

ISSCR 

INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH

LEITLINIEN FÜR STAMMZELLFORSCHUNG UND KLINISCHE TRANSLATION



GermanStemCellNetwork

ERSTELLUNG UND BEARBEITUNG DER DEUTSCHEN ÜBERSETZUNG (OKTOBER 2019):

German Stem Cell Network (GSCN), Berlin, Germany
Ole Pless, Fraunhofer IME, Hamburg, Germany
Daniel Besser, Geschäftsführer GSCN
Stefanie Mahler, Koordinatorin Kommunikation, GSCN

12. MAI 2016
ÜBERARBEITET, 17. MAI 2016
WWW.ISSCR.ORG

ÜBERSETZUNG

Übersetzungen von Material der International Society for Stem Cell Research (ISSCR) in andere Sprachen als Englisch dienen ausschließlich der Annehmlichkeit für die nicht-englischsprachige Allgemeinheit. Wir haben versucht, eine akurate Übersetzung des ursprünglich in englischer Sprache verfassten Materials bereitzustellen, aber aufgrund der Übersetzungsproblematik können geringfügige Unterschiede bestehen. Referenzen zur Ermittlung der ursprünglichen Unterlagen in englischer Sprache werden in den meisten nicht-englischen Dokumenten angegeben. Einige Texte können nicht übersetzt werden, darunter einige Webseiten (URLs), Anwendungen, Grafiken und PDF-Dokumente.

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

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

VORWORT

Die vorliegenden Leitlinien wurde von der ISSCR Guidelines Updates Task Force erstellt, die mit der Überarbeitung und Aktualisierung der Leitlinien zur Durchführung von Forschung an humanen embryonalen Stammzellen (Guidelines for the Conduct of Human Embryonic Stem Cell Research, ISSCR, 2006) sowie der Leitlinien zur klinischen Translation von Stammzellen (Guidelines on the Clinical Translation of Stem Cells, ISSCR, 2008) der ISSCR beauftragt war. Vorsitzender dieser Arbeitsgruppe, die 25 aus neun Ländern stammende Wissenschaftler, Ethiker und Fachleute aus dem Gesundheitswesen umfasste, war der Bioethiker Jonathan Kimmelman. George Daley und Insoo Hyun, die Vorsitzenden der Arbeitsgruppen zur Erstellung der Leitlinien von 2006 bzw. 2008, stellten die Kontinuität des Prozesses für die drei ISSCR Leitlinien sicher.

WIDMUNG

Die ISSCR widmet diese Leitlinien dem Gedenken an Dr. med. Paolo Bianco, (1955–2015), Mitglied der Arbeitsgruppe zur Aktualisierung der ISSCR Leitlinien, der in der letzten Phase der Überarbeitung dieser Leitlinien unerwartet verstorben ist. Dr. Bianco war Professor an der Universität La Sapienza in Rom. Während seiner gesamten herausragenden beruflichen Laufbahn galt er als Pionier der Stammzellforschung und war führend in der Forschung zum Verständnis mesenchymaler Stammzellen. Er bleibt als standhafter Verfechter wissenschaftlicher Integrität und Strenge sowie als geschätzter Kollege und Mentor in Erinnerung.

INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort	3
Widmung	3
1. Grundlegende ethische Prinzipien	5
2. Laborbasierte Forschung an humanen embryonalen Stammzellen, Embryonenforschung und verwandte Forschungsaktivitäten.....	6
2.1 Review-Prozesse	7
2.2 Beschaffung von Biomaterialien	11
2.3 Gewinnung, Biobanking und Weitergabe humaner pluripotenter Stammzelllinien.....	13
2.4 Instrumente für die Umsetzung	15
3. Klinische Translation von Stammzellen	16
3.1 Verarbeitung und Herstellung von Zellen	16
3.1.1 Materialien zur Zellgewinnung.....	17
3.1.2 Herstellung der Zellprodukte.....	17
3.2 Präklinische Studien.....	19
3.2.1 Allgemeines	19
3.2.2 Sicherheitsstudien.....	20
3.2.3 Wirksamkeitsstudien.....	22
3.2.4 Transparenz und Veröffentlichung.....	23
3.3 Klinische Forschung	23
3.3.1 Aufsicht.....	23
3.3.2 Standards für die Durchführung klinischer Forschung.....	24
3.3.3 Besonderheiten bei Studien in frühen klinischen Phasen	27
3.3.4 Besonderheiten bei Studien in späten klinischen Phasen	28
3.3.5 Nachbeobachtung von Studienteilnehmern und Studienmonitoring	29
3.3.6 Transparenz und Veröffentlichung von Studienergebnissen	29
3.4 Stammzellbasierte medizinische Innovation	30
3.5 Klinische Anwendung.....	32
3.5.1 Genehmigungen der Aufsichtsbehörden.....	32
3.5.2 Zugänglichkeit und ökonomische Werte.....	34
4. Kommunikation.....	34
5. Standards in der Stammzellforschung.....	36
Danksagungen.....	37
ISSCR-Arbeitsgruppe zur Leitlinien-Aktualisierung.....	37
Anhänge.....	38
Glossar	39
Literatur.....	43

1. GRUNDLEGENDE ETHISCHE PRINZIPIEN

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

Ethische Prinzipien und Leitlinien tragen dazu bei, die Grundlagen für dieses kollektive Bemühen zu sichern. Patienten können an klinischen Studien teilnehmen in dem Vertrauen, dass diese gerechtfertigt sind und die Risiken und Belastungen in einem angemessenen Verhältnis zum möglichen Nutzen stehen. Ärzte und Kostenträger können sich darauf verlassen, dass die Nachweise, auf Grundlage derer sie wichtige Gesundheitsentscheidungen treffen, streng geprüft und unvoreingenommen erbracht werden. Private Unternehmen können in Forschungsprogramme investieren in dem Wissen, dass sie für eine absehbare Zukunft mit öffentlichen und institutionellen Geldern rechnen können.

Die Leitlinien der International Society for Stem Cell Research (ISSCR; Internationale Gesellschaft für Stammzellforschung) beziehen sich auf die Forschung an menschlichen Stammzellen, die klinische Translation und damit verbundene Forschungsaktivitäten. Sie fördern eine effiziente, angemessene und nachhaltige Vorgehensweise für die Stammzellforschung und medizinische Interventionen, die dazu dient, die menschliche Gesundheit zu verbessern. Leitlinien können zwar nicht die lokalen gesetzlichen Bestimmungen und Regelungen ersetzen. Sie können jedoch als Informationsquelle für die Auslegung und Entwicklung lokaler gesetzlicher Vorschriften und als Orientierungshilfe für Forschungspraktiken dienen, die von der Gesetzgebung nicht erfasst werden. Die ISSCR-Leitlinien basieren auf eine Reihe ethischer Prinzipien, die in der Wissenschaft, der Forschung an menschlichen Probanden sowie der Medizin überwiegend geteilt werden (Nuremberg Code, 1949; Department of Health, and Education and

Welfare, 1979; European Science Foundation, 2000; Medical Professionalism Project, 2002; Institute of Medicine, 2009; World Medical Association, 2013). Manche der nachfolgenden Leitlinien gelten generell für die Grundlagenforschung und Bestrebungen für klinische Translation. Andere sind die Antwort auf Herausforderungen, die insbesondere auf die stammzellbasierte Forschung zutreffen. Dazu gehören Sensibilitäten im Zusammenhang mit Forschungsaktivitäten, bei denen menschliche Embryonen und Gameten verwendet werden, mit irreversiblen Risiken bei manchen zellbasierten Interventionen, mit der Schutzbedürftigkeit sowie den drängenden medizinischen Bedürfnissen schwerkranker Patienten mit aktuell fehlenden wirksamen Behandlungsoptionen, mit den Erwartungen der Öffentlichkeit hinsichtlich des medizinischen Fortschritts und Zugang zu Behandlungen und mit dem Wettbewerb in diesem Forschungsumfeld.

Integrität des Forschungsvorhabens

Primär zielt die Stammzellforschung darauf ab, das wissenschaftliche Verständnis zu vertiefen und mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse die Versorgungslücken in der Medizin und dem Gesundheitswesen zu schließen. Diese Forschung sollte von qualifizierten Wissenschaftlern beaufsichtigt und in einer Weise koordiniert werden, die gewährleistet, dass das Vertrauen der Öffentlichkeit nicht untergraben wird und die erhaltenen Informationen glaubwürdig, verlässlich und zugänglich sind. Zudem sollten die Grenzen der wissenschaftlichen Erkenntnisse klar kommuniziert und dringende Gesundheitsthemen in den Fokus gestellt werden. Zur Wahrung der Integrität der Forschung sind in jeder Phase ein unabhängiges Peer Review-Verfahren sowie Aufsichtspflicht, Reproduzierbarkeit und Rechenschaftspflicht von entscheidender Bedeutung.

Vorrang des Patientenwohls

Ärzte und ärztlich tätige Forscher sind in erster Linie dem Patienten und/oder dem Forschungsgegenstand verpflichtet. Sie dürfen schutzbedürftige Patienten niemals einem unnötigen Risiko aussetzen. Klinische Studien sollten daher in keinem Fall Aussichten für zukünftige Patienten über das Wohlergehen aktueller Studienteilnehmer stellen. Stammzellbasierte Interventionen außerhalb des offiziellen Forschungsumfeldes müssen faktengestützt sein, einer Überprüfung durch unabhängige Fachleute unterliegen und im besten Interesse der Patienten sein. Vielversprechende innovative Strategien sollten schnellstmöglich systematisch ausgewertet werden, bevor sie in großen Patientengruppen zur Anwendung kommen. Es ist eine Verletzung der ärztlichen und ethischen Standespflichten, wenn stammzellbasierte Interventionen vermarktet und einer großen Patientenpopulation zur Verfügung gestellt werden, bevor sie eine strenge und unabhängige Begutachtung bezüglich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit durchlaufen haben.

Respekt für Studienteilnehmer

Forscher, Kliniker und Krankenhäuser sollten Studienteilnehmer in die Lage versetzen, sich auf der Grundlage aussagekräftiger Informationen klar für oder gegen eine Studienteilnahme entscheiden zu können. Dies bedeutet, dass die Teilnehmer – sei es in einem Forschungskontext oder in einem klinischen Umfeld – hinsichtlich der Risiken und des Wissensstandes in Bezug auf neuartige stammzellbasierte Interventionen genau aufgeklärt werden sollten. Ist den Teilnehmern eine Entscheidungsfindung nicht möglich, sollte eine stellvertretende Einwilligung eingeholt werden und die Studienteilnehmer sollten vor nicht-therapeutischen Maßnahmen, bei denen das Risiko mehr als geringfügig über dem Minimalrisiko liegt, konsequent geschützt werden. Darüber hinaus sollte der Grundsatz des Respekts für Studienteilnehmer auch auf Personengruppen ausgeweitet werden, deren Interessen von Forschungsaktivitäten direkt betroffen sind. Dazu gehören Anbieter von Zellgewebe sowie Forscher oder deren Mitarbeiter, die aus Gewissensgründen gegenüber bestimmten Aspekten der Forschung an menschlichen Stammzellen Bedenken hegen.

Transparenz

In der Stammzellforschung tätige Wissenschaftler und Kliniker sollten sich für einen zeitnahen Austausch präziser wissenschaftlicher Informationen mit anderen Interessenten einsetzen. Die Forscher sollten den Kontakt zu verschiedenen öffentlichen Gruppierungen wie beispielsweise Patientenverbänden suchen und deren Bedürfnis nach Aufklärung nachkommen. Dabei sollten sie den aktuellen Stand der Wissenschaft erläutern und auch auf bestehende Unwägbarkeiten in Bezug auf die Sicherheit, Zuverlässigkeit oder Wirksamkeit potenzieller Anwendungsmöglichkeiten hinweisen. Forscher und Sponsoren sollten einen offenen und zeitnahen Austausch von Ideen, Verfahren, Daten und Materialien fördern.

Soziale Gerechtigkeit

Die Erfolge der klinischen Translationsbemühungen sollten gerechterweise allen Patienten weltweit zugutekommen, wobei der Fokus insbesondere darauf gerichtet sein sollte, medizinische Notwendigkeiten zu adressieren und Anforderungen im Bereich der Gesundheitsversorgung gerecht zu werden. Bevorteilte Patientengruppen sollten bestrebt sein, benachteiligte Patientengruppen am Nutzen teilhaben zu lassen. In Studien sollten möglichst Patienten aufgenommen werden, welche die unterschiedlichen Altersgruppen, Geschlechter und Ethnien widerspiegeln. Risiken und Lasten im Zusammenhang mit der klinischen Translation sollten nicht von Kollektiven getragen werden, die von den dabei gewonnenen Erkenntnissen vermutlich nicht profitieren können. Grundsätzlich sollten es nicht die durch die steigenden Kosten im Gesundheitswesen sowieso bereits übermäßig belasteten Gesundheitsdienstleister, Regierungen,

Krankenkassen und Patienten sein, welche die Kosten für die Gewährleistung der Sicherheit und Wirksamkeit stammzellbasierter Interventionen tragen. Zwar unterstützen diese Gruppierungen zuweilen die klinische Entwicklung finanziell, wenn beispielsweise medizinischer Bedarf besteht und die Investitionen der Industrie ungenügend sind, doch ist es eine Frage der sozialen Gerechtigkeit, dass die Kosten für die Gewährleistung der Sicherheit und Wirksamkeit einer medizinischen Intervention von denjenigen getragen werden, die letztendlich von der Vermarktung dieser Interventionen profitieren. Wenn zellbasierte Interventionen in die klinische Anwendung gelangen, sollten diese mit robusten evidenzbasierten Forschungsergebnissen verbunden sein.

2. LABORBASIERTE FORSCHUNG AN HUMANEN EMBRYONALEN STAMMZELLEN, EMBRYONENFORSCHUNG UND VERWANDTE FORSCHUNGSAKTIVITÄTEN

Stammzellforschung ist vielversprechend für die Vertiefung unseres Verständnisses der Entwicklung des Menschen und seiner Erkrankungen. Die Beantwortung von Fragen, die mit den frühesten Stadien der menschlichen Entwicklung zusammenhängen, und die Gewinnung bestimmter Arten äußerst vielseitiger Stammzelllinien, machen die Erforschung menschlicher Embryonen notwendig.

Die ISSCR vertritt die Ansicht, dass wissenschaftliche Forschung an menschlichen Embryonen im Präimplantationsstadium ethisch vertretbar ist, sofern sie unter strenger wissenschaftlicher und ethischer Begutachtung durchgeführt wird. Dies gilt insbesondere im Bereich der frühen Entwicklungsbiologie, bei genetischen Erkrankungen und Chromosomenstörungen, der menschlichen Fortpflanzung und der Entwicklung neuer Therapien. Die Position der ISSCR bezüglich der Vertretbarkeit von Forschung an menschlichen Embryonen und der Notwendigkeit einer strengen wissenschaftlichen und ethischen Beaufsichtigung dieser, steht im Einklang mit den Grundsatzklärungen anderer Organisationen, insbesondere der American Society for Reproductive Medicine (Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2013), der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE Taskforce for Ethics and Law, 2001), des American College of Obstetricians and Gynecologists (2006) und der Human Fertilisation and Embryology Authority (2008) des Vereinigten Königreichs.

Dieser Abschnitt der Leitlinien bezieht sich auf:

- Die Gewinnung von humanen embryonalen Stammzellen (human embryonic stem cells, hESCs).
- Das Biobanking, die Weitergabe sowie die präklinische Anwendung humaner pluripotenter Stammzellen.
- Die Beschaffung menschlicher Embryonen, Gameten und somatischer Zellen für die Stammzellforschung und In-vitro-Embryonenstudien, die nicht ausdrücklich mit der Gewinnung von Stammzellen verbunden sind.
- Den Einsatz humaner totipotenter oder pluripotenter Zellen in In-vitro-Studien und Tiermodellen, sofern die Versuche, wie nachfolgend näher erläutert, Anlass zu speziellen Überlegungen geben.

Die Leitlinien in diesem Kapitel sind auf verschiedene Bereiche der Forschung mit humanen embryonalen und fötalen Zellen, aus fötalem Gewebe gewonnenen embryonalen Keimzellen und menschlichen Embryonen und Gameten anwendbar. Institutionen und Wissenschaftler, die Grundlagenforschung mit solchen menschlichen Biomaterialien betreiben, sollten die vorliegenden Leitlinien beachten, sofern diese die nachfolgend diskutierten Prüfungskategorien betreffen.

2.1 REVIEW-PROZESSE

Aufsicht

Empfehlung 2.1.1: Jede Forschung, die sich mit (a) Präimplantationsstadien der menschlichen Entwicklung, menschlichen Embryonen oder aus Embryonen gewonnenen Zellen beschäftigt oder (b) menschliche Gameten In-vitro erzeugt, sofern diese Gameten mittels Befruchtung getestet oder zur Erzeugung von Embryonen verwendet werden, unterliegt der Überprüfung, Genehmigung und laufenden Überwachung im Rahmen eines speziellen Prozesses zur Beaufsichtigung der Forschung an menschlichen Embryonen (EMRO, engl. human Embryo Research Oversight), mit dessen Hilfe sich die einzigartigen Aspekte dieses Wissenschaftszweiges beurteilen lassen. Die Gewinnung humaner pluripotenter Stammzellen aus somatischen Zellen mittels genetischer oder chemischer Verfahren der Reprogrammierung (zum Beispiel induzierte pluripotente Stammzellen, iPS Zellen) erfordert zwar eine Überprüfung der Studienteilnahme von Patienten, nicht aber die Anwendung des speziellen EMRO-Prozesses, sofern im Rahmen der Forschung keine menschlichen Embryonen erzeugt werden oder sensible Aspekte des Einsatzes humaner totipotenter oder pluripotenter Stammzellen für Forschungszwecke berührt werden, wie in diesem Abschnitt dargelegt.

Das EMRO-Verfahren umfasst die Beaufsichtigung von Forschung an humanen embryonalen Stammzellen sowie von Forschungsprojekten, bei denen keine ausdrückliche Stammzellgewinnung erfolgt. Die Durchführung des EMRO-Verfahrens muss nicht von einem einzelnen Fachgremium übernommen werden, sondern kann auf der institutionellen, lokalen, regionalen, nationalen oder internationalen Ebene bzw. durch eine koordinierte Zusammenarbeit dieser Ebenen erfolgen, vorausgesetzt die Überprüfung wird insgesamt effektiv, unvoreingenommen und mit wissenschaftlicher Gründlichkeit vorgenommen. Die aktuell vorgeschriebenen institutionellen Kontrollen zur Überprüfung der Studienteilnahme von Patienten, der Beschaffung von menschlichen Geweben für die Forschung, der Kontrolle der Biosicherheit oder dergleichen mag ausreichend sein, solange man über das entsprechende Fachwissen verfügt, um eine strenge Beurteilung der wissenschaftlichen und ethischen Aspekte der Forschungsunternehmung zu gewährleisten. Oftmals sind die bestehenden Prüfgremien wie die Embryonic Stem Cell Research Oversight (ESCRO) Komitees in den USA (Institute of Medicine and National Research Council, 2005) gut aufgestellt, was die Überprüfung und Beaufsichtigung von Projekten im Rahmen der Embryonenforschung betrifft, bei denen explizit keine Stammzellstudien durchgeführt oder hESC- Linien gewonnen werden. Eine Einzelüberprüfung ist redundanten Kontrollen vorzuziehen, solange sie gründlich erfolgt und dabei die ganz speziellen Besonderheiten der Forschung an menschlichen Embryonen und hESC berücksichtigt werden.

Im Rahmen der Überprüfung sollte Folgendes beurteilt werden:

- Die wissenschaftliche Grundlage und der Wert des beantragten Verfahrens: Die Forschung an menschlichen Embryonen oder aus Embryonen gewonnenen totipotenten oder pluripotenten Zellen erfordert die Überprüfung der wissenschaftlichen Ziele und Methoden zur Gewährleistung wissenschaftlicher Gründlichkeit. Hier ist eine sachgerechte wissenschaftliche Begründung für die Durchführung von Forschungsvorhaben notwendig, die diese speziellen Materialien einsetzen.
- Die einschlägigen Fachkenntnisse der Wissenschaftler: Zur Gewährleistung der optimalen Anwendung von Forschungsmaterialien müssen sich die Wissenschaftler die entsprechende Fachkompetenz aneignen und/oder Schulungen absolvieren, um die genannten Experimente durchführen zu können. Zur Gewinnung neuer embryonaler Stammzelllinien oder für Experimente, bei denen menschliche Embryonen eingesetzt werden, schließen die einschlägigen Fachkenntnisse vorherige Erfahrungen mit dem Anlegen von Embryonenkulturen und der Gewinnung von

Stammzellen aus tierexperimentellen Systemen ein. Weiterhin bedarf es fachlicher Kompetenz im Bereich Kultivierung und Erhaltung humaner embryonaler Stammzellen. Wissenschaftler, die embryonale Zelllinien gewinnen, sollten über ein detailliertes, dokumentiertes Konzept zur Charakterisierung und Lagerung sowie zum Biobanking und zur Weitergabe neuer Zelllinien verfügen.

- c. Die ethische Vertretbarkeit und Begründung: Die Bewertung der Forschungsziele muss innerhalb eines ethischen Rahmens erfolgen, um sicherzustellen, dass die Forschung transparent und verantwortlich durchgeführt wird. Der Projektantrag sollte Alternativverfahren diskutieren und eine Begründung für den Einsatz der beantragten Humanmaterialien, einschließlich einer Begründung für die Anzahl der einzusetzenden Präimplantationsembryonen, sowie der beantragten Methodik und für die Durchführung der Versuche in einem Humanmodell anstelle eines Tiermodells, beinhalten.

Die Durchführenden des EMRO-Prozesses sind für die Interpretation der Leitlinien, die Definition der Forschungspraktiken und die Überwachung der Einhaltung verantwortlich. Aufgabe des EMRO-Verfahrens ist zum einen (a) die Definition, ob ein Forschungsantrag vertretbare oder nicht vertretbare Inhalte aufweist. Zum anderen dient es (b) der Überwachung sowie der regelmäßigen Überprüfung und Verlängerung der Genehmigung laufender Forschungsprojekte.

Hinsichtlich der Gewinnung von iPS-Zellen sollten sich für den Schutz von Studienteilnehmern verantwortliche Gremien (Ethikkommissionen) auf die in Empfehlung 2.2.3 diskutierten und in Anhang I näher erläuterten Erwägungen in Bezug auf die Einwilligung in stammzellbasierte Forschungsstudien beziehen.

Zusammensetzung der Gremien zur Überprüfung und Beaufsichtigung von Forschungsprojekten

Empfehlung 2.1.2: Das EMRO-Verfahren sollte von qualifizierten Wissenschaftlern, Ethikern und Fachleuten auf diesem Gebiet durchgeführt werden, die nicht direkt an dem zur Debatte stehenden Forschungsvorhaben beteiligt sind.

Die in den EMRO-Prozess eingebundenen Personen sollten auf der Grundlage ihrer einschlägigen wissenschaftlichen und/oder klinischen Fachkenntnisse auf dem Gebiet, ihrer ethischen und forschungspolitischen Kompetenz sowie ihrer Unvoreingenommenheit ausgewählt werden. Zudem sollten keine politischen oder finanziellen Interessenskonflikte bezüglich der zu beurteilenden Forschung bestehen. Die für die Überprüfung und

Beaufsichtigung der Forschung Verantwortlichen müssen potenzielle finanzielle und nichtfinanzielle Interessenskonflikte, welche die Integrität der Überprüfung gefährden könnten, kennen. Derlei Interessenskonflikte sollten geprüft, auf ein Minimum reduziert und, soweit möglich, beseitigt werden. Jede Institution, sei sie akademischer oder kommerzieller Art, die sich mit der Erforschung menschlicher Embryonen beschäftigt, hat entweder intern oder extern ein entsprechendes EMRO-Verfahren zu durchlaufen, in dessen Rahmen ihre Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet einer unabhängigen Überprüfung, Genehmigung und Überwachung unterliegen.

Empfehlungen bezüglich der Zusammensetzung des EMRO-Gremiums sowie der notwendigen Fachkompetenz, Objektivität und Verantwortlichkeit:

- Wissenschaftler und/oder Ärzte mit einschlägigen Fachkenntnissen, einschließlich Wissenschaftlern, die nicht direkt an dem zur Debatte stehenden Forschungsvorhaben beteiligt sind. Die einschlägigen Fachkenntnisse umfassen die Bereiche Stammzellbiologie, assistierte Reproduktion, Entwicklungsbiologie und klinische Medizin.
- Ethiker, welche die moralischen Begründungen sowie die Auswirkungen des zur Debatte stehenden Forschungsvorhabens interpretieren können.
- Mitglieder oder Berater, die mit den einschlägigen relevanten lokalen Statuten vertraut sind.
- Vertreter der Allgemeinheit, die nicht in der Institution beschäftigt sind oder anderweitig von ihr vergütet werden, die unparteiisch sind und die mit der Sichtweise und den Bedürfnissen von Studienteilnehmern, Patienten und Patientengruppen, die von der Stammzellforschung profitieren könnten, sowie den für sie geltenden Standards hinreichend vertraut sind.

Prüfkategorien

Empfehlung 2.1.3: Um zu gewährleisten, dass die Forschung an menschlichen Embryonen und embryonalen Stammzellen mit der gebührenden Rücksicht erfolgt und die Forschungspraktiken bei Wissenschaftlern weltweit einheitlich sind, sowie um die Durchführung wissenschaftlicher Projekte, die einer Überprüfung unterzogen werden sollten, zu präzisieren, sollten bei der Überprüfung und Beaufsichtigung der Forschung die drei in diesem Abschnitt beschriebenen Prüfkategorien angewendet werden.

