



## Skalierbare Herstellung von ATMPs

Notwendige Kernbausteine für die standardisierte automatisierte Produktion von neuartigen Zell- und Gentherapeutika

## SKALIERBARE HERSTELLUNG VON ATMPS

Notwendige Kernbausteine für die standardisierte automatisierte Produktion von neuartigen Zell- und Gentherapeutika

### Diese Publikation entstand unter Mitwirkung von:

**Natalie Gebken, Jessica Horbelt, Sarah Kleine-Wechelmann, Thomas Ort, Sebastian Puls, Markus Schandar, Andreas Traube**

Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA

**Ferdinand Biermann, Tobias Claus Brandstätter, Stefan Gräfe, Laura Herbst, Niels König, Robert H. Schmitt**

Fraunhofer-Institut für Produktionstechnologie IPT

**Heiner Ackermann, Erik Diessel**

Fraunhofer-Institut für Techno- und Wirtschaftsmathematik ITWM

**Rolf Hendrik van Lengen, Andreas Schmidt**

Fraunhofer-Institut für Experimentelles Software Engineering IESE

**Dennis Braun, Sandra Hunger, Michael Werner**

Fraunhofer-Institut für Werkzeugmaschinen und Umformtechnik IWU

**Dusan Boskovic, Alexander Mendl**

Fraunhofer-Institut für Chemische Technologie ICT

**Tobias Graumann, Kristina Lachmann, Annika Mann**

Fraunhofer-Institut für Schicht- und Oberflächentechnik IST

**Annika Brehmer, Gregor Dürre, Christoph Hein**

Fraunhofer-Institut für Produktionsanlagen und Konstruktionstechnik IPK

**Ulrich Blache, Sarah Dluczek, Anna Dünkel, Paul Franz, Stephan Fricke, Thomas Tradler**

Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI

### Die Herausgeberschaft liegt bei:

**Prof. Dr. Thomas Bauernhansl (IPA), Prof. Dr.-Ing. Christian Brecher (IPT), Prof. Dr. Anita Schöbel (ITWM), Prof. Dr.-Ing. Peter Liggesmeyer (IESE), Prof. Dr.-Ing. Welf-Guntram Drossel (IWU), Prof. Dr.-Ing. Peter Elsner (ICT), Prof. Dr.-Ing. Christoph Herrmann (IST), Prof. Dr. h. c. Dr.-Ing. Eckart Uhlmann (IPK), Prof. Dr. Ulrike Köhl (IZI)**

### Redaktion und Satz:

Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA  
Nobelstraße 12  
70569 Stuttgart

### Impressum

DOI: [10.24406/ipa-n-648009](https://doi.org/10.24406/ipa-n-648009)



Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung 4.0

International Lizenz:

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.de>

Copyright Titelblatt: iStock bearbeitet durch Fraunhofer IPA

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung  
der angewandten Forschung e.V.

Hansastraße 27c  
80686 München  
[www.fraunhofer.de](http://www.fraunhofer.de)

Gefördert im Programm Innopush gemäß der BMBF-  
Richtlinie 3004 / 68 501 »Unterstützung anwen-  
dungsorientierte Forschung für außeruniversitäre  
Forschungseinrichtungen« Ziffer 2.1.

GEFÖRDERT VOM



# Inhalt

<b>1. Zusammenfassung/ Summary</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Zielsetzung</b> .....	<b>11</b>
<b>3. ATMPs und ihre Bedeutung in der Medizin</b> .....	<b>15</b>
<b>4. Herausforderungen und Potentiale neuer Produktionssysteme</b> .....	<b>19</b>
<b>5. Das Produktionsökosystem</b> .....	<b>25</b>
5.1. Der manuelle Produktionsprozess von Zell- und Gentherapien am Beispiel von CAR-T-Zellen .....	27
5.2. Beschreibung (teil-) automatisierter Produktionsszenarien für Zell- und Gentherapien. ....	29
<b>6. Bausteine eines industriellen Herstellungsprozesses</b> .....	<b>35</b>
6.1. Produktionsplanung. ....	36
6.2. Neue Hardware-Konzepte für eine vollautomatisierte ATMP-Produktion .....	39
6.2.1. Strategie A: Vollautomatisierte Großanlage. ....	40
6.2.1.1. Beschreibung des Konzeptes. ....	40
6.2.1.2. Skalierbarkeit .....	45
6.2.1.3. Notwendige Technologiebausteine .....	45
6.2.2. Strategie B: Vollautomatisierte, modulare Anlagenkonzeption. .	46
6.2.2.1. Beschreibung des Konzeptes .....	46
6.2.2.2. Skalierbarkeit .....	48
6.2.2.3. Notwendige Technologiebausteine .....	48
6.2.3. Optimales Einsatzgebiet unterschiedlicher Konzepte .....	51
6.3. Digitale Konzepte und Softwarearchitektur .....	52
6.3.1. Digitale Prozessbeschreibungen .....	52
6.3.2. Softwarearchitektur und Plattform .....	53
<b>7. Markterschließung</b> .....	<b>61</b>
<b>8. Schlussfolgerungen</b> .....	<b>65</b>
<b>9. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>69</b>



