eine große Zahl von Studien mit Virus-basierten Therapien bereits in frühen Phasen beendet, wobei unzureichende Sicherheit bzw. Wirkung als Abbruchkriterien im Vordergrund stehen. Neue Entwicklungen im Vektor-Design, zur Charakterisierung der Viruspartikel, ihrer zellulären Herstellung, der Struktur-Funktions-Beziehungen sowie Virus-Wirtsinteraktionen sind daher dringend erforderlich.

Präklinische Modelle sind schon bei der prädiagnostischen Vektorentwicklung wesentlich und müssen Aussagekraft hinsichtlich ihrer Wirkung haben. Insbesondere aber sind sie elementarer Bestandteil von frühen Phasen der Translation. Sie müssen daher die *in vivo*-Situation eines Zielgewebes / eines Tumors möglichst genau spiegeln. Hier können Prinzipien der digitalen Zwillinge erhebliche Vorteile bringen. Da Virus-basierte Therapien in ihrer Wirkung auf das Immunsystem abzielen, aber auch um immunologische Nebeneffekte auszuschließen, müssen diese präklinischen Modelle nicht nur die jeweiligen Zielzellen und Gewebestrukturen, sondern zudem die wichtigsten Aspekte des Immunsystems, idealerweise die des Spenders / Patienten, enthalten. Ressourcen müssen bereitgestellt werden, um Patientenproben standardisiert sammeln und in Biobanken archivieren zu können. Daraus entwickelte Organoide sind aussagekräftiger als bisherige Testsysteme und tragen daher zur erfolgreichen Translation von komplex wirkenden Therapeutika maßgeblich bei.

Um Virus-basierte Therapien zu translatieren, werden weltweit bereits jetzt zahlreiche klinische Studien durchgeführt, wobei die USA hier klar dominiert. Die große Zahl an frühen Phasen klinischer Studien für Virus-basierte Therapien zeigt den Trend und lässt erwarten, dass der Bedarf auch für spätere Phasen in den nächsten Jahren deutlich steigen wird. Baden-Württemberg ist mit einer kleineren Zahl klinischer Studien für Virus-basierte Therapien assoziiert. Überregulierungen bei präklinischen Tierversuchen sowie allen Phasen der klinischen Studien, hemmen und verzögern jedoch ihre Durchführung.

Klinische Studien sind hochkomplex, was Organisation, Personal- und Infrastruktur betrifft, die dabei gewonnenen Patientendaten müssen konsequent und standardisiert gesammelt, harmonisiert und ausgewertet werden. Für die schnelle und qualitativ hochwertige Auswertung werden in Zukunft KI-basierte Modelle eingesetzt werden können. Bestehende Strukturen müssen gestärkt und ausgebaut werden. Die Rahmenbedingungen für klinische Studien mit diesen innovativen und komplexen Virus-Therapeutika müssen geschaffen bzw. verstärkt werden, um die unzureichende Datenerfassung, insbesondere auch Wartezeiten bei der Rekrutierung und Durchführung von Studien, zu reduzieren. Diese Aktivitäten müssen weiter gestärkt und vernetzt und hinsichtlich des Datenmanagements und –austauschs mit modernsten IT-Systemen ausgestattet werden.

Virus-basierte Therapeutika sind neu in der Anwendung, ihr Handling und ihre Applikationsformen erfordern ein besonderes Training des Klinikpersonals. Die bevorzugten Indikationen wie Krebs und Erbkrankheiten sind ebenfalls hochkomplex in Ausprägung und Verlauf. Daher muss ein gemeinsames Verständnis durch regelmäßigen Austausch, Fortbildung und Rotationsansätze zwischen Entwicklung, Produktion und medizinischer Anwendung erzeugt werden.

Obwohl bei der Diagnostik und beim Monitoring von Virus-basierten Therapien auch Standard-Verfahren zum Einsatz kommen werden, müssen darüber hinaus und konzertiert mit ihrer Translation spezifische diagnostische Methoden und Werkzeuge entwickelt werden. Dazu müssen neue Marker und Verfahren (*companion diagnostics*) identifiziert werden, mit denen Sicherheit und Wirkung der therapeutischen Viren überwacht und überprüft werden können. Insbesondere personalisierte Kombinationstherapien benötigen entsprechende diagnostische Werkzeuge als Basis der Therapiewahl und zur Überwachung des Therapieverlaufs.

Der Bedarf an hochwertigen und effektiven Virusprodukten kann schon jetzt kaum gedeckt werden. Um Virusprodukte in ausreichender Qualität und Menge für klinische Phasen bereitstellen zu können, müssen Produktionsstätten für virale Therapeutika, die schnell verfügbar und transferierbar sind, kliniknahe GMP-Anlagen bzw. CDMOs für die Virusproduktion aufgebaut und langfristig gesichert werden.

## **10.7. Preisgestaltung bei Virus-basierten Therapien**

Der enorme Produktionsbedarf für therapeutische Viren ist ein wesentlicher Faktor für die derzeit sehr hohen Therapiekosten (je nach Produkt 100.000 – 2 Millionen EUR / Dosis). Ein wesentliches Ziel der biotechnologischen Entwicklung dieser komplexen Therapeutika ist die Optimierung von Virusproduktionsprozessen, so dass Preis / Dosis reduziert und des Weiteren ihre Wirksamkeit durch vielfältig optimierte Qualität erhöht wird. Für eine hohe Qualität zu erschwinglichen Preisen müssen die Herstellungs-Prozesse durch Digitalisierung und Automatisierung standardisiert sowie nutzenspezifisch optimiert werden, dies gilt sowohl für *off-the-shelf*-Produkte, wie z. B. onkolytische Viren, als auch für personalisierte Anwendungen wie die CAR-T-Zelltherapie.

Bis zur Optimierung der Biosysteme und Produktionsprozesse besteht jedoch die Gefahr, dass bereits zugelassene Therapeutika keine breite Anwendung finden oder wieder vom Markt genommen werden. Auch zukünftig, nach erfolgreicher Optimierung der Produktion, werden Virus-basierte Therapien zu den hochpreisigen Therapieformen gehören. Es muss aber Ziel sein, diese innovativen Therapeutika bezahlbar zu machen und möglichst allen Patienten mit Bedarf zukommen zu lassen, so dass die Erwartungshaltung und Akzeptanz in der Bevölkerung nicht gedämpft wird. Eine besondere Herausforderung stellt die Anwendung bei seltenen Erkrankungen dar, wo die Fallzahlen extrem niedrig sind. Es muss folglich die

Abprache zwischen Herstellern und Bund- und Länder-Akteuren inklusive Krankenkassen intensiviert und um eine Anpassung der Preise für komplexe Biopharmazeutika, insbesondere Virus-basierter Therapien, gerungen werden. Derzeit sind die Preise von Arzneimitteln innerhalb und außerhalb der EU aufgrund unterschiedlicher Verfahren zur Preisfindung stark variierend. Es wird also zunehmend erforderlich, eine Vereinheitlichung der Preisgestaltung und auch Regulierung anzustreben, so dass diese neuen Medikamente möglichst vielen Patienten zugänglich gemacht werden können.

## 10.8. Marktchancen

Der globale Markt für onkolytische Virotherapien betrug im Jahr 2020 94,7 Mio. USD, wird im Jahr 2028 voraussichtlich 609,7 Millionen USD erreichen und während des Prognosezeitraums von 2022 bis 2028 eine Wachstumsrate von 26 % verzeichnen. Die Anzahl der Patente in diesem Umfeld wächst ebenfalls stetig. Deutschland kann seine Position halten und weiter ausbauen, wenn rechtzeitig gehandelt wird. Die Ausgangslage ist gut, dennoch müssen alle genannten Maßnahmen zeitnah umgesetzt werden, um am stark wachsenden Markt zu partizipieren und ihn aktiv mitzugestalten.

## 10.9. Gesellschaftliche Maßnahmen

Es braucht große Anstrengungen, um Rahmenbedingungen für die gesellschaftliche Akzeptanz Virus-basierter Therapien zu schaffen. Zum einen ist eine intensive Öffentlichkeitsarbeit nötig, um die Bevölkerung aufzuklären und ein Bewusstsein dafür zu schaffen, welches Potenzial die Virus-basierten Therapien für die Menschheit haben und welche Zukunftsprobleme damit gelöst werden können. Für jeden Einzelnen muss erfahrbar und greifbar werden, welche Möglichkeiten therapeutische Viren haben können, um Krankheiten zu lindern oder sogar zu heilen, die mit großem Leid und Einschränkungen einhergehen. Wie bei der Einführung aller neuen Technologien und Produkte spielen bei der gesellschaftlichen Akzeptanz neben der transparenten Kommunikation auch wissenschaftsethische Fragestellungen eine wichtige Rolle.

Die überwiegende Mehrheit der Virus-basierten Therapeutika sind gentechnisch verändert und potenziell infektiös. Ein erster Durchbruch in der Akzeptanz für therapeutisch verwendete, gentechnisch veränderte und replikationskompetente Organismen (GMOs) konnte während der Corona-Pandemie erzielt werden. Eine dichte Informationspolitik während der Corona-Pandemie sowie die breit eingesetzten innovativen Impfstoff-Plattformen (LNPs, Virale Vektoren) stellen eine gute Basis und Chance für die weiterführende Aufklärung der Öffentlichkeit dar. Dieses während der Corona-Pandemie erzeugte Momentum muss für die gesellschaftliche Akzeptanz der therapeutischen Viren genutzt werden.

Therapeutische Viren werden biotechnologisch hergestellt. Insbesondere für Produktionsstandorte, aber auch darüber hinaus ist es elementar, der Bevölkerung Informationen über die biotechnologischen Prozesse und Anlagen zu geben, die eingesetzten Rahmenbedingungen zur sicheren Herstellung und Produktion von gentechnisch und replikationsfähigen Viren transparent zu machen, vor allem ist die Versachlichung der öffentlichen Diskussion zu gentechnisch-veränderten Organismen anzustreben. Generell ist Transparenz und Akzeptanz für alle biotechnologischen Entwicklungen und deren Möglichkeiten, unsere Zukunftsprobleme zu lösen, zu schaffen.

Plattformtechnologien ermöglichen auch die Transformation zu saubereren Betriebsabläufen (*Clean Operations*), Echtzeitmessung aller Produktionsparameter und deren Bewertung hinsichtlich CO<sub>2</sub>-Abdruck sowie weiterer umweltrelevanter Parameter, die mit der Pharmaproduktion einhergehen, wie z. B. Energieverbrauch, Wasser- und Abwassermengen, Wiederaufbereitung von Produktionsreststoffen etc. Hierbei spielen zunehmend auch Nachhaltigkeitsaspekte eine wichtige Rolle: Der Schritt hin zur Nachhaltigkeit lohnt sich für Pharma- und Life Science-Unternehmen. Denn wer eine nachhaltige Strategie verfolgt und eine entsprechende Reputation aufbaut, dem werden Regierungen, globale Institutionen und weitere Stakeholder Vertrauen schenken – Partner, von denen der langfristige Erfolg der Branche abhängt [165].

## 10.10. Abgeleitete Handlungsempfehlungen

Deutschland ist weltweit für herausragende Spitzentechnologien bekannt mit besonderer Innovationskraft in der biotechnologisch-pharmazeutischen Entwicklung. Die vorliegende Potenzialanalyse, welche die wissenschaftlichen und industriellen Entwicklungen, die Patentlage, die klinischen Studien und Zulassungen von Virus-basierten Therapien umfasst, zeigt eine Vorreiterrolle Deutschlands und besonders Baden-Württembergs. Diese bereits angestoßene Entwicklung im Bereich der Virus-basierten Therapien gilt es fortzuführen und nachhaltig zu machen, um damit diese vielversprechenden Therapieformen für den Patienten verfügbar zu machen.