2.1.3.1 Kategorie I: Forschung, die nach der Überprüfung gemäß den bestehenden Vorschriften und/oder durch entsprechende Kommissionen vertretbar ist und dementsprechend vom EMRO-

Prozess ausgenommen werden kann. Forschung der Kategorie 1 schließt die folgenden Aktivitäten ein:

- a. Forschung mit etablierten, aus menschlichen Embryonen gewonnenen Zelllinien, die auf Zellkulturen beschränkt ist oder Routine- und Standardforschungspraktiken umfasst, beispielsweise Assays zur In-vitro-Differenzierung oder Teratombildung bei immundefizienten Mäusen
- b. Forschung, welche die Reprogrammierung humaner somatischer Zellen in pluripotente Zellen (zum Beispiel die Erzeugung induzierter pluripotenter Stammzellen) ohne die Erzeugung von Embryonen oder totipotenter Zellen beinhaltet.

Institutionen, die Forschung der Kategorie 1 betreiben, sollten einen Verwaltungsmechanismus einführen, mit dessen Hilfe nachgewiesen werden kann, dass sich (a) diese Projekte von Gremien, die für Forschungsprojekte an menschlichen Geweben, Versuchstiere, Biosicherheit, Strahlung usw. zuständig sind, hinreichend überwachen lassen und (b) eine spezielle Überprüfung nach einem EMRO- Prozess nicht erforderlich ist. Im Rahmen dieses administrativen Instrumentariums sollte nachgewiesen werden, dass die Herkunft der einzusetzenden, aus menschlichen Embryonen gewonnenen Stammzelllinien gemäß den in diesem Dokument dargelegten Prinzipien überprüft und als akzeptabel eingestuft wurde und die Forschung unter Einhaltung wissenschaftlicher, gesetzlicher und ethischer Standards erfolgt.

2.1.3.2 Kategorie 2: Forschungsprojekte, die erst im Anschluss an eine Überprüfung gemäß eines EMRO-Verfahrens zulässig sind. Die umfangreiche Überprüfung sollte mit anderen relevanten Aufsichtsmaßnahmen koordiniert werden, wie sie beispielsweise von Ethikkommissionen oder Aufsichtsgremien für Kliniken, die In-vitro-Fertilisationen (IVF) vornehmen, durchgeführt werden. Forschungsprojekte, für die eine umfangreiche Überprüfung nach einem EMRO-Verfahren erforderlich sind, umfassen die folgenden Aktivitäten:

- a. Beschaffung und Verwendung von IVF-Embryonen für die Forschung
- b. Beschaffung menschlicher Gameten zur Erzeugung von Forschungsembryonen
- c. Forschung, bei der menschliche Gameten erzeugt werden, sofern sie die Durchführung von Fertilisationsstudien, in denen menschliche Embryonen entstehen, beinhaltet
- d. Forschung, welche die genetische Manipulation menschlicher Embryonen oder Gameten, die zur In-vitro Erzeugung von Embryonen verwendet werden, einschließt

- e. Gewinnung neuer pluripotenter Zelllinien aus menschlichen Embryonen
- f. Forschung, die auf die Erzeugung humaner totipotenter Zellen abzielt, welche die embryonale oder fötale Entwicklung aufrechterhalten können
- g. Forschung, welche die In-vitro-Kultivierung von Embryonen oder die experimentelle Erzeugung embryoähnlicher Strukturen, die sich zu einem menschlichen Organismus entwickeln können, beinhaltet. Hierbei sollen möglichst geringe Zeiträume für die In-vitro-Kultivierung gemäß einer stringenter wissenschaftlichen Grundlage sichergestellt werden
- h. Forschung, bei der nach einem beliebigen Verfahren gewonnene humane totipotente Zellen oder pluripotente Stammzellen mit menschlichen Embryonen kombiniert werden.

2.1.3.3 Kategorie 3 (Unzulässige Forschungsaktivitäten): In diese Kategorie fallende Forschungsunternehmungen sollten zum jetzigen Zeitpunkt nicht durchgeführt werden, da ein breiter internationaler Konsens besteht, dass derartige Experimente einer stringenter wissenschaftlichen Grundlage entbehren, grundsätzliche ethische Fragen aufwerfen und/oder vielerorts illegal sind. Solche Formen der Forschung beinhalten Folgendes:

- a. In-vitro-Kultivieren eines intakten menschlichen Präimplantationsembryos oder einer organisierten embryoähnlichen Zellstruktur, die sich zu einem menschlichen Organismus entwickeln kann, ungeachtet des Verfahrens zu ihrer Gewinnung, ab Tag 14 oder nach Bildung des Primitivstreifens, je nachdem was früher eintritt
- b. Experimente, bei denen eine Gestation menschlicher Embryonen oder organisierter embryoähnlicher Zellstrukturen, die sich zu einem menschlichen Organismus entwickeln können, ex utero oder in einem nicht-menschlichen Tieruterus erfolgt
- c. Forschung, bei der menschliche Embryonen mittels Reprogrammierung von Zellkernen somatischer Zellen durch Kerntransfer oder vergleichbare Techniken erzeugt und in den Uterus eines Menschen oder Tiers implantiert werden. Angesichts aktueller wissenschaftlicher und medizinischer Sicherheitsbedenken sind Versuche des reproduktiven Klonens beim Menschen unzulässig
- d. Forschung, bei der menschliche Embryonen, deren Kerngenom modifiziert wurde, in den Uterus eines Menschen oder Tieres implantiert werden oder eine Gestation erfolgt. Genom-modifizierte menschliche Embryonen umfassen menschliche Embryonen mit gentechnisch veränderter Kern-DNA und/oder Embryonen, die aus einer menschlichen Gamete mit modifizierter Kern-DNA erzeugt wurden, sofern derartige Modifikationen über die Keimbahn vererbt werden

- e. Forschung, bei der Tierchimären gezüchtet werden, die menschliche Zellen beinhalten, die sich zu menschlichen Gameten entwickeln können.

Neu entstehende Kategorien der Embryonenforschung, die einer engmaschigen Überprüfung bedürfen

Empfehlung 2.1.4: Die ISSCR unterstützt Laborforschung, in deren Rahmen eine Modifizierung der Kerngenome von Gameten, Zygoten und/oder menschlichen Präimplantationsembryonen gemäß einem strengen EMRO-Prozess erfolgt. Diese Forschung erweitert das Grundlagenwissen und ist im Rahmen der grundlegenden Überlegungen bezüglich der Sicherheit und Anwendbarkeit der Kerngenommodifizierung im Rahmen von Strategien, die auf die Verhinderung der Weitergabe genetischer Erkrankungen zielt, von großer Bedeutung. Bis sowohl auf wissenschaftlicher als auch auf ethischer Ebene mehr Klarheit herrscht, vertritt die ISSCR die Ansicht, dass jeder Versuch, das Kerngenom menschlicher Embryonen zum Zweck der menschlichen Reproduktion zu modifizieren, verfrüht ist und zum jetzigen Zeitpunkt nicht gestattet werden sollte.

Den Wissenschaftlern fehlt es aktuell an ausreichendem Wissen in Bezug auf die Zuverlässigkeit und Präzision von Techniken zur Kerngenommodifizierung menschlicher Embryonen. Zudem sind auch die Sicherheits- und potenziellen Langzeitriskiken für die als Ergebnis eines solchen Prozesses geborenen Individuen nicht vollständig absehbar. Weiterhin hat bislang nur ein unzureichender öffentlicher und internationaler Dialog bezüglich der Möglichkeiten und Grenzen dieser Genome-Editing-Technologien sowie bezüglich der Auswirkungen ihrer Anwendung auf die menschliche Keimbahn stattgefunden. Laut der ISSCR ist eine tiefere und gründlichere Auseinandersetzung mit den ethischen, gesetzlichen und gesellschaftlichen Auswirkungen einer Modifikation der menschlichen Keimbahn unerlässlich, sollte jemals die Genehmigung ihrer klinischen Anwendung erforderlich sein.

Im Gegensatz dazu kommen bei der Mitochondrien-Ersatztherapie genau definierte Verfahren zum Einsatz und es erfolgt keine direkte Modifizierung des Kerngenoms. Mittlerweile sind präklinische Forschungsprojekte zur Sicherheit und Wirksamkeit von Mitochondrien-Ersatztherapien angelaufen, die unter entsprechender Kontrolle der Aufsichtsbehörden durchgeführt werden. Im Vereinigten Königreich, den USA und anderen Ländern wurde in letzter Zeit intensiv über die wissenschaftlichen und ethischen Aspekte dieser Technologie diskutiert (U.K. Department of Health, 2014; National Academies of Science, Engineering and Medicine, 2016). Die im Rahmen dieser öffentlichen Debatten sowie der vorliegenden Leitlinien offerierten Orientierungshilfen beinhalten ein nachvollziehbares Instrumentarium für die Überprüfung, Genehmigung und Beaufsichtigung der klinischen Translation von Mitochondrien-Ersatztherapien.

Studien zu Mensch-Tier-Chimären, die einer speziellen Überprüfung bedürfen

Empfehlung 2.1.5: Forschung, bei der humane totipotente oder pluripotente Zellen in tierische Wirte eingebaut werden, um Chimären des zentralen Nervensystems oder der Keimbahn zu erzeugen, bedarf einer speziellen Kontrolle. Dabei sollten verfügbare Ausgangsdaten aus Tierstudien auf der Grundlage strikter wissenschaftlicher Erkenntnisse oder plausibler Rückschlüsse genutzt, und die sorgsame Anwendung der Tierschutzregularien überprüft werden.

Chimärenforschung mit humanen Zellen, die sich in hohem Maße funktionell in das zentrale Nervensystem von Tieren einbauen lassen oder menschliche Gameten in tierischen Wirten erzeugen können, bedürfen einer speziellen Überprüfung (ISSCR, 2006; Academy of Medical Sciences, 2011). Die Institutionen sollten festlegen, ob eine Kontrolle der Chimärenforschung, bei der humane Nervenzellen, die sich in das Nervensystem von Labortieren integrieren lassen, durch ein spezielles oder bereits existierendes Verfahren zur Überprüfung von Forschungsprojekten mit Tieren, erfolgen soll. Spezielle Prüfverfahren sollten eingeleitet werden, wenn das Ausmaß der funktionellen Integration so erheblich ist, dass Bedenken bestehen, dass die Natur des tierischen Wirts substanziell verändert wird. Diese Verfahren sollten im Falle von Chimären aus nah verwandten Primatenspezies besonders streng sein. Die Überprüfung durch Kommissionen, welche die Einhaltung des Tierwohls sowie den Einsatz von Tieren überwachen, sollte durch Wissenschaftler und Ethiker mit einschlägiger fachspezifischer Kompetenz ergänzt werden.

Zur Unterstützung der Überprüfung und Kontrolle der stammzellbasierten Mensch-Nichtmensch-Chimären-Forschung hat der Ausschuss für Ethik und Öffentlichkeitsarbeit der ISSCR einen Beratungsbericht entworfen, der Prüfer durch eine Reihe von Aspekten leiten soll, die im Allgemeinen von institutionellen Gremien zur Überwachung von Forschungsprojekten mit Tieren nicht abgedeckt werden, für die Überprüfung allerdings relevant sind (Hyun et al., 2007). Frühere Erfahrungen mit genetisch veränderten Labortieren haben gezeigt, dass entsprechende Vorsicht geboten ist, wenn Veränderungen das Potenzial für die Entstehung neuer Defekte und Mängel besitzen. Die heutigen Best Practices verlangen, dass Forschungsvorhaben, bei denen modifizierte Tiere eingesetzt werden, Folgendes beinhalten: (a) die Erfassung von Ausgangsdaten der Tiere, (b) die laufende Datenerfassung während der Forschungsarbeit bezüglich Abweichungen von den, für die Tiere geltenden, arttypischen Standards, (c) die Durchführung kleiner Pilotstudien zur Ermittlung von Veränderungen bezüglich des Tierwohls bei modifizierten Tieren und (d) die laufende Überwachung und Berichterstattung an Aufsichtsgremien, die autorisiert sind, über die Notwendigkeit von Prüfplanänderungen und die

Herausnahme von Versuchstieren aus Experimenten zu entscheiden. Die Ergebnisse der Datenerfassung sollten korrekt gemeldet und veröffentlicht werden, damit an anderer Stelle darauf aufgebaut werden kann. Das Ziel dieser vier Schritte ist es, unvorhergesehenes Leid bei modifizierten Tieren auf ein Minimum zu reduzieren. Gutachter und Forscher sollten die im Beratungsbericht genannten ethischen Standards befolgen, sich in einzelnen Situationen aber auch auf ihr eigenes Urteilsvermögen verlassen.

2.2 BESCHAFFUNG VON BIOMATERIALIEN

Die Beschaffung von menschlichen Gameten, Embryonen, fötalem Gewebe und somatischen Zellen ist Teil der Forschung an menschlichen Embryonen und Stammzellen. Die internationale Gemeinschaft der Wissenschaftler, die sich mit der Forschung an menschlichen Embryonen und Stammzellen beschäftigt, muss sicherstellen, dass die Beschaffung menschlicher Biomaterialien gemäß den weltweit anerkannten Prinzipien der Forschungsethik und lokalen gesetzlichen Bestimmungen erfolgt.

Beaufsichtigung der Beschaffung

Empfehlung 2.2.1: Vor der Beschaffung von Gameten, Embryonen oder somatischen Zellen, die für die Verwendung in der Forschung an menschlichen Embryonen und Stammzellen vorgesehen sind, ist eine strenge Überprüfung erforderlich.

Die Überprüfung anhand eines speziellen EMRO-Verfahrens oder durch bestehende Ethikkommissionen mit fachspezifischem Wissen zum Thema Stammzellen muss gewährleisten, dass schutzbedürftige Patientengruppen nicht aufgrund ihres Abhängigkeitsstatus oder ihrer beeinträchtigten Fähigkeit zur freiwilligen Einwilligung in die Studienteilnahme ausgenutzt werden und keine unzulässigen Anreize oder sonstigen unzulässigen Einflüsse bezüglich der Bereitstellung menschlicher Biomaterialien bestehen.

Einwilligung bezüglich Biomaterialien

Empfehlung 2.2.2: Es ist grundsätzlich eine explizite und zeitgleich erfolgende Einwilligung nach erfolgter Aufklärung bezüglich der Bereitstellung von Biomaterialien für die Forschung an Embryonen und embryonalen Stammzellen erforderlich. Dies gilt auch für alle Gametenspender. Die Einwilligung sollte zum Zeitpunkt der beantragten Weiterleitung von Biomaterialien an die Forschungsgruppe oder innerhalb des Zeitraums, in dem die Biomaterialien entnommen und für künftige Forschungszwecke aufbewahrt werden, eingeholt werden.

Eine explizite und zeitgleich erfolgende Einwilligung ist definitionsgemäß die zum Zeitpunkt der Beschaffung erteilte Einwilligung des Spenders speziell in die Verwendung seiner Biomaterialien zur Gewinnung

von Forschungsembryonen und/oder unsterblichen Stammzelllinien. Eine explizite Einwilligung ist auch für in der klinischen Praxis entsorgten Gewebe und entnommenen Zellen erforderlich, wenn diese Biomaterialien im Rahmen von Forschungsvorhaben verwendet werden sollen, welche die Erzeugung menschlicher Embryonen beinhalten (zum Beispiel durch Übertragung von Zellkernen in somatische Zellen oder ein anderes Verfahren zur Reprogrammierung in totipotente Zellen).

Eine zeitgleich erfolgende Einwilligung ist nicht erforderlich, wenn sich Forscher somatische Zellen aus einer Gewebekbank beschaffen. Somatische Zellen können jedoch aus einer Gewebekbank für Embryonen- oder Gametenforschung nur beschafft werden, wenn in den Einwilligungserklärungen der Gewebekbank die Erzeugung von Embryonen oder Gameten für die Forschung als ein möglicher Verwendungszweck der Spendergewebe explizit genannt ist und die Forscher somatische Zellen aus Gewebeproben verwenden, deren Spender diesem möglichen Verwendungszweck eindeutig zugestimmt haben.

Für den Fall, dass menschliche Biomaterialien von einem Kind oder einem nicht entscheidungsfähigen Erwachsenen erworben werden sollen, muss die Einwilligung durch ein Elternteil (Anmerkung: in Deutschland ist die Einwilligung beider Elternteile notwendig), einen gesetzlichen Vormund oder eine andere rechtlich dazu befugte Person erteilt werden. Zudem wird die Einholung der Zustimmung des Minderjährigen oder des nicht entscheidungsfähigen Erwachsenen dringend empfohlen.

Überprüfung der Entnahme von Biomaterialien für die Embryonen- und Stammzellforschung

Empfehlung 2.2.3: Die Überprüfung der Beschaffungsprotokolle muss gewährleisten, dass Biomaterialienspender über die speziellen Aspekte ihrer freiwilligen Teilnahme an der Forschungsstudie angemessen aufgeklärt werden.

Die Forscher sollten bei der Einholung der informierten Einwilligung umsichtig vorgehen. Im Aufklärungsgespräch sollten Sprachbarrieren sowie der Bildungsgrad der Studienpatienten berücksichtigt werden. Zur Vereinfachung der Übernahme solider und einheitlicher Standards für die Erteilung der informierten Einwilligung in die Beschaffung von Biomaterialien für Forschungszwecke stellt die ISSCR Dokumentvorlagen zur Verfügung, die heruntergeladen und an die jeweiligen Protokolle angepasst werden können (Anhang 2). Diese Musterdokumente müssen bei Verwendung für bestimmte Forschungsstudien sowie bezüglich einer Übereinstimmung mit lokalen gesetzlichen Bestimmungen abgeglichen werden.

Werden pluripotente Stammzellen aus beschafften Biomaterialien gewonnen, sollten die informierten Einwilligungserklärung sowie das

Aufklärungsgespräch auf die wichtigsten Aspekte der Forschung an menschlichen Stammzellen eingehen, unter anderem auf die Tatsache, dass eine unsterbliche Stammzelllinie entstehen, das heißt eine teilweise oder vollständige genetische Übereinstimmung mit den Biomaterialien des Sponsors vorliegen könnte, und dass die Stammzelllinie an andere Forscher außerhalb der Institution für andere Forschungszwecke, die zum jetzigen Zeitpunkt möglicherweise noch nicht zur Gänze vorhersehbar sind, weitergeleitet werden können. Eine Liste der im Aufklärungsgespräch zu behandelnden Punkte ist Anhang I zu entnehmen.

Vergütung von Personen, die Gewebe für die Forschung spenden

Empfehlung 2.2.4: Aufsichtsgremien der Forschung müssen sämtliche Anträge auf Erstattung, Entschädigung oder Bereitstellung entgeltlicher Gegenleistungen jeglicher Art für Embryonen-, Gameten- oder Spender somatischer Zellen genehmigen.

Personen, die sich für die Bereitstellung gelagerter Biomaterialien für Forschungszwecke entscheiden, sollten die Kosten für die Lagerung erst nach ihrer Entscheidung bezüglich einer Studienteilnahme erstattet bekommen. Für die Bereitstellung von frischen somatischen Zellen oder Sperma für die Forschung kann eine Erstattung der den Spendern entstandenen Auslagen im Verlauf des Prüfverfahrens festgelegt werden. Für die Bereitstellung von Embryonen für Forschungszwecke oder von fötalem Gewebe dürfen Spendern keine über die Auslagen hinausgehenden Zahlungen oder entgeltlichen Gegenleistungen jeglicher Art angeboten werden.

Empfehlung 2.2.5: Für die Bereitstellung von Oozyten für Forschungszwecke sollte eine Entschädigung für nichtfinanzielle Belastungen im Falle einer Entnahme von Oozyten außerhalb der klinischen Behandlung keinen unzulässigen Anreiz darstellen.

Da Frauen im Rahmen der Gametengewinnung stärker belastet sind als Männer, sollte eine faire und angemessene Anerkennung ihres Einsatzes erfolgen. Gleichzeitig müssen Vorkehrungen getroffen werden, um eine mögliche Ausnutzung der Spender zu vermeiden.

In Jurisdiktionen, in denen die Bereitstellung von Oozyten für die Forschung zulässig ist, müssen die Ethikkommission und die für die Durchführung des speziellen EMRO-Prozesses Verantwortlichen die Sicherheit sowie die nach Aufklärung erfolgende freiwillige Einwilligung der Frauen in die Bereitstellung von Oozyten für die Forschung gemäß den nachfolgenden Standards bewerten:

- a. Es muss eine Überwachung der Rekrutierungspraktiken erfolgen, um zu gewährleisten, dass sozial benachteiligte Personen, zum Beispiel finanziell schlecht gestellte Frauen, nicht überproportional dazu ermutigt werden, sich als Oozytenspenderinnen für die Wissenschaft zur Verfügung zu stellen.

- b. In Jurisdiktionen, in denen Studienteilnehmer für entstandene nichtfinanzielle Belastungen eine Entschädigung oder entgeltliche Gegenleistung erhalten, muss die Höhe der finanziellen Anerkennung für den zeitlichen und sonstigen Aufwand des Teilnehmers strikt überprüft werden, um sicherzustellen, dass eine solche Entschädigung keinen unzulässigen Anreiz darstellt.
- c. Sofern von lokalen Ethikkommissionen genehmigt, sollte eine Entschädigung für den zeitlichen und sonstigen Aufwand der Oozytenspenderinnen in etwa den Erstattungen für Teilnehmer an anderen Studien mit ähnlich invasiven und belastenden medizinischen Verfahren entsprechen. Die Höhe der Entschädigung sollte die Anerkennung nichtfinanzieller Belastungen von Oozytenspenderinnen infolge ihrer Studienteilnahme, zum Beispiel körperliches Unwohlsein und Zeitaufwand, entsprechend widerspiegeln.
- d. Zu keinem Zeitpunkt sollten Zahlungen oder andere Gegenleistungen jeglicher Art für die Anzahl oder Qualität der für die Forschung zur Verfügung gestellten Oozyten erfolgen.
- e. Die Oozytenentnahme darf nur von medizinisch qualifizierten und erfahrenen Ärzten durchgeführt werden, und es muss eine engmaschige Überwachung erfolgen, um das Risiko eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms zu reduzieren.
- f. Aufgrund der unbekannteren Langzeitwirkungen der Ovulationsinduktion sollte bei Frauen nur eine begrenzte Zahl ovarieller Stimulationszyklen im Leben hormonell induziert werden, ungeachtet dessen, ob dies für wissenschaftliche Zwecke oder eine assistierte Reproduktion geschieht. Die Grenzen sollten anhand eines gründlichen Prüf- und Kontrollverfahrens bestimmt werden, das die neuesten verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse bezüglich der Gesundheitsrisiken berücksichtigt.
- g. Kinderwunschkliniken oder andere Drittparteien, die für die Einholung der Einwilligung oder die Entnahme von Biomaterialien verantwortlich sind, sollten nicht für die jeweils gewonnenen Materialien vergütet werden, sondern vielmehr konkret definierte kostenbasierte Erstattungen und Vergütungen für professionelle Dienstleistungen erhalten. Kinderwunschkliniken sollten nicht von der Bereitstellung von Gewebe für die Forschung profitieren.

Um Prüfungskommissionen durch die ethischen Aspekte im Zusammenhang mit der Oozytenentnahme und finanziellen Anerkennung des Aufwands für die Spenderinnen zu leiten, hat der Ausschuss für Ethik und Öffentlichkeitsarbeit der ISSCR einen Beratungsbericht vorgelegt, der ihre Überlegungen zu diesen Themen erläutert (Haines et al., 2013).

Trennung von informierter Einwilligung und klinischer Behandlung

Empfehlung 2.2.6: Die informierte Einwilligung in die Forschungspende muss von der informierten Einwilligung in die klinische Behandlung getrennt werden.

Für eine freie und freiwillige Wahl sollten Entscheidungen im Zusammenhang mit der Bereitstellung von Gameten oder der Erzeugung von Embryonen für die Kinderwunschbehandlung nicht unter dem Einfluss von Wissenschaftlern stehen, welche die Verwendung dieser Biomaterialien in der Forschung beantragen. Im Verlauf der klinischen Kinderwunschbehandlung dürfen die Forscher von Mitgliedern des Behandlungsteams nicht verlangen, mehr Embryonen zu erzeugen bzw. mehr Oozyten zu entnehmen, als dies für die optimale Kinderwunschbehandlung der Patientin notwendig ist. Soweit möglich, sollte der Arzt oder Kliniker, der die Kinderwunschbehandlung durchführt, nicht gleichzeitig der Wissenschaftler sein, der Forschungsprojekte mit den gewonnenen Materialien beantragt.

Entsprechend den Leitlinien zur Forschung an fötalem Gewebe des Network of European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR) und dem US-amerikanischen Statuten darf die Entscheidung einer Frau, ihre Schwangerschaft zu beenden, nicht von der möglichen Verwendung des fötalen Gewebes für die Forschung beeinflusst werden (Boer, 1994; OHRP, 1993). Die informierte Einwilligung zur Entnahme von und Forschung an fötalem Gewebe sollte eingeholt werden, nachdem sich die Frau für einen legalen Schwangerschaftsabbruch entschieden hat, jedoch bevor der Eingriff erfolgt. Die medizinischen Verfahren dürfen nicht von der Standardversorgung abweichen, es sei denn, dies dient dazu, die Verwendung von gespendeten fötalen Geweben in der Forschung zu vereinfachen. Ärzte und Kliniken dürfen nicht von der Bereitstellung von fötalen Geweben für die Forschung profitieren.

Informierte Einwilligung in die Bereitstellung von Biomaterialien

Empfehlung 2.2.7: Der Aufklärungsprozess sowie das Studiendesign für die Beschaffung menschlicher Biomaterialien sollten solide fundiert sein.

