

STAMMZELLBASIERTE KLINISCHE STUDIEN

PRAKTISCHE HINWEISE FÜR ÄRZTE UND
ETHIKKOMMISSIONEN/INSTITUTIONELLE
PRÜFUNGSGREMIEN



Die Übersetzung wurde ermöglicht durch das Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW, einer Initiative des Ministeriums für Kultur und Wissenschaft des Landes NRW.

Die Übersetzung erfolgte durch das Übersetzungsbüro:

LUND Languages
Hohenstaufenring 11
D-50674 Köln

auf Grundlage des Originaltextes "Stem Cell-based clinical trials: Practical advice for physicians and ethics/institutional review boards" (www.isscr.org)

Stand: Mai 2018. Das Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW übernimmt keine Gewähr für mögliche Fehler in der Übersetzung.

Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW
c/o Life Science Center
Merowinger Platz 1
40225 Düsseldorf
www.stammzellen.nrw.de



Kompetenznetzwerk
Stammzellforschung NRW

WWW.ISSCR.ORG

Erfahren Sie mehr über Stammzellen und ihr Potential, Einfluss auf die menschliche Gesundheit zu nehmen unter:
www.closerlookatstemcells.org

ÜBERBLICK

Dieser Leitfaden wurde entwickelt, um Ärzten, Ethikkommissionen und Untersuchungsausschüssen dabei zu helfen, stammzellbasierte klinische Studien in der Frühphase zu beurteilen. Er soll bei der Entscheidung helfen, ob eine solche Studie durchgeführt bzw. genehmigt werden soll. Die grundlegenden Fragen, die in diesem Leitfaden enthalten sind, können dazu verwendet werden, das Zellprodukt, präklinische Daten und die klinische Studie, unabhängig von Erkrankung oder verwendetem Zelltyp, zu bewerten. In ihrer Gesamtheit dienen diese Fragen als Mittel, um die Entwicklung eines strengen Rahmenplans zur Beurteilung stammzellbasierter Studien zu unterstützen.

Stammzelltherapien besitzen das Potential zur Reparatur bzw. zur Wiederherstellung versagender Organe oder Zellnetzwerke und somit zur Verbesserung der menschlichen Gesundheit und zur Verlängerung des menschlichen Lebens. Die Anzahl stammzellbasierter klinischer Studien nimmt weltweit zu, da translationale Forschungsprojekte an Reife gewinnen. In diesem aufstrebenden therapeutischen Bereich, in dem nationale und internationale Richtlinien und Standards entwickelt werden, trägt jeder Beteiligte die Verantwortung, die Studien sorgfältig zu prüfen. Es muss sichergestellt werden, dass ihr Design gut durchdacht ist, dass ihnen stichhaltige und rationale präklinische Erkenntnisse zugrunde liegen und dass die mögliche Therapie sicher und wirksam ist und den Bedürfnissen der Patienten entspricht. Das Risiko schlecht konzipierter oder nicht effizienter klinischer Studien oder – schlimmer noch – die Erprobung unsicherer Eingriffe, bergen die Gefahr ernsthafter Gesundheitsschäden für Patienten und untergraben den Fortschritt im gesamten Forschungsfeld.

Während klinische Studien für gewöhnlich von nationalen Aufsichtsbehörden und/oder lokalen Ethikkommissionen/institutionellen Prüfungsgremien überprüft werden, zählen zu den Stakeholdern auch Ärzte, die ein ureigenes berufliches Interesse an der Durchführung und den Ergebnissen der Studie haben. Jene Ärzte, welche die klinische Studie durchführen, wollen bei der Entwicklung von Therapien für diverse Erkrankungen helfen und sind um die Gesundheit und Sicherheit ihrer Patienten besorgt. Gemeinsam können und sollen diese drei Gruppen, jede aus ihrer spezifischen Sichtweise, ein 360-Grad-Feedback zur Studie geben. Angesichts der Komplexität der Produkte und der Therapieansätze wird ein solches Feedback dringend benötigt. Auch wenn Aufsichtsbehörden häufig eigene Richtlinien haben, gilt dies gewöhnlich nicht für Klinikärzte oder klinische Ethikkommissionen.