1. Erste Therapieansätze machen den **Forschungs- und Entwicklungsbedarf** bei Virus-basierten Therapien deutlich. Um effiziente, sichere und hochwirksame therapeutische Viren sowie biotechnologische Produktionsprozesse entwickeln zu können, ist eine gezielte und intensive Förderung der grundlagen- und anwendungsorientierten Forschung dieser Bereiche erforderlich. Da insbesondere in der Pharmaforschung von langen Entwicklungsphasen auszugehen ist, sind entsprechend langfristig orientierte, aufeinander aufbauende Förderinstrumente nötig, die den Reifegrad der Entwicklungen berücksichtigen. Gleichzeitig ist zu bedenken, dass für die Entwicklung von Virus-basierten Therapeutika hohe Investitionen erforderlich sind, etwa Geräte und Anlagen für die biotechnologische Produktion, Automatisierung und Digitalisierung sowie physikalisch-chemische und optische Messungen.
2. Die Intensivierung von F&E im Bereich Virus-basierter Therapien sowie ihr industrieller Transfer erfordert **hochqualifiziertes Personal**. Um der hohen Komplexität dieser Therapieformen gerecht zu werden, sind zum einen interdisziplinäre Ausbildungsprogramme von zentraler Bedeutung. Andererseits kann der steigende Bedarf an Fachkräften nicht alleine aus Deutschland gedeckt werden. Daher sind hohe und vielfältige Anstrengungen nötig, um **Fachkräfte unterschiedlichster Ausbildungsebenen** und **Disziplinen international** zu **attrahieren** und an den Wissenschaftsstandort Deutschland bzw. Baden-Württemberg zu binden. Die Schaffung von ausreichendem und erschwinglichem Wohnraum, Kinderbetreuung sowie von Dual Career-Modellen werden als stark fördernd wahrgenommen. Englisch als Wissenschaftssprache in Schule und Hochschule zu verankern sowie interkulturelle Maßnahmen werden die Attraktion des Standorts deutlich erhöhen sowie Integration schaffen. Eine langfristige Ansiedelung und die Möglichkeit, zeitnah die deutsche Staatsbürgerschaft zu erlangen, wird die Situation mittel- und langfristig stabilisieren.
3. Das zwischen Hochschulen und Industrie bereits dichte und eng vernetzte Ökosystem mit Kliniken muss intensiviert und nachhaltig verstärkt werden. Um dies zu erreichen, müssen **innovative Fördermaßnahmen** etabliert werden, welche die Grundlagen- und anwendungsorientierte Wissenschaft eng vernetzen, ihre Kooperation und ihren Austausch unterstützen und einfordern. Besonders wichtig sind dabei der **transdisziplinäre Ansatz**, **einfache Antragsverfahren** sowie offene Förderformate mit flexiblen Projektlaufzeiten ohne einschränkende Deadlines. Der Austausch von Forschung und Industrie kann zudem durch gemeinsame Ausbildung von Fachkräften stimuliert werden. Die Möglichkeit, zwischen Akademie und Industrie zu rotieren (vgl. Ausbildungsberufe im dualen System), wäre auch bei Masteranden sowie Promovenden von großem Wert (Incubator, Coworking models, **Industry-Academia Pathways**).
4. **Klinische Studien** sind Voraussetzung für die Translation und Zulassung von Medikamenten. Trotz einer großen und steigenden Zahl von klinischen Studien kommen Virus-basierte Therapien nur verzögert in die Anwendung. Gründe dafür sind komplexe und kleinteilige Studien-Designs,

unrealistische Ziele bei der Patientenrekrutierung sowie eine Deutschland-spezifische Überregulierung, die Durchführung und Erfolg von klinischen Studien einschränkt. Um im internationalen Vergleich mithalten zu können, ist es nötig, **Genehmigungsverfahren zu vereinfachen** und **zu harmonisieren** und damit **zu beschleunigen**.

5. Insbesondere für klinische Studien, aber auch für präklinische Tests, werden **Virusprodukte in ausreichender Qualität und Menge** benötigt. Zunehmend werden in Deutschland ansässige GMP-Anlagen bzw. CDMOs erforderlich, um vor Ort und nahe am Patienten Produktionskapazitäten für virale Therapeutika zu schaffen.
  
6. Virus-basierte Therapien haben enormes Potenzial, Erbkrankheiten oder Krebs zu lindern oder sogar zu heilen und damit Zukunftsprobleme zu lösen. Um die **gesellschaftliche Akzeptanz der Gen- und Virotherapien zu stärken**, müssen Informationsveranstaltungen eingesetzt werden. Um das während der Corona-Pandemie gelegte Basiswissen zu nutzen, müssen zeitnah aufbauende Kampagnen erfolgen. Die Rahmenbedingungen zur sicheren Herstellung und Produktion von gentechnisch und replikationsfähigen Viren müssen der Bevölkerung transparent gemacht werden. Dies kann durch breit angelegte Stakeholder-Interaktionsanalysen unterstützt und moderiert werden.



## 11. Statement der Autoren

Zuerst möchten wir dem Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Tourismus Baden-Württemberg für die Unterstützung und Förderung danken, die diese Potenzialanalyse ermöglicht hat.

Wir möchten uns herzlichst beim Virotherapie-Experten Prof. Dr. med. Ulrich Lauer sowie der Vorsitzenden des Vereins für Zentronukleäre Myopathien e.V. (ZNM – Zusammen stark!) Dr. Jennifer Bilbao für ihre Bereitschaft bedanken, unsere Fragen zu beantworten und ihre Einschätzung der behandelten Themen und ihr Potenzial sowie deren Limitierungen darzulegen.

Zudem möchten wir Fr. Sabine Krieg, Innovationsmanagerin beim Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB, für ihre Unterstützung bei der Ausformulierung der Handlungsfelder ganz herzlich danken.

Schließlich gilt unser Dank allen Mitarbeitern der Abteilung „Virus-basierte Technologien“ des Fraunhofer Instituts für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB, im Besonderen Christoph Binder (M.Sc), für ihre Unterstützung bei der Anfertigung dieses Berichts.

Die vorliegende Potenzialanalyse ist auf Virus-basierte Therapien ausgerichtet und hatte zum Ziel, neue Therapieformen und deren Translation in die Klinik zu beleuchten. Dabei wurde der Fokus besonders auf die Felder Gentherapie und onkolytische Virotherapie gelegt. Im Verlauf der Recherche wurde deutlich, dass die gewählten Suchbegriffe z. T. sehr unterschiedliche, heterogene Datensätze ergaben. Dies ist einerseits auf eine heterogene Nutzung derselben Begrifflichkeiten für unterschiedliche Themenfelder zurückzuführen, gleichzeitig zeigt dies aber auch, dass die entsprechenden Themenfelder zunehmend miteinander verschmelzen. Aufgrund der extrem hohen Dynamik in den einzelnen Themenbereichen stellen die Ergebnisse zudem nur eine tagesaktuelle Momentaufnahme dar. Schließlich sind nicht alle Quellen öffentlich verfügbar. Insgesamt ist also davon auszugehen, dass bestimmte Ergebnisse und Datensätze nur unvollständig erfasst werden konnten. Dennoch geben die erhaltenen Ergebnisse insgesamt ein stimmiges Bild und illustrieren deutlich den zunehmenden Trend in der Entwicklung Virus-basierter Therapien.

Die historische Dimension und enorme Komplexität des Themengebiets „Virus-basierte Therapien“ hat erfordert, die verwandten Themenfelder und ihre Akteure selektiv darzustellen. Wir bitten alle Wissenschaftler, Kliniker sowie Industrie-Akteure, die wir nicht oder nur unzureichend gewürdigt haben, um Verständnis und Nachsicht. Wir stehen jederzeit für einen Austausch zur Verfügung.

## 12. Referenzen:

1. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), *BUFI - Bundebericht Forschung und Innovation 2022*. 2022.
2. Hightech-Forum, *Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Hightech-Strategie 2025 - Ergebnisbericht*. 2021.
3. EFI, *Gutachten zur Forschung, Innovation und technologischer Leistungsfähigkeit Deutschlands*. 2021
4. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), *Zukunftsstrategie Forschung und Innovation 2023*. 2023.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC), *Cancer Topics.*, URL: <https://www.iarc.who.int/cancer-topics/#cancer-type> (Stand 31.03.2023)
6. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), *Mission Krebs*. URL: <https://www.nksgesundheit.de/de/Mission-Krebs-2243.html> (Stand 31.03.2023)
7. European-Commission, *Europe's Beating Cancer Plan - Communication from the commission to the European Parliament and the Council*. 2022.
8. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), *Nationaler Krebsplan - Handlungsfelder, Ziele, Umsetzungsempfehlungen und Ergebnisse*. 2017.
9. Sayed, N., et al., *Gene therapy: Comprehensive overview and therapeutic applications*. Life Sciences, 2022. **294**: p. 120375.
10. European Joint Programme on Rare Diseases, URL: <https://www.ejprarediseases.org/> (Stand 31.03.2023)
11. Europäische Kommission, <https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases> (Stand 31.03.2023)
12. Europäische Gesellschaft für Gen- und Zelltherapie, URL: <https://www.esgct.eu/> (Stand 31.03.2023)
13. Deutsche Gesellschaft für Gentherapie e.V., URL: <https://www.dg-gt.de/> (Stand 31.03.2023)
14. Von Kalle, C., B. Fehse, and H. Büning, *Gene and Cell Therapy in Germany*. 2017, Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA. p. 781-781.
15. Büning, H., et al., *Gene Therapy "Made in Germany": A Historical Perspective, Analysis of the Status Quo, and Recommendations for Action by the German Society for Gene Therapy*. Human gene therapy, 2021. **32**(19-20): p. 987-996.
16. Sydow, S., vfa bio: Die Stimme für die medizinische Biotechnologie in Deutschland, 2021 URL: <https://www.healthcapital.de/%20news/artikel/vfa-bio-die-stimme-fuer-die-medizinische-biotechnologie-in-deutschland/> (Stand 31.03.2023)
17. Deutsche Akademie der Technikwissenschaften - acatech, *Biotechnologie*. 2022.
18. Boston Consulting Group (i.A. vfa.bio), *Biotech-Report: Medizinische Biotechnologie in Deutschland*. 2021.
19. vfa., *vfa-Positionspapier Forschungs- und Biotech-Standort Deutschland*. 2021.
20. Deutsche Akademie der Technikwissenschaften acatech, *Innovationspotenziale der Biotechnologie*. 2017. München: Herbert Utz Verlag 2017.
21. BIOPRO Baden-Württemberg GmbH, *Datenbank - Unternehmen der Gesundheitsindustrie*, URL: <https://www.bio-pro.de/service/unternehmen-gesundheit?katalog> (Stand 31.03.2023)
22. Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Tourismus B.-W., *Führender Medizintechnik-Standort*. URL: <https://wm.baden-wuerttemberg.de/de/innovation/ausgewaehlte-branchen/medizintechnik> (Stand 31.03.2023)
23. Clusterportal Baden-Württemberg, *Clusterdaten*, URL: <https://www.clusterportal-bw.de/clusterdaten/clusterdatenbank/clusterdb/Cluster/show/cluster/cluster-chemie-und-pharma> (Stand 31.03.2023)

24. Forum Gesundheitsstandort Baden-Württemberg (GSBW): *Bildung von Innovations- und Translations-Schwerpunkten*. URL: <https://www.forum-gesundheitsstandort-bw.de/projekte/projekte-innovation-und-translation#631862> (Stand 31.03.2023)
25. Eckert; C., Geipel-Kern A., Vogel Communications Group GmbH & Co. KG, *Auftragsherstellung: Warum jetzt das Zeitalter der Spezialisten beginnt* - Beitrag zum Fachmedium PharmaTec. Process Chemie-Pharma-Verfahrenstechnik, 27.09.2019, URL: <https://www.process.vogel.de/auftragsherstellung-warum-jetzt-das-zeitalter-der-spezialisten-beginnt-a-869198/> (Stand 31.03.2023)
26. Biotechnologie.de – Digitaler Mediendienst, *Suchbegriff "Biomanufacturing"*, URL: [https://biotechnologie.de/profile\\_search?query=Biomanufacturing](https://biotechnologie.de/profile_search?query=Biomanufacturing) (Stand 31.03.2023)
27. BIOCUM AG, *Contract Biomanufacturing Organizations*. Germany Trade and Invest - Gesellschaft für Außenwirtschaft und Standortmarketing mbH, 2019.
28. Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, *Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg*. URL: <https://www.zmbh.uni-heidelberg.de/>
29. Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), URL: <https://dktk.dkfz.de/> (Stand 31.03.2023)
30. Technologiepark Tübingen-Reutlingen, URL: <https://www.tftr.de/technologiepark-tuebingen-reutlingen/> (Stand 31.03.2023)
31. EMA, *Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials*. 2019.
32. Wirth, T., N. Parker, and S. Ylä-Herttua, *History of gene therapy*. *Gene*, 2013. **525**(2): p. 162-169.
33. Zhao, Z., A.C. Anselmo, and S. Mitragotri, *Viral vector-based gene therapies in the clinic*. *Bioengineering & Translational Medicine*, 2022. **7**(1): p. e10258.
34. Friedmann, T. and R. Roblin, *Gene Therapy for Human Genetic Disease?* *Science*, 1972. **175**(4025): p. 949-955.
35. Sambrook, J., et al., *The integrated state of viral DNA in SV40-transformed cells*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1968. **60**(4): p. 1288-1295.
36. Rosenberg, S.A., et al., *Gene Transfer into Humans — Immunotherapy of Patients with Advanced Melanoma, Using Tumor-Infiltrating Lymphocytes Modified by Retroviral Gene Transduction*. *New England Journal of Medicine*, 1990. **323**(9): p. 570-578.
37. Anguela, X.M. and K.A. High, *Entering the Modern Era of Gene Therapy*. *Annual Review of Medicine*, 2019. **70**(1): p. 273-288.
38. Blaese, R.M., et al., *T lymphocyte-directed gene therapy for ADA– SCID: initial trial results after 4 years*. *Science*, 1995. **270**(5235): p. 475-480.
39. Raper, S.E., et al., *Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer*. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2003. **80**(1): p. 148-158.
40. Hacein-Bey-Abina, S., et al., *A Serious Adverse Event after Successful Gene Therapy for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency*. *New England Journal of Medicine*, 2003. **348**(3): p. 255-256.
41. Howe, S.J., et al., *Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients*. *The Journal of Clinical Investigation*, 2008. **118**(9): p. 3143-3150.
42. Nair, R. and J. Westin, *CAR T-Cells*, in *Immunotherapy*, A. Naing and J. Hajjar, Editors. 2020, Springer International Publishing: Cham. p. 215-233.
43. Sermer, D. and R. Brentjens, *CAR T-cell therapy: Full speed ahead*. *Hematological Oncology*, 2019. **37**(S1): p. 95-100.