Die informierte Einwilligungserklärung stellt nur einen Aspekt des Aufklärungsprozesses dar. Ihr Zweck ist es, zu dokumentieren, dass alle ethisch relevanten Informationen besprochen wurden. Die informierte Einwilligungserklärung alleine kann niemals den Dialog zwischen dem Studienpersonal und den menschliche Biomaterialien zur Verfügung stellenden Personen ersetzen. Die Forscher werden daher aufgefordert, sich darauf zu konzentrieren, den Aufklärungsprozess selbst effektiver zu gestalten. Dies kann folgendermaßen geschehen:

- a. Soweit möglich, sollte die das Aufklärungsgespräch führende Person kein persönliches Interesse an dem Studienprüfplan haben. Sind Mitglieder des

Studienteams an dem Aufklärungsprozess beteiligt, muss ihre Rolle offengelegt und Sorge dafür getragen werden, dass eine transparente und korrekte Aufklärung gewährleistet ist.

- b. Die empirische Forschung hat gezeigt, dass der Aufklärungsprozess am effektivsten ist, wenn er dynamisch und interaktiv abläuft und als ein sich entwickelnder Prozess verstanden wird und nicht auf eine einmalige statische Auskunftserteilung reduziert ist (Flory and Emanuel, 2004). Daher sollten die Forscher Biomaterialspendern möglichst viele Gelegenheiten bieten, ihre Teilnahme an der Forschungsstudie zu besprechen.
- c. Auf Anfrage sollten für Personen, die menschliche Biomaterialien zur Verfügung stellen, vor dem Eingriff Beratungsdienste eingerichtet werden.
- d. Das Einwilligungsverfahren sollte basierend auf den Erkenntnissen der Forschung zu diesem Thema für alle Arten der Gewinnung menschlicher Biomaterialien und, soweit relevant, auf der Grundlage von laufenden Studien zu den Langzeitriskien im Zusammenhang mit der Oozytengewinnung überarbeitet werden.

2.3 GEWINNUNG, BIOBANKING UND WEITERGABE HUMANER PLURIPOTENTER STAMMZELLINIEN

Empfehlung 2.3.1: Anträge auf die Gewinnung neuer hES Zelllinien sollten wissenschaftlich begründet sein und die Durchführung von Wissenschaftlern mit entsprechenden Fachkenntnissen vorgenommen werden. Die Verpflichtung zur Weitergabe der Zelllinien an andere Forscher ergibt sich selbstverständlich aus dem Privileg ihrer Gewinnung.

Zwar ist für die Gewinnung nichtembryonaler Stammzelllinien kein spezieller EMRO-Prozess erforderlich, die allgemeinen Grundsätze und erstrebenswerten Ziele für das Biobanking und die Weitergabe gelten jedoch umfassend für alle Klassen wissenschaftlich wertvoller Stammzelllinien.

Biobanking in Ableitungsprotokollen

Empfehlung 2.3.2: Anträge auf eine Ableitung dieser Zelllinien sollten einen klaren und detaillierten Überblick über das Biobanking und den offenen Zugriff auf die neuen Zelllinien enthalten. Neue pluripotente Stammzelllinien sollten möglichst bald nach ihrer Gewinnung und erstmaligen Veröffentlichung allgemein verfügbar gemacht werden.

In Übereinstimmung mit den Richtlinien zahlreicher Förderinstitutionen und wissenschaftlicher Fachzeitschriften fordert die ISSCR Forscher auf, Zelllinien frühzeitig in zentralisierten Repositorien zu hinterlegen, wo sie bis zur Freigabe und Weitergabe nach der Veröffentlichung aufbewahrt werden. Wissenschaftler, welche die Gewinnung von

Zelllinien vornehmen, sollten über ein detailliertes, dokumentiertes Konzept für die Charakterisierung und Lagerung, das Biobanking und die Weiterleitung neuer Zelllinien sowie über ein Konzept zum Schutz der Spenderdaten verfügen. Die Wissenschaftler sollten die Spender zudem darüber aufklären, dass die Gewährleistung eines vollständigen Datenschutzes im Zeitalter datenintensiver Forschung möglicherweise schwierig zu garantieren ist.

Zufallsbefunde

Empfehlung 2.3.3: Forscher und Repositorien sollten Richtlinien entwickeln, die festlegen, ob und wie Studienteilnehmer über Zufallsbefunde aufgeklärt werden. Diese Richtlinien müssen während des Aufklärungsprozesses erläutert werden, und potenzielle Teilnehmer sollten wählen können, über welche Art von Zufallsbefunden sie informiert werden möchten, sofern überhaupt. Wobei in bestimmten Jurisdiktionen die Meldung von Befunden, die für die öffentlichen Gesundheit relevant sind, an die Gesundheitsbehörden gesetzlich vorgeschrieben sein kann.

Im Verlauf der Forschung mit menschlichen Stammzelllinien, insbesondere bei Zelllinien, die aus somatischen Zellen gewonnen wurden, ergeben sich möglicherweise Informationen, die für die Biomaterialspender von Bedeutung sein können. Da das letztendliche Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Information von Biomaterialspendern in Bezug auf Zufallsbefunde derzeit noch unklar ist, ist ein einheitliches Verfahren für den Umgang mit Zufallsbefunden für alle Studien und Jurisdiktionen unter Umständen unzweckmäßig. Beinhalten Studien ein Konzept zur Aufklärung von Studienteilnehmern im Hinblick auf Zufallsbefunde, müssen die Forscher über ein praktisches und mit ausreichend Mitteln ausgestattetes Rückmeldungsinstrumentarium verfügen, welches auch die Ärzte der Studienteilnehmer einbindet und, soweit möglich, die Bestätigung eines entdeckten Zufallsbefundes beinhaltet.

Forscher, die Materialien von anderen Forschern erhalten, sollten sich darüber im Klaren sein, dass es in der Regel unzulässig ist, sich mit Spendern, die Zufallsbefunde aufweisen, in Verbindung zu setzen oder sie zu identifizieren. Eine erneute Kontaktierung ist Aufgabe der primären Studienzentren oder zentralen Repositorien. Sekundärforscher sollten jedoch die Richtlinien der verantwortlichen Stellen zum Thema Zufallsbefunde kennen.

Die zentralen Repositorien sollten bei den Proben die Richtlinien für Zufallsbefunde beachten, die von den Primärforschern (oder anderen Biomaterialien entnehmenden Personen) entwickelt und den Spendern während des Aufklärungsprozesses mitgeteilt wurden.

Die erfolgreiche Umsetzung einer Richtlinie für Zufallsbefunde hängt entscheidend von der Nachverfolgbarkeit der Weitergabe von Zelllinien ab.

Daher sollten alle, die Zelllinien bereitstellen und erhalten, gewährleisten, dass diese Weitergabe unter strikter Einhaltung von Materialtransfervereinbarungen (MTAs) erfolgt.

Repositorien

Empfehlung 2.3.4: Die ISSCR befürwortet die Einrichtung nationaler und internationaler Repositorien, die für die Hinterlegung neu gewonnener Stammzelllinien zur Verfügung stehen und ihre Weitergabe auf internationaler Ebene übernehmen.

Zur Vereinfachung des Austausches und der Weitergabe von Stammzelllinien sollten Repositorien die Entwicklung und Einhaltung gemeinsamer Verfahren und Normen anstreben (siehe auch Abschnitt 5, Standards in der Stammzellforschung). Zumindest müssen sie jedoch eigene Richtlinien erarbeiten und diese öffentlich verfügbar machen. Zudem muss für die Repositorien eine klare und leicht zugängliche Materialtransfervereinbarung vorliegen. Anhang 3 enthält ein Muster einer solchen Materialtransfervereinbarung. Jedes Repositoryum kann seine Weitergabekriterien selbst festlegen. Das Repositoryum ist berechtigt, Zelllinien abzulehnen, die nicht seinen Standards entsprechen. Repositorien müssen zudem über klare, öffentlich verfügbare Protokolle für die Hinterlegung, Lagerung und Weitergabe von pluripotenten Stammzelllinien und damit verbundenen Materialien verfügen.

Für die Einlagerung benötigen die Repositorien Unterlagen, die den Prozess der Überprüfung und Kontrolle des Forschungsprojekts des Deponenten dokumentieren. Diese Dokumente sollten im Repositoryum hinterlegt werden. Dazu gehören unter anderem der Nachweis der Genehmigung des Verfahrens zur Beschaffung von Forschungsmaterialien gemäß den ethischen und gesetzlichen Grundsätzen der Beschaffung, wie in den vorliegenden Leitlinien dargelegt, der Genehmigung von Protokollen für die Gewinnung neuer Zelllinien, Kopien der Einwilligungserklärung des Spenders sowie, sofern vorhanden, Belege über die Rückerstattung von Einzelkosten bzw. über entgeltliche Gegenleistungen jedweder Art an die Spender.

Die Repositorien sollten vom Deponenten alle fachlich-technischen Informationen erhalten. Dazu gehören beispielsweise bei der Gewinnung von Zelllinien angewandte Verfahren, Kultivierungsbedingungen, Testbefunde in Bezug auf Infektionskrankheiten, Passagenummer und Charakterisierungsdaten. Die Repositorien sollten diese Informationen öffentlich verfügbar machen. Modifiziert das Repositoryum die Protokolle des Deponenten oder erhält zusätzliche Daten, sollte diese Informationen der Öffentlichkeit ebenfalls zugänglich gemacht werden.

Die Repositorien sollten unter anderem Folgendes leisten:

- a. Prüfung und Annahme von Einlagerungsanträgen
- b. Zuordnung einer einmalig vergebenen ID (Katalognummer) zu der eingelagerten Zelllinie
- c. Charakterisierung von Zelllinien
- d. Durchführung von Tests auf Humanpathogene
- e. Expansion, Erhaltung und Lagerung von Zelllinien
- f. Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle sämtlicher Verfahren
- g. Einpflegen der entsprechenden Charakterisierungsdaten, Protokolle und Verfügbarkeit von Zelllinien auf einschlägigen Webseiten
- h. Weiterverfolgung zur Verfügung gestellter Zelllinien
- i. Aufstellung eines verständlichen und fairen Kostenplans für die Weitergabe von Materialien. Die Repositorien sollten eine weltweite Weitergabe gewährleisten und hierbei nur die notwendigen Kosten wie Versand und Abwicklung berechnen.
- j. Ggf. Befolgung eines Aktionsplans zur Aufklärung von Spendern hinsichtlich Zufallsbefunden

Herkunft von Stammzelllinien

Empfehlung 2.3.5: Die Dokumentation der Herkunft von Stammzelllinien ist für den Fall ihrer breiten Anwendung in der Forschung unerlässlich. Die Herkunft muss durch Zugriff auf relevante Einwilligungserklärungen und primäre Rohdaten zur genomischen und funktionellen Charakterisierung leicht verifizierbar sein.

Angesichts der Art der bei der Erzeugung menschlicher Stammzelllinien eingesetzten Materialien sollten geeignete Sicherheitsvorkehrungen für den Schutz der Privatsphäre sowie der Daten der Spender getroffen werden. Damit die Stammzelllinien möglichst sinnvoll eingesetzt und potenzielle zukünftige therapeutische Anwendungsmöglichkeiten nicht ausgeschlossen werden, sollten möglichst viele weitere Informationen über den Spender vorliegen, unter anderem Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Krankengeschichte und Ergebnisse von Befunden zu Infektionskrankheiten. Entsprechend der lokalen Gesetzeslage sollten Proben und Zelllinien des Spenders anonymisiert oder unkenntlich gemacht werden. Die Einwilligungserklärung sowie die Spenderdaten werden erfasst und beim Repository gespeichert, unter anderem Informationen über die Erstattung von Einzelkosten oder entgeltliche Gegenleistungen, die der Spender im Verlauf der Biomaterialbeschaffung erhalten hat.

Zugang zu Forschungsmaterialien

Empfehlung 2.3.6: Öffentliche oder private Institutionen, seien sie akademischer oder nichtakademischer Art, die sich mit der Forschung an humanen Stammzellen beschäftigen, sollten Verfahrensweisen entwickeln, die Wissenschaftlern entsprechend den vorliegenden Leitlinien und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen und ohne unzumutbare finanzielle Einschränkungen oder bürokratische Hürden ungehinderten Zugang zu Forschungsmaterialien für wissenschaftlich solide und ethische Zwecke gewähren.

Die ISSCR fordert diese Institutionen nachdrücklich auf, sich bei der Planung der Übertragung von Rechten an geistigem Eigentum auf gewerbliche Einrichtungen nach besten Kräften um die Wahrung des freien Zugangs für die Wissenschaftsgemeinschaft sowie um die Förderung der Gemeinnützigkeit als primäres Ziel zu bemühen. Die ISSCR vertritt den Grundsatz, dass sich Wissenschaftler als Voraussetzung dafür, dass ihnen das Privileg der Forschung an menschlichen Stammzellen eingeräumt wird, damit einverstanden erklären müssen, der biomedizinischen Wissenschaftsgemeinschaft einen leichten Zugang zu den Materialien für nichtkommerzielle Forschung zu ermöglichen. Die Verwaltungskosten für die Expansion, Handhabung sowie den Versand von Zelllinien sollte der Empfänger übernehmen, um den die Zellen liefernden Einrichtungen bzw. Wissenschaftlern keine übermäßigen finanziellen Belastungen aufzuerlegen.

Die ISSCR ermutigt Wissenschaftler, die Forschung an menschlichen Stammzellen betreiben, alle menschlichen Stammzelllinien, die sie gewinnen, bei nationalen oder internationalen Repositorien einzureichen, die eine offene Weitergabe ermöglichen, um eine größere Verbreitung dieser wertvollen Forschungsmaterialien über nationale Grenzen hinweg zu vereinfachen. Wissenschaftler und Stammzellrepositorien sollten zur Erleichterung der internationalen Zusammenarbeit bezüglich der Harmonisierung der Standardarbeitsanweisungen kooperieren (siehe auch Abschnitt 5, Standards in der Stammzellforschung).

2.4 INSTRUMENTARIUM FÜR DIE UMSETZUNG

Empfehlung 2.4.1: Die vorliegenden Leitlinien der ISSCR sollten mit Hilfe von Standards der akademischen, professionellen und institutionellen Selbstregulierung aufrechterhalten und umgesetzt werden.

Die Erzielung eines Konsens im Hinblick auf ethische Standards und Praktiken bei der Forschung an menschlichen Embryonen und Stammzellen durch einen umsichtigen und transparenten Dialog ist ein wichtiger Katalysator für eine weiterhin vertrauensvolle internationale Zusammenarbeit und könnte dazu beitragen, dass diese Forschung weltweit von der wissenschaftlichen und ethischen Fachwelt als vertrauenswürdig anerkannt wird.

3. KLINISCHE TRANSLATION VON STAMMZELLEN

In diesem Abschnitt werden die wissenschaftlichen, klinischen, regulatorischen, ethischen und sozialen Aspekte beleuchtet, die vor der gewissenhaften Übertragung der Stammzellgrundlagenforschung in geeignete klinische Anwendungsmöglichkeiten abgeklärt werden sollten.

Die raschen Fortschritte in der Grundlagenforschung an Stammzellen sowie die zahlreichen Berichte über erfolgreiche zellbasierte Interventionen in tierexperimentellen Modellen menschlicher Krankheiten haben hohe Erwartungen bezüglich des Versprechens regenerativer medizinischer Verfahren und Zelltherapien geweckt. Einhergehend mit der enormen Aufmerksamkeit, die Zelltherapien seitens der Medien und der Öffentlichkeit zuteil wird, besteht eine problematische Tendenz, klinische Anwendung und Studien zu initiieren, lange bevor solide, strenge und sachlich beurteilte präklinische Beweise für deren Wirksamkeit vorliegen. Klinische Experimente sind für Studienteilnehmer belastend und teuer. Die Investition in eine neue Art von medizinischer Intervention, bevor eine solide Grundlage, ein plausibler Mechanismus und eine hohe Erfolgswahrscheinlichkeit gesichert sind, verschwendet begrenzte Ressourcen und setzt Studienteilnehmer unnötigen Risiken aus. In diesem Abschnitt wird für einen umsichtigen und evidenzbasierten Vorstoß in Richtung klinische Translation plädiert. Um ihr Potenzial auszuschöpfen, ist die Stammzellforschung am besten aufgestellt, wenn sie eine Reihe allgemein anerkannter und solider Praxisleitlinien befolgt.

3.1 VERARBEITUNG UND HERSTELLUNG VON ZELLEN

In den meisten Ländern und Jurisdiktionen wird die Verwendung von Zellprodukten für die medizinische Behandlung durch Regierungsbehörden reguliert, um den Schutz der Patienten sowie den umsichtigen Einsatz von Ressourcen zu gewährleisten, damit neuartige Therapien für die Bevölkerung von größtmöglichem Nutzen sind. Zwar wurden einige zell- und stammzellbasierte Produkte mittlerweile für die Anwendung beim Menschen genehmigt, doch aktuell wird eine wachsende Zahl neuartiger Zellprodukte im Hinblick auf die verschiedensten Indikationen getestet. Sie stellen bezüglich ihrer Verarbeitung, Herstellung und behördlichen Zulassung neue Herausforderungen dar. Angesichts der Vielzahl potenzieller Zellprodukte heben die vorliegenden Leitlinien hervor, dass die Zellverarbeitung und Herstellung von Produkten nach einer akkuraten, sachkundigen und unabhängigen Überprüfung und Kontrolle erfolgen sollten, um die bestmögliche Gewährleistung der Unversehrtheit, Funktion und Sicherheit der für die Anwendung bei

Diese Standards und Praktiken stellen einen auf alle Wissenschaftler in diesem Bereich anwendbaren umfangreichen Verhaltenskodex dar. Hauptautoren oder korrespondierende Autoren wissenschaftlicher Publikationen sollten insbesondere mit der Verantwortung betraut werden, sicherzustellen, dass der in diesen Leitlinien enthaltene Verhaltenskodex bei der Durchführung von Forschungsprojekten an menschlichen Embryonen und Stammzellen eingehalten wird, und in den jeweiligen Organisationen oder Projekten tätige jüngere Forscher zu betreuen. Institutionen, in denen Forschung an menschlichen Embryonen und Stammzellen betrieben wird, sollten bestrebt sein, Forscher, insbesondere junge Forscher, die unter ihrer Leitung an derartigen Projekten arbeiten, bezüglich dieser Standards und Praktiken regelmäßig auf den neuesten Stand zu bringen.

Die Durchführung von Forschung in Übereinstimmung mit rigorosen ethischen Standards ist ein berechtigtes Anliegen im Peer Review Verfahren und während des editoriiellen Prozesses wissenschaftlicher Publikationen. Editoren von Fachzeitschriften und Reviewer von Manuskripten können Zugriff auf Forschungsprotokolle und Einwilligungserklärungen verlangen, damit eine angemessene Überprüfung der ethischen Rahmenbedingungen und eine Beaufsichtigung des Forschungsprozesses möglich sind, und eine Erklärung der Autoren bezüglich der Einhaltung dieser oder gleichwertiger Leitlinien oder geltender Vorschriften fordern. Die Autoren sollten eine Erklärung abgeben, dass das Forschungsprojekt durchgeführt wurde, nachdem, im Anschluss an einen geeigneten Prüfprozess, Genehmigungen eingeholt worden sind.

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

Abschließend hat die ISSCR, wie zuvor erwähnt, Vorlagen für Einwilligungserklärungen zur Gewinnung von Humanmaterialien für die Forschung (Gameten, Embryonen und somatische Zellen) sowie eine Materialtransfervereinbarung zur Materialweitergabe und -verbreitung als Musterdokumente für den Download zur Verfügung gestellt, um die Angleichung weltweit anerkannter Standards und Praktiken in der Forschung mit menschlichen Embryonen und Stammzellen zu vereinfachen (Anhänge 2 und 3). Diese Vorlagen können zur Anpassung an lokale gesetzliche Bestimmungen modifiziert werden.

Patienten bestimmten Zellen zu gewährleisten. Selbst minimale Manipulationen von Zellen außerhalb des menschlichen Körpers bedeuten ein zusätzliches Risiko der Verunreinigung mit Krankheitserregern, und ein wiederholtes Passagieren in der Zellkultur erhöht das Potenzial für genomische und epigenetische Instabilitäten, die zu einer veränderten Zellfunktion oder Malignität führen können. Obwohl viele Länder Regularien für den Zelltransfer in Patienten eingeführt haben, ist für neuartige Derivate pluripotenter Zellen und zahlreiche begleitende Zelltherapien nach wie vor eine Weiterentwicklung in Bezug auf Standardarbeitsanweisungen für die Zellverarbeitung, Protokolle für die Charakterisierung sowie Freigabekriterien erforderlich.

Angesichts der einzigartigen proliferativen und regenerativen Natur von Stammzellen und ihrer Nachkommenschaft sowie der Unwägbarkeiten im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Therapiemodalität stellen stammzellbasierte Behandlungen für die Zulassungsbehörden eine neuartige Herausforderung dar, die innerhalb der bestehenden Regularien nicht vorhersehbar war. Die nachstehenden Empfehlungen beinhalten allgemeine Überlegungen zur Verarbeitung und Herstellung von Zellen.

3.1.1 SPENDERMATERIAL

Einwilligung des Spenders

Empfehlung 3.1.1.1: In Falle einer Zellspende für die allogene Anwendung sollte der Spender eine schriftliche und rechtskräftige Einwilligungserklärung abgeben, die ggf. die Modalitäten einer möglichen Anwendung in Forschung und Klinik, die Mitteilung von Zufallsbefunden, das Potenzial für eine kommerzielle Anwendung und andere Aspekte abdeckt.

Die Forscher sollten gewährleisten, dass Studienteilnehmer oder in ihrem Namen entscheidende Personen die besonderen Aspekte der Teilnahme an einer Stammzellstudie angemessen verstehen. Eine Liste der beim Aufklärungsgespräch mit dem Spender zu beachtenden Gesprächspunkte ist dem Anhang I zu entnehmen.

Die initiale Beschaffung von Gewebe eines menschlichen Spenders erfordert unter Umständen je nach Jurisdiktion den Nachweis der Good Manufacturing Practice (GMP), sollte jedoch grundsätzlich entsprechend der Good Laboratory Practice (GLP) und/oder regulatorischen Richtlinien bezüglich der Beschaffung von menschlichem Gewebe erfolgen und universelle Vorsichtsmaßnahmen beinhalten, um das Risiko einer Verunreinigung, Infektion und Übertragung von Krankheitserregern auf ein Minimum zu reduzieren.

Screening von Spendern

Empfehlung 3.1.1.2: Die Spender sollten, wie im Fall von Blut- oder Organspendern, im Hinblick auf Infektionskrankheiten und andere Risikofaktoren sowie ggf. genetische Erkrankungen untersucht werden.

Die Beschaffung von Gewebe zur Erzeugung pluripotenter Zellen ähnelt der Beschaffung von Zellen für andere Zwecke und sollte denselben Vorschriften und Regularien unterliegen. Ein wichtiger Unterschied zwischen Gewebespenden und der Erzeugung pluripotenter Stammzellen, der die Bedeutung des Screenings noch erhöht, liegt darin, dass Gewebe einer begrenzten Anzahl von Empfängern zur Verfügung gestellt werden, aus iPSC oder anderen pluripotenten Zellen gewonnene allogene Gewebe jedoch potenziell großen Patientenpopulationen implantiert werden können. Darüber hinaus erfolgt vor der Transplantation wahrscheinlich eine Zellexpansion in Kulturen und/oder die Zellen werden kulturfremden Materialien ausgesetzt. Daher ist das Risiko für die Übertragung von Viren und anderen infektiösen Materialien wie Prionenpartikeln proportional größer. Für die Translation und Durchführung zellbasierter Therapien sind die sorgsame Einhaltung von Vorschriften sowie die Nachverfolgung von Zellen und die Entwicklung eines Konzepts zur Risikominderung unerlässlich. Zulassungsbehörden wie die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA; <http://www.fda.gov/>) und die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA; <http://www.ema.europa.eu/>) haben Richtlinien für das Screening von Spendern erarbeitet.

3.1.2 HERSTELLUNG

Aus Geweben erzeugte Zellderivate gelten als Herstellungsprodukte und unterliegen verschiedenen Vorschriften. Allgemein sollten allen Forschern, welche die Herstellung von Zellprodukten planen, die aktuellen GMP-Protokolle zur Verfügung stehen.

Qualitätskontrolle bei der Herstellung

Empfehlung 3.1.2.1: Für alle Reagenzien und Prozesse sollten Qualitätskontrollsysteme und Standardarbeitsanweisungen vorliegen, um die Qualität der Reagenzien sowie die Einheitlichkeit der bei der Herstellung verwendeten Protokolle zu gewährleisten. Bei für die klinische Anwendung vorgesehenen umfangreich manipulierten Stammzellen, sollten die GMP-Abläufe befolgt werden.

Die Vielzahl unterschiedlicher Zelltypen, Gewebequellen sowie Herstellungs- und Anwendungsmodi erfordert individualisierte Verfahren der Zellverarbeitung und -herstellung. Die Erhaltung von Zellen in Kultur über einen beliebigen Zeitraum setzt die Zellen einem anderen selektiven Druck aus als Zellen In-vivo. Zellen in Kultur altern. Es können sich sowohl genetische als auch epigenetische Veränderungen summieren, welche

zu Veränderungen bezüglich Differenzierungsverhalten und Funktion führen können. Das wissenschaftliche Verständnis der Genomstabilität während der Zellkultivierung sowie Assays zur Untersuchung des genetischen und epigenetischen Status kultivierter Zellen sind noch in der Entwicklung begriffen. Die Leitlinien der FDA und EMA sowie andere Dokumente bieten eine Orientierungshilfe für die Herstellung und Qualitätskontrolle von Zellprodukten. Angesichts der Tatsache, dass viele der in Zukunft entwickelten Zellprodukte gänzlich neuartig sein werden, so dass ihr Verhalten schwer vorhersagbar ist, müssen Wissenschaftler Hand in Hand mit den Zulassungsbehörden arbeiten, um sicherzustellen, dass für den Zulassungsprozess die neuesten Informationen zur Verfügung stehen. Ein wichtiges Ziel ist die Entwicklung universeller Standards, um die Identität, Reinheit und Potenz von Zellen vergleichen zu können. Dies ist für den Vergleich von Studien und die Gewährleistung der Zuverlässigkeit von Dosis-Wirkungs-Beziehungen sowie die Beurteilung von Toxizitätsmechanismen von entscheidender Bedeutung.