Um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass die primären Stakeholder aus unterschiedlichen Hintergründen kommen, hat der Ausschuss für klinische Translation der Internationalen Gesellschaft für Stammzellforschung (ISSCR), welcher sich aus in diesem Bereich tätigen Ärzten zusammensetzt, eine Reihe von praktischen Fragen ausgearbeitet, um stammzellbasierte klinische Studien in der frühen Phase unabhängig von Erkrankung oder methodischem Ansatz zu bewerten. Diese grundlegenden Fragen sind genau die, die auch wir [die Autoren] uns stellen würden, und sie sind wichtig für Ärzte und alle beteiligten Personen, um die Patientensicherheit, das Berufsrisiko sowie die Erfolgchancen einer klinischen Studie zu beurteilen.

Die vollständige Auflistung der Fragen und der Anzeichen für problematische Studien entnehmen Sie bitte den beigefügten Tabellen. Zudem können Sie detaillierte Informationen über die Erstellung dieses Dokuments dem Abschnitt „Hintergrund“ entnehmen, der nach den Fragen erscheint.



PRAKTISCHE FRAGEN ZUR BEURTEILUNG STAMMZELLBASIERTER KLINISCHER STUDIEN

Sollte eine der folgenden Fragen auf Grundlage der bereitgestellten Informationen durch den Sponsor oder anhand der einschlägigen Fachliteratur nicht zufriedenstellend beantwortet werden können, sollte diese mit dem Sponsor vor Genehmigung oder Teilnahme an der Studie abgeklärt werden.

ALLGEMEINE FRAGEN

Wurde die Studie¹ durch eine zuständige Aufsichtsbehörde überprüft und genehmigt¹ und/oder wurde sie von einer klinischen Ethikkommission geprüft? Falls ja, von welcher Einrichtung?

Welche stammzellbasierte Intervention wird im Rahmen der Studie untersucht? Ist der Therapieansatz für die fragliche Erkrankung/Verletzung geeignet und wie wird die Anwendung des Zellprodukts bei dieser Krankheit begründet? Was ist der mutmaßliche Wirkmechanismus? Ist es aus wissenschaftlicher und medizinischer Sicht gesehen sinnvoll?

Ist die zu testende Zellintervention mit großer Wahrscheinlichkeit konkurrenzfähig zu anderen bestehenden Therapien/der Standardversorgung für diese Erkrankung und ist die weitere Forschung in diesem Zusammenhang und zu diesem Zeitpunkt sinnvoll?

FRAGEN IN BEZUG AUF DAS ZELLPRODUKT

Sind die Herkunft und die Gewinnung der Stammzellen sowie die Differenzierung der daraus entstehenden Zellen geklärt?

Wurde das Stammzellprodukt im Einklang mit einschlägigen Richtlinien gewonnen und hergestellt? Wurde die Zusammensetzung des Endprodukts eindeutig festgelegt? Durch wen?

Wurden die Stammzellen gentechnisch verändert? Falls ja, sind damit Sicherheitsrisiken verbunden?

Handelt es sich um ein Kombinationsprodukt, wie beispielsweise Zellen gemeinsam mit einer anderen Wirkkomponente (z. B. Zytokine, Scaffolds oder eine Vorrichtung)? Falls ja, wurde diese andere nicht zelluläre Komponente am Menschen getestet? Was waren die Ergebnisse dieser Studie?

Wurden die Stammzellen aus allogenen Quellen gewonnen? Besteht das Risiko einer Immunabwehr? Falls ja, sind immunsuppressive Verfahren erforderlich? Was sind damit verbundene, mögliche Komplikationen?