44. Gu, T., et al., *Relapse after CAR-T cell therapy in B-cell malignancies: challenges and future approaches*. Journal of Zhejiang University-SCIENCE B, 2022. **23**(10): p. 793-811.
45. Depil, S., et al., *'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges*. Nature Reviews Drug Discovery, 2020. **19**(3): p. 185-199.
46. Pan, K., et al., *CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy*. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2022. **41**(1): p. 119.
47. Ma, S., et al., *Current Progress in CAR-T Cell Therapy for Solid Tumors*. Int J Biol Sci, 2019. **15**(12): p. 2548-2560.
48. Raja, J., et al., *Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology*. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2018. **6**(1): p. 140.
49. Russell, S.J., K.-W. Peng, and J.C. Bell, *Oncolytic virotherapy*. Nature Biotechnology, 2012. **30**(7): p. 658-670.
50. Fukuhara, H., Y. Ino, and T. Todo, *Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn*. Cancer Science, 2016. **107**(10): p. 1373-1379.
51. Watanabe, D. and F. Goshima, *Oncolytic Virotherapy by HSV*, in *Human Herpesviruses*, Y. Kawaguchi, Y. Mori, and H. Kimura, Editors. 2018, Springer Singapore: Singapore. p. 63-84.
52. Bailer, S.M., et al., *Herpesviral vectors and their application in oncolytic therapy, vaccination, and gene transfer*. Virus Genes, 2017. **53**(5): p. 741-748.
53. Campadelli-Fiume, G., et al., *Retargeting Strategies for Oncolytic Herpes Simplex Viruses*. Viruses, 2016. **8**(3): p. 63.
54. Mantwill, K., et al., *Concepts in Oncolytic Adenovirus Therapy*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(19): p. 10522.
55. Fukazawa, T., et al., *Adenovirus-mediated cancer gene therapy and virotherapy (Review)*. Int J Mol Med, 2010. **25**(1): p. 3-10.
56. Aref, S., K. Bailey, and A. Fielding, *Measles to the Rescue: A Review of Oncolytic Measles Virus*. Viruses, 2016. **8**(10): p. 294.
57. Marchini, A., et al., *Oncolytic parvoviruses: from basic virology to clinical applications*. Virology Journal, 2015. **12**(1): p. 6.
58. Guo, Z.S., et al., *Vaccinia virus-mediated cancer immunotherapy: cancer vaccines and oncolytics*. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2019. **7**(1): p. 6.
59. Hastie, E. and V.Z. Grdzlishvili, *Vesicular stomatitis virus as a flexible platform for oncolytic virotherapy against cancer*. J Gen Virol, 2012. **93**(Pt 12): p. 2529-2545.
60. Nettelbeck, D.M., et al., *Virotherapy in Germany—Recent Activities in Virus Engineering, Preclinical Development, and Clinical Studies*. Viruses, 2021. **13**(8): p. 1420.
61. Macedo, N., et al., *Clinical landscape of oncolytic virus research in 2020*. J Immunother Cancer, 2020. **8**(2).
62. Goradel, N.H., et al., *Oncolytic virotherapy: Challenges and solutions*. Current Problems in Cancer, 2021. **45**(1): p. 100639.
63. Martin, N.T. and J.C. Bell, *Oncolytic Virus Combination Therapy: Killing One Bird with Two Stones*. Molecular Therapy, 2018. **26**(6): p. 1414-1422.
64. Bommarreddy, P.K., M. Shettigar, and H.L. Kaufman, *Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy*. Nature Reviews Immunology, 2018. **18**(8): p. 498-513.
65. Kunz, A.N. and M. Ottolini, *The Role of Adenovirus in Respiratory Tract Infections*. Current Infectious Disease Reports, 2010. **12**(2): p. 81-87.
66. Watanabe, M., et al., *Adenovirus Biology, Recombinant Adenovirus, and Adenovirus Usage in Gene Therapy*. Viruses, 2021. **13**(12): p. 2502.
67. Gao, J., et al., *State-of-the-art human adenovirus vectorology for therapeutic approaches*. FEBS Letters, 2019. **593**(24): p. 3609-3622.

68. Kay, M.A., J.C. Glorioso, and L. Naldini, *Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics*. *Nature Medicine*, 2001. **7**(1): p. 33-40.
69. Sallard, E., et al., *The Adenovirus Vector Platform: Novel Insights into Rational Vector Design and Lessons Learned from the COVID-19 Vaccine*. *Viruses*, 2023. **15**(1): p. 204.
70. Jager, L. and A. Ehrhardt, *Emerging adenoviral vectors for stable correction of genetic disorders*. *Current gene therapy*, 2007. **7**(4): p. 272-283.
71. Hastie, E., Samulski, R.J., *Adeno-Associated Virus at 50: A Golden Anniversary of Discovery, Research, and Gene Therapy Success—A Personal Perspective*. *Human Gene Therapy*, 2015. **26**(5): p. 257-265.
72. Meier, A.F., C. Fraefel, and M. Seyffert, *The Interplay between Adeno-Associated Virus and Its Helper Viruses*. *Viruses*, 2020. **12**(6): p. 662.
73. Naso, M.F., et al., *Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy*. *BioDrugs*, 2017. **31**(4): p. 317-334.
74. Rapti, K. and D. Grimm, *Adeno-Associated Viruses (AAV) and Host Immunity – A Race Between the Hare and the Hedgehog*. *Frontiers in Immunology*, 2021. **12**.
75. Wu, Z., A. Asokan, and R.J. Samulski, *Adeno-associated Virus Serotypes: Vector Toolkit for Human Gene Therapy*. *Molecular Therapy*, 2006. **14**(3): p. 316-327.
76. Wang, D. and G. Gao, *State-of-the-art human gene therapy: part I. Gene delivery technologies*. *Discovery medicine*, 2014. **18**(97): p. 67.
77. Pupo, A., et al., *AAV vectors: The Rubik's cube of human gene therapy*. *Molecular Therapy*, 2022. **30**(12): p. 3515-3541.
78. El Andari, J. and D. Grimm, *Production, processing, and characterization of synthetic AAV gene therapy vectors*. *Biotechnology journal*, 2021. **16**(1): p. 2000025.
79. Lee, C.S., et al., *Adenovirus-mediated gene delivery: Potential applications for gene and cell-based therapies in the new era of personalized medicine*. *Genes & Diseases*, 2017. **4**(2): p. 43-63.
80. Fischer, A. and S. Hacein-Bey-Abina, *Gene therapy for severe combined immunodeficiencies and beyond*. *Journal of Experimental Medicine*, 2019. **217**(2).
81. Poletti, V. and F. Mavilio, *Designing Lentiviral Vectors for Gene Therapy of Genetic Diseases*. *Viruses*, 2021. **13**(8): p. 1526.
82. ViraTherapeutics GmbH, *VSV-GP Technology*. 2020, URL: <https://www.viratherapeutics.com/vsv-gp-technology.html> (Stand 31.03.2023)
83. Klinische Studie, Boehringer Ingelheim, VSV-GP128 and BI 754091, in Patients With Stage IV Colorectal Cancer (KISIMA-01), URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04046445?term=VSV-GP&draw=2&rank=1> (Stand 31.03.2023)
84. Ungerechts, G., C.E.E., Christian J. Buchholz, Jürgen Eberle, Henry Fechner, Karsten Geletneky, Per Sonne Holm, Florian Kreppel, Florian Kühnel, Karl Sebastian Lang, Mathias F. Leber, Antonio Marchini, Markus Moehler, Michael D. Mühlebach, Jean Rommelaere, Christoph Springfeld, Ulrich M. Lauer, and Dirk M. Nettelbeck, *Virotherapy Research in Germany: From Engineering to Translation*. *Human Gene Therapy*, 2017. **28**(10): p. 800-819.
85. Ungerechts, G., et al., *Moving oncolytic viruses into the clinic: clinical-grade production, purification, and characterization of diverse oncolytic viruses*. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, 2016. **3**: p. 16018.
86. Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft (DKFZ), *Was ist Krebs?*, URL: <https://www.dkfz.de/de/aktuelles/was-ist-krebs.html> (Stand 31.03.2023)
87. World Health Organization (WHO), *Cancer*, URL: [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1) (Stand 31.03.2023)
88. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), *Das Krebsrisiko lässt sich beeinflussen.*, 03.02.2016., URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Archiv/weltkrebstag\\_2016.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Archiv/weltkrebstag_2016.html) (Stand 31.03.2023)

89. International Agency for Research on Cancer (IARC), *Cancer Fact Sheet*. 2022.
90. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), URL: <https://www.krebsdaten.de> (Stand 31.03.2023)
91. Deutsche Krebshilfe, *Krebs vorbeugen*. URL: <https://www.krebshilfe.de/informieren/ueber-krebs/krebs-vorbeugen/> (Stand 31.03.2023)
92. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), *Ausgangslage – Was haben wir bisher in der Krebsbekämpfung erreicht?* URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/ausgangslage.html> (Stand 31.03.2023)
93. Qiao, J., Z. Liu, and Y.-X. Fu, *Adapting conventional cancer treatment for immunotherapy*. *Journal of Molecular Medicine*, 2016. **94**(5): p. 489-495.
94. Sharma, P. and J.P. Allison, *The future of immune checkpoint therapy*. *Science*, 2015. **348**(6230): p. 56-61.
95. National Human Genome Research Institute (NIH), *Genetic Disorders.*, URL: <https://www.genome.gov/For-Patients-and-Families/Genetic-Disorders> (Stand 31.03.2023)
96. Novartis, *Types of Genetic Diseases*, URL: <https://www.exploregenetherapy.com/genetic-diseases> (Stand 31.03.2023)
97. Novartis, *Übersicht behandelnder CAR-T Zentren in Deutschland*; URL: <https://www.novartis.com/de-de/uebersicht-behandelnder-car-t-zentren-deutschland> (Stand März 2023)
98. vfa.bio, *CAR-T-Zellen: Mit personalisierten Immuntherapien gegen Krebs*. URL: <https://www.vfa-bio.de/vb-de/aktuelle-themen/branche/car-t-eine-revolution-in-der-krebstherapie.html> (Stand 31.03.2023)
99. Wagner, T.A., *Quarter Century of Anti-HIV CAR T Cells*. *Current HIV/AIDS Reports*, 2018. **15**(2): p. 147-154.
100. Orpha.net – Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs, *Seltene Krankheiten*. URL: <https://www.orpha.net> (Stand 31.03.2023)
101. European-Commission, *Public Health - Rare Diseases* URL: [https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/expert-group-public-health/rare-diseases\\_en#research-into-rare-diseases](https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/expert-group-public-health/rare-diseases_en#research-into-rare-diseases) (Stand 31.03.2023)
102. U.S. Food and Drug Administration (FDA), *Rare Diseases at FDA.*, URL: <https://www.fda.gov/patients/rare-diseases-fda> (Stand 31.03.2023)
103. Joppi, R., V. Bertele', and S. Garattini, *Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2013. **69**(4): p. 1009-1024.
104. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), *Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE)*, URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/n/nationales-aktionsbueundnis-fuer-menschen-mit-seltenen-erkrankungen-namse.html> (Stand 31.03.2023)
105. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), *Seltene Erkrankungen.*, URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html> (Stand 31.03.2023)
106. National Library of Medicine, *PubMed.*, URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (Stand 31.03.2023)
107. Shen, Y. and J. Nemunaitis, *Fighting Cancer with Vaccinia Virus: Teaching New Tricks to an Old Dog*. *Molecular Therapy*, 2005. **11**(2): p. 180-195.
108. Europäisches Patentamt (EPO), URL: [www.epo.org](http://www.epo.org) (Stand 31.03.2023)
109. Deutsches Patent- und Markenamt (DPMA), URL: <https://dpma.de/> (Stand 31.03.2023)
110. Deutsches Patent- und Markenamt (DPMA), *Patente - Eine Informationsbroschüre zum Patentschutz*. 2022.