Kontrolle der Verarbeitung und Herstellung

Empfehlung 3.1.2.2: Inwieweit die Protokolle der Zellverarbeitung und -herstellung kontrolliert und überprüft werden, sollte proportional zu dem durch Manipulation der Zellen induzierten Risiken, ihrer Quelle und ihrem Verwendungszweck, der Art der klinischen Studie sowie der Anzahl der diese Zellen erhaltenden Studienteilnehmer sein.

Pluripotente Stammzellen bergen infolge ihrer Pluripotenz-Eigenschaften zusätzliche Risiken. Sie können unter anderem bei längerer Kultivierung Mutationen entwickeln, sich in der Folge in ungeeignete zelluläre Phänotypen differenzieren, so dass es zu benignen Teratomen oder malignen Auswüchsen kommt. Möglicherweise findet auch keine Zellreifung statt.

Es müssen geeignete Tests zur Maximierung der Sicherheit von aus Stammzellen gewonnener Produkte entwickelt werden.

Faktoren, die ein größeres Risiko für die Empfänger bedeuten, sind unter anderem das Proliferations- und Differenzierungspotenzial der Zellen, ihre Quelle (autolog oder allogene), ggf. die Art der genetischen Manipulation, die homologe im Vergleich zur nicht-homologen oder ektopischen Verwendung, ihr Fortbestehen im Empfänger, der Grad der Spezies-Spezifität für den Zelltyp sowie der zu erwartende Einbau von Zellen in Gewebe oder Organe (im Vergleich zu beispielsweise einer Verkapselung).

Steht ausreichend Zellmaterial zur Verfügung, sind Assays zur globalen und umfangreichen genetischen und epigenetischen Beurteilung sowie funktionelle Assays durchzuführen, wie sie in einem Reviewprozess von einem Gremium unabhängiger Fachleute definiert werden. Für kryokonservierte

oder anderweitig gelagerte Produkte sind mögliche Auswirkungen einer Kurz- oder Langzeitlagerung auf die Produktwirksamkeit zu ermitteln. Humanmaterialien, die mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind (zum Beispiel allogenen und gepoolten Ursprungsmaterialien), sollten strikten Tests in Bezug auf Sicherheit und Qualität unterliegen.

Wird ein zellbasiertes Produkt als minimal manipuliert deklariert und aufgrund dessen von der Kontrollleder Aufsichtsbehörden ausgenommen, liegt es in der Verantwortung des Arztes, eine Überprüfung der Zellmanipulationsprozesse in die Wege zu leiten, so dass unabhängige und neutrale Fachleute den angemessenen Umfang der regulatorischen Kontrolle ermitteln können. Aktuelle Leitlinienentwürfe der FDA zur öffentlichen Stellungnahme umfassen eine Reihe sorgfältig erarbeiteter und stichhaltiger Grundsätze, um darzustellen, wann die Manipulation autologer zellbasierter Produkte nicht mehr als minimal bzw. ihre Verwendung nicht mehr als homolog bezeichnet werden kann und daher der Aufsicht durch die FDA unterliegen muss (Food and Drug Administration, 2014).

Allgemein sollte die Überprüfung der Zellverarbeitung und -herstellung stringenter erfolgen, wenn die Zellen in fortgeschrittenen Phasen der klinischen Entwicklung getestet, in einer Praxisumgebung angewendet oder vielen Patienten verabreicht werden.

Bei der Zellkultivierung bzw. -konservierung verwendete Bestandteile

Empfehlung 3.1.2.3: Bei der Kultivierung oder Konservierung von Zellen verwendete Bestandteile tierischen Ursprungs sollten, soweit möglich, durch menschliche oder chemisch definierte Bestandteile ersetzt werden.

Bestandteile tierischen Ursprungs sind häufig hochgradig variabel und bergen das Risiko einer Übertragung von Krankheitserregern oder unerwünschtem biologischem Material. Die Forscher können diese Empfehlung umgehen, indem sie das Fehlen umsetzbarer Alternativen nachweisen und ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Anwendung von Bestandteilen tierischen Ursprungs dokumentieren.

Freigabekriterien

Empfehlung 3.1.2.4: Kriterien zur Freigabe von Zellen zur Anwendung beim Menschen müssen so konzipiert sein, dass das Risiko für in Kultur erworbene Anomalitäten auf ein Minimum gesenkt wird. Möglicherweise sind für die Produktfreigabe Endprodukt- und prozessbegleitende Tests notwendig, die während des Prüfprozesses näher definiert werden sollten.

Angesichts der Natur pluripotenter Zellen und ihrer inhärenten Fähigkeit zur Bildung von Teratomen bestehen insbesondere bezüglich der möglichen Tumorigenität von hES-Zellen und

induzierten pluripotenten Stammzellen oder ihren differenzierten Derivaten Bedenken. Während der prozessbegleitenden Tests ist oftmals die Beurteilung karyotypischer Instabilitäten sowie zusätzlicher globaler genetischer und epigenetischer Parameter, wie im Protokollprüfprozess definiert, von Bedeutung.

Repositorien und Datenbanken

Empfehlung 3.1.2.5: Fördermittelgeber, die Industrie und die Zulassungsbehörden sollten zusammenarbeiten, um öffentliche Repositorien und Datenbanken für klinisch nützliche Zelllinien einzurichten, die adäquate Informationen zur Bestimmung des Nutzens der Zelllinien für eine bestimmte Therapie enthalten.

Einige Stammzellprodukte weisen nur eine minimale Manipulation auf und stehen für den sofortigen Gebrauch zur Verfügung, während andere für die zukünftige Verwendung vorgesehen sind und daher gelagert werden müssen. Für zwei Arten von Stammzellbanken gibt es bereits Vorbilder: (a) private Stammzellbanken, für die einer Person Zellen entnommen und für die zukünftige Verwendung durch diese Person oder von ihr benannte Familienmitglieder gelagert werden; und (b) öffentliche Stammzellbanken, die ähnlich einer Blutbank nach einer dringlichkeitsbasierten Prioritätenliste Zellen beschaffen, prozessieren, lagern und für passende Empfänger bereitstellen. Die Gründung von Stammzellbanken könnte im öffentlichen Interesse sein, sobald die Wirksamkeit stammzellbasierter Behandlungen erwiesen ist und sie Teil der Standardversorgung werden. Zur Förderung der sozialen Gerechtigkeit und eines umfassenden Zugangs sollten Stammzellbanken die genetische Vielfalt von potenziellen Empfängern widerspiegeln.

Die Datenbank muss sorgfältig konzipiert werden, um einerseits passende Individuen identifizieren zu können und gleichzeitig die Freigabe geschützter Informationen zu beschränken. Da die Schaffung eines einheitlichen Repositoriums unwahrscheinlich ist, ist eine globale unabhängige Behörde, die sich an Knochenmarkregistern oder Blutbanken orientiert, zur Harmonisierung von Standards für die Lagerung sowie die Entwicklung eines Konsenses in Bezug auf Standardarbeitsanweisungen wichtig.

3.2 PRÄKLINISCHE STUDIEN

Ziel präklinischer Studien ist die (a) Erbringung des Nachweises der Produktsicherheit und (b) das Führen eines Grundsatzbeweises bezüglich der Therapieeffekte. Internationale Richtlinien zur Forschungsethik wie die Erklärung von Helsinki und der Nürnberger Kodex fordern nachdrücklich die Durchführung tierexperimenteller Studien im Vorfeld klinischer Studien. Vor dem Beginn klinischer Stammzellstudien am Menschen sollten Forscher überzeugende Belege für den klinischen Erfolg in

geeigneten In-vitro- und/oder Tiermodellen vorlegen. Dabei besteht ein Grundprinzip darin, dass die vor Beginn klinischer Studien durchgeführten präklinischen Studien ein stringentes Design aufweisen, veröffentlicht, unabhängig überprüft und durch die Aufsichtsbehörden überwacht werden müssen. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass Studien wissenschaftlich und medizinisch begründet sind.

Zellbasierte Therapien stellen eine nie dagewesene Herausforderung für präklinische Studien dar. In vielen Fällen sind keine homologen Zellen derselben Spezies verfügbar. Modelle mit immunsupprimierten Tieren sind zwar hilfreich, ein Verständnis für die Wirkung des Immunsystems auf transplantierte Zellen ermöglichen sie jedoch nicht. Da transplantierte Zellen erheblich komplexer sind und sich nach einer Transplantation in unvorhersehbarer Weise verändern können, ist das Extrapolieren von Zelltherapien in tierexperimentellen Modellen auf den Menschen sogar noch anspruchsvoller als bei niedermolekularen Substanzen.

3.2.1 ALLGEMEINES

Tierschutz

Empfehlung 3.2.1.1: Angesichts dessen, dass sich die präklinische Forschung zu stammzellbasierten Therapeutika außerordentlich vieler Tiermodelle bedient, sollten die Forscher den „3R-Prinzipien“ folgen: Reduce (weniger Tiere), Refine (verbesserte Prüfprotokolle) und Replace (Ersatz von Tieren durch In-vitro- und tierfreie Versuchsplattformen falls möglich).

Diese Empfehlung ist keineswegs unvereinbar mit der Durchführung von Replikationsversuchen oder dem Erzielen einer adäquaten statistischen Teststärke. De facto sind diese Schritte zur Gewährleistung der Untermauerung solider Schlussfolgerungen durch Tierversuche entscheidend. Diese Empfehlung sollte nicht dahingehend interpretiert werden, dass In-vitro- und tierfreie Versuchsplattformen ausreichen, um klinische Untersuchungen zu stützen.

Ziele präklinischer Studien

Empfehlung 3.2.1.2: Frühe klinische Studien am Menschen sollte ein strenger Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit in präklinischen Studien vorausgehen. Die für den Beginn einer Humanstudie erforderliche präklinische Evidenzstärke sollte proportional zu den Risiken, Belastungen und ethischen Sensibilitäten der geplanten Studie sein.

Wirksamkeitsstudien bilden die wissenschaftliche Grundlage für den Übergang zu Studien am Menschen. Bei geplanten Studien, an denen Patienten mit weniger fortgeschrittenen Erkrankungen teilnehmen, invasive Einbringungsverfahren zu erwarten sind oder das Zellprodukt verstärkt Risiken und Unwägbarkeiten birgt, sollten ein strengeres Design und striktere Berichtsstandards verlangt werden. Der sorgsame Einsatz wissenschaftlicher Ressourcen bedeutet

jedoch, dass die Studien selbst im Fall von Teilnehmern mit fortgeschrittener Erkrankung oder mittelgradigem Risiko auf soliden wissenschaftlichen Nachweisen der erwarteten Wirksamkeit basieren sollten.

Validität der Studien

Empfehlung 3.2.1.3: Das Design sämtlicher präklinischer Studien zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit sollte dergestalt sein, dass es präzise, korrekte und unvoreingenommene Parameter für den klinischen Erfolg untersucht. Insbesondere präklinische Studien, die als Grundlage für die Initiierung klinischer Studien konzipiert wurden, sollten eine hohe interne Validität aufweisen. Sie sollten für klinische Szenarien, für deren modellhafte Darstellung sie vorgesehen sind, repräsentativ sein und sich reproduzieren lassen.

Wie bei klinischen Studien, ist man auch bei präklinischen Versuchen mit zahlreichen Bias-Quellen und Störfaktoren, einschließlich Selektionsbias und Publikationsbias, konfrontiert. Seit Jahrzehnten versuchen klinische Forscher, die Auswirkung von Bias- und Störfaktoren durch Techniken wie randomisierte Zuteilung, verblindete Ergebnisbeurteilung oder Teststärkenberechnungen zu minimieren. Eine derartige wissenschaftliche Strenge sollte auch für zur Untermuerung klinischer Studien vorgesehene präklinische Studien gelten. Zahlreiche Gruppierungen haben Standards für die Konzipierung präklinischer Studien, die als Grundlage für klinische Studien dienen sollen, formuliert (Fisher et al., 2009; Henderson et al., 2013; Landis et al., 2012; Kimmelman et al., 2014). Folgende Grundsätze sind für das Studiendesign entscheidend:

- a. Die Forscher sollten Bias und Zufallsvariation reduzieren, indem sie gewährleisten, dass ihre Studien eine adäquate statistische Testgruppengröße besitzen, geeignete Kontrollgruppen vorliegen sowie eine Randomisierung und Verblindung erfolgt und ggf. eine Dosis-Wirkungs-Beziehung etabliert werden kann.
- b. Forscher und Geldgeber sollten sicherstellen, dass präklinische Studien das Setting klinischer Studien widerspiegeln. Die Forscher sollten den Krankheitsphänotyp an der Baseline vor einer Behandlung charakterisieren, Tiermodelle auswählen, die der menschlichen Erkrankung am ehesten entsprechen, Zielparameter verwenden, die mit den klinischen Ergebnissen am besten übereinstimmen, und Belege zum Nachweis eines Mechanismus für den Behandlungseffekt vorlegen.
- c. Forscher und Geldgeber sollten gewährleisten, dass die bei Tieren erzielten Wirkungen solide sind, indem sie Ergebnisse reproduzieren, idealerweise in einer unabhängigen Laborumgebung und in mehr als einem Tiermodell.
- d. Forscher und Sponsoren sollten vorab festlegen und angeben, ob eine Studie explorativ (d.h. Hypothesen generierend ist bzw. auf die Substantiierung von Aussagen im Bereich der Grundlagenforschung abzielt)

oder konfirmatorisch ist (d.h. vorab spezifizierte Hypothesen und Protokolle verwendet und eine entsprechende Testgruppengröße zur robusten Untermuerung von Aussagen aufweist). Präklinische Forscher sollten Aussagen über den klinischen Nutzen erst nach Durchführung konfirmatorischer Studien treffen.

3.2.2 SICHERHEITSSTUDIEN

Menschliche Zellen sollten unter den in Abschnitt 3.1 (Verarbeitung und Herstellung von Zellen) diskutierten Bedingungen erzeugt werden. Besonderes Augenmerk sollte auf die Charakterisierung der Zellpopulation, einschließlich einer möglichen Verunreinigung durch unerwünschte Zelltypen, sowie auf die angemessenen Sicherheitsvorkehrungen zur Kontrolle der Proliferation und/oder aberranten Differenzierung des Zellprodukts gelegt werden.

Bei Zellen, die in Kultur vermehrt wurden, insbesondere über einen längeren Zeitraum oder unter Stressbedingungen, können Eigenschaften oder Anomalitäten wie Aneuploidie oder strukturelle DNA-Umlagerungen, Deletionen und andere genetische oder epigenetische Veränderungen auftreten, die sie möglicherweise für die Auslösung schwerer Pathologien wie einer Tumorbildung prädisponieren.

Zellcharakterisierung

Empfehlung 3.2.2.1: Zellen, die in klinischen Studien eingesetzt werden sollen, müssen zunächst durch *in-vitro*-Studien und, sofern bei der zu untersuchenden klinischen Erkrankung und Gewebephysiologie möglich, tierexperimentelle Studien umfangreich charakterisiert werden, um ihre potenzielle Toxizität beurteilen zu können.

Außerhalb des hämatopoetischen Systems und der geschichteten Epithelien liegen kaum klinische Erfahrungen mit den im Rahmen einer Infusion oder Transplantation von Stammzellen oder ihren Derivaten auftretenden Toxizitäten vor. Neben bekannten und antizipierbaren Risiken (zum Beispiel akute Infusionstoxizität, Immunreaktionen und Tumorentwicklung) bergen zellbasierte Interventionen Risiken, die nur erfahrene Fachleute identifizieren können. Da Tiermodelle nicht den vollen Umfang humaner Toxizitäten im Zusammenhang mit zellbasierten Interventionen abbilden können, ist besonderes Augenmerk auf die präklinische Analyse zu legen. Dieser Abschnitt definiert Toxizitäten, die wahrscheinlich ausschließlich bei Stammzellen oder deren Nachkommen auftreten.

Tumorigenitätsstudien

Empfehlung 3.2.2.2: Alle stammzellbasierten Produkte müssen gründlich auf Tumorigenitätsrisiken hin untersucht werden, insbesondere wenn sie in Kultur umfangreich manipuliert, genetisch modifiziert oder pluripotent sind.

Das Konzept zur Beurteilung der Tumorigenitätsrisiken sollte vor der Einleitung von Studien überprüft und

genehmigt werden. Für Produkte auf der Grundlage pluripotenter Stammzellen muss ein Konzept zur Minimierung der Persistenz verbleibender nichtdifferenzierter Zellen im Endprodukt und ein Beleg dafür, dass diese Zellen in Langzeit-Tierstudien nicht zu Tumoren führen, vorliegen.

Biodistributionsstudien

Empfehlung 3.2.2.3: Die Forscher sollten für alle lokal oder systemisch injizierten zellbasierten Produkte detaillierte und sensitive Studien zur Biodistribution der Zellen durchführen.

Aufgrund der potenziellen Persistenz bzw. Expansion von Zellen im Körper müssen Wissenschaftler, zudem bei der systemischen Einbringung von Zellen, die Beschaffenheit der Zellen kennen sowie den Grad, bis zu dem sie sich im Körper ausbreiten, in Geweben ansammeln, expandieren und differenzieren, bestimmen. Die sorgfältige Durchführung von Biodistributionsstudien, unterstützt durch immer sensiblere bildgebende Verfahren zur Überwachung des Homing, der Retention und anschließenden Migration transplanteder Zellpopulationen, ist für die Interpretation sowohl der Wirksamkeit als auch unerwünschter Nebenwirkungen unerlässlich. Zwar stellen Modelle mit Nagetieren oder anderen Kleintieren für gewöhnlich einen notwendigen Schritt im Rahmen der Entwicklung stammzellbasierter Therapien dar, doch werden dabei wahrscheinlich nur größere toxische Ereignisse sichtbar. Die Ähnlichkeit vieler wichtiger physiologischer Funktionen zwischen großen Säugetieren und dem Menschen erfordert unter Umständen die Erforschung der Biodistribution und Toxizität einer neuartigen Zelltherapie in mindestens einem Großtiermodell.

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

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

Zusätzliche therapeutische Komponenten

Empfehlung 3.2.2.4: Vor dem Start klinischer Hochrisikostudien oder Studien, die verschiedene Komponenten umfassen, sollten Forscher die Sicherheit und optimale Eignung anderer Komponenten der Intervention, wie Geräte oder begleitende Interventionen, wie beispielsweise operative Eingriffe, bestimmen.

Zellbasierte Verfahren können neben Zellen auch andere Komponenten umfassen, zum Beispiel Biomaterialien oder konstruierte Gerüststrukturen, Geräte, sowie begleitende Interventionen wie beispielsweise operative Eingriffe, Verfahren zur Gewebebeschaffung und Immunsuppression. Dadurch ergeben sich zusätzliche Risikoebenen und es kann zwischen ihnen zu Wechselwirkungen kommen. Werden vollständig implantierbare Geräte verwendet, müssen gesonderte Toxizitätsstudien für die Kombination aus Zellen/ Gerät durchgeführt werden. Erst dann sind separate Studien für das Kombinationsprodukt Zellen/ Gerät gerechtfertigt. Viele Teilnehmer an Studien zu zellbasierten Interventionen erhalten unter Umständen Immunsuppressiva oder Medikamente zur Behandlung ihrer Erkrankung. Diese können mit Zellen interagieren. Werden hohe Sicherheitsstandards verlangt (zum Beispiel in Hochrisikostudien), sollten die Forscher diese Wechselwirkungen prüfen.

Studien zur Langzeitsicherheit

Empfehlung 3.2.2.5: Forscher im präklinischen Bereich sollten sich Praktiken für den Umgang mit Langzeitrissen und den Nachweis neuer und nicht antizipierbarer Sicherheitsprobleme aneignen.

Angesichts der Wahrscheinlichkeit einer Langzeitpersistenz von Zellen und der Irreversibilität mancher zellbasierter Interventionen wird die Testung der Langzeitwirkung von Zelltransplantaten in Tieren empfohlen. Zudem sollten für Studien mit geplanter Langzeit-Nachbeobachtung Regelungen bestehen. Die Länge der Nachbeobachtung sollte je nach Lebenserwartung der für die Aufnahme in die Studie vorgesehenen Patientenpopulationen variieren.

Toxizitätspotenzial von Stammzellen

Empfehlung 3.2.2.6: Forscher, Aufsichtsbehörden und Prüfer sollten das Potenzial für die Anwendung stammzellbasierter Systeme zur Verbesserung des prädiktiven Werts präklinischer Toxikologiestudien nutzen.

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

3.2.3 WIRKSAMKEITSSTUDIEN

Angeht die therapeutischen Ziele stammzellbasierter Interventionen sollten präklinische Studien die therapeutische Wirkung in einem relevanten Tiermodell für die zu untersuchende klinische Erkrankung und die Gewebephysiologie belegen. Mechanistische Studien, bei denen Zellen aus Tiermodellen oder pathologischem humanen Gewebe isoliert und/oder kultiviert werden, sind für die Definition der biologischen Grundlagen der Zelltherapie unerlässlich. Ein vollständiges Verständnis der biologischen Mechanismen, die infolge der Stammzelltransplantation wirken, ist jedoch keine Voraussetzung für die Einleitung klinischer Studien, insbesondere dann nicht, wenn sie Patienten mit schweren oder unheilbaren Krankheiten betreffen und ihre Wirksamkeit und Sicherheit in relevanten Tiermodellen und/oder aussagekräftigen Humanstudien mit Zellen aus derselben Quelle belegt worden sind.

Wirksamkeitsnachweise für die Einleitung klinischer Studien

Empfehlung 3.2.3.1: Vor der Einleitung klinischer Studien sollten im Allgemeinen zwingende Belege für die präklinische Wirksamkeit in sorgfältig konzipierten präklinischen Studien vorliegen. Es sollten auf die klinische Erkrankung und die Gewebephysiologie abgestimmte Tiermodelle zum Einsatz kommen, es sei denn, die Wirksamkeit bei Verwendung ähnlicher Produkte für ähnliche menschliche Erkrankungen ist bereits belegt.

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

- a. Der Wirkmechanismus
- b. Die optimalen Bedingungen für die Durchführung der zellbasierten Intervention (zum Beispiel Dosis, Begleitmaßnahmen, Einbringung)
- c. Die Fähigkeit zur Modifikation der Krankheit oder Verletzung bei Anwendung in geeigneten Tiersystemen und unter Bedingungen, die denen in voraussichtlichen Studien ähneln (siehe Grundsätze des Studiendesigns in Abschnitt 3.2.1.3, Validität der Studien)
- d. Die für eine klinische Relevanz ausreichende Effektivität und Dauerhaftigkeit der Modifikation von Krankheiten bzw. der Kontrolle von Verletzungen

Der Bedarf an Tiermodellen ist bei der umfangreichen Ex-vivo-Manipulation von Zellen und/oder im Falle der Gewinnung der Zellen aus pluripotenten Stammzellen besonders groß. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass präklinische

Tests einschließlich Tiermodellstudien aufgrund der kontextabhängigen Natur des Zellverhaltens sowie der Immunreaktion des Empfängers unter Umständen nur einen begrenzten Einblick in Variablen wie der optimalen Dosierung oder das Verhalten transplanteder menschlicher Zellen in menschlichen Empfängern ermöglichen.

Ähneln ein Produkt im Wesentlichen dem bereits in Humanstudien getesteten, sind bei Vorliegen entsprechender Evidenz aus diesen Studien möglicherweise weniger präklinische Nachweise erforderlich.

Kleintierstudien

Empfehlung 3.2.3.2: Zur Beurteilung der morphologischen und funktionellen Wiederherstellung infolge zellbasierter Interventionen und der biologischen Wirkmechanismen sowie zur Optimierung der Umsetzung einer Intervention sollten Kleintiermodelle zum Einsatz kommen.

Immundefiziente Nagetiere können für die Beurteilung der Ergebnisse der Transplantation menschlicher Zellen, der Einpflanzung der Zellen In-vivo, der Stabilität differenzierter Zellen sowie des Krebsrisikos besonders nützlich sein. Zwar unterliegen viele Kleintier-Krankheitsmodelle erheblichen Einschränkungen, doch sie können Aspekte menschlicher Krankheiten getreu abbilden. In Kleintierstudien sollten zur Korrelation von Zellzahl und Potenz ebenfalls entsprechende Standardtests durchgeführt werden, welche für Großtierstudien und anschließende Humanstudien erforderlich sind.

Großtierstudien

Empfehlung 3.2.3.3: Großtiermodelle sollten bei Stammzellforschungsprojekten eingesetzt werden, wenn vermutet wird, dass sie die menschliche Anatomie oder Pathologie besser abbilden als Kleintiermodelle, und die Risiken für Studienteilnehmer in späteren klinischen Studien hoch sind.

Großtiere können die menschliche Physiologie besser darstellen, da sie oftmals genetisch heterogener im Vergleich zu rückgekreuzten Tiermodellen, anatomisch ähnlich und immunkompetent sind. Sie bieten die Möglichkeit, in Humanstudien angewendete begleitende Interventionen (zum Beispiel eine adjunktive Therapie mit Immunsuppressiva) oder die Kompatibilität mit chirurgisch eingebrachten Zellproduktvorrichtungen zu testen. Möglicherweise sind sie auch für die Beurteilung von Problemen im Zusammenhang mit einer Erhöhung der Produktion oder anatomischen Faktoren, die wahrscheinlich eine therapeutische Wirkung vermitteln (zum Beispiel Knochen, Knorpel oder Sehnen in einem Belastbarkeitsmodell), unverzichtbar.