Zusammenfassung/  
Summary

Die Entwicklung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMPs; Advanced Therapy Medicinal Products) schreitet schnell voran. Erste Produkte haben bereits die Marktzulassung erhalten und sind kommerziell erhältlich. Ihre Produktion ist jedoch von komplexen manuellen Abläufen, hochspezialisierten Geräten und den damit verbundenen hohen Produktionskosten geprägt. Aufgrund der Neuartigkeit und der hohen Komplexität bei der Produktion kann das volle klinische Potential von ATMPs in Zukunft unter den bestehenden Produktionsbedingungen nicht ausgeschöpft werden. Darüber hinaus nehmen die am Markt zugelassenen Produkte und die klinischen Anwendungsgebiete von ATMPs stetig zu, was langfristig nicht nur zu einem Engpass in der Produktion, sondern auch zu einer hohen finanziellen Belastung des Gesundheitssystems führen wird.

Um die Herstellkosten von ATMPs zu senken und sie vielen Patientinnen und Patienten zur Verfügung stellen zu können, sind neue Konzepte entlang der gesamten Wertschöpfungskette erforderlich. Dafür muss die Produktion insbesondere stärker automatisiert und digitalisiert werden. Unterschiedliche Konzepte sind hier vielversprechend für eine vollautomatisierte Produktion, im Sinne einer vollintegrierten Automatisierung oder eines modularen Aufbaus der Produktionsumgebung. Die Implementierung dieser Konzepte setzt neue Entwicklungen voraus, von der Entnahme der Zellen bei der Spenderin oder beim Spender über die Produktionstechnologien an sich bis hin zur finalen Formulierung und Abfüllung des Produkts.

Neben Änderungen im Bereich der Hardware werden auch neue Softwarelösungen notwendig, beispielsweise zur Planung und Auswahl geeigneter Produktionsszenarien. Auch für die eigentliche Produktion von ATMPs und die damit verbundenen Daten müssen zukünftig neue Technologien, wie bspw. integrierte Prozesskontrollen, die Prozessbegleitung mittels Digitalem Zwilling oder die Analyse sowie Prozesssteuerung mittels Künstlicher Intelligenz (KI) berücksichtigt werden, um das volle Automatisierungspotential ausschöpfen zu können.

## ATMPs

### Advanced Therapy Medicinal Products

The development of advanced therapy medicinal products (ATMPs) is progressing rapidly. First products have already received market approval and are commercially available. However, their production is driven by complex manual processes, highly specialized equipment and, consequently, high production costs. Therefore, the full clinical potential cannot be harnessed without developing next-generation manufacturing technologies. Moreover, the number of products approved for the market and the clinical application of ATMPs is steadily rising, resulting not only to a bottleneck in product availability but also to high financial burdens on the healthcare system.

In order to reduce the cost of ATMPs and to make them available to more patients, new concepts are required along the entire value chain. To achieve this, production in particular needs to be more automated and digitalized. Different concepts are promising here for fully automated production, in the sense of fully integrated automation or a modular design of the production environment. The implementation of these concepts requires new developments, from the collection of patient and donor cells and the production technologies themselves, to the final formulation and fill and finish operations.

In addition to modifications in hardware, new software solutions are also necessary, for example for planning and selecting suitable production scenarios. For the actual production of ATMPs and the associated data, new technologies will also have to be considered in the future, such as in process controls, process support using digital twins or analysis and process control using artificial intelligence, in order to be able to exploit the full automation potential.