111. Bundesministerium für Bildung und Forschung, *Klinische Forschung - Wie funktionieren klinische Studien?* URL: <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/wie-funktionieren-klinische-studien-6877.php> (Stand 31.03.2023)
112. Lawler, S.E., et al., *Oncolytic Viruses in Cancer Treatment: A Review*. JAMA Oncology, 2017. **3**(6): p. 841-849.
113. U.S. Food and Drug Administration (FDA), URL: <https://www.fda.gov> (Stand 31.03.2023)
114. European Medicines Agency (EMA), URL: <https://www.ema.europa.eu> (Stand 31.03.2023)
115. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), *Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)*, URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/a/arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-amnog.htm> (Stand 31.03.2023)
116. EvaluatePharma, *WORLD PREVIEW 2021 - Outlook to 2026...* 2021.
117. EvaluatePharma, *WORLD PREVIEW 2022 Outlook to 2028: Patents and Pricing*. 2022.
118. EvaluatePharma, *ORPHAN DRUG REPORT 2022*. 2022.
119. Bocksch, R., *Krebs-Anteil am Pharmamarkt bald über 20 Prozent* Statista, 2022., URL: <https://de.statista.com/infografik/26720/geschaezter-umsatz-mit-krebsmedikamenten-und-marktanteil-an-allen-therapiegebieten-weltweit> (Stand 31.03.2023)
120. vfa, V.F.A.e.V.-. *Ausblick auf 2023: Mehr als 45 neue Medikamente möglich – Krebserkrankungen im Fokus*. Pressemitteilung vom 27.12.2022, 2022. **39/2022**.
121. McKinsey&Company, *Viral-vector therapies at scale: Today's challenges and future opportunities*. 2022.
122. Salz, J., *Die Zwei-Millionen-Euro-Spritze wird günstiger* Wirtschaftswoche, 30.08.2022., URL: <https://www.wiwo.de/unternehmen/industrie/novartis-die-zwei-millionen-euro-spritze-wird-guenstiger/28639720.html> (Stand 31.03.2023)
123. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), *Bluebird Bio nimmt das Gentherapeutikum Zynteglo® aus wirtschaftlichen Gründen vom deutschen Markt*. 21.04.2021. URL: <https://www.dgho.de/aktuelles/news/newsarchiv/2021/bluebird-bio-nimmt-das-gentherapeutikum-zynteglo-r-aus-wirtschaftlichen-gruenden-vom-deutschen-markt> (Stand 31.03.2023)
124. Rader, Langer, *Worldwide Biopharmaceutical Manufacturing Capacity Analysis - Growth Continues Across the Board*. BioProcess International 2018. **16**(8).
125. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa), *Die pharmazeutische Industrie in Deutschland - Das Branchenportrait; 2022. 6., überarbeitete Auflage*
126. Wilsdon T., H.A., Antun Sablek, Peter Cheng, *Factors affecting the location of biopharmaceutical investments and implications for European policy priorities - Final Report*. 2022.
127. Amgen Übernahme, URL: <https://investors.amgen.com/news-releases/news-release-details/amgen-acquire-biovex-privately-held-biotechnology-company/>. 2011. (Stand 31.03.2023)
128. Novartis Übernahme AveXis Inc., URL: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-enters-agreement-acquire-avexis-inc-usd-87-bn-transform-care-sma-and-expand-position-gene-therapy-and-neuroscience-leader>. 2018. (Stand 31.03.2023)
129. Boehringer Ingelheim Übernahme ViraTherapeutics, URL: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/boehringer-ingelheim-acquires-all-viratherapeutics-shares>. 2018. (Stand 31.03.2023)
130. Biogen Übernahme Nightstar Therapeutics, URL: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-announces-agreement-acquire-nightstar-therapeutics>. 2019. (Stand 31.03.2023)
131. Bayer Übernahme Asklepios BioPharmaceutical, URL: <https://www.bayer.com/media/en-us/bayer-acquires-asklepios-biopharmaceutical-to-broaden-innovation-base-in-cell-and-gene-therapy/>. 2020. (Stand 31.03.2023)

132. Boehringer Ingelheim Übernahme Dr. Merck, 2020., URL: <https://www.boehringer-ingenheim.com/de/pressemitteilung/kaufvertrag-zu-uebernahme-von-labor-dr-merk> 2020. (Stand 31.03.2023)
133. Senior, M., *Pharma backs off biotech acquisitions*. Nature Biotechnology, 2022. **40**(11): p. 1546-1550.
134. Amgen Übernahme ChemoCentryx, URL: <https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2022/10/amgen-successfully-completes-acquisition-of-chemocentryx>. 2022. (Stand 31.03.2023)
135. Lilly Übernahme Akouos, URL: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-acquire-akouos-discover-and-develop-treatments-hearing>. 2022. (Stand 31.03.2023)
136. Astellas investier in Taysha Gene Therapies, URL: <https://www.astellas.com/en/news/26586>. 2022. (Stand 31.03.2023)
137. IQVIA Commercial GmbH & Co., *IQVIA Marktbericht Classic - Entwicklung des deutschen Pharmamarktes im Jahr 2022*. 2023 .
138. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA), *Die Apotheke - Zahlen Daten Fakten 2022*. 2022.
139. Radtke, R., *Umsatz auf dem deutschen Pharma-Gesamtmarkt\* von 2006 bis 2022* Statista, 23.02.2023. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/158096/umfrage/pharma-gesamtmarkt-umsatzentwicklung-seit-2006/> (Stand 31.03.2023)
140. BostonConsultingGroup i.A. vfa, *Biotech Report - Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2022; Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und medizinische Bedeutung für Menschen mit seltenen Erkrankungen*. 2022
141. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa), *Transformation als Chance - Pharma 2030*. 2022.
142. Ungerechts, G., Deutsches Krebsforschungszentrum, *Klinische Kooperationseinheit Virotherapie.*, URL: <https://www.dkfz.de/de/virotherapie/index.php> (Stand 31.03.2023)
143. Zentrum für Gen- und RNA Therapie (GRTC), *Virotherapie/Onkolyse*. URL: <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/zentren/gene-and-rna-therapy-center/virotherapie-onkolyse> (Stand 31.03.2023)
144. Universitätsklinikum Ulm, *Viral Vector Core Facility.*, URL: <https://www.uniklinik-ulm.de/departments-of-gene-therapy/viral-vector-core-facility.html> (Stand 31.03.2023)
145. Boehringer Ingelheim Pressemitteilung, *Boehringer Ingelheim verstärkt mit dem Kauf von Labor Dr. Merck & Kollegen seine immunonkologische Forschung und Entwicklung* 12/09/2020, 11.00 Uhr, Ingelheim und Ochsenhausen.
146. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, *Ochsenhausen – Entwicklung virusbasierter Therapien*, URL: <https://www.boehringer-ingenheim.com/de/unternehmensprofil/unsere-unternehmen/standort-ochsenhausen> (Stand 31.03.2023)
147. Universität Ulm, *Core Facilities.*, URL: <https://www.uni-ulm.de/medizinische-fakultaet/forschung/core-facilities/> (Stand 31.03.2023)
148. Dillman, R.O., et al., *Toxicities and Side Effects Associated with Intravenous Infusions of Murine Monoclonal Antibodies*. Journal of Immunotherapy, 1986. **5**(1).
149. Vaswani, S.K. and R.G. Hamilton, *Humanized Antibodies as Potential Therapeutic Drugs*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 1998. **81**(2): p. 105-119.
150. Wikipedia – Die freie Enzyklopädie., *Monoklonaler Antikörper*. Bearbeitungsstand: 11. April 2023, 19:06 UTC. URL: [https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Monoklonaler\\_Antik%C3%B6rper&oldid=232700502](https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Monoklonaler_Antik%C3%B6rper&oldid=232700502) (Abgerufen: 12. April 2023, 11:53 UTC)
151. Wikipedia – Die freie Enzyklopädie, *Immuncheckpoint-Inhibitor*. Bearbeitungsstand: 3. Februar 2023, 10:05 UTC. URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Immuncheckpoint-Inhibitor&oldid=230493206> (Abgerufen: 12. April 2023, 11:57 UTC)



152. Haanen, J.B.A.G. and C. Robert, Immune Checkpoint Inhibitors. 2015
153. Kon, E. and I. Benhar, *Immune checkpoint inhibitor combinations: Current efforts and important aspects for success*. Drug Resistance Updates, 2019. **45**: p. 13-29.
154. Chau, C.H., P.S. Steeg, and W.D. Figg, *Antibody–drug conjugates for cancer*. The Lancet, 2019. **394**(10200): p. 793-804.
155. Semple, S.C., et al., *Lipid Nanoparticle Delivery Systems to Enable mRNA-Based Therapeutics*. Pharmaceutics, 2022. **14**(2): p. 398.
156. Hou, X., et al., *Lipid nanoparticles for mRNA delivery*. Nature Reviews Materials, 2021. **6**(12): p. 1078-1094.
157. Hill, B.D., et al., *Engineering Virus-like Particles for Antigen and Drug Delivery*. Curr Protein Pept Sci, 2018. **19**(1): p. 112-127.
158. Jinek, M., et al., *A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity*. Science, 2012. **337**(6096): p. 816-821.
159. Ledford, H., *Major CRISPR patent decision won't end tangled dispute*. Nature, 2022. **603**(7901): p. 373-374.
160. Xu, C.L., et al., *Viral Delivery Systems for CRISPR*. Viruses, 2019. **11**(1): p. 28.
161. Chiu, M., et al., *Combination therapy with oncolytic viruses and immune checkpoint inhibitors*. Expert Opinion on Biological Therapy, 2020. **20**(6): p. 635-652.
162. Mayo Clinic, *Oncolytic virus optimizes CAR-T cell therapy for solid tumors*. 29.09.2022., URL: <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/cancer/news/oncolytic-virus-optimizes-car-t-cell-therapy-for-solid-tumors/mac-20537878> (Stand 31.03.2023)
163. Ernst & Young Wirtschaftsprüfungsgesellschaft, *Biotech am Tipping Point - In welche Richtung entwickelt sich der Sektor nach der Pandemie? Deutscher Biotechnologie-Report 2021*. April 2021.
164. Zukunftsinstitut, *Female Shift: Die Zukunft ist weiblich.*, URL: <https://www.zukunftsinstitut.de/artikel/die-zukunft-ist-weiblich-megatrend-female-shift/> (Stand 31.03.2023)
165. Paffen, R., URL: <https://www.pwc.de/de/contacts/r/robert-paffen.html> (Stand 31.03.2023)

## S1 Anhang – klinische Studien

### i. Phasen der klinischen Studien – Originaldefinitionen

(dem Glossar von <https://clinicaltrials.gov> entnommen)

- **Phase:** The stage of a clinical trial studying a drug or a biological product, based on definitions developed by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). The phase is based on the study's objective, the number of participants, and other characteristics. There are five phases: Early Phase I (formerly listed as Phase 0), Phase I, Phase II, Phase III, and Phase IV. Not Applicable is used to describe trials without FDA-defined phases, including trials of devices or behavioral interventions.
- **Early Phase I:** (formerly listed as Phase 0): A phase of research used to describe exploratory trials conducted before traditional phase 1 trials to investigate how or whether a drug affects the body. They involve very limited human exposure to the drug and have no therapeutic or diagnostic goals (for example, screening studies, microdose studies).
- **Phase I:** A phase of research to describe clinical trials that focus on the safety of a drug. They are usually conducted with volunteers, and the goal is to determine the drug's most frequent and serious adverse events and, often, how the drug is broken down and excreted by the body. These trials usually involve a small number of participants.
- **Phase II:** A phase of research to describe clinical trials that gather preliminary data on whether a drug works in people who have a certain condition / disease (that is, the drug's effectiveness). For example, participants receiving the drug may be compared to similar participants receiving a different treatment, usually an inactive substance (called a placebo) or a different drug. Safety continues to be evaluated, and short-term adverse events are studied.
- **Phase III:** A phase of research to describe clinical trials that gather more information about a drug's safety and effectiveness by studying different populations and different dosages and by using the drug in combination with other drugs. These studies typically involve more participants.
- **Phase IV:** A phase of research to describe clinical trials occurring after FDA approved a drug for marketing. They include postmarketing requirement and commitment studies that are required of or agreed to by the study sponsor. These trials gather additional information about a drug's safety, efficacy, or optimal use.
- **Phase Not Applicable:** Describes trials without FDA-defined phases, including trials of devices or behavioral interventions.

### ii. Status von klinischen Studien

Wie in Kapitel 5.3 beschrieben, wurden Definitionen zum Status klinischer Studien der Vollständigkeit halber in diesem Abschnitt angehängt.