FRAGEN IN BEZUG AUF DIE PRÄKLINISCHEN DATEN

Zeigen die in Kultur gehaltenen Zellen förderliche Eigenschaften und exprimieren sie die zu erwartenden Marker (z. B. Aktionspotentiale in Neuronen, Kontraktion bei Kardiomyozyten, Insulinproduktion bei Betazellen)? Oder werden sie als Vorläuferzellen transplantiert und reifen im Körper heran? Welche Beweise/Befunde liegen dem zugrunde?

Überleben die Zellen nach einer Transplantation in Tiermodellen dieser Erkrankung? Falls ja, für wie lange und in welcher Zahl? Wie sieht ihre Biodistribution nach der Transplantation aus? Bleiben sie an der Stelle, wo sie injiziert wurden, oder migrieren sie in andere Gewebe und Organsysteme? Falls ja, wohin und in welcher Zahl? Verursachen sie Probleme an diesen anderen Orten?

Wurden einschlägige toxikologische Studien an den Zellen durchgeführt? Haben sich die Zellen in den Tiermodellen als nachweislich sicher erwiesen? Wurden sie auf ihre Tumorigenität untersucht?

Verbessern die transplantierten Zellen Defizite in den validierten Tiermodellen der Erkrankung? Was ist der bekannte oder mutmaßliche Mechanismus der therapeutischen Wirkung?

Wurden die Ergebnisse in mehreren unabhängigen Labors repliziert? Sind Versuche, die Ergebnisse zu wiederholen, gescheitert?

Wurden die Daten aus dieser Forschung in namhaften, einschlägigen und durch Fachleute geprüften Publikationen veröffentlicht und/oder im Rahmen internationaler Tagungen vorgestellt? Falls ja, wo?

Können mittelfristige/langfristige präklinische Sicherheitsdaten zur Überprüfung vorgelegt werden?

Wurde das entsprechende Zellprodukt bereits zuvor an Patienten getestet? Falls ja, für welche Erkrankung(en) und wie fielen die Ergebnisse aus? Was waren die vorläufigen Nachweise für die Sicherheit, Wirksamkeit und Toxizität?

¹Bitte beachten Sie, dass dies nicht das Gleiche wie eine „eingetragene“ Studie ist. Die Eintragung in eine staatliche Datenbank, wie clinicaltrials.gov, ist keine Garantie dafür, dass die Studie genehmigt wurde.



FRAGEN IN BEZUG AUF DIE STUDIE

Wer entwarf die Studie? Wer ist der Sponsor der Studie? Wer finanziert sie? Warum wird die Studie auf diese Weise finanziert?

Kennen Sie das Unternehmen? Wer ist Mitglied des wissenschaftlichen Beirats? Besitzen sie die erforderliche Fachkenntnis, z. B. medizinische Erfahrung hinsichtlich der Erkrankung? Verfügen sie über Kenntnisse der zugrundeliegenden Biologie und/oder über die Technik, welche zur Behandlung eingesetzt wird?

Wie werden die Zellen verabreicht? Beispielsweise intravenös oder über einen Katheter oder durch einen chirurgischen Eingriff? Wurde diese Form der Verabreichung bereits zuvor eingesetzt? Kam es zu Komplikationen?

Warum wurden Sie als Arzt gefragt, als Studienleiter (PI) an dieser Studie teilzunehmen?

Wurde die Studie von der klinischen Ethikkommission/dem institutionellen Prüfungsgremium eines akademischen medizinischen Zentrums oder einer entsprechenden nationalen Stelle genehmigt? Die Genehmigung von Seiten des institutionellen Prüfungsgremiums/der klinischen Ethikkommission wird für die Durchführung einer Studie benötigt.

Gibt es finanzielle oder andere Interessenskonflikte in Verbindung mit der Durchführung dieser Studie? Könnte der Arzt oder ein Patient/Angehöriger auf ungebührliche Weise finanziell von der Studie profitieren?

Ist es eindeutig, um welche Art von Studie es sich handelt (z. B. Erstanwendung beim Menschen (*First-in-Human*), Sicherheitsstudie mit Dosissteigerung etc.)?

Sind die Auswahlkriterien für die Aufnahme von Probanden in die Studie geeignet?