Der Bedarf an invasiven Studien mit nicht-menschlichen Primaten sollte von Fall zu Fall ermittelt

werden. Diese Studien sollten nur durchgeführt werden, wenn klinische Studien voraussichtlich ein hohes Risiko darstellen und davon auszugehen ist, dass nicht-menschliche Primaten Informationen über zellbasierte Interventionen liefern, die in anderen Modellen nicht generiert werden können. Alle Studien, die die Verwendung von nicht-menschlichen Primaten beinhalten, müssen unter der Aufsicht von qualifiziertem tierärztlichen Personal mit Kenntnissen bezüglich der Pflege und den einzigartigen Anforderungen an die Umwelt dieser Tiere durchgeführt werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte darauf verwendet werden, das Leiden der Tiere zu minimieren und den Wert von Studien zu maximieren, indem ein strenges Studiendesign angewandt wird und Ergebnisse vollständig publiziert werden.

3.2.4 TRANSPARENZ UND VERÖFFENTLICHUNG

Empfehlung 3.2.4.1: Sponsoren, Forscher und Kliniker sollten präklinische Studien vollständig und in einer Weise veröffentlichen, dass ein unabhängiger Beobachter die Belastbarkeit der Evidenz, die den Schlussfolgerungen zugrunde liegt, interpretieren kann.

Die Veröffentlichung präklinischer Studien dient verschiedenen Zwecken. Sie erlaubt ein Peer Review klinischer Studienprogramme und verbessert so das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Studien. Sie drückt durch die Verbreitung von Studienergebnissen den Respekt der Forscher in Bezug auf den Einsatz von Tieren und Reagenzien aus und ermöglicht eine komplexere Interpretation der Ergebnisse klinischer Studien sowie die Auswertung präklinischer Modelle und Assays, wodurch eine effektivere Forschung gefördert wird. Bei vielen Studien werden präklinische Daten in der Publikation jedoch verzerrt dargestellt (Sena et al., 2010; Tsilidis et al., 2013). Präklinische Studien – zumindest solche, die auf die Bestätigung der Grundprinzipien und Hypothesen eines Wirkstoffentwicklungsprogramms abzielen – sollten vollständig veröffentlicht werden, und zwar ungeachtet dessen, ob sie die Hypothese, die sie testen, bestätigen, widerlegen oder diesbezüglich ergebnislos bleiben. Die Leitlinien tragen der Tatsache Rechnung, dass bei der Publikation möglicherweise kommerziell sensible Informationen offengelegt werden und daher eine angemessene Verzögerung zulässig ist, um den entsprechenden Schutz des geistigen Eigentums zu sichern. Dennoch sollten präklinische Studien, die eine klinische Studie stützen, vor dem ersten Studienbericht veröffentlicht werden. Tierexperimentelle Studien sollten nach anerkannten Standards publiziert werden, zum Beispiel entsprechend den ARRIVE-Kriterien (Animal Research: Reporting In-vivo Experiments), die von führenden biomedizinischen Fachzeitschriften empfohlen werden (Kilkenny et al., 2010).

3.3 KLINISCHE FORSCHUNG

Klinische Forschung, einschließlich Studien zu experimentellen Interventionen, ist für die Translation zellbasierter Behandlungen unerlässlich und erfordert die Teilnahme von Patienten, deren Rechte und Wohlergehen geschützt werden müssen. In der klinischen Forschung werden zudem Informationen generiert, die Patienten, Klinikern, klinischen Forschern, Geldgebern und politischen Entscheidungsträgern als Orientierungshilfe bei wichtigen Entscheidungen dienen. Die wissenschaftliche Integrität dieser Informationen muss geschützt werden.

Geldgeber, Forscher, Institutionen, Aufsichtsgremien und Zulassungsbehörden sind für die Sicherstellung der ethischen Durchführung klinischer Studien zuständig. Darüber hinaus trägt die Fachwelt im Allgemeinen Verantwortung dafür, die Durchführung von Studien nach ethischen Grundsätzen zu unterstützen. Wie überall in der klinischen Forschung, müssen klinische Studien zu stammzellbasierten Interventionen international anerkannten Grundsätzen in Bezug auf die ethische Konzeption und Durchführung klinischer Forschung sowie den Schutz von Studienteilnehmern folgen (Department of Health, and Education and Welfare, 1979; Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union, 2001; World Medical Association, 2013). Zu den wichtigsten Voraussetzungen gehören adäquate präklinische Daten, Aufsicht und Peer Review durch unabhängige Personen, faire Auswahl der Studienteilnehmer, Einwilligung nach erfolgter Aufklärung, Überwachung der Studienteilnehmer, Überprüfung der Durchführung der Studie sowie Studienregistrierung und Berichterstattung.

Einige Interventionen wie beispielsweise Techniken zur assistierten Reproduktion stellen für Studien mit Standarddesign eine Herausforderung dar und lassen sich eher anhand innovativer Behandlungspfade sowie durch Nutzung von Registern untersuchen. Dennoch sollte bei derartigen Verfahren ein vorab festgelegter Prüfplan vorliegen, eine unabhängige Überprüfung des wissenschaftlichen Werts und der ethischen Aspekte erfolgen sowie ein Konzept zur Berichterstattung vorhanden sein. Translationale Forschung im Bereich neuartiger Technologien zur assistierten Reproduktion sollten idealerweise eine strenge EMRO mit der Überprüfung des Wohls der Studienteilnehmer kombinieren.

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

3.3.1 AUFSICHT

Das übergeordnete Ziel der Forschungsaufsicht besteht darin zu gewährleisten, dass eine klinische Studie wahrscheinlich sicher ist, die Studienteilnehmer

schützt sowie einen wissenschaftlichen und medizinischen Nutzen aufweist und so konzipiert und durchgeführt wird, dass sie glaubwürdige Daten liefert und das wissenschaftliche und medizinische Verständnis verbessert.

Prospektive Überprüfung

Empfehlung 3.3.1.1: Alle Forschungsprojekte, welche die klinische Anwendung stammzellbasierter Interventionen beinhalten, müssen einer prospektiven Überprüfung, Genehmigung und laufenden Überwachung durch unabhängige Ethikkommissionen unterzogen werden.

Ungeachtet der Finanzierungsquelle ist eine unabhängige prospektive Überprüfung und Überwachung zur Gewährleistung der ethischen Grundlage für die Forschung mit Studienpatienten unerlässlich. Eine fachkundige Überprüfung kann dazu beitragen, Interessenskonflikte (sowohl finanzieller als auch nichtfinanzieller Art), die das Studiendesign verzerren könnten, möglichst gering zu halten, die Ausrichtung der Forschungsziele mit den Rechten und dem Wohlergehen der Studienteilnehmer in Einklang zu bringen und einen fundierten Aufklärungsprozess zu begünstigen.

Es kann eine zusätzliche unabhängige Beurteilung des Forschungsprojekts durch andere Gruppen erfolgen, zum Beispiel Einrichtungen, die Forschungsgelder vergeben, Peer Review, Aufsichtsgremien für die Forschung an Embryonen und embryonalen Stammzellen sowie Kommissionen zur Daten- und Sicherheitsüberwachung. Es ist von entscheidender Bedeutung, dass diese Gruppierungen zusammen über das wissenschaftliche, medizinische und ethische Fachwissen für die Durchführung der notwendigen Überprüfungen verfügen. Die Wissenschaftler müssen sich bei der Initiierung klinischer Stammzellstudien an den Genehmigungsprozessen der lokalen und nationalen Aufsichtsbehörden orientieren.

Begutachtung klinischer Forschung

Empfehlung 3.3.1.2: Das Prüfverfahren für stammzellbasierte klinische Forschung sollte gewährleisten, dass Studienprotokolle durch unabhängige Fachleute begutachtet werden, die Folgendes kompetent beurteilen können: (a) die präklinischen In-vitro- und In-vivo-Studien, welche die Grundlage für den Übergang in eine klinische Studie bilden, und (b) das Studiendesign, einschließlich der Angemessenheit der geplanten Analyseendpunkte, die statistischen Überlegungen sowie die krankheitsspezifischen Themen, die im Zusammenhang mit dem Schutz der Studienteilnehmer stehen.

Im Peer Review Prozess sollte zudem die Wahrscheinlichkeit, ob die beantragte klinische Stammzellstudie zu wichtigen neuen Erkenntnissen oder einer gesundheitlichen Verbesserung führt, beurteilt werden. Der Review-Prozess impliziert den Vergleich des relativen Werts einer neuen stammzellbasierten Intervention mit etablierten

Therapieformen. Das Peer Review sollte, soweit möglich, auf einer systematischen Überprüfung bereits vorliegender, die Intervention stützende Nachweise, gründen. Müssen Entscheidungen allein auf Gutachtenbasis getroffen werden, weil keine relevante Literatur zur Verfügung steht, sollte dies in den Empfehlungen bezüglich der jeweiligen Studie explizit erläutert werden.

3.3.2 STANDARDS FÜR DIE DURCHFÜHRUNG KLINISCHER FORSCHUNG

Systematische Evidenzbeurteilung

Empfehlung 3.3.2.1: Die Durchführung klinischer Studien sollte durch eine systematische Beurteilung der die Intervention stützenden Evidenz untermauert werden.

Die Entscheidung für oder gegen die Weiterführung einer Forschungsstudie sollte von einer systematischen Überprüfung der zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Evidenz gestützt werden. Diese Überprüfung sollte zumindest eine Zusammenfassung der systematischen Recherche hinsichtlich publizierter Studien zur Testung der Intervention in Tiermodellen sowie unveröffentlichter Studien, sofern verfügbar, umfassen. Bei frühen klinischen Studien beinhaltet eine systematische Überprüfung meist die Zusammenfassung von Ergebnissen aus der Grundlagenforschung und präklinischen Untersuchungen, während sie bei späten klinischen Studien die klinische Evidenz mit einbeziehen sollte. Für die systematische Überprüfung sollten zudem Erkenntnisse aus der Testung ähnlicher Interventionsstrategien genutzt und berücksichtigt werden. Studienbroschüren sollten die bei der systematischen Überprüfung gewonnenen Erkenntnisse unvoreingenommen zusammenfassen.

Risiko-Nutzen-Analyse

Empfehlung 3.3.2.2: Risiken sollten erkannt und minimiert, unbekannte Risiken eingeräumt und der potenzielle Nutzen für Studienteilnehmer und die Gesellschaft eingeschätzt werden. Bei Studien muss ein günstiges Risiko-Nutzen-Gleichgewicht zu erwarten sein.

Es sollte ein wirksames Studiendesign zum Einsatz kommen, das die Risiken auf ein Minimum reduziert und die kleinstmögliche Anzahl von Studienteilnehmern einschließt, die erforderlich ist, um die jeweiligen wissenschaftlichen Fragenstellungen angemessen zu beantworten. Zur Risikominimierung sollten Eignungskriterien für die Phasen vor der Zulassung unter Berücksichtigung potenzieller Komorbiditäten, die das Risiko erhöhen oder das Risiko-Nutzen-Verhältnis modifizieren können, konzipiert werden. Es sollten korrelative Studien durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass möglichst viele Informationen über die Sicherheit und Wirksamkeit des getesteten Verfahrens gewonnen werden, allerdings sollten diese Untersuchungen für

den Studienteilnehmer keine unzumutbare Belastung darstellen.

Studienteilnehmer, die keine Einwilligung erteilen können
Empfehlung

Empfehlung 3.3.2.3: Bei der Testung von Interventionen bei Patienten, die keine gültige Einwilligungserklärung abgeben können, sollten die Risiken aufgrund von Studienmaßnahmen nur geringfügig über dem Minimalrisiko liegen, es sei denn, die Aussicht auf einen therapeutischen Nutzen überwiegt die Risiken der Intervention.

Stammzellbasierte klinische Studien umfassen oftmals Patientenpopulationen wie Kinder oder Personen mit fortgeschrittenen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die unter Umständen keine gültige informierte Einwilligung erteilen können. Da diese Personen ihre eigenen Interessen nicht wahren können, müssen sie vor den Risiken der Studie besonders geschützt werden. Diese Empfehlung bezieht sich auf Risiken, für die keine therapeutische Begründung vorliegt, zum Beispiel Gewebebiopsien zur Beurteilung der Biodistribution, Scheinverfahren oder die Einstellung von Standardbehandlungen zur Überprüfung des Ansprechens in medikationsfreien Phasen. Das Risiko solcher Verfahren sollte bei Studienpopulationen, die keine gültige informierte Einwilligung erteilen können, das Minimalrisiko höchstens geringfügig übersteigen. Zudem sollte auch in diesem Szenario möglichst die Zustimmung des Studienteilnehmers eingeholt werden. Da die Definition des Minimalrisikos je nach Jurisdiktion variiert, sollten die Forscher die von den lokalen Ethikkommissionen definierten Richtlinien einhalten oder ansonsten von einem Minimalrisiko ausgehen, das "nicht größer ist als das Risiko einer medizinischen oder psychologischen Routineuntersuchung".

Da das Problem der Einholung der informierten Einwilligung und/oder Zustimmung von Kindern bezüglich einer Studienteilnahme nicht nur in der Stammzellforschung besteht, sollten Studien mit Kindern die hierfür geltenden anerkannten ethischen und gesetzlichen Standards erfüllen.

Studienziele

Empfehlung 3.3.2.4: Das Ziel stammzellbasierter Interventionen muss es sein, im Vergleich zu bestehenden Therapien letztendlich klinisch wettbewerbsfähig oder besser zu sein oder eine spezielle therapeutische Lücke zu schließen. Um klinisch wettbewerbsfähig zu sein, müssen plausible Belege dafür vorliegen, dass bestehende Behandlungen mit Belastungen einhergehen, die wahrscheinlich vermieden werden könnten, sollten sich die stammzellbasierte Intervention als sicher und wirksam erweisen.

Auswahl der Studienteilnehmer

Empfehlung 3.3.2.5: Personen, die an einer klinischen Stammzellstudie teilnehmen, sollten aus Populationen rekrutiert werden, die einen Nutzen aus den Ergebnissen der Studie ziehen können. Die Möglichkeit zur Teilnahme an klinischen Stammzellstudien darf keiner Gruppe bzw. Einzelperson ohne vernünftige Begründung vorenthalten werden. Die Studien sollten bestrebt sein, Frauen und Männer sowie Menschen unterschiedlicher ethnischer Abstammung und/oder Mitglieder ethnischer Minderheiten aufzunehmen, sofern dies nicht wissenschaftlich unangemessen ist.

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

Nach dem aktuellen wissenschaftlichen Verständnis kann angesichts des potenziellen Risikos für den Fötus der Ausschluss vor schwangeren Frauen von klinischen Stammzellstudien rational begründet werden. Genauso sollte unter der Annahme, dass die Entscheidungsfähigkeit nicht durch die Art der Erkrankung beeinträchtigt wird, in klinischen Studien grundsätzlich versucht werden, eher Patienten aufzunehmen, die ihre informierte Einwilligung erteilen können, als solche, die dazu nicht in der Lage sind. Solche Entscheidungen sollten jedoch neu überdacht werden, wenn mehr über die Risiken und Nutzen der einzelnen Interventionen bekannt ist. Im Falle von späteren klinischen Prüfungen oder Studien nach Zulassung sollten Wissenschaftler grundsätzlich Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Behandlungsverträglichkeit und Geschlecht bzw. ethnischer Abstammung/Zugehörigkeit planen, konzipieren, analysieren und veröffentlichen.

Einwilligung nach erfolgter Aufklärung

Empfehlung 3.3.2.6: Von potenziellen Studienteilnehmern oder ihren gesetzlichen Stellvertretern ist eine informierte Einwilligung einzuholen. Treten im Verlauf einer Studie bedeutende Änderungen bezüglich der Risiken oder Nutzen einer Studienintervention oder Behandlungsalternative auf, ist eine erneute Einholung der informierten Einwilligung der Teilnehmer erforderlich.

Die kulturell angemessene, freiwillige informierte Einwilligung ist ein notwendiger Bestandteil der ethischen Durchführung klinischer Studien und des Schutzes von Studienteilnehmern. Den

Studienteilnehmern sollte vermittelt werden, dass ihre Teilnahme freiwillig erfolgt und keine Voraussetzung für ihre weitere klinische Behandlung ist. Die Patienten sollten auch verstehen, dass ihre Teilnahme oder Nichtteilnahme keine Auswirkungen auf ihre laufende klinische Versorgung hat. Zudem sollte im Aufklärungsgespräch betont werden, dass nach Beginn der Therapie diese nicht wieder abgesetzt werden kann, die Studienteilnehmer ihre Einwilligung aber widerrufen können, ohne dass ihnen daraus Nachteile erwachsen. Bei der informierten Einwilligung in frühe klinische Studien besonders zu beachtende Punkte werden nachfolgend erläutert.

Beurteilung der Fähigkeit zur Erteilung der Einwilligung

Empfehlung 3.3.2.7: Vor der Einholung der Einwilligung von potenziellen erwachsenen Teilnehmern mit Erkrankungen, die bekanntermaßen die Kognition beeinträchtigen, sollte ihre Fähigkeit zur Erteilung der informierten Einwilligung formell überprüft werden.

Teilnehmer, denen die Fähigkeit fehlt, Entscheidungen zu treffen und an Erkrankungen leiden, welche die Entscheidungsfähigkeit beeinträchtigen können, sollten nicht von potenziellen biomedizinischen Fortschritten in der Stammzellforschung ausgeschlossen werden. Gleichzeitig sind nicht entscheidungsfähige Patienten als besonders schutzbedürftig anzusehen. Soweit gesetzlich zulässig, sollten Schritte unternommen werden, um wissenschaftlich aufgeklärte und qualifizierte Betreuer oder Stellvertreter, die anstelle des Patienten entscheiden, einzubinden, und weitere Maßnahmen zum Schutz des Patienten zu treffen. Siehe auch Empfehlung 3.3.2.3.

Vertraulichkeit

Empfehlung 3.3.2.8: Studienteams müssen die Vertraulichkeit in Bezug auf Studienteilnehmer wahren.

Vertraulichkeit ist in zahlreichen Szenarien von großer Bedeutung. Des Weiteren bestehen traditionell Berufspflichten hinsichtlich der Wahrung der Vertraulichkeit in der medizinischen Pflege und Forschung.

Angesichts des großen öffentlichen Interesses an vielen Studien zu stammzellbasierten Interventionen ist es besonders wichtig, dass die Studienteams Maßnahmen zum Schutz der Privatsphäre der Studienteilnehmer ergreifen. Studiendaten sollten beispielsweise sicher gespeichert werden, und der Zugriff darauf sollte auf Studienmitarbeiter, Aufsichtsgremien sowie Behörden, die zur Überprüfung dieser Daten gesetzlich berechtigt sind, beschränkt sein.

Patientenfinanzierte Studien und Selbstzahlerstudien

Empfehlung 3.3.2.9: Studien, die von Patienten finanziert werden oder bei denen die Patienten für die Kosten ihrer Teilnahme aufkommen müssen, stellen eine Herausforderung dar, was die Gewährleistung des

wissenschaftlichen Werts, der Integrität und Priorität sowie der Fairness betrifft. Dementsprechend sollten diese Finanzierungswege nur beschritten werden, wenn sie von einem strengen unabhängigen Gutachtergremium, das die in diesen Leitlinien beschriebenen Grundsätze bezüglich der Integrität des Forschungsvorhabens, der Transparenz und des Patientenwohls unterstützt, genehmigt und überwacht werden.

Es gibt mindestens zwei Möglichkeiten, wie sich Patienten an der Finanzierung von Studien beteiligen können. In patientenfinanzierten Studien stellen Patienten allgemein Gelder für Forschungsprojekte zur Verfügung, oftmals über Stiftungen oder andere unabhängige Instanzen. In Selbstzahlerstudien übernimmt ein einzelner Patient die Kosten, um in eine Studie aufgenommen zu werden oder sich anderweitig einer experimentellen stammzellbasierten Intervention zu unterziehen.

Patientenfinanzierte Studien bieten einzelnen Patienten oder Patientengruppen die Möglichkeit, sich direkt an dem Forschungsprozess zu beteiligen und Projekte zu fördern, die öffentliche und kommerzielle Förderinstitutionen nicht finanzieren. Dennoch stellen sie ethisch und organisatorisch eine Herausforderung dar. Wenn Patienten als Geldgeber auftreten, drängen sie möglicherweise zu Studiendesigns, welche Elemente wie die Randomisierung zu einem Vergleichs-Arm und Eignungskriterien, die für die Förderung der wissenschaftlichen Validität und das Patientenwohl entscheidend sind, ausschließen. Als Geldgeber auftretenden Patienten fehlt unter Umständen auch die Fachkenntnis, um erfolgversprechende Studienprotokolle von wissenschaftlich zweifelhaften unterscheiden zu können. Zudem können bezüglich der geistigen Eigentumsrechte im Zusammenhang mit erfolgreichen Interventionen unübersichtliche Situationen entstehen. Schließlich können patientenfinanzierte Studien Ressourcen wie beispielsweise Studienpersonal von Forschungsaktivitäten abziehen, die vielversprechendere Forschungsansätze verfolgen.

Bei Selbstzahlerstudien bestehen ähnliche Bedenken bezüglich einer verantwortlichen Studienkonzeptionierung und -durchführung. Patientengruppen mögen stark forschungsorientiert sein – bei einzelnen Patienten, die in eine Studie aufgenommen werden möchten, mag dies nicht immer der Fall sein. Folglich drängen Selbstzahler möglicherweise auf Studien, die unzureichend begründet und mangelhaft konzipiert sind. Indem Studienteams möglicherweise vereinnahmt werden, Forschungsvorhaben zu verfolgen, die bislang durch herkömmlichere Peer-Review-Mechanismen unterstützt wurden, werden unfairerweise Patienten benachteiligt, denen die finanziellen Mittel zur Aufstellung einer eigenen Forschungsagenda fehlen. Angesichts dessen, dass nur diejenigen Patienten, die über finanzielle Ressourcen verfügen, an

Selbstzahlerstudien teilnehmen können, werfen diese Studien auch Fragen bezüglich eines Selektionsbias auf.

Schließlich fördert die Selbstzahlerpraxis aufgrund dessen, dass die Patienten ihre Studienteilnahme mit den Anbietern direkt abwickeln, ein Geschäftsmodell, bei dem den Patienten möglicherweise unbewiesene und unwirksame stammzellbasierte Interventionen in Rechnung gestellt werden.

Die potenzielle Haftung bei patientenfinanzierten Studien und Selbstzahler-Studien sollte dadurch geregelt werden, dass Studienprotokolle, bei denen die Anwendung derartiger Vereinbarungen erwogen wird, bezüglich der wissenschaftlichen Grundlage, der Priorität und des Studiendesigns einer Überprüfung durch unabhängige Fachleute unterzogen werden müssen. Zwar können Patientengemeinschaften mit ihren Beiträgen den Forschungsprozess maßgeblich verbessern, dennoch ist eine unabhängige Aufsicht von entscheidender Bedeutung, um die verantwortliche Durchführung der Studie und ihrer Veröffentlichung zu gewährleisten.

3.3.3 BESONDERHEITEN BEI STUDIEN IN FRÜHEN PHASEN

In frühen klinischen Studien erfolgt die erstmalige Beurteilung von Verfahren und Wirkungen stammzellbasierter Interventionen beim Menschen. Bei ihnen werden Patienten auch erstmals einer Intervention mit unbestätigter Wirkung ausgesetzt. Da frühe klinische Studien zu stammzellbasierten Interventionen mit großen Unwägbarkeiten behaftet sind, gehen die Meinungen von Wissenschaftlern, Geldgebern und Gutachtern in Bezug auf die Eignung präklinischer Studien als Grundlage für die Einleitung klinischer Studien möglicherweise weit auseinander.

Einwilligung in frühe klinische Studien

Empfehlung 3.3.3.1: In allen Phasen vor der Zulassung, insbesondere aber in frühen klinischen Studien zu stammzellbasierten Interventionen, sollte im Aufklärungsgespräch einer möglichen Überschätzung des Nutzens sowie Missverständnissen bezüglich der Therapie seitens potenzieller Studienteilnehmer entgegen gewirkt werden.

In frühen klinischen Studien zu stammzellbasierten Interventionen können Teilnehmer aufgenommen werden, die hinsichtlich der Standardbehandlungsmöglichkeiten austherapiert sind. In manchen Fällen werden Personen aufgenommen, bei denen gerade ein lebensveränderndes medizinisches Ereignis aufgetreten ist. Solche Personen neigen möglicherweise dazu, die Wahrscheinlichkeit oder den Grad des Nutzens der experimentellen Intervention zu überschätzen ("therapeutische Fehleinschätzung") und übersehen dabei die Auswirkungen ihrer Studienteilnahme,

oder sie halten bestimmte Studienabläufe für therapeutische Maßnahmen ("therapeutisches Missverständnis"). Dementsprechend sollten sich Kliniker in besonderer Weise bemühen sicherzustellen, dass die informierte Einwilligung in diesem Szenario gültig ist. Folgende Grundsätze sind dabei zu erwägen:

- a. Durchführung eines Aufklärungsgesprächs, bei dem ein Gesprächsteilnehmer anwesend ist, der nicht zum Studienteam gehört.
- b. Aufklärung der prospektiven Studienteilnehmer, dass ein größerer therapeutischer Nutzen in frühen klinischen Studien außerordentlich selten ist.
- c. Überprüfung der prospektiven Studienteilnehmer hinsichtlich ihres Verständnisses vor Einholung ihrer informierten Einwilligung.
- d. Einhaltung einer "Abkühl"-Phase zwischen dem Aufklärungsgespräch und der Einholung der informierten Einwilligung.
- e. Vermeidung einer Wortwahl mit therapeutischen Konnotationen, zum Beispiel die zu bevorzugende Verwendung von Worten wie Wirkstoff oder Zellen anstelle von Therapie.
- f. Ergänzung der Einwilligungserklärung durch weiteres Informationsmaterial.

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

Zeitlicher Ablauf der Tests

Empfehlung 3.3.3.2: Im Allgemeinen sollten die ersten Tests einer neuen therapeutischen Strategie unter Bedingungen mit relativ niedrigem Risikopotenzial durchgeführt werden, bevor eine Eskalation auf Studienbedingungen mit höherem Risikopotenzial erfolgt, auch wenn letztere eher mit einem therapeutischen Nutzen einhergehen.