#### Status von klinischen Studien: deutsche Übersetzung

- **Not yet recruiting:** Für diese Studie wurden noch keine Teilnehmer rekrutiert.
- **Recruiting:** Es werden aktiv Teilnehmer für die Studie rekrutiert.
- **Enrolling by invitation:** Studienteilnehmer werden im Voraus von Forschern aus einer Population / Gruppe von Menschen ausgewählt. Diese Studien sind nicht für jeden zugänglich, der die Teilnahmebedingungen erfüllt, sondern nur für Menschen einer bestimmten Population, die persönlich eingeladen wurden, an der Studie teilzunehmen.
- **Active, not recruiting:** Die Studie wird bereits aktiv durchgeführt, die Teilnehmer erhalten eine therapeutische Maßnahme oder werden untersucht, es werden keine Teilnehmer mehr rekrutiert oder eingeladen / ausgewählt.

- **Suspended:** Die Studie wurde frühzeitig gestoppt, startet aber möglicherweise noch einmal.
- **Terminated:** Die Studie wurde frühzeitig gestoppt und wird nicht noch einmal neu gestartet. Die Teilnehmer werden nicht weiter untersucht oder behandelt
- **Completed:** Die Studie wurde wie vorgesehen beendet und die Teilnehmer werden nicht länger behandelt oder untersucht.
- **Withdrawn:** Die Studie wurde gestoppt, bevor die ersten Teilnehmer eingeladen wurden.
- **Unknown:** Unbekannter Status (wenn der letzte bekannte Status *recruiting*, *not yet recruiting* oder *active*, *not recruiting* war und den angegebenen Fertigstellungstermin überschritten hat, jedoch der Status innerhalb der letzten zwei Jahre nicht verifiziert wurde).
- **Available:** Für diese Prüfbehandlung ist derzeit ein erweiterter Zugang verfügbar, und Patienten, die nicht an der klinischen Studie teilnehmen, können möglicherweise Zugang zu der untersuchten Therapie erhalten.
- **Approved for marketing:** Die Intervention wurde von der FDA für die Verwendung durch die Öffentlichkeit zugelassen.

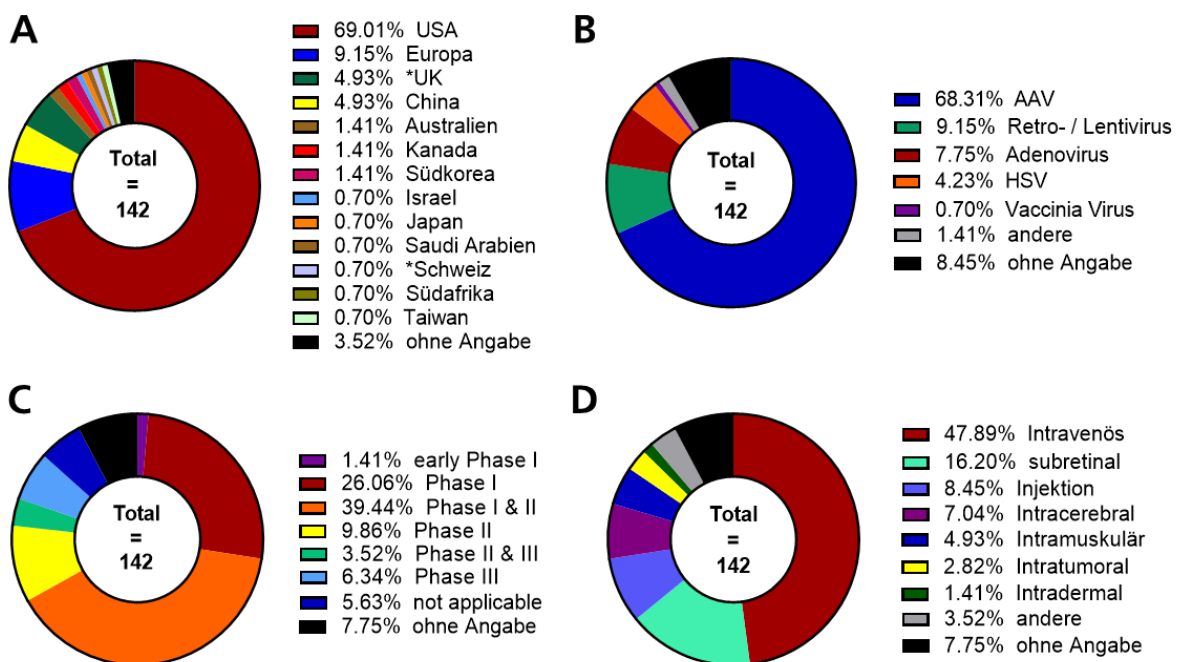
### iii. Status der klinischen Studien – Originaldefinitionen

(dem Glossar von <https://clinicaltrials.gov> entnommen)

- **Not yet recruiting:** The study has not started recruiting participants.
- **Recruiting:** The study is currently recruiting participants.
- **Enrolling by invitation:** The study is selecting its participants from a population, or group of people, decided on by researchers in advance. These studies are not open to everyone who meets the eligibility criteria but only to people in that particular population, who are specifically invited to participate.
- **Active, not recruiting:** The study is ongoing, and participants are receiving an intervention or being examined, but potential participants are not currently being recruited or enrolled.
- **Suspended:** The study has stopped early but may start again.
- **Terminated:** The study has stopped early and will not start again. Participants are no longer being examined or treated.
- **Completed:** The study has ended normally and participants are no longer being examined or treated (that is, the last participant's last visit has occurred).
- **Withdrawn:** The study stopped early, before enrolling its first participants.
- **Unknown:** A study on **ClinicalTrials.gov** whose last known status was recruiting; not yet recruiting; or active, not recruiting but has passed its completion date, and the status has not been last verified within the past 2 years
- **Expanded access status:** A way for patients with serious diseases or conditions who cannot participate in a clinical trial to gain access to a medical product that has not been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Also called compassionate use. There are different expanded access types.
- **No longer available:** Expanded access was available for this investigational previously but is not currently available and will not be available in the future.
- **Temporarily not active:** Expanded access is not currently available for this intervention but is expected to be available in the future.
- **Available:** Expanded access is currently available for this investigational treatment, and patients who are not participants in the clinical study may be able to gain access to the drug, biologic, or medical device being studied.
- **Approved for marketing:** The intervention has been approved by the U.S. Food and Drug Administration for use by the public.

#### iv. Auswertung der klinischen Studien für den Suchbegriff *therapeutic virus* – *gene therapy*

Mit der Suchmaschine **ClinicalTrials.gov** wurde die Recherche zum Kernsuchbegriff *therapeutic virus* – *gene therapy* durchgeführt und ausschließlich interventionelle Studien berücksichtigt. Mit diesem Suchbegriff wurden weltweit 142 Treffer erzielt, mit 98 Treffern und weit mehr als der Hälfte (69,01%) aller gelisteten klinischen Studien liegt die USA an erster Stelle (Abbildung 22A). Europa lag mit 13 Treffern (9,15%) auf Rang zwei. Mit jeweils 7 Treffern (4,93%) teilen sich China und das Vereinigte Königreich den dritten Platz. Wie eingangs in Kapitel 5.3.2 erwähnt, werden das Vereinigte Königreich (UK) und die Schweiz gesondert vom restlichen Europa gelistet und sind mit \* gekennzeichnet. Drei der 13 für den Suchbegriff *therapeutic virus* – *gene therapy* gefundenen europäischen Studien sind in Deutschland lokalisiert. In 97 der 142 klinischen Studien und somit 68,31% werden Adeno-assoziierte Viren (AAV) als virale Vektoren verwendet. Retro- bzw. Lentiviren erzielten 13 Treffer (Abbildung 22B). Adenoviren sowie HSV werden mit 11 (7,75%) beziehungsweise 6 (4,23%) Treffern gelistet. Von den insgesamt 142 Treffern befinden sich 26,06% in Phase I (n=37), 39,44% (n=56) in Phase I & II sowie 9,86% (n=14) in Phase II (Abbildung 22C). Damit befinden sich 75% aller Treffer zu diesem Suchbegriff in einer frühen Phase der klinischen Prüfung. Was die Applikationsform betrifft, dominiert die intravenöse Applikation mit 47,89% (Abbildung 22D). Die subretinale Applikation liegt mit 16,2% (n=23) an zweiter Stelle. Zusammen spiegeln diese beiden Applikationsformen die wichtigsten Anwendungen von AAV mit insgesamt 64,1%, wobei die subretinale Anwendung die derzeit starken Entwicklungen von Gentherapeutika für Augenerkrankungen zeigt. Die Ergebnisse solcher Suchbegriff-basierten Datenrecherchen sind kritisch zu betrachten und nur eine tiefgehende, Studien-feine Auswertung, die jedoch durch eine große Trefferzahl limitiert ist, kann fundierte Ergebnisse liefern.



**Abbildung 22: Klinische Studien Gentherapie**

Für den Kernsuchbegriff *therapeutic virus* – *gene therapy* sind die 142 Treffer hinsichtlich ihrer Lokalisierung (A), den verwendeten viralen Vektoren (B), den Phasen der klinischen Studien (C) und der Form der Applikation (D) dargestellt.

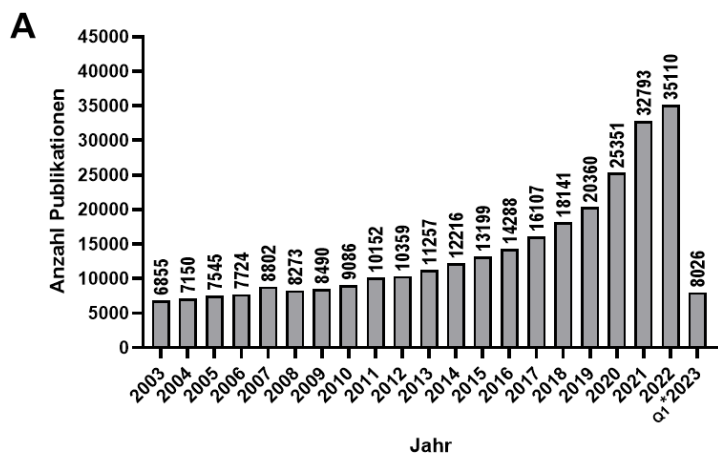
## v. Auswertungen für den Suchbegriff *immunotherapy*

Wie in den Kapiteln 5.1 (Literaturrecherche), 5.2 (Patentrecherche) und 5.3 (klinische Studien) bereits erwähnt, wurde die entsprechende Recherche für den Kernsuchbegriff *immunotherapy* – (zu Deutsch Immuntherapie) ebenfalls durchgeführt. Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse und zur Vollständigkeit der Potenzialanalyse wurden die entsprechenden Recherchen in den Anhang verschoben.

### Literaturrecherche – *immunotherapy*

Da der Begriff Immuntherapie oftmals mit den Kernsuchbegriffen Gentherapie, CAR-T-Zelltherapie sowie auch onkolytische Virotherapie in Verbindung gebracht wird, wurde der Vollständigkeit halber auch der Kernsuchbegriff *immunotherapy* zur Literaturrecherche eingesetzt. Insgesamt wurden für diesen Begriff 411.378 Treffer auf **PubMed** erzielt. In den vergangenen 10 Jahren (2013 – 2023) wurden 181.216 Veröffentlichungen zum Thema gelistet, also rund 44 % der gesamten Veröffentlichungen zum Suchbegriff *immunotherapy*. Die für *immunotherapy* erzielten Treffer der letzten 20 Jahre wurden jahresfein aufgetragen (Abbildung 23A), was eine kontinuierlich steigende Zahl an Publikationen mit einem deutlichen Anstieg in den letzten 10 Jahren zeigt. Ähnlich wie bei der Recherche zu CAR-T-Zelltherapie hat sich die Zahl der Publikationen zwischen 2018 und 2021 nahezu verdoppelt. Zusätzlich wurde *immunotherapy* um Suchbegriffe verwendeter Viren / viraler Vektoren erweitert, die Ergebnisse für den Zeitraum 2013 – 2023 (10 Jahre) sind in Abbildung 23B dargestellt. Erneut stehen Retroviren mit insgesamt 6.884 Publikationen an Rang eins (davon 2.005 in den vergangenen 10 Jahren). Auf Rang zwei liegen die Lentiviren, hier wurden insgesamt 4.679 Treffer erzielt (1.734 davon in den letzten 10 Jahren).