2

Zielsetzung

## Industrie 4.0

Für die Produktion  
personalisierter Arzneimittel

Robotik, Automatisierung und Digitalisierung gehören zu den Megatrends des 21. Jahrhunderts. Auch in der Medizin hat diese Entwicklung Einzug gehalten. Treiber hierfür sind u. a. steigende Kosten in der Gesundheitsversorgung durch eine wachsende Lebenserwartung, der Mangel an qualifiziertem Personal, die schnellere Abarbeitung von Analysen durch Beschleunigung von Arbeitsabläufen, ein besseres Qualitätsmanagement sowie die Standardisierung bei der Herstellung von Medizinprodukten oder Arzneimitteln. Nicht ohne Grund fallen in diesem Zusammenhang Begriffe wie „Vierte Industrielle Revolution“ oder Industrie 4.0, die das Ziel verfolgen, IT mit Produktionstechnologien zu fusionieren, um so innovative Produkte bzw. Leistungen zu realisieren. Für die Fraunhofer-Gesellschaft mit ihrem Fokus auf der angewandten Forschung ist es daher ein logischer und notwendiger Schritt, entsprechende Automatisierungs- und Digitalisierungstechnologien auch in den Bereich der Produktion neuartiger und personalisierter Arzneimittel zu integrieren.

ATMPs sind eine bahnbrechende Entwicklung für die effektive Behandlung von schweren Krebs- oder Erbkrankheiten sowie im Bereich der regenerativen Medizin. Bisherige ATMP-Herstellungsprozesse sind jedoch von manuellen Abläufen und der Zuhilfenahme von komplexen, teilautomatisierten Geräten geprägt. Sie sind zeitaufwendig, personalintensiv und daher sehr teuer und erlauben nur die Produktion für eine geringe Patientenzahl.

Genau hier setzt die Idee an, eine weitgehend **automatisierte** und **skalierbare** sowie **kosteneffiziente und personalisierte Produktion** von ATMPs zu ermöglichen.

## Idee

Industriell skalierte Produktion  
der Therapeutika



3

ATMPs und  
ihre Bedeutung  
in der Medizin

## ATMP-Klassen

ATMPs zählen innerhalb des regulatorischen Rahmens weltweit zu den Biologika (biological product).<sup>1</sup> Die Klassifizierung von Therapeutika als ATMP wird in der Europäischen Union (EU) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) vorgenommen und die Produkte werden von der Europäischen Kommission zugelassen. Aus europäischer regulatorischer Sicht lassen sich ATMPs in vier verschiedene Klassen einteilen:<sup>2</sup>

- **Gentherapeutika** enthalten als Wirkstoff rekombinante Nukleinsäuren, die zu einer therapeutischen, prophylaktischen oder diagnostischen Wirkung führen.
- **Somatische Zelltherapeutika** enthalten Zellen oder Gewebe, die entweder substantiell manipuliert wurden, um ihre biologischen Eigenschaften zu verändern, oder die nicht für die gleichen wesentlichen Funktionen im Körper vorgesehen sind.
- **Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte** enthalten Zellen oder Gewebe, die so verändert wurden, dass sie zur Reparatur, Regeneration oder zum Ersatz von menschlichem Gewebe eingesetzt werden können.
- **Kombinierte ATMPs** enthalten neben dem ATMP ein oder mehrere Medizinprodukte als integralen Bestandteil des Medikaments. Als Beispiel können Zellen, die in eine biologisch abbaubare Matrix oder ein Gerüst eingebettet sind, genannt werden.

Derzeit werden ATMPs vielmals bei als austherapiert geltenden Patientinnen und Patienten sowie zur Behandlung seltener Erkrankungen eingesetzt.

**14 ATMPs** sind EU-weit bislang zugelassen<sup>3</sup>,  
**2.648 klinische Studien** zur regenerativen Medizin und ATMPs laufen weltweit,  
davon befinden sich **283 bereits in Phase-III** (Stand 1. Halbjahr 2021)<sup>4</sup>.