Sind die Endpunkte der Studie für die Erkrankung wohl definiert? Gibt es klinische Ergebnisse oder werden Ersatzendpunkte, wie Biomarker oder bildgebende Verfahren, verwendet?

Falls eine Nachuntersuchung vorgesehen ist, ist die langfristige Nachuntersuchung ausreichend? Z. B. für gewöhnlich >1 Jahr bei den meisten stammzellbasierten Studien. Sind die Endpunkte relevant für die Behandlung?

Wurden alle möglichen Sicherheitsbedenken zu Ihrer Zufriedenheit erörtert und geklärt?

Welche Notfallpläne gibt es im Falle von unerwünschten Reaktionen und Komplikationen?

Wären Sie bereit, in Kenntnis der vorstehenden Informationen die vorgeschlagene Therapie Ihren Patienten zu verabreichen? Falls nein, welche Bedenken haben Sie? Wurden diese angesprochen bzw. abgeklärt?

ANZEICHEN FÜR PROBLEMATISCHE STAMMZELLBASIERTE KLINISCHE STUDIEN

Die Studie wird nicht von einer Aufsichtsbehörde überwacht.

Klinische Studien sollten einer sorgfältigen behördlichen und ethischen/institutionellen Überwachung unterliegen, um sicherzustellen, dass die mögliche Behandlung höchsten wissenschaftlichen Standards und Sicherheitsstandards entspricht.

Die wissenschaftliche Grundlage der Krankheit entspricht nicht dem wissenschaftlichen Behandlungsansatz.

Es muss sichergestellt sein, dass die wissenschaftlichen Daten den verwendeten Ansatz und den Zelltyp angemessen rechtfertigen.

Die präklinischen Daten, welche die Wirksamkeit und/oder die Sicherheit des Behandlungsansatzes belegen, sind mangelhaft oder nicht aussagekräftig.

Alle präklinischen Daten sollen auf eine Weise generiert werden, die präzise, genaue und unverfälschte Messungen des klinischen Versprechens (*clinical promise*) gewährleistet.

Im Rahmen der Studie muss der Proband für den Erhalt der experimentellen Behandlung eine Zahlung leisten.

Studien nach dem Prinzip „zahlen, um teilzunehmen“ (*pay to participate*) erschweren es, die Integrität der Studie sicherzustellen. Für gewöhnlich werden die Kosten für die Erprobung einer neuen Therapie und Überwachung der Studie vom entwickelnden Unternehmen, von einer Stiftung, mithilfe staatlicher Gelder oder durch eine Kombination dieser getragen.

Die Qualifikationen der Wissenschaftler und Mediziner, des Studienleiters und/oder der Ärzte entsprechen nicht dem wissenschaftlichen Bereich, dem die untersuchte Erkrankung zuzuordnen ist.

Die Führungskräfte der Unternehmen und die Ärzte müssen hochqualifiziert sein, um die Behandlungsergebnisse beurteilen bzw. mit möglichen Komplikationen umgehen zu können.



HINTERGRUND

EINLEITUNG

Die Stammzellforschung hat große Fortschritte gemacht und viele derzeit nicht heilbare Erkrankungen könnten mithilfe von Stammzelltherapien behandelt werden. Entsprechend nimmt die Anzahl stammzellbasierter klinischer Studien zu, da translationale Forschungsprojekte an Reife gewinnen und Einzug in die klinische Praxis halten. Solche klinischen Studien sind wesentlich für die sorgfältige Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von möglichen Behandlungen. Allerdings sind nicht alle therapeutischen Ansätze erfolgreich, die im Rahmen klinischer Studien getestet werden. Dafür gibt es viele Gründe, von denen einige auf Grundlage der präklinischen Daten und/oder anhand des Aufbaus der Studie vorhersehbar gewesen wären (Perrin, S., 2014). Die Folgen von schlecht konzipierten Eingriffen oder – schlimmer noch – der Einsatz unsicherer Therapien gefährden die im Bereich der Stammzellforschung erzielten Fortschritte. Probanden könnten dem Risiko schwerwiegender Gesundheitsschäden ausgesetzt werden. Es ist daher essentiell, dass alle neuen klinischen Studien gründlich geprüft werden, bevor Probanden möglicherweise unwirksamen oder sogar schädlichen Therapien ausgesetzt werden, insbesondere solche, bei denen es zu einer Erstanwendung einer Stammzelltherapie beim Menschen kommt.