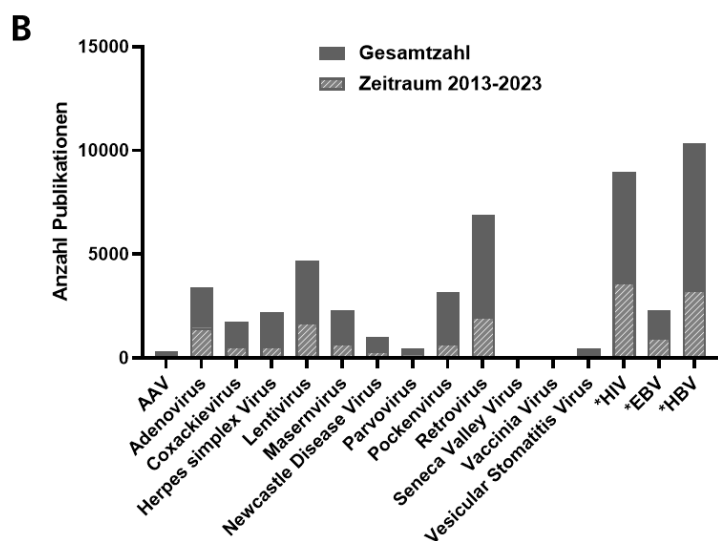
Die sehr hohe Gesamtzahl an Publikationen beim Suchbegriff *immunotherapy* lässt vermuten, dass dieser Begriff wenig signifikant ist. Oft wird *immunotherapy* als therapeutischer Ansatz gegen virale Infektionserkrankungen genutzt. Zu besserer Übersicht wurden daher drei weitere Viren als ergänzender Suchbegriff eingesetzt und in der Grafik mit (\*) markiert: HIV (humanes Immunodefizienz-Virus), EBV (Epstein-Barr-Virus) und HBV (Hepatitis-B-Virus). Offensichtlich liefert die Literaturrecherche für den Kernsuchbegriff *immunotherapy* in Kombination mit HIV und HBV weitaus höhere Ergebnisse, als für die bisherigen Suchbegriffe für Virus-basierte Therapeutika.



**Abbildung 23: Literaturrecherche Immuntherapie**

A) Gesamtzahl der Veröffentlichungen für den Kernsuchbegriff *immunotherapy* mit jahresfeiner Darstellung. Anmerkung: Q1\*2023 enthält nur die Veröffentlichungen im ersten Quartal (Januar – März) des Jahres 2023.

B) Gesamtzahl der Veröffentlichungen (grau) für den Kernsuchbegriff *immunotherapy* mit den auf der X-Achse gelisteten ergänzenden Suchbegriffen, die Publikationen des Zeitraums 2013-2023 sind anteilig (schraffiert) dargestellt.

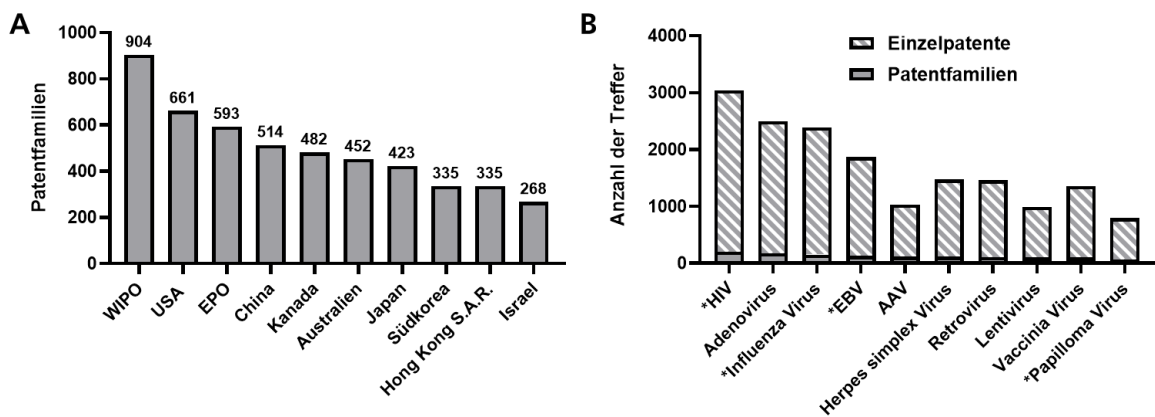


## Patentrecherche - *immunotherapy*

Virus-basierte therapeutische Ansätze werden oftmals auch unter dem Überbegriff *immunotherapy* geführt. Um die Patentrecherche für virus-basierte Therapeutika zu vervollständigen, wurde eine zusätzliche **Patbase**-Suche mit dem Kernsuchbegriff *immunotherapy* durchgeführt. Wie schon in der vorangegangenen Literaturrecherche – , treten auch bei der Patentrecherche zur Immuntherapie unpassende Treffer auf. Für den Kernsuchbegriff *immunotherapy* wurden insgesamt 6.102 Patentfamilien gefunden. Für eine aussagekräftigere Recherche wurde *immunotherapy* kombiniert mit dem zweiten Kernsuchbegriff *virus* durchgeführt. Diese kombinierte Recherche ergab 986 Patentfamilien mit 13.539 enthaltenen Einzelpatenten. Die meisten Patentfamilien sind bei der WIPO gelistet (n=904), gefolgt von den USA (n=661) und dem Europäischen Patentamt (n=593) (Abbildung 24A).

Eine detailliertere Suche der kombinierten Kernsuchbegriffe *immunotherapy* und *virus* mit ergänzenden Zusatzbegriffen der unterschiedlichen Viren bzw. viralen Vektoren ergibt ein klares Bild (Abbildung 24B). Die häufigsten Treffer mit 204 Patentfamilien und 2.837 Einzelpatenten werden für das humane Immunodefizienz Virus (HIV) erzielt, was die Forschungsaktivitäten zur Behandlung des HI-Virus widerspiegelt. Adenoviren stehen bei dieser Recherche mit 177 Patentfamilien und 2.321 Einzelpatenten auf Platz zwei. Mit dem Influenza-Virus auf Platz 3 (153 Patentfamilien und 2.237 Einzelpatenten) sowie dem Epstein-Barr-Virus auf Platz 4 (130 Patentfamilien und 1.738 Einzelpatenten) werden offensichtlich humanpathogene Viren gelistet, für die bekanntermaßen hohe Forschungsaktivität zur Behandlung der

ausgelösten Erkrankungen besteht. Erneut zeigt sich hier, dass der Begriff *immunotherapy* für die vorliegende Potenzialanalyse wenig aussagekräftig ist.

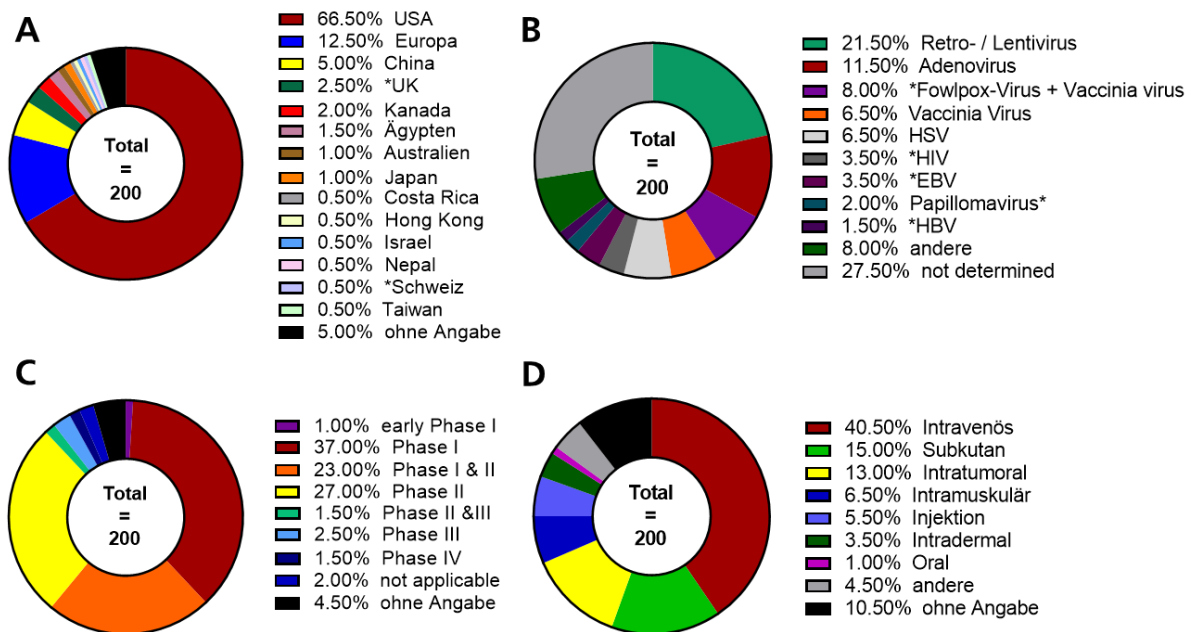


**Abbildung 24: Patentrecherche Immuntherapie**

A) Die Top 10 der gelisteten Patentfamilien für den Kernsuchbegriff *immunotherapy* mit Länder-spezifischen Anmeldungen (Mehrfachzählung möglich). B) Top 10 der Patentfamilien sowie der enthaltenen Einzelpatente für den Kernsuchbegriff *immunotherapy* und ergänzenden Suchbegriffen bezüglich definierter Viren / viraler Vektoren.

## Klinische Studien *immunotherapy* – globale Betrachtung

Virus-basierte therapeutische Ansätze werden oftmals auch unter *immunotherapy* gelistet. Um die Analyse der klinischen Studien zu vervollständigen, wurde schließlich auf **ClinicalTrials.gov** mit dem Suchbegriff *immunotherapy* nach klinischen Studien gesucht. Diese Suche ergab insgesamt 200 Treffer. Die Aufteilung nach Ländern zeigt erneut, dass die USA mit 133 Treffern (66,5%) die führende Position belegt, gefolgt von Europa mit 25 Treffern (12,5%) und China mit 10 Treffern (5%) (Abbildung 25). Auffallend für den Begriff *immunotherapy* ist, dass verschiedenste Länder (Beispiel Ägypten, Costa Rica, Nepal oder Taiwan), ebenfalls gelistet werden. Des Weiteren ist eine große Vielfalt an unterschiedlichen Viren vertreten (Abbildung 25B). Allerdings zeigen die am häufigsten gelisteten Retro- / Lentiviren (21,5% n = 43), das Adenovirus (n = 23, 11,5%) sowie das Vaccinia Virus (n = 13, 6,5%) die Assoziation sowohl mit dem Bereich Gentherapie als auch onkolytische Virotherapie. Für den Suchbegriff *immunotherapy* befinden sich die meisten Studien in Phase I (n = 74, 37%), Phase II (n = 54, 27%) oder Phase I & II (n = 46, 23%), was 87% aller Treffer umfasst (Abbildung 25C). Zudem ist eine immens hohe Vielfalt an unterschiedlichen Applikationsformen gelistet worden (Abbildung 25D). Mit 40,5% wird die intravenöse Applikationsform am häufigsten verwendet (n = 81), gefolgt von 15% subkutan (n = 30) und 13% intratumoral (n = 26). Diese Resultate machen erneut deutlich, dass der Suchbegriff *immunotherapy* unterschiedliche Anwendungsbereiche adressiert und für die Recherche daher keine signifikanten Ergebnisse erbringen kann.



**Abbildung 25: Klinische Studien Immuntherapie**

Für den Kernsuchbegriff *immunotherapy* sind die 200 Treffer hinsichtlich ihrer Lokalisierung (A), dem verwendeten viralen Vektor (B), der Phase der klinischen Studie (C) und der Form der Applikation (D) dargestellt. Die in (C) mit \* markierten Viren werden in diesem Fall als Target angegeben.

## vi. Auswertung des Status der klinischen Studien

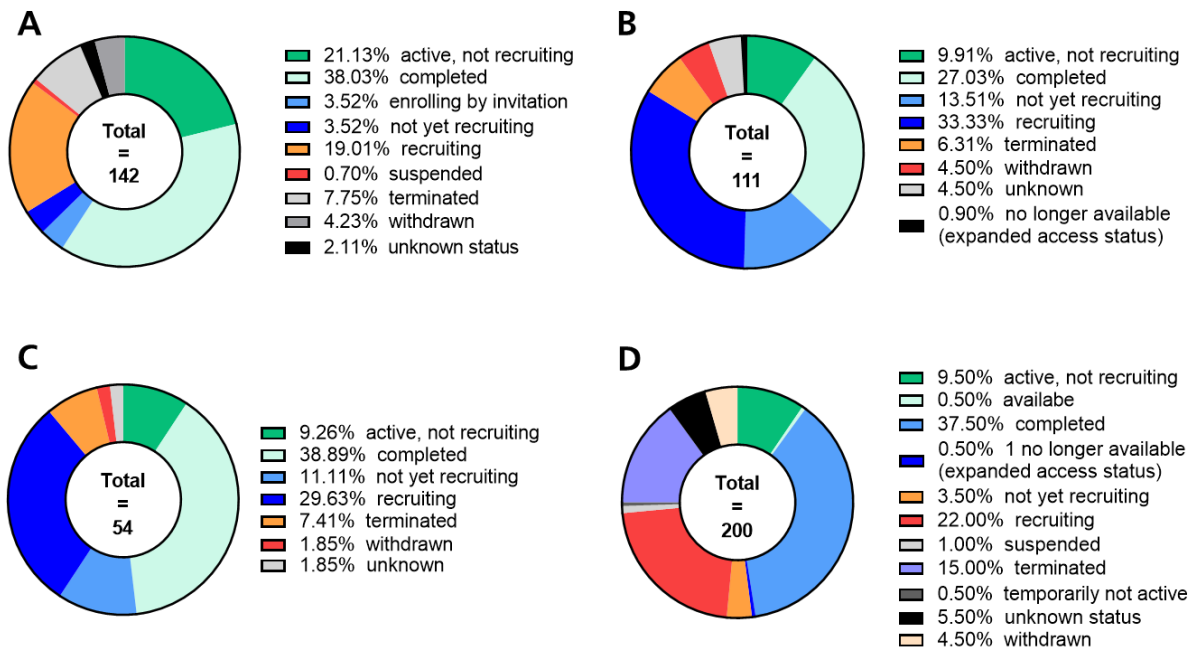
Die folgende Auswertung für den Status der klinischen Studien zu den einzelnen Suchbegriffen in Kapitel 5.3.2 ist in Abbildung 26 dargestellt. Für den Kernsuchbegriff *therapeutic virus – gene therapy* (Abbildung 26A) besitzen von 142 Studien 38,03% (n=54) den Status *completed*. Fokussiert man sich auf die 54 Studien mit Status *completed* befinden sich 50 davon in Phase I, II oder I&II. Eine dieser Studien ist in Deutschland lokalisiert.