Während aktuell etwa 80 Prozent der Entwicklungen im ATMP-Bereich auf die Behandlung onkologischer Erkrankungen ausgerichtet sind, zielt eine zweite große Entwicklungswelle auf die Behandlung von Erbkrankheiten ab. Daneben werden ATMPs auch im Bereich der regenerativen Medizin, etwa zur Therapie von Knorpel-, Knochen- und Gelenkerkrankungen, entwickelt.<sup>5</sup> Aktuell werden Prozesse zur Verwendung u.a. regulatorischer oder zytotoxischer T-Zellen, inklusive sogenannter CAR- (Chimeric Antigen Receptor) T-Zellen<sup>6</sup>, natürlicher Killerzellen<sup>7</sup>, dendritischer Zellen, mesenchymaler Stromazellen, genmanipulierter Stamm- und Effektorzellen für die klinische Prüfung vorbereitet. Zunehmend im Fokus der weltweiten ATMP-Entwicklungen stehen zudem Therapien, die als Ausgangsmaterial induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) nutzen.<sup>8,9</sup> Der therapeutische Einsatz von ATMPs eröffnet revolutionär neue Behandlungsansätze, da sie auf die Patientin bzw. den Patienten oder spezifische Erkrankungen maßgeschneidert hergestellt werden können. Durch eine individuelle Anpassung und ein intelligentes Design der Therapeutika kann u.a. das Risiko für Nebenwirkungen minimiert werden.<sup>10,11,12</sup>

Zell- und Gentherapeutika sind eine relativ neue Klasse von Arzneimitteln, für die es bisher kaum automatisierte Produktionsverfahren gibt. Ein Grund hierfür ist die Komplexität dieser Produktklasse und die damit einhergehenden unterschiedlichen Anforderungen an die Produktion. Bisherige Prozesse für die Herstellung von ATMPs bedürfen vieler manueller Interventionsschritte, sind zeitaufwendig sowie teuer (der Preis für ein finales, zugelassenes CAR-T-Zellprodukt liegt z. B. bei > ¼ Mio €) und erlauben somit nur die Produktion für eine geringe Patientenzahl.<sup>13,14</sup>

## Beispiele

für den Einsatz von  
ATMPs



4

Herausforderungen  
und Potentiale neuer  
Produktionssysteme

**– Neue ATMP-Indikationen erfordern eine umfangreichere und effizientere Herstellung**

Noch im Jahr 2019 wurde die Entwicklung und Herstellung von ATMPs wegen ihres zumeist experimentellen Charakters und fehlenden Produktionsstandards fast ausschließlich im akademischen Umfeld von öffentlichen Forschungsinstituten und Universitätskliniken umgesetzt. In den meisten Fällen handelte es sich um individuell hergestellte, in kleinen Stückzahlen produzierte Präparate, welche lediglich zur Behandlung seltener und zumeist schwerer Krankheiten eingesetzt wurden.<sup>15</sup>

Jedoch hat die Entwicklung von ATMPs zuletzt enorme Fortschritte gemacht. Die stetig ansteigende Relevanz von ATMPs als Behandlungsoption lässt sich besonders anhand der zunehmenden Verwendung von CAR-T-Zellen beobachten. Ursprünglich für die Behandlung von B-Zell-Leukämien entwickelt, kann das Konzept der CARs auch im Bereich der Infektionskrankheiten (z. B. zur Erkennung von infizierten Zielzellen, die virale Antigene auf der Oberfläche tragen) Anwendung finden. Des Weiteren können CAR-T-Zellen zur Eliminierung von pathogenen B-Zellen und sogar gegen autoreaktive T-Zellen eingesetzt werden. In Zukunft wird es sogar möglich sein, mit Hilfe genetisch modifizierter regulatorischer T-Zellen (CAR-T<sub>reg</sub>-Zellen) Autoimmunerkrankungen zu behandeln sowie die Abstoßungsreaktion nach Stammzelltransplantationen zu verhindern (Abbildung 1).<sup>16</sup> Auch die Anzahl weltweiter klinischer Studien in Bezug auf die Indikationen deuten an, dass aktuell ein Wandel im ATMP-Feld hin zu einem größeren Spektrum an Anwendungsmöglichkeiten stattfindet (Abbildung 2)<sup>17,18</sup>, der auch in Zukunft zu einer steigenden Anzahl unterschiedlicher Produktklassen innerhalb dieses Feldes führen wird.