Das Verfahren der Risikoescalation ermöglicht es den Forschern, die Testverfahren zu verfeinern, bevor sie aggressivere Strategien anwenden. Zudem wird dadurch die Wahrscheinlichkeit minimiert, dass es zu katastrophalen Ereignissen kommt, die das Vertrauen in die Entwicklung stammzellbasierter Interventionen untergraben könnten. Die Wissenschaftler sollten grundsätzlich mit niedrigeren Dosen beginnen, weniger riskante Einbringungsverfahren wählen, weniger aggressive Begleitinterventionen anwenden und die Tests staffeln. Gestaffelte Tests bieten die Möglichkeit zur gründlichen Überprüfung der Erfahrungen und Ergebnisse, bevor weitere Studienteilnehmer Risiken ausgesetzt werden. Die Forscher sollten vor Testung ihrer Produkte an Studienteilnehmern, deren Erkrankung erst vor kurzem aufgetreten ist, die Sicherheit sowie die

Techniken grundsätzlich erst bei Teilnehmern mit fortgeschrittener Erkrankung validieren. Dennoch können Situationen auftreten, in denen sich ein Zellprodukt aufgrund der Einbringung oder des Zielortes nicht für die Erstauswertung bei Personen mit fortgeschrittener Erkrankung eignet.

Wertmaximierung

Empfehlung 3.3.3.3: Die Forscher sollten Schritte unternehmen, um den wissenschaftlichen Wert von frühen klinischen Studien zu maximieren.

Viele in frühen klinischen Studien getestete Interventionenerweisensichschlussendlich nicht als sicher und wirksam. Doch selbst eine nicht erfolgreiche Translation liefert eine Fülle an Informationen für die Entwicklung stammzellbasierter Interventionen. Forscher, die frühe klinische Studien durchführen, sollten verschiedene Maßnahmen ergreifen, um in diesen Studien möglichst viele Erkenntnisse zu gewinnen. Soweit möglich, sollten sie zunächst Studien zur Identifizierung von Dosiswirkungen und Wirkmechanismen konzipieren. Mit deren Hilfe lässt sich bestimmen, ob Zellen ihre Zielorte erreichen und dort interagieren. Zweitens sollten die Forscher versuchen, standardisierte Assays, Endpunkte und Verfahren einzusetzen. Dies ermöglicht ihnen eine Zusammenfassung der Ergebnisse von Einzelstudien mit zu niedriger statistischer Testgröße (siehe Empfehlung 5.1). Drittens sollten die Forscher Studien, Verfahren und Subanalysen vollumfänglich veröffentlichen. Studien haben gezeigt, dass viele Aspekte von frühen klinischen Studien nur unvollständig publiziert werden (Camacho et al., 2005; Freeman und Kimmelman, 2012).

Schließlich sollten die Forscher, sofern die Ressourcen dies zulassen, Gewebe in Gewebebanken hinterlegen und/oder die Studienteilnehmer oder ihre Familien um die Erlaubnis bitten, im Todesfall eine Autopsie durchführen zu dürfen (siehe auch Empfehlung 3.3.5.3).

3.3.4 BESONDERHEITEN BEI STUDIEN IN SPÄTEN KLINISCHEN PHASEN

Das Ziel von Studien in späten klinischen Phasen ist die Erbringung entscheidender Nachweise des klinischen Nutzens. Zu diesem Zweck erfolgt, üblicherweise bei einer größeren Anzahl von Teilnehmern und mittels Überwachung des Behandlungserfolgs über einen längeren, klinisch relevanteren Zeitraum, eine Bestimmung des klinischen Nutzens. Damit valide Schlussfolgerungen bezüglich des klinischen Nutzens gezogen werden können, erfolgt in klinischen Studien in späten Phasen im Allgemeinen eine Randomisierung und es sind Vergleichsarme vorgesehen. Die Wahl des Vergleichsprodukts ist im Kontext stammzellbasierter Interventionen mit ganz bestimmten ethischen Herausforderungen verbunden.

Wahl des Vergleichsprodukts

Empfehlung 3.3.4.1: In der klinischen Forschung sollten neue stammzellbasierte Interventionen im Vergleich zu den besten therapeutischen Verfahren getestet werden, die der lokalen Bevölkerung aktuell zur Verfügung stehen oder in vernünftiger Weise verfügbar gemacht werden können.

Der ISSCR ist bewusst, dass die Stammzellforschung ein internationales Unterfangen ist, bei der sich die lokalen Behandlungsstandards enorm unterscheiden. Es sollte versucht werden, die bestmögliche Versorgung für die jeweilige Jurisdiktion zu erzielen. Dabei sollten gesetzliche Faktoren berücksichtigt werden, die Auswirkungen auf die Qualität der vor Ort verfügbaren Versorgung haben. Studien sollten nicht nur im Ausland durchgeführt werden, so dass auch Patienten im Heimatland des Sponsors davon profitieren. Auch sollten Studien nicht nur deswegen im Ausland durchgeführt werden, weil dort keine Regularien bestehen oder diese weniger streng sind. Realistischerweise ist davon auszugehen, dass die Behandlung, sofern genehmigt, den an der klinischen Studie teilnehmenden Patienten von den bestehenden oder im Zusammenhang mit der Studie dauerhaft etablierten Gesundheitssystemen zur Verfügung gestellt wird. Darüber hinaus sollte die Studie den gesundheitlichen Bedürfnissen der Patienten in dem Land, in dem sie durchgeführt wird, Rechnung tragen. Beispielsweise sollten in klinischen Studien mit Vergleichsarmen neue stammzellbasierte Interventionen mit den besten der lokalen Bevölkerung aktuell zur Verfügung stehenden therapeutischen Verfahren verglichen werden.

Placebo und Scheinverfahren als Komparator

Empfehlung 3.3.4.2: Wenn keine Behandlungen mit nachweisbarer Wirksamkeit für eine Erkrankung vorliegen und stammzellbasierte Interventionen eine invasive Einbringung erfordern, ist eine Testung gegen ein Placebo oder einen wirkungslosen Komparator möglicherweise sinnvoll, sofern frühere Erfahrungen die Durchführbarkeit und Sicherheit der jeweiligen Intervention belegen.

Wenn frühe klinische Studien die Sicherheit und Wirksamkeit zu belegen scheinen, können zwingende wissenschaftliche Gründe vorliegen, einen Placebo- oder Scheinverfahrenarm in späten klinischen Studien zu rechtfertigen. In all diesen Fällen sollte die Wahl eines Kontrollarms ausdrücklich begründet werden.

Strenge und intern gültige Beurteilungen stammzellbasierter Interventionen erfordern möglicherweise randomisierte Studien, bei denen Scheinverfahren als Komparatoren eingesetzt werden. Scheinverfahren sind jedoch für Studienteilnehmer belastend und bedeuten keinen direkten Nutzen für sie. Die Anwendung von Scheinkomparatoren sollte nur erfolgen, wenn sie für die interne Validität der Studie unerlässlich sind, die Studie eine angemessene Teststärke aufweist und die Forscher die Belastung durch Anwendung der am wenigsten

invasiven verfügbaren Option minimiert haben. Weiterhin sollten die Forscher sicherstellen, dass die Validitätsvorteile von Scheinverfahren nicht durch Mängel im Studienprotokoll, zum Beispiel Faktoren, die zu einer Aufhebung der Verblindung der Studienteilnehmern oder Wissenschaftlern führen können, aufgehoben werden. Ungeachtet dessen müssen Placebo- oder Scheinverfahren für den klinischen Kontext angemessen sein und dürfen bezüglich ihres Risikos nur minimal erhöht sein, d.h. das Risiko darf im Verhältnis zu den Gesamtrisiken, denen die Patienten durch ihre Studienteilnahme ausgesetzt sind, nur minimal erhöht sein. Die Forscher sollten insbesondere bemüht sein, im Aufklärungsgespräch den Einsatz von Placebos oder Scheinverfahren zu erläutern, und gewährleisten, dass die Patienten verstehen und damit einverstanden sind, dass sie eventuell eine Behandlung ohne voraussichtlichen klinischen Nutzen erhalten.

3.3.5 NACHBEOBACHTUNG VON STUDIENTEILNEHMERN UND STUDIENMONITORING

Datenmonitoring

Empfehlung 3.3.5.1: Für klinische Studien ist ein unabhängiges Konzept zum Datenmonitoring erforderlich. Soweit zweckmäßig, sollten zu vorab festgelegten Zeitpunkten oder auf Anfrage zusammengefasste Updates bereitgestellt werden. Diese Updates sollten ggf. Berichte über unerwünschte Nebenwirkungen und laufende statistische Analysen beinhalten. Die mit Datenmonitoring betrauten Personen und Gremien sollten unabhängig vom Studienteam sein.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis kann sich im Verlauf der klinischen Studie aufgrund von Aspekten der Sicherheit und des Ansprechens auf die Therapie, der Abnahme der Zahl rekrutierter Patienten oder aufgrund dessen, dass neue Behandlungen zur Verfügung stehen, verändern. Dies gilt insbesondere für Studien zu stammzellbasierten Interventionen, die sich durch große Unwägbarkeiten auszeichnen und in einem sich rasch entwickelnden wissenschaftlichem Umfeld durchgeführt werden. Das Wohl der Studienteilnehmer muss für die Dauer stammzellbasierter klinischer Studien engmaschig überwacht werden und die Studie abgebrochen werden, wenn sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig entwickelt. Außerdem müssen die Studienteilnehmer von neuen Erkenntnissen bezüglich ihrer Person, der Studie oder der Intervention, die für ihre weitere Teilnahme an der Studie ausschlaggebend sein könnten, in Kenntnis gesetzt werden.

Langzeit-Follow-up

Empfehlung 3.3.5.2: Angesichts dessen, dass transplantierte Zellprodukte möglicherweise persistieren, und je nach Art der experimentellen stammzellbasierten Intervention, sollte den Studienteilnehmern zu einem gesundheitlichen

Langzeit-Follow-up geraten werden. Es sollten weitere Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz der Daten der Studienteilnehmer getroffen werden. Das Ausscheiden von Studienteilnehmern aus der Studie sollte ordnungsgemäß erfolgen, um ihr körperliches und seelisches Wohl zu gewährleisten.

Das Langzeit-Follow-up bietet die Gelegenheit, das späte Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen und die Dauerhaftigkeit des Nutzens zu überwachen. In der Praxis ist die Durchführung eines Langzeit-Follow-up unter Umständen anspruchsvoll. Die Forscher sollten Möglichkeiten entwickeln und anwenden, um mit den Studienteilnehmern in Kontakt zu bleiben. Zudem sollten Förderorganisationen angehalten werden, Mechanismen für die Förderung eines Langzeit-Follow-up zu entwickeln. Da die Dauer der jeweiligen Nachbeobachtung in einer Kurzzusammenfassung nicht genau angegeben werden kann, sollten diesbezügliche Entscheidungen von den Wissenschaftlern klar artikuliert und von unabhängigen Peer-Reviewern und Aufsichtsgremien überprüft werden.

Autopsie

Empfehlung 3.3.5.3: Um die Möglichkeiten des wissenschaftlichen Fortschritts auszuschöpfen, sollten Teilnehmer an Studien zu stammzellbasierten Interventionen gebeten werden, für den Fall ihres Todes in eine teilweise oder vollständige Autopsie einzuwilligen, um Informationen über die Zellimplantierung sowie die funktionellen Folgen zu erhalten. Autopsieersuchen müssen kulturelle und familiäre Befindlichkeiten berücksichtigen. Die Forscher sollten in ihren Studien möglichst ein Budget für Autopsien vorsehen und einen Mechanismus entwickeln, um sicherzustellen, dass diese Gelder ggf. über lange Zeithorizonte zur Verfügung stehen.

Obgleich es sich hierbei um ein heikles Thema handelt, ermöglicht der Zugang zu Post-Mortem-Material eine erhebliche Vertiefung der aus Studien gewonnenen Erkenntnisse, was eine Weiterentwicklung des zukünftigen Produkts oder Einbringungsverfahrens für die zu behandelnde Erkrankung ermöglicht. Da die Einwilligung in die Obduktion üblicherweise von den Familienangehörigen des Verstorbenen eingeholt wird, sollten die verantwortlichen Ärzte bereits geraume Zeit vor dem vorhersehbaren terminalen Ereignis Gespräche über dieses Thema zwischen den Studienteilnehmern und den entsprechenden Familienmitgliedern anregen.

3.3.6 TRANSPARENZ UND VERÖFFENTLICHUNG VON STUDIENERGEBNISSEN

Registrierung

Empfehlung 3.3.6.1: Alle Studien sollten prospektiv in öffentlichen Datenbanken registriert werden.

Eine Registrierung bietet Transparenz in Bezug auf vielversprechende stammzellbasierte Interventionen, so dass Patienten, Regulierungsbehörden und die

wissenschaftliche Gemeinschaft diese Bemühungen verfolgen können und diese in zukünftige Bemühungen integrieren können. Durch dieses Vorgehen wird das Risiko von klinischen Studien minimiert und ein hoher Nutzen erzielt. Darüber hinaus fördert die Registrierung den Zugang zu klinischen Studien für Patienten, die sonst nicht die Möglichkeit hätten, von ihnen zu erfahren.

Berichterstattung über unerwünschte Nebenwirkungen

Empfehlung 3.3.6.2: Die Wissenschaftler sollten unerwünschte Nebenwirkungen einschließlich ihrer Schwere und ihres möglichen kausalen Zusammenhangs mit der experimentellen Intervention berichten.

Die Kenntnis des Sicherheitsprofils stammzellbasierter Interventionen ist für eine effektive Translation unerlässlich. Zeitnahe Analysen der Sicherheitsinformationen sind für die Verringerung der Unwägbarkeiten im Zusammenhang mit stammzellbasierten Interventionen ebenfalls entscheidend. Leider berichten viele Studien über Mängel bei der Meldung unerwünschter Nebenwirkungen bei neuen Therapeutika (Saini et al., 2014). Forscher sollten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Zellen, Verfahren und allen anderen Aspekten der Intervention melden. Soweit relevant, sollten die Forscher zudem berichten, wenn keine unerwünschten schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Publikation

Empfehlung 3.3.6.3: Forscher sollten die Gesamtergebnisse ungeachtet dessen, ob sie positiv, negativ oder nicht aussagekräftig sind, umgehend publizieren. Die Studien sollten vollständig und entsprechend internationaler Veröffentlichungsrichtlinien publiziert werden.

Ungeachtet dessen, ob ein Wirkstoff zur Translation weiterentwickelt oder verworfen wird, wird die Veröffentlichung sämtlicher Ergebnisse und Analysen empfohlen, um die Transparenz in der klinischen Translation stammzellbasierter Therapien zu fördern, die Entwicklung klinisch wirksamer und wettbewerbsfähiger stammzellbasierter Therapien zu gewährleisten, Personen in zukünftigen klinischen Studien vor unnötigen Risiken zu bewahren und den Beitrag der Studienteilnehmer zu würdigen. Die Veröffentlichung muss daher per se zeitnah und akkurat erfolgen. Die Forscher sollten außerdem Möglichkeiten zur Verbreitung von Daten einzelner Studienteilnehmer prüfen, vorausgesetzt, es kann ein adäquater Schutz privater Daten gewährleistet werden. Ein Bericht des US-amerikanischen Institute of Medicine beschäftigt sich mit Prinzipien bei der Verbreitung klinischer Studiendaten (Institute of Medicine, 2015). Forscher, Fördereinrichtungen und andere Personen sollten die darin erläuterten Grundsätze befolgen.

Lässt sich das jeweilige Projekt entsprechend international anerkannter Publikationsrichtlinien beschreiben, sollte dieses Format gewählt werden. Die Forscher sollten beispielweise alle randomisierten Studien gemäß den CONSORT-Empfehlungen (Consolidated Standards of Reporting Trials; <http://www.consort-statement.org/>) veröffentlichen. Herausgeber von Fachzeitschriften sollten das Veröffentlichen von Ergebnissen ermöglichen, die einen nicht verifizierbaren Nutzen beschreiben oder einen Nutzen widerlegend. Siehe auch Abschnitt 4, Kommunikation.

3.4 STAMMZELLBASIERTE MEDIZINISCHE INNOVATION

Historisch gesehen wurden viele medizinische Innovationen in die klinische Praxis eingeführt, ohne dass zuvor offizielle klinische Studien durchgeführt wurden. Manche Innovationen haben zu bedeutenden und nachhaltigen Verbesserungen in der klinischen Versorgung geführt, andere dagegen erwiesen sich als unwirksam oder schädlich. Stammzellbasierte Produkte umfassen üblicherweise komplexe Herstellungsprotokolle, und stammzellbasierte Mechanismen der Gewebereparatur und -regeneration erfordern erhebliche wissenschaftliche Fachkenntnisse, damit ein klinischer Nutzen erzielt werden kann. Da es folglich höchst unwahrscheinlich ist, dass sich der klinische Erfolg stammzellbasierter Interventionen aus einem rein empirischen Verfahren ergibt, sollten stammzellbasierte Produkte grundsätzlich nur in Ausnahmefällen außerhalb formeller klinischer Studien entwickelt werden.

Dennoch räumt die ISSCR ein, dass es in einigen wenigen Fällen unter Umständen gerechtfertigt ist, dass Kliniker medizinisch innovative stammzellbasierte Interventionen bei einer kleinen Anzahl schwerkranker Patienten testen. Solch eingeschränkte Versuche, medizinische Innovationen zu schaffen, stehen im Gegensatz zur Vermarktung stammzellbasierter Interventionen mit ungeprüfter Wirksamkeit (siehe dieser Abschnitt und Randleiste, Warnung bezüglich der Vermarktung stammzellbasierter Interventionen mit ungeprüfter Wirksamkeit).

Im Falle medizinischer Innovationen unter Verwendung von Stammzellen und ihrer unmittelbaren Derivate begründen spezielle Aspekte ein erhöhtes Maß an Vorsicht. Die Krankheiten, gegen die möglicherweise mit stammzellbasierten Interventionen vorgegangen werden kann, gehören zu den am schwersten behandelbaren Krankheiten, mit denen es Kliniker zu tun haben, und das Interesse an der Stammzellforschung führte zur Gründung von Patientengruppierungen, die große Hoffnungen bezüglich der Aussicht auf zukünftige Stammzellbehandlungen hegen (Lau et al., 2008; Hyun, 2013). Aufgrund dessen, dass Stammzellen

WARNUNG BEZÜGLICH DER VERMARKTUNG STAMMZELLBASIERTER INTERVENTIONEN MIT UNGEPRÜFTER WIRKSAMKEIT

Die ISSCR verurteilt die Anwendung stammzellbasierter Interventionen mit unbestätigter Wirksamkeit außerhalb des Kontextes klinischer Studien oder medizinischer Innovationen, die mit den Leitlinien des vorliegenden Dokuments und den maßgeblichen gesetzlichen Bestimmungen konform sind, insbesondere wenn diese Aktivitäten aus rein kommerziellen Gründen erfolgen. Wissenschaftler und Kliniker sollten an derartigen Geschäftspraktiken aus Gründen der Berufsethik nicht teilnehmen. Bei der breiten Mehrheit der Erkrankungen, für die aktuell vermeintliche „Stammzelltherapien“ angeboten werden, liegen keine ausreichenden Belege für die Sicherheit und Wirksamkeit vor, um eine routinemäßige oder kommerzielle Anwendung zu rechtfertigen. Es wurden schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen im Anschluss an solche Verfahren berichtet, und die Langzeitsicherheit der meisten stammzellbasierten Interventionen ist nach wie vor nicht bekannt. Die vorzeitige Vermarktung von stammzellbasierten Behandlungen ohne bestätigte Wirkung und anderen zellbasierten Interventionen, die fälschlicherweise als „Stammzellen enthaltend“ oder „auf Stammzellen wirkend“ vertrieben werden, setzt nicht nur die Patienten Risiken aus, sondern ist auch eine der ernsthaftesten Bedrohungen für die Stammzellforschung. Sie kann den Ruf des Fachgebiets gefährden und bezüglich des tatsächlichen Stands der wissenschaftlichen und klinischen Entwicklung unter Umständen Verwirrung stiften. Regierungsbehörden und Berufsorganisationen werden nachdrücklich aufgefordert, Vorschriften zur Regelung der kommerziellen Anwendung stammzellbasierter medizinischer Interventionen zu erlassen und diese strikt durchzusetzen.

und ihre unmittelbaren Derivate noch ein relativ neues Forschungsgebiet sind, ist ihr Verhalten bei der Einbringung in Patienten unter Umständen unvorhersehbarer als Medikamente, die Off-Label verabreicht werden oder modifizierte chirurgische Techniken. Medizinische Innovationen mit Stammzellen und ihren unmittelbaren Derivaten, die versuchsweise eingesetzt werden, können unabsichtlich die ethische Verpflichtung der Ärzte „Schaden abzuwenden“ verletzen, indem sie mehr Schaden anrichten als nützen (Munsie und Hyun, 2014).

Innovative medizinische Behandlungen und klinische Forschung haben unterschiedliche Ziele. Die einfache Tatsache, dass ein Verfahren medizinisch innovativ ist, qualifiziert es noch nicht automatisch als klinische Forschung. Das Ziel der klinischen Forschung ist es, verallgemeinerbare Erkenntnisse über neue zelluläre oder medikamentöse Behandlungen oder neue chirurgische Verfahren zu gewinnen. Der Nutzen für den einzelnen Patienten steht weder bei der klinischen Forschung noch bei den Ethikkommissionen, welche die klinische Studie beaufsichtigen, im Vordergrund. Im Gegensatz dazu zielen medizinische Innovationen nicht auf die Gewinnung verallgemeinerbarer Erkenntnisse ab, sondern in erster Linie auf die Bereitstellung neuer klinischer Behandlungsformen, die gute Erfolgschancen für einzelne Patienten aufweisen, für die nur wenige oder inakzeptable medizinische Alternativen bestehen. Anders als in der klinischen Forschung ist das Hauptziel innovativer Behandlungen daher die Verbesserung des Zustands einzelner Patienten. Zwar stellt die versuchsweise Anwendung medizinisch innovativer Behandlungen an sich keine Forschung dar, dennoch sollte sie einer wissenschaftlichen und ethischen Überprüfung unterliegen und die Teilnehmer sollten ordnungsgemäß geschützt werden. Dies gilt insbesondere, wenn stammzellbasierte medizinische Innovationen bei einer kleinen Anzahl von Patienten als vielversprechend genug erachtet wird, um auch

bei einer größeren Patientenpopulation angewendet zu werden. In diesem entscheidenden Stadium der Forschung und Weiterentwicklung eines klinischen Verfahrens obliegt es dem Arzt, eine Überprüfung durch externe Fachleute (durch Peer Review, behördliche Aufsicht, Präsentation von Beobachtungen und Daten in medizinischen Fachzeitschriften) in die Wege zu leiten, damit die Erkenntnisse allen zugutekommen.

Angesichts der zahlreichen Unwägbarkeiten im Zusammenhang mit der ektopischen Infusion von Zellen und der erheblichen Herausforderungen bezüglich der Verarbeitung und Herstellung von Zellprodukten, hält die ISSCR die versuchsweise Anwendung medizinischer Innovationen mit Stammzellen und ihren unmittelbaren Derivaten nur in Ausnahmefällen für akzeptabel. Da solche Interventionen experimenteller Natur sind und dabei zahlreiche Unwägbarkeiten bestehen, sollten sie unter keinen Umständen gefördert, beworben oder vermarktet werden, und es sollte keine breit angelegte Patientenrekrutierung erfolgen. Wenn das Ziel die Gewinnung verallgemeinerbarer Erkenntnisse ist, sollten solche Interventionen zum Gegenstand einer kontrollierten, registrierten klinischen Studie gemacht werden. Zulassung und Kostenerstattung sollten vom Abschluss klinischer Untersuchungen, welche die Sicherheit und Wirksamkeit belegen, abhängig gemacht werden. Die Beurteilung sollte in einer strengen Überprüfung durch unabhängige Fachleute der Aufsichtsbehörden erfolgen.

Bereitstellung innovativer Behandlungen

Empfehlung 3.4.1: Wissenschaftlich tätige Kliniker dürfen stammzellbasierte Interventionen mit nicht bestätigter Wirksamkeit höchstens einer sehr kleinen Anzahl von Patienten außerhalb des Rahmens einer formellen klinischen Studie und nur gemäß den in diesem Abschnitt erläuterten äußerst restriktiven Bestimmungen zur Verfügung stellen.