Für den Kernsuchbegriff *oncolytic virus* wurden von 111 klinischen Studien 27,03% (n=30) mit dem Status *completed* angegeben, davon sind mehr als die Hälfte (n=18) in den USA lokalisiert. Zwei dieser Studien wurden in Deutschland durchgeführt. 29 der 30 *completed* Studien befanden sich in Phase I, II oder in Phase I & II. 11 der 111 Studien befinden sich im aktiven (*active, not recruiting*) Status (n=11). 52 Studien sind in der Anlaufphase, davon besitzen 37 den Status *recruiting* und 15 den Status *not yet recruiting*.

Für den Kernsuchbegriff *virotherapy* wurden von 54 klinischen Studien 21 mit dem Status *completed* angegeben, das sind 38,89%. Fünf weitere Studien besitzen den Status *active, not recruiting* (9,26%), 16 rekrutieren Studienteilnehmer (29,63%) und sechs weitere sind kurz vor der Rekrutierung (11,11%).

Für den Kernsuchbegriff *immunotherapy* wurden von den 200 Treffern 75 mit dem Status *completed* gekennzeichnet, das entspricht 37,5%. Von 75 *completed* Studien befanden sich 69 in Phase I, II oder I&II. Von diesen Studien sind 49 mit den USA assoziiert, zwei mit Deutschland.





**Abbildung 26: Auswertung des Status klinischer Studien**

Verwendete Kernsuchbegriffe waren *therapeutic virus – gene therapy* (A), *oncolytic virus* (B), *virotherapy* (C) und *immunotherapy* (D). Auswertung der Daten aus Kapitel 5.3.2

## S2 Anhang – Expertenmeinungen (Originale)

Original-Dateien der in Kapitel 9 zusammengefassten Expertenmeinungen:

- I) Dr. Jennifer Bilbao, Selbsthilfe Verein ZNM – Zusammen Stark! e.V.
- II) Prof. Dr. med Ulrich Lauer, Stellvertretender Ärztlicher Direktor der Abteilung Innere Medizin VIII, Medizinische Onkologie & Pneumologie des Universitätsklinikums Tübingen

### I) Einschätzung des Potenzials Virus-basierter Therapien (VbTs)

Einwilligung zur Veröffentlichung des Statements: JA

#### **Dr. Jennifer Bilbao**

Selbsthilfe Verein ZNM – Zusammen Stark! e. V.  
Mitglied des wissenschaftlichen Beirats

Virus-basierte Gentherapien haben ein großes Potenzial für die Behandlung seltener genetischer Erkrankungen, für die es bisher keine Heilung oder wirksame Behandlung gibt. Für Patienten wie uns, die mit einer dieser Erkrankungen leben, könnte die Gentherapie Hoffnung auf eine bessere Lebensqualität und sogar auf eine mögliche Heilung bieten.

Patienten aus unserem Verein haben bereits an einer klinischen Studie über eine virusbasierte Gentherapie teilgenommen. Die Ergebnisse waren vielversprechend: Einige Patienten sind sogar in der Lage, ohne Unterstützung zu gehen und zu atmen, obwohl sie zuvor auf Rollstühle und mechanische Beatmungsgeräte angewiesen waren. Leider war dies aber nicht bei allen der Fall, da schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen auftraten, die sogar zum Tod durch Lebersversagen führten.

Die Technik scheint also wirksam zu sein, aber viel mehr Studien sind nötig, um gravierende Nebenwirkungen zu erforschen und vermeiden. Darüber hinaus wird es eine große Herausforderung sein, diese Therapien auf den Markt zu bringen, da es in Europa keine Möglichkeiten zur Herstellung von AVV-Viren in großem Maßstab gibt. Wir sind derzeit völlig abhängig von anderen Ländern, um diese Viren zu erhalten. Aus diesem Grund halten wir es für äußerst wichtig, dass die öffentliche Hand in diese neuen Technologien investiert und dass die internationale Zusammenarbeit zur Lösung dieser Herausforderungen gefördert wird.

ZNM – Zusammen Stark! e.V. ist ein Selbsthilfeverein für myotubuläre Myopathie und andere zentronukleäre Myopathien (ZNM). Wir vertreten 210 Personen aus 74 Familien mit ZNM in Deutschland, den Niederlanden, der Schweiz, Österreich und Belgien. Als Selbsthilfeorganisation ist es unser Hauptziel, Betroffene und ihre Familien miteinander zu verbinden und uns gegenseitig in unserem Alltag zu unterstützen. Wir investieren auch aktiv in die Forschung, um eine Behandlung für diese Erkrankungen zu finden. Weitere Informationen sind unter <https://www.znm-zusammenstark.org/de> zu finden.

## II) Allgemeine Einschätzung des Potentials Virus-basierter Therapien (VbTs)

**Einwilligung zur Veröffentlichung des Statements:** JA

### **Name, Affiliation**

**Prof. Dr. med. Ulrich M. Lauer**

Stellvertretender Ärztlicher Direktor

Abteilung Innere Medizin VIII, Medizinische Onkologie & Pneumologie

Universitätsklinikum Tübingen

Eberhard Karls Universität Tübingen

Otfried-Müller-Str. 10

72076 Tübingen

Tel: 07071-29-83190

Fax: 07071-29-4686

Email: ulrich.lauer@uni-tuebingen.de

### **Tätigkeit, Kompetenz**

<b>Funktion</b>	<b>Institution</b>	<b>Links to Institution</b>
Leiter	<b>Virotherapie Zentrum Tübingen (VCT)</b> am Universitätsklinikum Tübingen = Virotherapie / Tumorgentherapie	<a href="https://www.medicin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/kliniken/medizinische-klinik/innere-medizin-viii/virotherapie-forschung">https://www.medicin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/kliniken/medizinische-klinik/innere-medizin-viii/virotherapie-forschung</a>
Mitglied im Steering committee	<b>Gene &amp; RNA Therapy Center Tübingen</b> (GRTC Tübingen) = Genterapie (klassisch)	<a href="https://www.medicin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/zentren/gene-and-rna-therapy-center">https://www.medicin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/zentren/gene-and-rna-therapy-center</a>
Leiter	<b>Phase I Unit / Early Clinical Trial Unit (ECTU)</b> am Universitätsklinikum Tübingen = Virotherapie / Tumorgentherapie + Genterapie (klassisch)	<a href="https://www.medicin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/kliniken/medizinische-klinik/innere-medizin-viii/phase-i-klinik">https://www.medicin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/kliniken/medizinische-klinik/innere-medizin-viii/phase-i-klinik</a>
Leiter	<b>Center of Excellence of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS CoE)</b> = Virotherapie / Tumorgentherapie	<a href="https://www.medicin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/kliniken/medizinische-klinik/innere-medizin-viii/enets-excellenz">https://www.medicin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/kliniken/medizinische-klinik/innere-medizin-viii/enets-excellenz</a>

**Studienkompetenz Prof. Lauer** --> (i) Virotherapie / Tumorgentherapie + (ii) Genterapie (klassisch)

--> siehe auch die Studienliste im Anhang

## Fragen

Eine beindruckend große und zunehmende Zahl an klinischen Studien wird derzeit durchgeführt, dennoch kommen die VbTs nur verzögert in die Anwendung. Was sind die Gründe und wie kann dies verbessert werden?

<b>Studiendesign</b>	<b>Das Design der Studien ist häufig zu komplex und kleinteilig und behindert eine erfolgreiche Rekrutierung</b> , so dass die vorher abgesteckten Rekrutierungsziele häufig nicht erreicht werden, so dass es zu vorzeitigen Abbrüchen von Studien kommt, da die Kosten explodieren.
	Die vor Studienbeginn abgeschätzten <b>Rekrutierungszahlen werden häufig unrealistisch zu hoch angesetzt</b> ; auf dieser Basis werden häufig zu wenige Studienzentren eröffnet; dadurch werden vorher abgesteckte Rekrutierungsziele häufig nicht erreicht, so dass es zu vorzeitigen Abbrüchen von Studien kommt, da die Kosten explodieren
<b>Kombinations-therapien</b>	<b>Häufig werden Virotherapeutika nicht oder nicht früh genug mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) kombiniert</b> ; dadurch kann der immunstimulatorische Effekt, der von Virotherapeutika induziert wird, nicht voll ausgeschöpft werden
<b>Patienten-Vorauswahl</b>	In Virotherapiestudien werden bislang nicht die "richtigen" Studienpatienten eingeschlossen, so dass der Misserfolg dadurch nahezu vorprogrammiert ist, dass auch Tumorpatienten virotherapeutisch behandelt werden, deren Tumorzellen primäre Resistenzen gegenüber Virotherapeutika aufweisen und gar nicht ausreichend infiziert werden und zusätzlich häufig auch die intratumorale Virusvermehrung, die essentiell für den onkolytischen Effekt ist, nicht zulassen.  Zur Problemlösung bietet sich eine <b>companion diagnostic</b> an, deren Daten zur Erstellung neuartiger sog. " <b>Virogramme</b> " herangezogen werden können, die prädiktiv patientenindividuell eine Positivauswahl aus verschiedenen zur Verfügung stehenden Virotherapeutika ermöglichen.
<b>Finanzierung</b>	Akademisch entwickelte Virotherapeutika und Gentherapeutika erhalten für den Zeitraum bis zum Abschluss akademisch-getriebener Phase I-Studien <b>deutlich zu wenig Unterstützung seitens der öffentlichen Drittmittelgeber</b> ; hier sollte unbedingt ein Programm aufgelegt werden, dass entsprechende Phase I-Studien substantiell unterstützt.

**Eine Reihe bereits zugelassener VbTs wurde wieder vom Markt genommen. Was sind die Hauptgründe, wie könnte das vermieden werden?**

<p><b>Virotherapeutika</b></p>	<p>Für den Bereich der Virotherapie gibt es bisher "lediglich" zwei klinische Zulassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMLYGIC® (<a href="https://www.imlygic.com">https://www.imlygic.com</a>), das 2015 seitens FDA / EMA für fortgeschrittene Formen von Hautkrebs, das metastasierte Melanom, verfügbar ist;</li> <li>- DELYTACT® (<a href="https://en.wikipedia.org/wiki/teserpaturev">https://en.wikipedia.org/wiki/teserpaturev</a>), das 2021 in Japan für die Therapie von aggressiven Hirntumoren (Glioblastomen) klinisch zugelassen wurde.</li> </ul> <p>Keines dieser beiden Virotherapeutika wurde bislang vom Markt genommen; beide sind unverändert verfügbar (DELYTACT® aus Schwierigkeiten bei der Produktion bislang in aller Regel nur in Japan).</p>
--------------------------------	--

**Welche biotechnologischen Entwicklungen sind für den Erfolg der VbTs aus Ihrer Sicht kurz-, mittel- und langfristig zu adressieren?**

<p><b>Payloads: Therapeutische Transgene / Markergene</b></p>	<p>Die wahre Potenz der rekombinanten Gen- und Virotherapeutika liegt darin, dass aufbauend auf einer basalen Vektorstruktur in nahezu beliebiger Art und Weise zusätzliche Gene (Therapeutische Transgene / Markergene) kodiert und in den Zielzellen zur Expression gebracht werden können;</p> <p>entsprechend ist es angeraten, aufbauend auf gut charakterisierten (Sicherheit, Effektivität der Infektion von Zielzellen; Effektivität der Vektor-gestützten Expression) Gen- und Virotherapeutika der ersten Generation <b>pipelines</b> an Vektoren der zweiten Generation generiert und klinisch getestet werden (bevorzugt zunächst in akademisch getriebenen Studien), die als neuartige Arzneimittel kontinuierlich / ggf. auch reguliert die Expression Zherapie-relevanter Protein unterstützen.</p>
<p><b>Biodistribution</b></p>	<p>Mittels PET-basierter Imaging-Verfahren sollte Patienten-individuell der Erfolg der jeweiligen Gen- oder Virotherapie fortlaufend monitoriert werden.</p>
<p><b>Monitoring des Therapieerfolgs</b></p>	<p>Mittels einfacher und kostengünstiger Blut-basierter Verfahren sollte Patienten-individuell der Erfolg der jeweiligen Gen- oder Virotherapie fortlaufend monitoriert werden.</p>