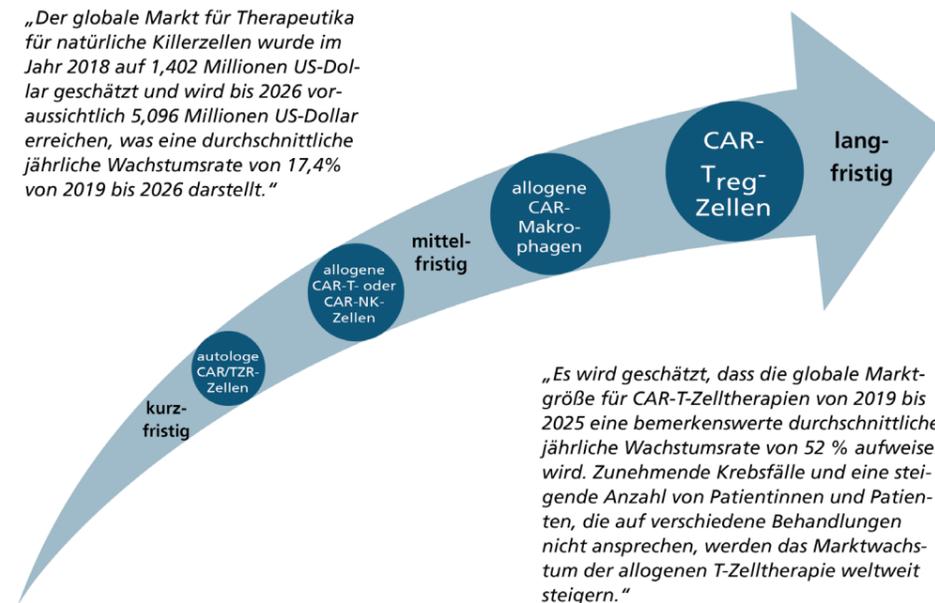


Abb. 1: Entwicklungstrends im ATMP-Feld und beispielhafte Markt Betrachtung (basiert auf Referenzen<sup>19,20,21</sup>) (Bildquelle: FhG IPA)