Wer sollte gewährleisten, dass stammzellbezogene klinische Studien angemessen überprüft werden? Allen Beteiligten, den lokalen und/oder nationalen Regulierungsbehörden, den lokalen klinischen Ethikkommissionen/institutionellen Prüfungsgremien und dem (den) prüfenden Arzt (prüfenden Ärzten) kommt eine wichtige und unerlässliche Aufgabe bei der Beurteilung der klinischen Studie zu. Diese Gruppen – jede aus ihrer spezifischen Perspektive – müssen sicherstellen, dass den experimentellen Therapieansätzen belastbare wissenschaftliche und medizinische Belege zugrunde liegen und dass sie auf die Bedürfnisse der Probanden abgestimmt sind. Diese Wachsamkeit ist überall da von größter Wichtigkeit, wo Regulierung weniger stringent ist, wo neue Technologien zu neuen Herausforderungen und Problematiken führen und wo Fachkompetenz sowie Standards erst noch erworben bzw. entwickelt werden müssen.

Den stammzellbasierten klinischen Studien liegen besondere Überlegungen zugrunde, die von denen bei pharmakologischen Wirkstoffen abweichen. Allerdings sind nicht alle an der Bewertung beteiligten Personen in der Beurteilung des Nutzens zellbasierter klinischer Studien versiert. Dies gilt insbesondere für Klinikärzte und lokale klinische Ethikkommissionen. Dies kann dazu führen, dass die zentralen Personen oder Kommissionen sich vorrangig auf Informationen verlassen, die ihnen vom Sponsor der Studie bereitgestellt werden. Wenngleich diese Informationen sehr hilfreich sein können, ist es von entscheidender Bedeutung, dass die an der Durchführung oder Überprüfung der klinischen Studie beteiligten Personen fähig sind, eigenständig die Therapie und die erhaltenen Informationen zu beurteilen und zu eigenen Schlussfolgerungen über den Nutzen der Durchführung der Studie an Patienten zu gelangen.

Als Hilfsmittel für diesen Prozess hat die ISSCR eine Reihe praktischer Fragen zur Beurteilung einer Stammzelltherapie ausgearbeitet. Dieses Dokument, das von klinisch tätigen Ärzten, Wissenschaftlern und Fachkräften erstellt wurde, die über Erfahrung in diesem neuen therapeutischen Bereich verfügen, basiert auf den Grundsätzen und Empfehlungen, die in den von der ISSCR 2016 herausgegebenen [Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation](#) zusammengefasst sind (auf Deutsch in etwa: Richtlinien



für die Stammzellforschung und die klinische Translation; ISSCR, 2016, siehe auch die zugehörigen Erläuterungen, Daley et al., 2016). Ziel des Leitfadens ist es, die am Prozess beteiligten Personen zu unterstützen. Sie sollen die Angaben darüber, was sie genehmigen und ihren Probanden verabreichen sollen, besser einschätzen können. Er erhebt weder Anspruch auf Vollständigkeit, noch kann er für die Überwachung klinischer Studien verwendet werden.

WOZU DIENT DIESER LEITFADEN?