**Welche politischen, regulatorischen und gesellschaftlichen Hürden verzögern oder inhibieren die erfolgreiche Translation von VbT?**

<p><b>Regulatorisch</b></p>	<p>In Phase I Studien (Virotherapie / Genterapie) , bei denen es um die Dosisfindung der Virotherapeutika geht und deshalb ausgehend von einer einzigen GMP-charge, die mit hohem Kostenaufwand erstellt wird, verschiedene Verdünnungsstufen hergestellt werden müssen, verlangt das Regierungspräsidium Tübingen NEUERDINGS eine <b>Herstellungserlaubnis</b> und "gibt sich nicht mehr wie in den Jahren zuvor mit der Anerkennung dieser simplen Schritte als <b>Rekonstitution</b>" zufrieden;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aus Sicht des PIs (principal investigators) verzögert bzw. inhibiert dieses Vorgehen den Studienerfolg (deutlich erhöhter regulatorischer Aufwand für eine simple Prozedur; dadurch zeitliche Verzögerung; dadurch sind wir in Tübingen in der nationalen (andere RPs in Deutschland entscheiden anders; "jeder macht es wie er will") und insbesondere in der internationalen Konkurrenzsituation deutlich weniger wettbewerbsfähig</li> </ul>
	<p>In Phase I Studien (Virotherapie), bei denen konventionell ausbehandelte Tumorpatienten Virotherapeutika erhalten, prüft das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) in einem immer noch zu aufwändigem und langwierigem Verfahren, ob die Applikation von Röntgenstrahlen zum Tumor-Staging bzw. bei der CT-gesteuerten intratumoralen Applikation konform mit dem Atomgesetz ist;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aus Sicht des PIs sind am BfS keine onkologisch versierte Ärzte vorhanden, die ad hoc erkennen, dass für die hochpalliativen Tumorpatienten das Nutzen-/Risiko-Verhältnis der Studien-bedingten Anwendung von Röntgenstrahlen zu nahezu 100% auf der Nutzenseite liegt</li> <li>▪ aus Sicht des PIs es bedarf in dieser Konstellation eines deutlich einfacheren und schnelleren Verfahrens insbesondere bei Phase I/II Studien um in der internationalen Konkurrenzsituation wieder wettbewerbsfähiger zu werden</li> </ul>
	<p><b>Tiermodell-Arbeiten</b></p> <p><b>In der präklinischen Entwicklungsphase</b> werden genterapeutische Strategien auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit getestet. Dies erfordert neben der Arbeit an explantiertem Gewebe oder Zellen und an humanen Organoiden auch experimentelle Tests an Tieren. Hier kommen vorwiegend <b>gentechnisch modifizierte Mäuse als Krankheitsmodelle</b> zum Einsatz, an deren Geweben die therapeutischen Moleküle getestet werden. Weiterhin werden die Therapien am lebenden Tier getestet, um die Wirkung im Gesamtorganismus zu untersuchen. Für die Tiertötung zur Entnahme von Geweben besteht eine Anzeigepflicht, die in Baden-Württemberg besonders streng ausgelegt wird. Während in anderen Bundesländern eine überblicksartige Beschreibung des Projekts und eine Begründung für die grundsätzliche Notwendigkeit des Projekts ausreicht, muss in Baden-Württemberg jedes einzelne Experiment an einem entnommenen Gewebe detailliert aufgeführt und begründet werden. In einem sich schnell weiter entwickelndem Gebiet, bei dem ein einzelnes (Teil-)Ergebnis eine unmittelbare Änderung des Nachfolgeexperiments erfordern kann, stellt diese detaillierte Anzeigepflicht in der derzeit gehandhabten Form einen erheblichen administrativen Mehraufwand und eine Zeitverzögerung der Forschung dar, ohne die Anzahl der benötigten Tiere zu</p>

	<p>reduzieren. Hier besteht Änderungsbedarf in der administrativen Handhabung, der leicht umzusetzen ist, OHNE das sich dadurch irgendwelche Änderungen beim Tierwohl ergeben.</p> <p>Für die experimentellen Untersuchungen an lebenden Tieren ist eine Genehmigung erforderlich. Die für das GRTC zuständige Behörde, das <b>Regierungspräsidium Tübingen</b>, hat nach Gesetzeslage 40 Tage Zeit, um einen Antrag zu bearbeiten und erste Rückfragen an die Forschungsgruppen zu schicken.</p> <p><b>In der Praxis beträgt die Zeit bis zur ersten Rückmeldung allerdings häufig 6-9 Monate.</b> Für die Bearbeitung der Rückfragen und die Genehmigung fallen weitere Monate an. Damit können Erkenntnisse, die an explantiertem Gewebe gewonnen werden, nicht zeitnah an lebenden Organismen getestet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dies schränkt die präklinische Forschung in Deutschland wesentlich ein, weil viele benötigte Experimente aus diesem Grund in Kooperation mit Forschungsgruppen in den USA oder China durchgeführt werden müssen, um in dem sich schnell entwickelnden Feld international konkurrenzfähig zu sein.</li> <li>➤ Dem Tierwohl ist die Verlagerung solcher Experimente ins Ausland nicht zuträglich, da dort wesentlich niedrigere Standards für Betäubung und Nachsorge der Tiere gelten. Die gesetzlich höchstens zulässigen Bearbeitungszeiten müssen unbedingt eingehalten werden, um die Forschung in Deutschland zu ermöglichen.</li> </ul>
<p><b>Gesellschaftlich</b></p>	<p>Die gesellschaftliche Akzeptanz der Gen- und Virotherapie muss verstärkt in den Mittelpunkt gerückt werden:</p> <p>An der Universität Tübingen / am GRTC Tübingen besteht unter Leitung von Prof. Dr. Dr. Urban Wiesing, einem der renommiertesten Ethiker und Leiter des Instituts für Ethik &amp; Geschichte der Medizin in Tübingen, die Forschungseinrichtung "Ethik der Genom-Editierung, EGE".</p> <p>Diese Einrichtung ist deutschlandweit einzigartig und widmet sich schwerpunktmäßig ethischen Fragen der Genom-Editierung sowie deren Vermittlung in der Öffentlichkeit.</p> <p>Aufbauend auf diesem Nukleus können weitere Maßnahmen ergriffen werden.</p>
<p><b>Politisch</b></p>	<p>Die Politik wird gebeten, alles zu tun, dass die in Deutschland arbeitenden Gen- und Virotherapieforscher ihr im Vergleich zu den USA und anderen Ländern ganz hervorragendes Potential (siehe die sehr erfolgreiche Entwicklung der COVID-19 mRNA Impfstoffe in Mainz/Deutschland) abrufen können;</p> <p>speziell im Bereich der Klinischen Studien ist Deutschland in erster Linie aufgrund hausgemachter Probleme der Überregulierung im Vergleich zu der internationalen Konkurrenz deutlich zurückgefallen; s.a.:</p> <p><b>Deutschland verliert bei klinischen Studien weiter an Boden</b></p> <p><a href="https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/forschungsstandort-deutschland/klinische-studien-deutschland.html">https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/forschungsstandort-deutschland/klinische-studien-deutschland.html</a></p>

## GENE- & VIROTHERAPY CENTER TÜBINGEN

(Head: Prof. U.M. Lauer)



Department Internal Medicine VIII  
Medical Oncology and Pneumology  
University Hospital Tübingen, Germany



### Current / Projected / Accomplished Clinical Studies

Acronym	Sponsor	Study Title	EudraCT	Clinicaltrials.gov	Compounds	Disease
<b>Virotherapy Studies</b>						
GL-ONC1-004/TUE	Genelux	Phase I/II study of intraperitoneal administration of GL-ONC1, a genetically modified vaccinia virus, in patients with peritoneal carcinomatosis	2010-022680-35	NCT01443260	<b>Virotherapy</b> Vaccinia Virus	Peritoneal carcinomatosis
PHOCUS	SillaJen	A Phase 3 Randomized, Open-Label Study Comparing <b>Pexa-Vec</b> (Vaccinia GM-CSF / TK-Deactivated Virus) Followed by Sorafenib Versus Sorafenib in Patients with Advanced HCC Without Prior Systemic Therapy	Eu2014-001985-86	NCT02562755	<b>Virotherapy</b> Vaccinia Virus	HCC
AMG 299	AMGEN	Phase Ib study of <b>Talimogene Laherparepvec</b> in combination with <b>Atezolizumab</b> in subjects with TNBC and CRC	2015-005480-16	NCT03256344	<b>Virotherapy</b> Herpes-Simplex Virus	TNBC and CRC
AMG 318	AMGEN	Phase Ib/II, multicenter, open-label study to evaluate the safety of <b>Talimogene Laherparepvec</b> injected into liver tumors alone and in combination with systemic <b>Pembrolizumab</b>	2014-005386-67	NCT02509507	<b>Virotherapy</b> Herpes-Simplex Virus	SOLID TUMORS
AMG 115	AMGEN	Phase II study of <b>Talimogene Laherparepvec</b> in combination with <b>Pembrolizumab</b> in subjects with unresectable/metastatic stage IIIB-IVM1c Melanoma who have progressed on prior anti-PD-1 based therapy	2019-001906-61	NCT04068181	<b>Virotherapy</b> Herpes-Simplex Virus	MELANOMA
BI1456-0001	BI	Phase I open-label, dose escalation study of <b>BI 1831169</b> monotherapy and in combination with <b>BI 754091</b> in patients with advanced or metastatic solid tumours	2020-003902-30	NCT05155332	<b>Virotherapy</b> Vesicular Stomatitis Virus	SOLID TUMORS
V937-013	MSD	Phase Ib/II study of intratumoral administration of <b>V937</b> in combination with <b>Pembrolizumab</b> in participants with advanced/metastatic solid tumors	2020-001908-42	NCT04521621	<b>Virotherapy</b> Coxsackievirus	SOLID TUMORS
GOBLET	ONCOLYTICS BIOTECH	Phase I/II multiple-indication biomarker, safety, and efficacy study in advanced or metastatic GI cancers exploring treatment combinations with <b>Pelareorep</b> and <b>Atezolizumab</b>	2020-003996-16	N.N.	<b>Virotherapy</b> Reovirus	SOLID TUMORS
CERPASS	REPLIMUNE	A randomized, controlled, open-label, phase II study of <b>Cemiplimab</b> as a single agent and in combination with <b>RP1</b> in advanced cutaneous squamous cell carcinoma	2018-003964-30	NCT04050436	<b>Virotherapy</b> Herpes-Simplex Virus	MELANOMA
TMV-018	UKT	Phase I/II open-label, dose-escalation, safety, clinical activity, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intratumoral application of <b>TMV-018</b> in combination with <b>5-Fluorocytosine</b> or <b>anti-PD-1</b> therapy in GI tumors	2019-003550-88	NCT04195373	<b>Virotherapy</b> Measles Vaccine Virus	GI CANCER
TMV-018	UKT	ImmunoVirotherapy phase I study of <b>Pembrolizumab</b> combined with <b>TMV-018</b> , a conversion-gene enhanced 2 <sup>nd</sup> generation virotherapeutic, in patients with NSCLC	N.N.	N.N.	<b>Virotherapy</b> Measles Vaccine Virus	NSCLC
RADNET	UKT	Phase I/IIa study of recombinant adenovirus <b>AdVince</b> in patients with neuroendocrine neoplasms	2014-000614-64	NCT02749331	<b>Virotherapy</b> Adenovirus	NET
<b>Gene Therapy Studies</b>						
VTX-801	VIVET	A Phase I/II, Multicenter, Non-randomized, Open Label, Adaptive Design, 5-year Follow-up, Single Dose-escalation Study of VTX-801 in Adult Patients With Wilson's Disease	2020-000963-22	NCT04537377	Gene Therapy	Wilson's Disease
TH HBV VV-001	GSK	Safety, efficacy, immunogenicity study of GSK Biologicals' HBV viral vector and adjuvanted proteins vaccine (GSK3528869A) in adult patients with chronic Hepatitis B infection	2017-001452-55	NCT03866187	Gene Therapy	Chronic Hepatitis B

AAV Adeno-Associated Viral Vector  
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie  
BI Boehringer Ingelheim  
CRC Colorectal Cancer  
GSK Glaxo Smith Kline  
MSD Merck Sharp and Dohme

N.N. nicht vergeben  
NSCLC Non-Small Cell Lung Cancer  
TNBC Triple Negative Breast Cancer  
UKT Universitätsklinikum Tübingen