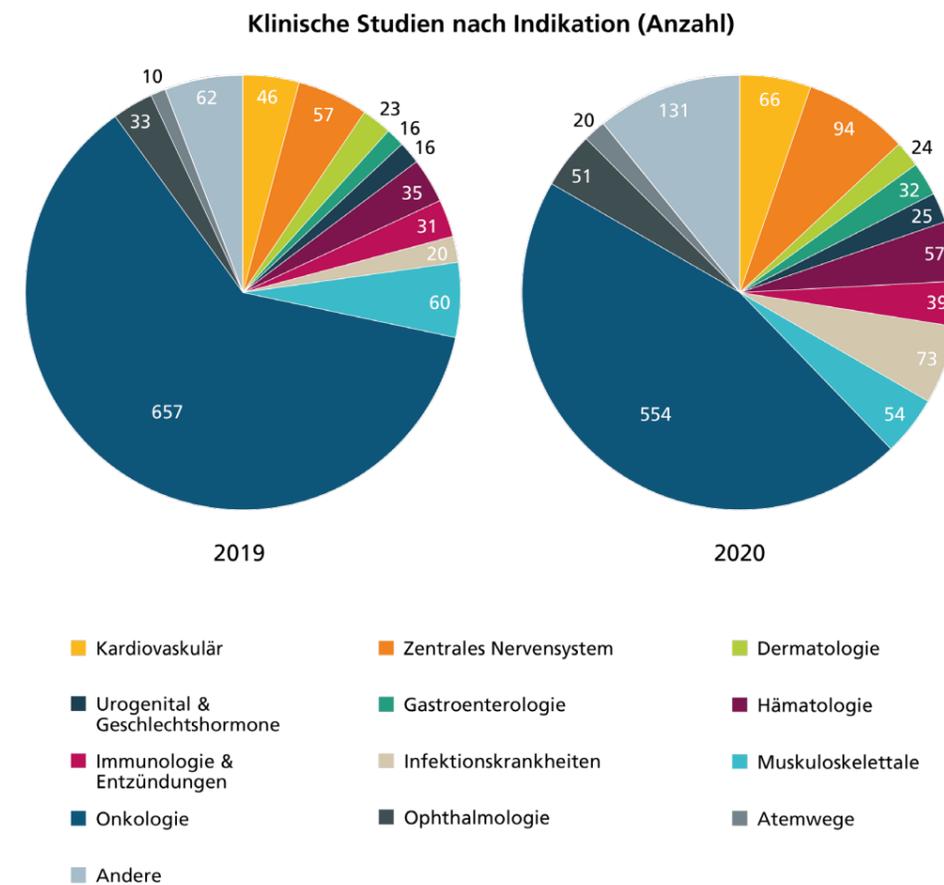


Abb. 2: Anzahl klinischer Studien weltweit in Bezug auf die Indikationen in den Jahren 2019 und 2020 (basiert auf Referenzen<sup>17,18</sup>) (Bildquelle: FhG IPA)

Durch das kontinuierlich anwachsende Indikationsspektrum gewinnt der ATMP-Markt stetig an Bedeutung und Umfang. Vertreter der US-amerikanischen FDA und der Europäischen Arzneimittelagentur EMA haben vorausgesagt, dass bis 2025 jeweils 10-20 Zell- und Gentherapien pro Jahr zugelassen werden könnten.<sup>21</sup> Insgesamt hat das Feld bereits jetzt ein enormes Wachstum erfahren und es wird prognostiziert, dass die Umsätze in den nächsten Jahren weiter signifikant ansteigen.<sup>22</sup>

### **– Zeitaufwendige und kostenintensive Verfahren verhindern eine effizientere ATMP-Herstellung**

Der Bedarf des stetig anwachsenden ATMP-Marktes kann mit den derzeitigen, zeit- und personalaufwendigen Herstellungsverfahren perspektivisch nicht gedeckt werden. Neben den neuen therapeutischen Anwendungen und dem steigenden Bedarf an klinischen Studien sind hierfür auch wirtschaftliche/ ökonomische Belange ausschlaggebend. Eine der größten Herausforderungen im ATMP-Bereich sind die enorm hohen Entwicklungs- und Herstellungskosten. So kostet beispielsweise die Verabreichung einer Dosis Kymriah oder Yescarta (CAR-T-Zellen) > 1/4 Millionen Euro. Diese hohen Behandlungskosten werden unter anderem durch die oft sehr langen Entwicklungszeiten und in diesem neuen Feld besonders hohen Entwicklungsrisiken sowie die aufwendigen präklinischen in-vivo-Studien verursacht.

Die Herstellung von Zelltherapien, insbesondere von ATMPs, erfordert die Verfügbarkeit GMP-konformer Herstellungsprozesse. Diese werden in vielen, insbesondere kritischen Prozessschritten bisher manuell ausgeführt. Das birgt Risiken für Fehler, ist zeitaufwendig und teuer. Die Weiterentwicklung dieser Prozesse ohne technische und KI-basierte Innovationen ist international bisher nur sehr unzureichend, nicht für größere Stückzahlen geeignet und blockiert andererseits wertvolle Reinraumkapazitäten, die für die zeitkritische Herstellung von Therapeutika für darauf dringend angewiesene Patientinnen und Patienten benötigt werden. Entsprechende KI-gesteuerte und automatisierte Geräte sowie die infrastrukturellen Voraussetzungen für neue Prozesse zur Herstellung im klinischen Maßstab müssen daher erst noch entwickelt werden.

### **– Neue Technologien ermöglichen eine effizientere Prozessführung und die Senkung der Produktionskosten**

Da zunehmend größere Märkte anvisiert werden, wird die Entwicklung einer skalierbaren, reproduzierbaren Herstellung zu einer Priorität. Sowohl akademische Arbeitsgruppen als auch Unternehmen arbeiten an einem verbesserten Produktionsablauf für eine effiziente Herstellung von ATMPs. Dabei stehen vor allem die Optimierung einzelner Prozessabschnitte und die Entwicklung von technischen Lösungen für eine schnellere und sichere Herstellung im Vordergrund.