Diese Bestimmungen sehen vor, dass:

- a. Ein schriftliches Konzept für das Verfahren vorliegt, welches Folgendes beinhaltet:
 - i. Eine wissenschaftliche Begründung und Erläuterung, warum das Verfahren eine realistische Erfolgschance hat, unter anderem präklinische proof-of-principle Evidenz bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit.
 - ii. Eine Erklärung, warum die beantragte stammzellbasierte Intervention anstatt etablierter Behandlungsmethoden angewendet werden sollte.
 - iii. Eine vollständige Charakterisierung der transplantierten Zelltypen und ihrer Eigenschaften, wie in Abschnitt 3.1: Verarbeitung und Herstellung von Zellen erläutert.
 - iv. Eine Beschreibung der Art der Verabreichung der Zellen, einschließlich unterstützender Medikamente, Wirkstoffe und chirurgischer Verfahren.
 - v. Ein Konzept für die klinische Nachbeobachtung und Datenerfassung zur Beurteilung der Wirksamkeit und der unerwünschten Nebenwirkungen der Zelltherapie.
- b. Das schriftliche Konzept in einem Peer-Review-Prozess durch geeignete Fachleute genehmigt wird, die kein persönliches Interesse an dem beantragten Verfahren haben.
- c. Der Patient für eine laufende stammzellbasierte Studie für diese Indikation nicht geeignet ist.
- d. Die klinische und verwaltungstechnische Leitung der Gesundheitsinstitution die Entscheidung zugunsten einer versuchsweisen Anwendung der medizinischen Innovation unterstützt und die Institution die Verantwortung für das innovative Verfahren trägt.
- e. Alle Mitarbeiter entsprechend qualifiziert sind und die Institution, an der das Verfahren durchgeführt wird, über geeignete Einrichtungen und Peer-Review-Prozesse verfügt sowie die Überwachung der klinischen Qualitätskontrolle gewährleistet.
- f. Patienten, denen bewusst ist, dass die Wirksamkeit der Intervention nicht nachgewiesen ist und bei denen erkennbar ist, dass sie die Risiken und möglichen Nutzen des Verfahrens verstehen, ihre freiwillige informierte Einwilligung erteilen.
- g. Ein Aktionsplan für den Fall unerwünschter Nebenwirkungen vorliegt, der eine zeitnahe und angemessene medizinische Versorgung und ggf. die Bereitstellung einer psychologischen Betreuung vorsieht.
- h. Für die Patienten ein Versicherungsschutz besteht bzw. andere angemessene finanzielle oder medizinische Ressourcen bereitgestellt werden, die mögliche Komplikationen infolge des Verfahrens abdecken.
- i. Sich die wissenschaftlich tätigen Kliniker verpflichten, ihre Erfahrung mit einzelnen Patienten in die verallgemeinerbaren Erkenntnisse einfließen zu lassen. Dazu gehört:
 - i. Eine systematische und objektive Protokollierung der Ergebnisse.
 - ii. Ein Konzept zur Kommunikation der Ergebnisse, einschließlich negativer Ergebnisse und unerwünschter Nebenwirkungen, an die Fachwelt, so dass eine kritische Überprüfung möglich ist (zum Beispiel in Form von Abstracts bei Fachtagungen oder Publikationen in Peer-Review-Journals).
 - iii. Ein zeitnaher Übergang in eine formelle klinische Studie nach Erfahrung mit allenfalls einigen wenigen Patienten.

Eine Nichtbefolgung dieser Standards könnte die Hoffnungen der Patienten ausnutzen, das öffentliche Vertrauen in die Stammzellforschung untergraben und rigoros durchgeführte klinische Studien unnötig verzögern. Durch die strikte Anwendung der zuvor genannten Kriterien auf solche außerhalb einer formellen klinischen Studie offerierten Interventionen werden wesentliche Mängel identifiziert, welche die Legitimation der angeblichen versuchsweise angewendeten medizinischen Innovationen in Frage stellen könnten.

3.5 KLINISCHE ANWENDUNG

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

3.5.1 GENEHMIGUNGEN DER AUFSICHTSBEHÖRDEN

Empfehlung 3.5.1.1: Die Einführung neuartiger Produkte in die klinische Routineanwendung sollte von dem Nachweis eines akzeptablen Gleichgewichts zwischen Risiko und klinischem Nutzen abhängen, das sich nach der Erkrankung und der Patientenpopulation, für die eine neue Behandlung konzipiert ist, richtet.

Die behördliche Zulassung stellt einen entscheidenden Punkt bei der Translation eines Produkts dar.

Nationale Regierungen und Zulassungsbehörden sollten strenge Prüfabläufe vorgeben, um sicherzustellen, dass stammzellbasierte Produkte den höchsten Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen.

Selbst nachdem klinische Studien auf höchstem Standard die Sicherheit und Wirksamkeit belegt haben und die zulassungsbehördlichen Abläufe für die Genehmigung abgeschlossen sind, muss sorgsam darauf geachtet werden, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Interventionen, die Eingang in die klinische Routinepraxis oder die kommerzielle Anwendung gefunden haben, gewährleistet ist. Zudem muss ein fairer Zugang entsprechend den lokalen gesetzlichen Bestimmungen und den Standards der ethischen, evidenzbasierten Medizin ermöglicht werden. Diese Standards beinhalten die laufende Überwachung sowohl der Sicherheit als auch der Outcome Parameter sowie die Gewährleistung der Zugänglichkeit für Patienten mit der höchsten medizinischen Dringlichkeitsstufe.

Bio- und Pharmakovigilanz

Empfehlung 3.5.1.2: Die Entwickler, Hersteller und Anbieter stammzellbasierter Intervention sowie die Zulassungsbehörden sollten auch nach dem Start der Durchführung der klinischen Anwendung systematisch Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit sowie dem Nutzen erfassen und veröffentlichen.

Stammzellbasierte Interventionen können über lange Zeit biologisch aktiv bleiben und somit langfristig latente Risiken bergen. Zudem können Stammzellen und ihre Derivate eine Reihe dynamischer biologischer Aktivitäten aufweisen, was sie potenziell schwer vorhersagbar und kontrollierbar macht. Dies kann zu pathologischen Veränderungen wie Tumorentstehung, Hyperplasien und der Sezernierung bioaktiver Faktoren führen, die unter Umständen sekundäre Auswirkungen auf physiologische Prozesse wie Entzündungen oder Immunreaktionen haben. Einige Arten von Stammzellen sind in der Lage, nach der Transplantation zu migrieren. Es besteht daher das Risiko, dass sie Wirkungen abseits der Zielstrukturen entfalten und unzureichend intergiert werden. Des Weiteren ist die Nachverfolgung der transplantierten Zellen unter Benutzung heutiger Technologien möglicherweise schwierig.

Aus diesen Gründen ist eine Überwachung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten über einen langen Zeitraum unerlässlich, und Konzepte zur Finanzierung und Durchführung einer Langzeitüberwachung sollten zu einem frühen Zeitpunkt in der Entwicklung neuer Interventionen Eingang in die Studienprotokolle finden. Zu diesen Überwachungsmaßnahmen können systematische Post-Marketing Studien, Berichte über unerwünschte Nebenwirkungen und Outcomes von Anbietern und/oder Patienten, Patientenregister und/oder

ökonomische Wirksamkeitsvergleichsanalysen gehören. Die Ergebnisse solcher Überwachungsmaßnahmen sollten den Aufsichtsbehörden umgehend mitgeteilt und der medizinischen Fachwelt zugänglich gemacht werden.

Patientenregister

Empfehlung 3.5.1.3: Register spezieller Patientenpopulationen können wertvolle Daten zur Sicherheit und den Ergebnissen stammzellbasierter Interventionen innerhalb definierter Patientenpopulationen liefern, sollten jedoch eine stringente Auswertung durch klinische Studien vor der Einführung in die Standardversorgung nicht ersetzen.

Die Interessenvertreter stammzellbasierter Therapeutika, darunter Forscher, Ärzte, Aufsichtsgremien, die Pharmaindustrie sowie Patientenvertretungen und Gesundheitsberatungsstellen, sollten bei der Entwicklung von Sicherheits- und Ergebnisregistern zusammenarbeiten, um weitere Daten zu stammzellbasierten Interventionen zu erfassen, die für die klinische Anwendung validiert wurden.

Off-Label-Anwendung

Empfehlung 3.5.1.4: Bei der Off-Label-Anwendung stammzellbasierter Interventionen ist angesichts der Unwägbarkeiten im Zusammenhang mit stammzellbasierten Interventionen besondere Vorsicht geboten.

Ärzte können Interventionen bei anderen Indikationen oder Patientenpopulationen einsetzen als denen, für die ihre Sicherheit und Wirksamkeit belegt sind. Solche Off-Label-Anwendungen sind in der Medizin gängige Praxis. Dennoch stellen sie für stammzellbasierte Interventionen eine besondere Herausforderung dar.

Erstens sind einige stammzellbasierte Interventionen je nach Jurisdiktion aufgrund dessen, dass sie von der Regulierung ausgenommen sind, für eine spezielle Anwendung nicht zugelassen. Dies kann den Zugang zu verlässlichen Informationen über validierte Anwendungsmöglichkeiten für Ärzte einschränken. Zweitens stellen die komplexen biologischen Eigenschaften lebender Zellen und die eingeschränkten Erfahrungen mit zellbasierten Therapien Unwägbarkeiten bezüglich der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit dar.

Ärzte sollten daher bei der Off-Label-Anwendung stammzellbasierter Interventionen besondere Vorsicht walten lassen. Grundsätzlich sollte eine Off-Label-Anwendung nur angeboten werden, wenn sie auf hochwertiger Evidenz basiert, oder in Situationen, für die aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen und die lokalen gesetzlichen und behördlichen Vorschriften sowie den Standards der internationalen medizinischen Fachwelt entsprechen. Die Patienten müssen im Vorhinein darüber aufgeklärt werden, wenn

für einen beantragten Off-Label Use bezüglich der Sicherheit und/oder Wirksamkeit für die jeweilige Erkrankung noch keine Daten vorliegen.

Grundsätzlich sollten Ärzte zur Ermittlung der Sicherheit und Wirksamkeit neuer Anwendungsmöglichkeiten von Produkten oder Interventionen, die für eine bestimmte klinische Anwendung zugelassen worden sind, kontrollierte, supervisierte Studien durchführen.

3.5.2 ZUGÄNGLICHKEIT UND ÖKONOMISCHE WERTE

Unterstützung für die Stammzellforschung hängt teilweise davon ab, inwieweit sie die wissenschaftliche Erkenntnislage, die möglicherweise zur Entwicklung klinischer Anwendungsmöglichkeiten führt, erweitern kann. Daher sind Einrichtungen, Forscher und Anbieter sowohl im öffentlichen als auch im privaten Sektor mit dafür verantwortlich, die Gemeinnützigkeit zu fördern und insbesondere sicherzustellen, dass Forschungsergebnisse und daraus abgeleiteter Nutzen für die internationale Fachwelt und, noch wichtiger, die Betroffenen zugänglich sind. Die Stammzellforschung profitiert davon, dass den Patienten und der Öffentlichkeit wissenschaftliche Informationen, die Gelegenheit zur Teilnahme an klinischen Studien sowie Therapien zur Verfügung gestellt werden. Aus diesen Gründen sollten in der Forschung sowie bei klinischen und kommerziellen Aktivitäten maximale Finanzierbarkeit und Zugänglichkeit angestrebt werden.

Vergleichswerte für Gesundheitssysteme und Aspekte der Zugänglichkeit

Empfehlung 3.5.2.1: Stammzellbasierte Interventionen sollten mit Blick auf die Schaffung eines ökonomischen Mehrwerts für Patienten, Kostenträger und Gesundheitssysteme entwickelt werden.

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

Vergleich aktuell zur Verfügung stehender Therapien in Bezug auf ihr gesamtes Nutzenspektrum und liefern wichtige Informationen für die medizinische Entscheidungsfindung.

Preisgestaltung

Empfehlung 3.5.2.2: Entwickler, Geldgeber, Anbieter und Kostenträger sollten gemeinsam sicherstellen, dass die Behandlungskosten Patienten nicht davon abhalten, sich im Falle lebensbedrohlicher oder stark invalidisierender Erkrankungen für stammzellbasierte Interventionen zu entscheiden.

Geldgeber für Studien, die auf die Entwicklung stammzellbasierter Interventionen zur Behandlung stark einschränkender oder lebensbedrohlicher Erkrankungen abzielen, sollten bestrebt sein, den Zugang zu sicheren und wirksamen Therapeutika für jeden Patienten, der sie benötigt, ungeachtet seines finanziellen Status zu unterstützen. Der Zugang für Personen, die an einer klinischen Studie teilgenommen haben, die zur Entwicklung einer zugelassenen Stammzelltherapie geführt hat, hat besondere Priorität.

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

4. KOMMUNIKATION

Die Stammzellforschung erhält viel Aufmerksamkeit seitens der Politik, der Boulevardpresse und der Populärkultur, einschließlich der sozialen Medien. Angesichts ihres wissenschaftlichen und klinischen Potenzials sowie der Kontroversen im Zusammenhang mit diesem Wissenschaftszweig ist das große öffentliche Interesse nachvollziehbar. Die Berichterstattung in den Massenmedien und der medizinischen Literatur ist jedoch oftmals alles andere als ideal. Mögliche Nutzen werden zuweilen übertrieben und die Herausforderungen bei der klinischen Anwendung sowie die Risiken bagatellisiert. Fehlerhafte oder unvollständige

Darstellungen dieser Art können spürbare Auswirkungen auf die Erwartungen der Öffentlichkeit, der Patientengruppierungen und der Ärzte sowie auf das gesundheits- und wissenschaftspolitische Umfeld haben. Zudem werden sie unter Umständen von Unternehmen und Einzelpersonen, die Stammzellen für nicht geprüfte klinische Anwendungszwecke vermarkten, ausgenutzt.

Präsentation der Wissenschaft in der Öffentlichkeit

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

Das große Interesse an diesem Forschungsgebiet seitens der Öffentlichkeit und der Medien bietet den Wissenschaftlern zahlreiche Möglichkeiten, ihre Ergebnisse über die verschiedensten populären und sozialen Medien zu vermitteln. Die Fachwelt ist nachdrücklich aufgefordert, interaktive Öffentlichkeitsarbeit zu betreiben und dabei auf Fragen und Bedenken einzugehen und Raum für Kommentare und Rückmeldungen zu lassen.

Auch wenn die Wissenschaftler so beim Laienpublikum möglicherweise auf Anerkennung und Verständnis für ihre Arbeit stoßen, so besteht doch auch die Möglichkeit, dass hierdurch unzutreffende öffentliche Wahrnehmungen in Bezug auf den aktuellen Stand des wissenschaftlichen Fortschritts, das Anwendungspotenzial und die damit verbundenen Risiken und Unwägbarkeiten noch verstärkt werden (Kamenova und Caulfield, 2015). Wissenschaftler, Kliniker und Fachleute für Wissenschaftskommunikation in akademischen Einrichtungen und Forschungsinstitutionen sowie Sprecher der Industrie sollten bestrebt sein, Nutzen, Risiken und Unwägbarkeiten in der Stammzellforschung nicht falsch darzustellen. Zudem sollte die Herkunft von Zellmaterialien aufgrund des öffentlichen Interesses und der Bedenken bezüglich der ethischen Aspekte der hES-Zellforschung sowie zur Gewährleistung einer vollständigen Transparenz der Forschungs- und Translationsaktivitäten im öffentlichen Dialog stets klar benannt werden.

Während des gesamten Prozesses der Wissenschaftskommunikation, d.h. unter anderem bei der Vorstellung von Ergebnissen, der Erläuterung von Forschungs- und Translationsaktivitäten, der Nutzung sozialer Medien sowie der Kommunikation mit Print- und Rundfunkmedien, sollte man besondere Sorgfalt walten lassen. Forscher sollten sich darum bemühen, falsche oder irreführende öffentliche Darstellungen von Forschungsprojekten, -erfolgen oder -zielen zeitnah zu berichtigen. Auch bei der Veröffentlichung von Studienergebnissen, die das Peer Review Verfahren nicht bestanden haben, ist besondere Vorsicht geboten, da eine vorzeitige Publikation das öffentliche Vertrauen untergraben

könnte, wenn die Ergebnisse später widerlegt werden. Auch zukunftsgerichtete Aussagen über naturgemäß ungewisse Entwicklungen wie Vorhersagen in Bezug auf die bis zur klinischen Anwendung erforderliche Zeit oder die Wahrscheinlichkeit einer Produktzulassung bzw. Spekulationen über die möglichen ökonomischen Auswirkungen aktuell noch nicht realisierter Technologien müssen präzise, besonnen und zurückhaltend formuliert werden.

Die Wissenschaftler sollten eng mit Kommunikationsexperten ihrer jeweiligen Institution zusammenarbeiten, um Informationsquellen zu schaffen, die leicht verständlich sind, ohne die Fakten zu stark zu vereinfachen, und die Risiken und Unwägbarkeiten nicht bagatellisieren. Forschungsförderungseinrichtungen und Kommunikationsfachleute, darunter auch Journalisten, sind mit dafür verantwortlich, zu gewährleisten, dass sämtliches Informationsmaterial im Zusammenhang mit Forschungserfolgen gemäß diesen Grundprinzipien erstellt wird und die für die Korrespondenz in Bezug auf die Ergebnisse zuständigen Wissenschaftler den Inhalt vor der Veröffentlichung geprüft und genehmigt haben. In potenziell heiklen oder spektakulären Fällen ist es ratsam, das Urteil weiterer unabhängiger Fachleute einzuholen, um Objektivität und Ausgewogenheit zu gewährleisten.

Kommunikation im Zusammenhang mit klinischen Studien

Empfehlung 4.2: Bei der Beschreibung klinischer Studien in den Medien oder der medizinischen Literatur sollten sich Forscher, Geldgeber und Institutionen um Ausgewogenheit bemühen und keine statistisch signifikanten sekundären Ergebnisse hervorheben, wenn die Ergebnisse zuvor festgelegter primärer Wirksamkeitsendpunkte statistisch nicht signifikant sind. Zudem sollten sie betonen, dass diese Forschung in erster Linie darauf abzielt, systematische Erkenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit zu gewinnen und nicht zur therapeutischen Versorgung.

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

Klinische Studien zur Bewertung der Sicherheit und/oder Wirksamkeit sollten nicht in einer Sprache beschrieben werden, die nahelegen könnte, dass ihr primäres Ziel die therapeutische Versorgung ist, da dies zu Verwirrung in Bezug auf das Risiko-Nutzen-Profil der Studienteilnahme führen kann (siehe auch Empfehlung 3.3.3.1). In Stellungnahmen

zu laufenden Studien sollte erläutert werden, dass die klinische Wirksamkeit nicht gesichert ist und die Ergebnisse möglicherweise zeigen, dass die Intervention unwirksam oder in manchen Fällen sogar schädlich ist.

An klinischen Studien beteiligte Wissenschaftler sollten mit relevanten Patientenvertretungen und Interessensverbänden kommunizieren, um ein klares Verständnis für den Prozess der klinischen Forschung und den aktuellen Stand der Entwicklung stammzellbasierter Behandlungen für spezielle Erkrankungen zu vermitteln. Folglich sollten alle an klinischen Studien beteiligte Personen, d.h. nicht nur Wissenschaftler und Förderinstitutionen, sondern auch Patienten, Familien und Interessensvertretungen bei der Kommunikation mit der Öffentlichkeit Vorsicht walten lassen. Zudem sollten Forscher bei zukunftsgerichteten Aussagen in Bezug auf das potenzielle Ergebnis einer Studie besonders vorsichtig sein.

Kommunikation im Zusammenhang mit klinischen Behandlungen

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

Die korrekte Aufklärung der Patienten über Risiken, Einschränkungen, mögliche Nutzen und zur Verfügung stehende Alternativen ist bei der Gesundheitsversorgung unerlässlich. Die Bereitstellung klinischer Informationen, darunter Anwendungsempfehlungen, sollte während der Beratung mit den medizinischen Fachkräften erfolgen, die mit dem Fall des jeweiligen Patienten unmittelbar vertraut sind. Zudem sollten unabhängige Zweitmeinungen von Experten eingeholt werden. Das Ziel der klinischen Kommunikation ist es, den Patienten in die Lage zu versetzen, sich aufgrund der erfolgten umfassenden Aufklärung autonom entscheiden zu können.

Angesichts der Neuartigkeit stammzellbasierter Interventionen und der Tatsache, dass viele Länder über keine etablierten aufsichtsbehördlichen Regularien in Bezug auf die Einführung neuartiger Medizinprodukte in die klinische Praxis verfügen, sollten Anbieter bei ihren Aussagen bezüglich des klinischen Nutzens solcher Behandlungen zurückhaltend sein. Eine Ausdrucksweise, die als Werbung oder Versprechen ausgelegt werden könnte oder eine klinische Wirksamkeit stammzellbasierter Interventionen nahelegt, die nicht gesichert ist, sollte vermieden werden. Für den Fall, dass neue stammzellbasierte Interventionen für die Anwendung bei einer bestimmten Indikation zugelassen werden, muss Sorge getragen werden, Aussagen zu vermeiden, die Patienten möglicherweise glauben lassen, eine solche Intervention sei auch bei anderen Indikationen wirksam.

Aufsichts- und Strafverfolgungsbehörden sind aufgefordert, unbestätigte Marketing-Aussagen von Wirtschaftsakteuren zu überprüfen und ggf. zu beschränken, sofern diese innerhalb einer Jurisdiktion gegen den entsprechenden Verbraucherschutz, die Wahrheitspflicht in Werbeaussagen, die Sicherheit sowie das Wirtschaftsrecht verstoßen.

5. STANDARDS IN DER STAMMZELLFORSCHUNG

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

Entwicklung von Standards

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

In vielen Bereichen der Stammzellforschung und ihrer klinischen Anwendung würde die Entwicklung von Standards zu großen Fortschritten führen. Insbesondere für folgende Aspekte würden sich Standards anbieten: (a) Einwilligung und Beschaffung, (b) Herstellungsvorschriften, (c) Zellpotenz-Assays, (d) Referenzmaterialien für Eichinstrumente, (e) minimal akzeptable Veränderungen während der Zellkultivierung, (f) Einbringungsverfahren und Auswahl von Empfängern neuartiger stammzellbasierter Interventionen, (g) Veröffentlichung tierexperimenteller Studien, (h) Studiendesign, (i) Veröffentlichung von Studien, (j) Grundprinzipien für die Definition von Informationen in Datensätzen als „sensibel“, so dass eine Zurückhaltung von Studienergebnissen oder eine verzögerte Veröffentlichung gerechtfertigt ist.

Die ISSCR fordert Wissenschaftler, Aufsichtsbehörden, Geldgeber und andere an der Stammzellforschung Beteiligte zu einer Zusammenarbeit in Bezug auf die zeitnahe Entwicklung von Standards für die Stammzellforschung und ihre Translation auf. Zur Förderung gemeinsamer und allgemeingültiger Standards für die Einwilligung in die Spende und

die Beschaffung von Biomaterialien hat die ISSCR entsprechende Musterdokumente bereitgestellt (Anhang 2).

Überarbeitung ethischer Richtlinien

Empfehlung 5.2: Die vorliegenden Leitlinien sollten in regelmäßigen Abständen überarbeitet werden, um dem wissenschaftlichen Fortschritt, neuen Herausforderungen und sich wandelnden gesellschaftlichen Prioritäten Rechnung zu tragen.

Sich abzeichnende neue medizinische Möglichkeiten und ethische Herausforderungen bei der Durchführung von Stammzellforschung und Technologien zur assistierten Reproduktion müssen zeitnah behandelt werden, um sicherzustellen, dass die Fortschritte in der Wissenschaft und medizinischen Versorgung sozial verantwortlich und ethisch akzeptabel sind. Eine in regelmäßigen Abständen erfolgende Überarbeitung erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass sich die internationale wissenschaftliche Fachwelt bezüglich der Durchführung von Stammzellforschung an einen gemeinsamen Grundsatzkatalog hält.

DANKSAGUNGEN

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

ISSCR-ARBEITSGRUPPE ZUR LEITLINIENAKTUALISIERUNG

LENKUNGSAUSSCHUSS

Jonathan Kimmelman, Vorsitzender, STREAM Research Group, Biomedical Ethics Unit, McGill University, Montreal, QC, Kanada

Nissim Benvenisty, Department of Genetics, The Azrieli Center for Stem Cells and Genetic Research, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel

Timothy Caulfield, Health Law Institute, University of Alberta, Edmonton, AB, Kanada

George Q. Daley, Division of Hematology/ Oncology, Boston Children's Hospital and Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

Helen E. Heslop, Center for Cell & Gene Therapy, Baylor College of Medicine, Houston Methodist Hospital and Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

Insoo Hyun, Department of Bioethics, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA

Charles E. Murry, Departments of Pathology, Bioengineering and Medicine/Cardiology, Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine, Center for Cardiovascular Biology, University of Washington, Seattle, WA, USA

Douglas Sipp, RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe, Japan and Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Lorenz Studer, Center for Stem Cell Biology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

Jeremy Sugarman, Johns Hopkins Berman Institute of Bioethics, Baltimore, MD, USA

MITGLIEDER DER ARBEITSGRUPPE

Jane F. Apperley, Centre for Hematology, Imperial College, Hammersmith Hospital, London, Vereinigtes Königreich

Roger A. Barker, John Van Geest Center for Brain Repair, Department of Clinical Neuroscience, Cambridge, Vereinigtes Königreich

Annelien L. Bredenoord, Department of Medical Humanities, Julius Center, University Medical Center Utrecht, GA Utrecht, Niederlande

Christopher Breuer, Center for Cardiovascular Research, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH, USA

Marcelle I. Cedars, University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA, USA

Joyce Frey-Vasconcells, Frey-Vasconcells Consulting, Sykesville, MD, USA

Ying Jin, Institute of Health Science, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine/Shanghai Institutes of Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, VR China

Richard T. Lee, Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard University, Cambridge MA, USA

Christopher McCabe, Department of Emergency Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, Kanada

Megan Munsie, Education, Ethics, Law & Community Awareness Unit, Stem Cells Australia, Department of Anatomy and Neuroscience, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australien

Steven Piantadosi, Samuel Oschin Comprehensive Cancer Institute at Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA

Mahendra Rao, The New York Stem Cell Foundation Research Institute, New York, NY, USA and Q Therapeutics, Salt Lake City, UT, USA

Masayo Takahashi, Center for Developmental Biology, RIKEN, Kobe, Hyogo, Japan

Mark Zimmerman, ViaCyte, San Diego, CA, USA

UNTER MITWIRKUNG FOLGENDER ISSCR-MITARBEITER:

Heather Rooke, vormals Direktorin Wissenschaft
Glori Rosenson, Direktorin für Öffentlichkeitsarbeit

ANHÄNGE

Anhang 1.

ÜBERLEGUNGEN ZUR EINWILLIGUNG NACH ERFOLGTER AUFKLÄRUNG IN DIE BESCHAFFUNG VON BIOMATERIALIEN FÜR STAMMZELLFORSCHUNG UND -TRANSLATION

Im Aufklärungsprozess bezüglich der Beschaffung von Biomaterialien für die Stammzellforschung und -translation sollten je nach Projekt folgende Punkte erläutert werden:

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

Auswirkungen auf die Qualität der medizinischen Versorgung potenzieller Spender hat.