Klinische Studien sind ein wichtiger Schritt bei der Entwicklung neuer Zelltherapien und sie sind der Schlüssel für die Entwicklung wirksamer und zuverlässiger Behandlungen. Als solche sind sie das Gegenstück zu unregelmäßig und mitunter schädlichen „Therapien“, die mittlerweile weltweit vermarktet werden (Turner und Knoepfler, 2016; Kuriyan et al., 2017). Die Beurteilung der Qualität einer Studie kann schwierig sein, insbesondere im noch jungen Gebiet stammzellbasierter Interventionen. Während Fragen der Patientensicherheit absolut vorrangig sind, muss auch der wissenschaftlichen Begründung für die Anwendung des jeweiligen Ansatzes große Beachtung zukommen (London et al., 2010; Kimmelman und Federico, 2017). Dies gilt genauso für den möglichen Nutzen der Behandlung im Vergleich zur gegenwärtigen Standardversorgung. Obwohl den prüfenden Ärzten eine Prüfarztbroschüre ausgehändigt wird, machen es diese umfassenden Dokumente schwer, die relevanten Informationen herauszufiltern. Ferner thematisieren diese mitunter nicht alle Fragen.

Diese Leitlinie hebt die wesentlichen Fragen unabhängig von der untersuchten Erkrankung oder dem untersuchten Ansatz hervor, welche bei der Genehmigung oder Durchführung von stammzellbasierten klinischen Studien in der frühen Phase zu beachten sind. Der Schwerpunkt der Fragen liegt auf den präklinischen Daten und der klinischen Studie, wobei wir [die Autoren] anerkennen, dass erkrankungsbezogene oder behandlungsspezifische Fragen über den Umfang dieses Leitfadens hinausgehen können. Dieses Dokument soll den Personen und/oder Kommissionen und Stellen eine Reihe unabhängiger Fragen bereitstellen, mit denen sie sich sicherer fühlen, alle entscheidenden Aspekte vor Genehmigung oder Durchführung der Studie erörtert und abgeklärt zu haben.

FRAGEN IN BEZUG AUF DAS STAMMZELLPRODUKT UND DIE PRÄKLINISCHEN DATEN

Es ist wichtig, zu verstehen, welche Art von Stammzellen oder Stammzellderivate im Rahmen der Studie untersucht werden, ebenso ihre Quelle und die Art ihrer Gewinnung. Dadurch wird nicht nur sichergestellt, dass die Herkunft der Zelle bekannt ist, sondern auch, dass das Risiko, das damit einhergehen kann, quantifizierbar ist (z. B. stammt sie aus einer Stammzellquelle, in der die Zellen stark wuchern; welche Modifikationen, die ihre ursprünglichen Eigenschaften beeinflussen könnten, gab es; ist die Zelle immunogen etc.). Außerdem wird ermöglicht, die mutmaßliche Funktionsweise des Zellprodukts zu verstehen. Ersetzt es beispielsweise die im Zuge der Erkrankung verlorenen Zellen (z. B. Inselzellen im Fall von Diabetes oder Kardiomyozyten im Fall von Herzversagen) oder wird es verwendet, um Faktoren freizusetzen, die lokal wirken (z. B. mesenchymale Stromazellen/Stammzellen)? Alle Beteiligten sollten klinische Studien mit Zellen, deren Wirkmechanismen nicht definiert sind oder lediglich als „parakrin“ angegeben sind, sorgfältig überprüfen. Das Verständnis des zu untersuchenden Behandlungsansatzes ist entscheidend für die Beurteilung der präklinischen Arbeit, die der klinischen Translation zugrunde liegt. Wenn beispielsweise ein Zellersatz beabsichtigt wird, konnte in den entsprechenden Tiermodellen nachgewiesen werden, dass die Zellen langfristig in ausreichender Zahl und in einem Zustand überleben, der es ihnen erlaubt, ihren funktionellen Nutzen zu erbringen? Sind diese Behandlungsnutzen vergleichbar oder höher als jene, die bei Wirkstoffen bekannt sind, welche



bereits für die klinische Anwendung zugelassen sind? Dies sind grundlegende Standards, die für jede potenzielle Zelltherapie nachgewiesen werden müssen, damit sie im klinischen Bereich als wettbewerbsfähig gilt.