Für viele zelltherapeutische Fertigungsprozesse liegt der Fokus auf der Produktion nach festen Vorgaben. Steigender Kostendruck und ein diversifiziertes Produktportfolio macht es für die Pharmaindustrie notwendig, ihre Produktion nach neuesten Standards auszurichten (Industrie 4.0). Dabei geht es um ein intelligentes und ver-

netztes System zur Echtzeitüberwachung, Simulation und Steuerung von Fertigungsprozessen. Die Basis, die allen Prozessen zugrunde liegt, sind Daten von miteinander verbundenen Systemen. Mit einem hochtechnologischen System können die Fertigungsprozesse sich dadurch ständig selbst anpassen und einen hohen Automatisierungsgrad bieten. Dieser Ansatz der Pharma 4.0 basiert auf den Prinzipien von Quality by Design (QbD), die vor mehr als zehn Jahren in der Pharma- und Biotech-industrie eingeführt wurden. Um die Prozessqualität entsprechend zu steigern und das Risiko zu senken, Produkte aufgrund von Nonkonformität zu verlieren, hat die Pharmaindustrie bereits damit begonnen sogenannte Prozessanalysetechniken (PAT) einzusetzen. Diese Bezeichnung steht für eine Reihe von Tools, welche in der Lage sind, eine automatische Prozessanalytik, Prozesssteuerung und Berichterstellung zu gewährleisten und die erhobenen Daten intelligent zu interpretieren und zu verknüpfen. Dabei stellen sie uneingeschränkte Datentransparenz sicher und geben entsprechend korrelierte Daten an den Prozess zurück. Außerdem erstellen sie zuverlässige Voraussagen, mit denen sich die Qualität und Effizienz des Herstellungsprozesses kontinuierlich verbessern lassen (siehe Abschnitt 6.3.2).

Perspektivisch bietet die Automatisierung in Verbindung mit dem Einsatz von KI-Netzwerken einen nachhaltigen kosten- und zeiteffizienten Ansatz, um die Herstellung von ATMPs in Zukunft zu optimieren und zu maximieren und dadurch den klinisch medizinischen Bedarf an ATMPs zu decken.

### **– Eine digitalisierte und automatisierte ATMP-Herstellung ermöglicht eine umwelt- und ressourcenschonende Produktion**

Im Sinne einer nachhaltigen und konkurrenzfähigen Produktion wird in Zukunft kein Marktteilnehmer auf die Vorteile einer digitalisierten und automatisierten ATMP-Herstellung verzichten können. Die signifikante Reduktion der Personalkosten, bei gleichzeitiger Steigerung der Produktqualität und -sicherheit werden die Rentabilität dieser Therapeutika beträchtlich steigern. In einer automatisierten, modular aufgebauten Prozessstraße, die single-use Komponenten und integrierte Reinigungs-routinen kombiniert, könnten dann sogar mehrere Prozesse in einer einzigen Produktionsstätte stattfinden, wodurch die ATMP-Herstellung sowohl umwelt- als auch ressourcenschonend durchgeführt werden könnte, was wiederum die Akzeptanz gegenüber Arzneimitteln für neuartige Therapien enorm steigern kann.