- m. Dass Alternativen zur Spende von menschlichem Biomaterial für Studien bestehen, und eine Erläuterung dieser Alternativen.
- n. Dass die Embryonen bei einer Embryonenspende oder -erzeugung nicht dazu verwendet werden, eine Schwangerschaft zu induzieren, und sich in einer Kultur In-vitro nicht länger als 14Tage ab der Befruchtung entwickeln dürfen.
- o. Dass die entstandenen Zellen oder abgeleiteten Stammzelllinien aus Experimenten zur Gewinnung embryonaler Stammzellen, zum Transfer von Zellkernen aus somatischen Zellen, zur Reprogrammierung von somatischen Zellen sowie zur Parthenogenese oder Androgenese einen Teil oder die gesamte DNA des Spenders tragen und daher genetisch teilweise oder vollständig mit dem Spender übereinstimmen.
- p. Dass wahrscheinlich eine Nukleinsäuresequenzierung der entstandenen Stammzelllinie erfolgt und diese Daten in Datenbanken gespeichert werden, die öffentlich zugänglich sind oder von qualifizierten, der Schweigepflicht unterliegenden Forschern genutzt werden können und die Anonymität und/oder Nichtidentifizierbarkeit der Spende dadurch möglicherweise gefährdet werden kann.
- q. Dass der Spender und/oder die Biomaterialien auf Infektionskrankheiten und möglicherweise genetische Krankheiten bzw. Krankheitsmarker untersucht werden.
- r. Ob ein Konzept zur Benachrichtigung des Biomaterialspenders bezüglich klinisch relevanter, im Verlauf der Studie entdeckter Zufallsbefunde vorliegt.

Anhang 2.

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUR BESCHAFFUNG MENSCHLICHER BIOMATERIALIEN FÜR DIE STAMMZELLFORSCHUNG (MUSTERDOKUMENTE)

A2.1 EMBRYONENSPENDE FÜR DIE STAMMZELLFORSCHUNG: ERFOLGT ZUR KINDERWUNSCHBEHANDLUNG UND GEHT ÜBER DEN KLINISCHEN BEDARF HINAUS (IN DEUTSCHLAND, ÖSTERREICH UND DER SCHWEIZ GESETZLICH VERBOTEN)

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

A2.2 SOMATISCHE ZELLENSPENDE FÜR DIE FORSCHUNG MIT INDUZIERTEN PLURIPOTENTEN STAMMZELLEN

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

A2.3 EIZELLENSPENDE FÜR DIE STAMMZELLFORSCHUNG: ERFOLGT DIREKT UND NUR FÜR DIE STAMMZELLFORSCHUNG (IN DEUTSCHLAND UND DER SCHWEIZ GESETZLICH VERBOTEN, IN ÖSTERREICH IST DIE EIZELLENSPENDE FÜR KINDERWUNSCHBEHANDLUNGEN ERLAUBT)

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

A2.4 EIZELLENSPENDE FÜR DIE STAMMZELLFORSCHUNG: ERFOLGT IM VERLAUF DER KINDERWUNSCHBEHANDLUNG UND GEHT ÜBER DEN KLINISCHEN BEDARF HINAUS (IN DEUTSCHLAND UND DER SCHWEIZ GESETZLICH VERBOTEN, IN ÖSTERREICH IST DIE EIZELLENSPENDE FÜR KINDERWUNSCHBEHANDLUNGEN ERLAUBT)

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

A2.5 SPERMASPENDE FÜR DIE STAMMZELLFORSCHUNG

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

Anhang 3.

SAMPLE MATERIAL TRANSFER AGREEMENT DOCUMENT

A3.1 MATERIALTRANSFERVEREINBARUNG (MATERIAL TRANSFER AGREEMENT, MTA)

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

GLOSSAR

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

G.1 DER BEGRIFF „EMBRYO“ UND ANDERE ZUR BESCHREIBUNG FRÜHER ENTWICKLUNGSSTADIEN VERWENDETE BEGRIFFE

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

In dem vorliegenden Dokument werden mit dem Begriff „Embryo“ allgemein sämtliche Entwicklungsstadien von der ersten Teilung des befruchteten Ovums bis zur neunten Schwangerschaftswoche beim Menschen bezeichnet. Für einzelne Stadien der Embryogenese werden präzisere Begriffe verwendet; zum Beispiel stellen die

Zellstadien zwei, vier und acht, die sich verdichtete Morula und die Blastozyste jeweils bestimmte Stadien der embryonalen Entwicklung vor der Implantation dar.

Vor der Implantation ist der Embryo eine einfache Zellstruktur mit minimaler Zellspezialisierung, doch kurz danach beginnt sich eine definierte Entwicklungsachse, der sogenannte Primitivstreifen, zu bilden. Danach kann sich der Embryo nicht mehr identisch teilen, da er den unumkehrbaren Weg der Entwicklung in komplexere und spezialisierte Gewebe und Organe eingeschlagen hat.

In der klassischen Embryologie werden mit dem Begriff Embryo verschiedene Entwicklungsstadien nach der Implantation bezeichnet (zum Beispiel der Primitivstreifen und die weiteren Phasen bis zu den fetalen Stadien). Entsprechend der Definition des Dorland's Illustrated Medical Dictionary (27. Auflage, Ausgabe von 1988, W. B. Saunders Company) umfasst der Embryo „bei Tieren die Derivate des befruchteten Ovums, die sich letztendlich zu den Nachkommen entwickeln, in ihrer schnellsten Entwicklungsphase, d.h. ab dem Erscheinen der Längsachse bis zum Vorliegen sämtlicher wichtiger Strukturen. Beim Menschen bezeichnet man den sich entwickelnden Organismus ab etwa der zweiten Woche nach der Befruchtung bis zum Ende der siebten oder achten Woche als Embryo.“ Laut einem Eintrag im Random House Webster's College Dictionary umfasst das Embryonalstadium „beim Menschen das Stadium ab etwa der Anlagerung des befruchteten Eis an der Gebärmutterwand bis etwa zur achten Schwangerschaftswoche.“ Die Nomenklatur wird aber von modernen Embryologen in Bezug auf den Menschen oftmals auf die Stadien von der ersten Teilung des befruchteten Ovums bis zur siebten bis neunten Schwangerschaftswoche ausgeweitet. Danach spricht man von Fötus.

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

Spaltungsphase (Präimplantationsstadium):

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

Morula: Der verdichtete traubenförmige, aus 16 Zellen bestehende Zellhaufen, der sich typischerweise vier Tage nach der Befruchtung bildet.

Blastozyste: Das ab etwa 64 Zellen beginnende Embryonalstadium, definiert durch das Einpumpen von Flüssigkeit in einen Innenraum, der sich zur Blastozystenhöhle (Blastocoel) entwickelt. Die äußere Zellschicht der Blastozyste bildet einen Ring

aus differenzierten Trophektodermzellen, der ein Nest aus 10-25 Zellen umschließt, das als innere Zellmasse (inner cell mass, ICM) bezeichnet wird. Die Trophektodermzellen befestigen den Embryo an der Gebärmutterwand, und die ICM bildet den eigentlichen Embryo. Die Blastozyste bildet sich fünf bis sieben Tage nach der Befruchtung. Sie entwickelt sich etwa sechs bis sieben Tage nach der Befruchtung aus der Zona pellucida (einer sie umgebenden Glycoproteinhülle). Danach beginnt sich die ICM der Blastozyste, gekoppelt an die Implantation, in eine anterior und posterior verlaufende Längsachse auszurichten.

Parthenogenetischer Embryo: Die Aktivierung des unbefruchteten Säugetierovums kann zu einer Embryonalentwicklung führen, so dass sich aus den ICM parthenogenetischer Blastozysten embryonale Stammzellen gewinnen lassen. Es wurde beobachtet, dass sich parthenogenetische Embryonen nach dem Transfer in den Uterus von Tieren in ein Fötalstadium weiterentwickeln. Dieser Prozess wird jedoch durch ein unterentwickeltes Plazentasystem, das eine normale Gestation verhindert, unterbrochen. Die Gynogenese stellt eine Sonderform der Parthenogenese dar, in der ein Embryo aus weiblichen Pronuclei zweier unterschiedlicher befruchteter Oozyten gebildet wird. Bei der Androgenese entsteht ein Embryo, der die männlichen Pronuclei zweier unterschiedlicher befruchteter Oozyten enthält.

Embryoähnliche Strukturen: Fortschritte bei der Manipulation von Zellen ermöglichen die Assemblierung, Differenzierung und Aggregation bzw. die Re-Assoziation von Zellpopulationen in einer Weise, welche die entscheidenden Stadien der embryonalen Entwicklung nachahmt oder rekapituliert. Zwar können derartige experimentelle Systeme wichtige Einblicke in die Entwicklung von Geweben und Organen gewähren, doch wenn solche Strukturen infolge einer Manipulation oder durch Selbstorganisation eine Komplexität erreichen, bei der sie sich als eine Form von menschlichem Organismus manifestieren oder entwicklungsbiologisches Potenzial besitzen, so gibt dies Anlass zur Besorgnis. Da die festgelegten Einschränkungen für die Kultivierung von Embryonen im Präimplantationsstadium ab Tag 14 oder ab der Bildung des Primitivstreifens ursprünglich embryoähnliche Strukturen nicht mit einschließen, schreiben die Leitlinien für den Fall, dass experimentell embryoähnliche Strukturen erzeugt werden, eine spezielle Überprüfung vor. Diese ist angezeigt, wenn gemäß der Meinung von Experten sich eine Form eines menschlichen Organismus mit einem integrierten Organsystem entwickeln könnte, welche die Fähigkeit zur autonomen Entwicklung besitzt oder einen vollständigen Organismus ausbilden könnte. Ein zentraler Grundsatz bei der Überprüfung sollte sein, dass embryoähnliche Strukturen, die sich als eine Form von menschlichem Organismus manifestieren können oder das Potenzial für eine

solche Entwicklung besitzen, nur so lange in Kultur gehalten werden dürfen, wie es für die Beantwortung einer in einem strengen Prüfverfahren als äußerst vielversprechend eingestuften wissenschaftlichen Fragestellung notwendig ist.

Kerntransfer: Hierbei handelt es sich um die Insertion eines Zellkerns in ein Ovum, aus dem das Kernmaterial (Chromosomen) entfernt wurde. Das Ovum reprogrammiert den Zellkern (unvollständig) dahingehend, dass er seine Entwicklung neu beginnt. Zwar sind durch Kerntransfer erzeugte Embryonen für gewöhnlich verändert und sterben oftmals während der Entwicklung ab, doch selten können sie sich bis zum regulären Schwangerschaftsende entwickeln. Die durch Kerntransfer aus Blastozysten gewonnenen ICM bilden dabei scheinbar normale embryonale Stammzellen.

Fötus: Im vorliegenden Dokument werden mit dem Begriff „Fötus“ postembryonale Stadien der pränatalen Entwicklung nach Bildung der Hauptstrukturen bezeichnet. Beim Menschen dauert dieser Zeitraum von der siebten bis neunten Woche nach der Befruchtung bis zur Geburt.

G.2 TERMINOLOGIE IM ZUSAMMENHANG MIT DEM ENTWICKLUNGSPOTENZIAL

Totipotent: Das Stadium einer Zelle, in dem sie sich in alle Arten in einem Organismus auftretender differenzierter Zellen sowie in die unterstützenden extraembryonalen Strukturen der Plazenta entwickeln kann. Aus der Teilung einer einzigen totipotenten Zelle in utero könnte der gesamte Organismus entstehen.

Pluripotent: Das Stadium einer einzelnen Zelle, in dem sie sich in alle Gewebe eines Organismus differenzieren kann, aber alleine nicht in der Lage ist, sich zu einem vollständigen Organismus zu entwickeln, da ihr beispielsweise die Fähigkeit zur Bildung der unterstützenden extraembryonalen Strukturen der Plazenta fehlt.

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

Unipotent: Das Stadium einzelner Zellen, in dem sie sich nur entlang einer bestimmten Zellabstammungslinie differenzieren können.

Dazu gehören Linien-spezifische Vorläuferzellen des hämatopoetischen Systems (zum Beispiel Erythroblasten). Unipotente Stammzellen erneuern sich selbst und differenzieren entlang einer einzelnen Abstammungslinie. Zu ihnen gehören zum Beispiel die spermatogoniale Stammzellen.

Teratom: Eine gutartige, verkapselte Masse komplexer differenzierter Gewebe, die Elemente von allen drei embryonalen Keimblättern enthält: Ektoderm, Endoderm und Mesoderm. In der Stammzellforschung werden beim Teratom-Assay zur Beurteilung ihrer Pluripotenz (Fähigkeit zur Bildung sämtlicher Gewebe des Körpers) Zellpopulationen in immundefiziente Wirtsmäuse injiziert.

G.3 DER BEGRIFF „CHIMÄRE“ IN DER STAMMZELLFORSCHUNG

Chimäre: Ein Organismus, der aus zwei oder mehr verschiedenen Zygoten derselben oder unterschiedlicher Spezies gewonnene Zellpopulationen enthält.

Chimären mit geringer Zellanzahl: Bei der einfachsten Form der Chimäre wird eine begrenzte Anzahl fremder Zellen in einem beliebigen Stadium der prä- oder postnatalen Entwicklung in einen anderen Organismus eingeschleust, vorausgesetzt der Einbau in eine Abstammungslinie oder ein Gewebe ist voraussichtlich minimal. Ein Beispiel ist der Einsatz immundefizienter Mäuse als Wirt zur Untersuchung der von einer menschlichen Krebszelllinie ausgehenden Tumorbildung. Solche Chimären erfordern eine Kontrolle in Bezug auf den Einsatz von Tieren und die biologische Sicherheit (soweit unter anderem von lokalen Aufsichtsgremien als angebracht eingestuft). Bei ihnen bestehen für gewöhnlich keine speziellen Bedenken bezüglich humaner Stammzellen. Der Umgang mit Mensch-Tier-Chimären mit geringer Zellanzahl, die Zellen der menschlichen Keimbahnlinie tragen, muss besonders verantwortungsvoll erfolgen.

Interspezies-Chimären: Unter Interspezies-Chimären versteht man Tiere, die eine große Anzahl integrierter Zellen einer anderen Spezies aufweisen. Es gibt zwei Arten echter Mensch-Tier-Chimären, die besonderer Aufmerksamkeit bedürfen: (a) diejenigen, die in den frühesten Entwicklungsstadien entstehen, wenn ein umfassender Chimarismus auftreten kann, und (b) diejenigen, die später gebildet werden, jedoch in erheblichem Maße zum Chimarismus des zentralen Nervensystems und/oder der Keimbahn beitragen. Der Umgang mit Chimären aus einem Menschen und einem nicht-menschlichen Primaten, die in einem beliebigen Entwicklungsstadium entstehen, muss besonders verantwortungsvoll erfolgen. Das gleiche gilt für Chimären aus einem Menschen und einem nicht-menschlichen Primaten mit einem Chimarismus des zentralen Nervensystems. Weitere Orientierungshilfen bezüglich der Beurteilung von

Mensch-Tier-Chimären sind dem White Paper des ISSCR-Ausschusses für Ethik und Öffentlichkeitsarbeit zu entnehmen (Hyun et al., 2007)

Hybride: Künstlich erzeugte Tiere, bei denen jede einzelne Zelle zu etwa gleichen Teilen aus dem genetischen Material zweier unterschiedlicher Spezies besteht. Sie entstehen durch Artenkreuzung oder die Verschmelzung von genetischem Material. Ein Beispiel hierfür ist der Mulesel bzw. Maultier (Kreuzung von Pferd und Esel).

G.4 BEI DER TRANSPLANTATION VERWENDETE BEGRIFFE

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

Autologe Transplantation: Dieser Begriff bezieht sich auf die Transplantation körpereigener Zellen. Da die Zellen vom Immunsystem des Patienten als körpereigen erkannt werden, ist keine Abstoßung oder Immununverträglichkeit zu beobachten. Folglich birgt die autologe Transplantation von Zellen für gewöhnlich weniger Risiken als die allogene Transplantation. Bei der Erzeugung embryonaler Stammzellen durch Zellkerntransfer von somatischen Zellen oder Gewinnung induzierter pluripotenter Stammzellen mittels Reprogrammierung entstehen autologe Zellen für Transplantationsstudien, die den theoretischen Vorteil einer Immunkompatibilität aufweisen.

Homologe Verwendung: Dieser Begriff bezieht sich auf die geplante therapeutische Verwendung von Zellen innerhalb ihres nativen physiologischen Umfelds, zum Beispiel auf die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen zur Regeneration des Bluts oder die Verwendung mesenchymaler

Stromazellen zur Wiederherstellung von Knochen oder Knorpel.

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

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

G.5. BEGRIFFE IM ZUSAMMENHANG MIT STUDIENTEILNEHMERN UND KLINISCHEN STUDIEN

Klinische Forschung: An Probanden (Einzelpersonen oder Gruppen) oder Humanmaterialien, zum Beispiel Gewebeprobe, durchgeführte systematische Forschung.

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

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

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

Sham-(Schein-)verfahren: Verfahren, das als Kontrolle in klinischen Studien verwendet wird und das experimentelle Prozedere bei Studienteilnehmern im „Behandlungsarm“ ohne den spezifischen Wirkstoff nachahmt. Sie werden durchgeführt, um zu verhindern, dass die Studienteilnehmer sowie die ihre Ergebnisse auswertenden Ärzte wissen, in welchem Studienarm der Teilnehmer aufgenommen wurde. Zudem erfolgt ihre Durchführung zuweilen, um die Auswirkungen der Behandlungsverabreichung (weniger der Behandlung selbst) auf einen Krankheitsprozess

zu untersuchen. Es kann variieren, wie invasiv ein Shamverfahren ist. Beispiele hierfür sind die Injektion von Kochsalzlösung (wobei den Studienteilnehmern Kochsalzlösung anstelle von Zellen injiziert wird), das Verlegen eines Schein-Herzkatheters (wobei bei den Studienteilnehmern ein Herzkatheter verlegt wird, ihnen aber keine Zellen injiziert werden) sowie das Anbohren des Schädels (wobei die Forscher eine Gehirnoperation simulieren, indem sie eine Vertiefung in den Schädel bohren).

Minimalrisiko: Das Risiko im Zusammenhang mit Eingriffen bei Studienteilnehmern oder Gewebespendern, das mit der Wahrscheinlichkeit und Größenordnung einer Schädigung vergleichbar ist, die im normalen Alltag oder bei der Durchführung physischer oder psychologischer Routineuntersuchungen oder -tests auftritt.

Geringer Anstieg über das Minimalrisiko: Eine nur einen Bruchteil über der Minimalrisikoschwelle liegende Risikozunahme, die für eine vernünftige Person akzeptabel ist.

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

Einwilligungserklärung: Im Kontext klinischer Studien bezeichnet der Begriff „Einwilligungserklärung“ die informierte Einwilligung des Patienten in die Studienteilnahme. Erteilt ein Teilnehmer seine Einwilligung, so bedeutet dies, dass er sich entsprechend seinen Möglichkeiten für die Teilnahme an der Studie entscheidet. Kinder und minderjährige Jugendliche können keine gesetzlich gültige informierte Einwilligung erteilen, jedoch eine Zustimmungserklärung abgeben. Darin bestätigt der Minderjährige sein Einverständnis, an der Studie teilzunehmen.

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

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

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

LITERATUR

Academy of Medical Sciences (2011). Animals containing human material. <http://www.acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/animals-containing-human-material/>

American College of Obstetricians and Gynecologists (2006). Using preimplantation embryos for research. ACOG Committee Opinion No. 347. *Obstet. Gynecol.* 108, 1305–1317.

Boer, G. J. (1994). Ethical guidelines for the use of human embryonic or fetal tissue for experimental and clinical neurotransplantation and research. *Journal of Neurology* 242, 1–13.

Boutron, I., Dutton, S., Ravaud, P., and Altman, D.G. (2010). Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA* 303, 2058-2064.

Camacho, L.H., Bacik, J., Cheung, A., and Spriggs, D.R. (2005). Presentation and subsequent publication rates of phase I oncology clinical trials. *Cancer* 104, 1497-1504.

Department of Health, and Education and Welfare (1979). Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (The Belmont Report). 44 Fed. Reg. 23, 192.

ESHRE Taskforce on Ethics and Law (2001). The moral status of the pre-implantation embryo. *Hum. Reprod.* 17, 1409-1419.

Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine (2013). Donating embryos for human embryonic stem cell (hESC) research: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 100, 935-939.

European Parliament and Council of the European Union (2001). Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. (Official Journal of the European Union).

European Science Foundation (2000). Good scientific practice in research and scholarship. Science Policy Briefing. http://www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/ESPBI0.pdf

Fisher, M., Feuerstein, G., Howells, D.W., Hurn, P.D., Kent, T.A., Savitz, S.I., and Lo, E.H. (2009). Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical Empfehlungen. *Stroke* 40, 2244-2250.

Flory, J., and Emanuel, E. (2004). Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 292, 1593-1601.

Food and Drug Administration (2014). Minimal Manipulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Draft Guidance. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm427692.htm>

Freeman, G.A., and Kimmelman, J. (2012). Publication and reporting conduct for pharmacodynamic analyses of tumor tissue in early-phase oncology trials. *Clinical Cancer Research* 18, 6478-6484.

Haimes, E., Skene, L., Ballantyne, A.J., Caulfield, T., Goldstein, L.S., Hyun, I., Kimmelman, J., Robert, J.S., Roxland, B.E., Scott, C.T., et al. (2013). Position statement on the provision and procurement of human eggs for stem cell research. *Cell Stem Cell* 12, 285-291.

Henderson, V.C., Kimmelman, J., Fergusson, D., Grimshaw, J.M., and Hackam, D.G. (2013). Threats to validity in the design and conduct of preclinical efficacy studies: a systematic review of guidelines for In-vivo animal experiments. *PLoS Medicine* 10, e1001489.

Human Fertilization and Embryology Authority (2015). Code of Practice, 8th Edition. [http://www.hfea.gov.uk/docs/HFEA_Code_of_Practice_8th_Edition_\(Oct_2015\).pdf](http://www.hfea.gov.uk/docs/HFEA_Code_of_Practice_8th_Edition_(Oct_2015).pdf)

Hyun, I. (2013). Therapeutic hope, spiritual distress, and the problem of stem cell tourism. *Cell Stem Cell* 12, 505-507.

Hyun, I., Taylor, P., Testa, G., Dickens, B., Jung, K.W., McNab, A., Roberston, J., Skene, L., and Zoloth, L. (2016). Ethical standards for human-to-animal chimera experiments in stem cell research. *Cell Stem Cell* 1, 159-163.

International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2006). Guidelines for the conduct of human embryonic stem cell research. <http://www.isscr.org/docs/default-source/hesc-guidelines/isscrhescguidelines2006.pdf>.

International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2008). Guidelines for the clinical translation of stem cells. <http://www.isscr.org/docs/default-source/clin-trans-guidelines/isscrglclinicaltrans.pdf>.

Institute of Medicine (2009). *On Being a Scientist: A Guide to Responsible Conduct in Research: Third Edition* (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/12192.

Institute of Medicine (2015). *Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risks* (Washington, DC: National Academies Press). doi:10.17226/18998.

Institute of Medicine and National Research Council (2005). *Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research* (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/11278 [Amendments published in 2007, 2008, and 2010].

Kamenova, K., and Caulfield, T. (2015). Stem cell hype: media portrayal of therapy translation. *Science Translational Medicine* 7, 278ps274.

Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, and Altman DG (2010). Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Plos Biol* 8, e1000412.

Kimmelman, J., Mogil, J.S., Dirnagl, U. (2014). Distinguishing between Exploratory and Confirmatory Preclinical Research Will Improve Translation. *PLoS Biol.* 12, e1001863.

Landis, S.C., Amara, S.G., Asadullah, K., Austin, C.P., Blumenstein, R., Bradley, E.W., Crystal, R.G., Darnell, R.B., Ferrante, R.J., Fillit, H., et al. (2012). A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature* 490, 187-191.

Lau, D., Ogbogu, U., Taylor, B., Stafinski, T., Menon, D., and Caulfield, T. (2008). Stem cell clinics online: the direct-to-consumer portrayal of stem cell medicine. *Cell Stem Cell* 3, 591-594.

Medical Professionalism Project (2002). Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Annals of Internal medicine* 136, 243-246.

Munsie, M., and Hyun, I. (2014). A question of ethics: selling autologous stem cell therapies flaunts professional standards. *Stem Cell Research* 13, 647-653.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016). *Mitochondrial Replacement Techniques: Ethical, Social, and Policy Considerations*. (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/21871.

National Institutes of Health (2014). *Informed Consent Guidance for Human Gene Trials subject to the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules* (Office of Science Policy: Office of Biotechnology Activities). <http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/resources/IC2013.pdf>

Nuremberg Code (1949). In *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No 10, Vol 2* (Washington, DC: U.S. Government Printing Office), pp 181-182.

Office for Human Research Protections (OHRP) (1993). Research on Transplantation of Fetal Tissue SEC. 498A, National Institutes of Health Revitalization Act of 1993. <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/publiclaw103-43.htm.html>

Saini, P., Loke, Y.K., Gamble, C., Altman, D.G., Williamson, P.R., and Kirkham, J.J. (2014). Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ* 349, g6501.

Sena, E.S., van der Worp, H.B., Bath, P.M., Howells, D.W., and Macleod, M.R. (2010). Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *PLoS Biol.* 8, e1000344.

Tsilidis, K.K., Panagiotou, O.A., Sena, E.S., Aretouli, E., Evangelou, E., Howells, D.W., Al-Shahi Salman, R., Macleod, M.R., Ioannidis, J.P. (2013). Evaluation of excess significance bias in animal studies of neurological diseases. *PLoS Biol.* 11, e1001609.

U.K. Department of Health (2014). Mitochondrial donation. Government response to the consultation on draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmission of a serious mitochondrial disease from mother to child. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/332881/Consultation_response.pdf

World Medical Association (2013). Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310, 2191–2194.