Präklinische Vorarbeiten sind entscheidend für die Beurteilung der Sicherheit, welche natürlich das vorrangige Anliegen der Probanden und der Aufsichtsbehörden ist. Anders als Arzneimittel oder biologische Wirkstoffe besitzen Zellen das Potential, während der gesamten Lebenszeit des Probanden fortzubestehen. Es ist entscheidend, dass präklinische Studien die Biodistribution der Zellen dokumentieren, um beurteilen zu können, ob eine Besiedlung entfernt vom Zielorgan stattfindet. Langfristige Studien sollten durchgeführt werden, um die Tumorigenität oder lokale Komplikationen zu bewerten, z.B. Herzrhythmusstörungen, Krampfanfälle oder Bewegungsstörungen im ZNS usw. Neben der Sicherheit muss eine wissenschaftlich vertretbare Erfolgserwartung anhand der bekannten biologischen Merkmale der Zelle gegeben sein. Und zwar: Wie robust sind die präklinischen Wirksamkeitsdaten (Perrin, 2014)? Größere Sicherheit kann bei der Translation einer möglichen Therapie in die Klinik erreicht werden, wenn die Arbeit, welche die klinische Umsetzung rechtfertigt, in von Fachleuten geprüften Zeitschriften veröffentlicht wurde und wenn von unabhängigen Gruppen nachgewiesen werden konnte, dass der Ansatz funktioniert. Sollte die Reproduzierbarkeit des Ansatzes in der Vergangenheit ein Problem dargestellt haben, wurden die dafür verantwortlichen wesentlichen Variablen identifiziert? Falls viele Gruppen mit den Zellen arbeiten, gibt es einen allgemeinen Konsens bezüglich ihrer Wirksamkeit oder ist dieser Punkt strittig? Auch wenn wir zugeben müssen, dass der Standard einer unabhängigen Reproduzierbarkeit nicht immer für jeden neuen Ansatz erreicht werden kann, so erhöht sich bei seinem Vorliegen doch die klinische Erfolgswahrscheinlichkeit.

FRAGEN MIT BEZUG AUF DIE STUDIE

Der nächste Schritt im Beurteilungsverfahren ist die Studie selbst. Ihre Beurteilung kann sich als schwierig gestalten, da Verfahren dieser Art häufig noch nie zuvor durchgeführt wurden. Am wichtigsten ist hier, in welcher Weise die Studie überprüft und genehmigt wurde. Haben die zuständigen staatlichen Stellen und klinischen Ethikkommissionen die klinische Studie überprüft? Zudem ist es von entscheidender Bedeutung, das Design der klinischen Studie zu verstehen. Zu wissen, wer an der Studie und ihrem Design beteiligt ist, kann für mehr Vertrauen sorgen, wenn diese Person Kenntnisse in diesem Therapiebereich und in Bezug auf den Ansatz nachweisen kann. Dies gilt auch für den Ort, wo die Studie durchgeführt wird (wer ist beispielsweise der Studienleiter), für die Finanzierung der Studie und für die Zusammensetzung des Datenüberwachungs- und Studienlenkungsausschusses. Stellen Sie sich die Frage, ob der Studienleiter (PI) ein finanzielles Interesse an der Studie hat, z. B. weil ihm Anteile am Unternehmen des Sponsors gehören oder er diesen berät. Auch wenn sich an solchen Aspekten allein nicht festmachen lässt, ob eine Studie durchgeführt werden sollte, erzeugen sie dennoch Sicherheit, was die Fachkenntnisse und die Erfahrung betrifft, die der Durchführung zugrunde liegen. Sie sind somit ein Hinweis auf den möglichen Nutzen der Studie.

Obwohl sich die Designs von klinischen Studien stark voneinander unterscheiden können, ist es dennoch wichtig, zu wissen, ob es sich um ein Verfahren zur Erstanwendung beim Menschen oder eine Studie in einer späteren Phase handelt. Sollte es eine Studie der Phase II oder einer späteren Phase sein: Welche Resultate aus den Arbeiten früherer Phasen im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit liegen vor? Gibt es Notfallpläne bei möglichen unerwünschten Ereignissen oder Nebenwirkungen? Sind Standardelemente von Studien, wie etwa die Randomisierung, Placebo-Kontrollen, die doppelte Verblindung oder Optionen für das Cross-over der mit dem Placebo behandelten Patienten vorgesehen und ist die statistische Teststärke angemessen? Wie werden die Zellen verabreicht? Durch intravenöse Injektion? Über einen Katheter? Durch



eine direkte Injektion unter Bildführung oder anhand chirurgischer Visualisierung? Sollten Verabreichungssysteme verwendet werden, müssen diese zuvor am Menschen getestet worden sein und von den zuständigen Aufsichtsbehörden zugelassen sein?

Auch die Pläne für die langfristige Nachkontrolle, sofern vorhanden, sollten beurteilt werden. Dies ist entscheidend für die Beurteilung der Sicherheit sowie der Anzeichen auf Wirksamkeit und den Behandlungsnutzen (oder auf Komplikationen) stammzellbasierter klinischer Studien unabhängig von der Phase. Die transplantierten Zellen können im Körper für unbestimmte Zeit fortbestehen und somit können Wirkungen auch nach Ende der vorgesehenen Dauer der Studie auftreten. Sollte zunächst keine langfristige Nachkontrolle im Rahmen der Studie vorgesehen sein, muss gefragt werden, warum dies so ist.

Wir hoffen, dass dieser kurze Leitfaden all jenen hilft, die an den schwierigen Entscheidungen beteiligt sind, stammzellbasierte Ansätze in den klinischen Rahmen umzusetzen. Er ist nicht als absolute und vollständige Liste zur Entscheidung darüber gedacht, ob diese Ansätze in der Klinik umgesetzt werden sollen oder nicht, sondern dient vielmehr als Hilfestellung für jene, die mehr Anleitung in diesem Bereich benötigen und wünschen.



QUELLENANGABEN

Daley, G.Q., Hyun, I., Apperley, J.F., Barker, R.A., Benvenisty, N., Bredenoord, A.L., Breuer, C.K., Caulfield, T., Cedars, M.I., Frey-Vasconcells, J., Heslop, H.E., Jin, Y., Lee, R.T., McCabe, C., Munsie, M., Murry, C.E., Piantadosi, S., Rao, M., Rooke, H.M., Sipp, D., Studer, L., Sugarman, J., Takahashi, M., Zimmerman, M., Kimmelman, J. (2016) Setting Global Standards for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2016 ISSCR Guidelines, Stem Cell Reports, 6, 787.

International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2016). Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation (<http://www.isscr.org/guidelines2016>).

Kimmelman, J. and Federico, C. (2017). Consider Drug Efficacy Before First-in-Human Trials, Nature, 542, 25.

Kuriyan, A.E., Albin, T.A., Townsend, J.H., Rodriguez, M., Pandya, H., Leonard II, R.E., Parrott, M.B., Rosenfeld, P.J., Flynn, Jr., H.W., Goldberg, J.L. (2017). Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous "Stem Cells" for AMD. NEJM, 376, 1047.

London, A.J., Kimmelman, J., Emborg, M.E. (2010). Beyond Access vs. Protection in Trials of Innovative Therapies, Science, 328, 829.

Perrin, S. (2014). Make Mouse Studies Work, Nature, 507, 423.

Turner, L., Knoepfler, P. (2016). Selling Stem Cells in the USA: Assessing the Direct-to-Consumer Industry, Cell Stem Cell, 19, 154.

AUSSCHUSS FÜR KLINISCHE TRANSLATION

Roger Barker, PhD, MRCP (Chair), University of Cambridge

Melissa Carpenter, PhD, Carpenter Group Consulting

Catriona Jamieson, MD, PhD, University of California, San Diego

Stuart Forbes, PhD, FRCP, University of Edinburgh

Steven Goldman, MD, PhD, University of Rochester Medical Center and University of Copenhagen

Charles Murry, MD, PhD, University of Washington

Jun Takahashi, MD, PhD, Kyoto University

Gordon Weir, MD, Joslin Diabetes Center