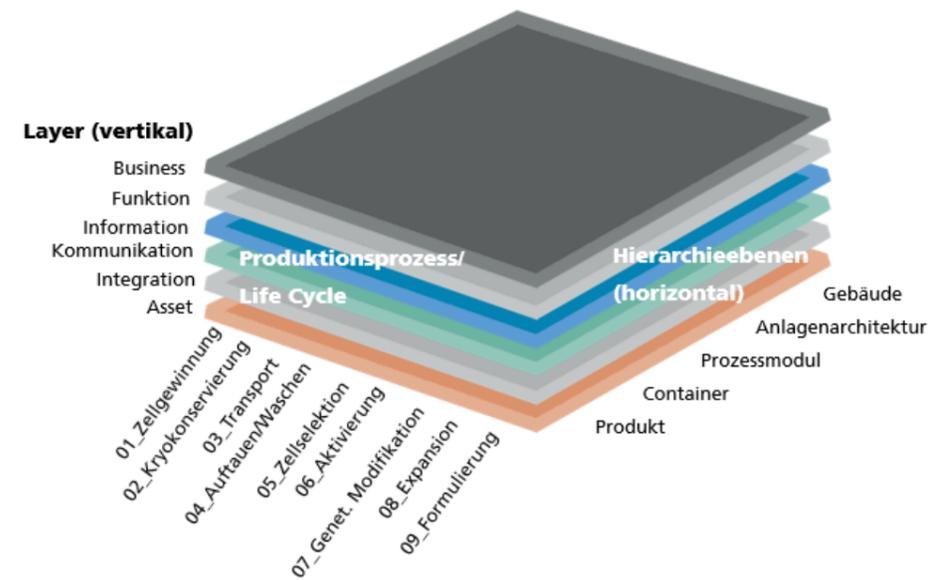


## Das Produktions- ökosystem

Die steigende Produkt- und Prozessvielfalt bedingt die Entstehung eines Ökosystems der Produktionstechnik für ATMPs. Der Markt wird heute stark von einzelnen Unternehmen mit ihren proprietären Technologien geprägt. Allerdings wächst die Zahl derer, die am Markt teilnehmen, stark. Das sind insbesondere kleinere und mittelständische Unternehmen, die auf eine technologische Differenzierung setzen.<sup>23</sup> Das Produktionsökosystem umfasst all jene, die für die Produktion von ATMPs notwendig sind, also Komponenten- und Reagenzienhersteller, Software- und Digitalisierungsfirmen, Integratoren, Expertinnen und Experten für die Prozesssteuerung, Sensorik, Raum- und Gebäudeplaner, und weitere. Der Zugang in den Markt wird heute durch mehrere Faktoren erschwert und erfordert erhebliche strategische Investitionen, um einen erfolgreichen Einstieg zu erreichen.<sup>24</sup> Bei der Produkt- und Prozessentstehung in der präklinischen Phase spielen Technologien für die Verbesserung der Herstellung kaum eine Rolle. Die Produktionsfirmen sowie diejenigen, die die Rechte an den Produkten und Prozessen besitzen, bevorzugen einen möglichst risikoarmen Weg zu einer schnellen Zulassung der Produkte. Daher bleiben die Prozesse zwar in einem qualitätsgesicherten, jedoch nach wie vor händischen Zustand. Veränderungen, die durch Einführung von alternativen Technologien und die biologische Transformation<sup>a</sup> der industriellen Wertschöpfung<sup>25</sup> notwendig wären, bringen häufig ein Risiko mit sich, welches aufgrund fehlender Erfahrungen und Referenzen meist nicht eingegangen wird. Es fehlt hierbei an Referenzstrukturen sowie an Standards in Bezug auf Technologien für bestimmte Prozessabläufe und Produktionsstrukturen. Technologien, die sich schon länger im Markt befinden und bereits vielfach angewendet werden, haben hierbei einen Vorteil, solange möglichst breite Lösungen angeboten werden. Beide Vorgehensweisen haben den Nachteil, dass eine spätere Skalierung und Expansion der Produktion mit größerem Aufwand verbunden ist als beim Einsatz von Produktionstechnologien, die dies a priori vorsehen. Ein Interesse und Bedarf an weiteren Technologien zur Adressierung alternativer Produktionskonzepte und Strategien ist daher vorhanden.

***In den nächsten zehn Jahren ist mit einer massiven Zunahme von sowohl der Anzahl verschiedener ATMP-Produktklassen als auch Herstellungsmethoden zu rechnen.***

Dies führt zu einer Komplexitätssteigerung im Markt und damit zwangsläufig auch zu einer einsetzenden Segmentierung im Produktionsökosystem, bei dem zunehmend komplette Produktionslieferketten entstehen. Durch die immer größere technologische Erfahrung in der Herstellung und bei den Zulassungsbehörden werden die Hürden für den Einstieg von Technologie Providern herabgesetzt. Dies führt dazu, dass das Gesamtfeld stärker durch technologische Innovationen geprägt sein und die Verwendung der optimalen Produktionstechnologie gleichzeitig einen deutlichen Wettbewerbsvorteil bieten wird. Die Produktionstechnik im Allgemeinen und die Automatisierung sowie Digitalisierung im Besonderen werden dabei neben den Prozesstechnologien eine wichtige Rolle einnehmen. Aufgrund zunehmend verbesserter Referenzierung und Standardisierung, welche insbesondere durch die Digitalisierung und Tools der künstlichen Intelligenz befähigt sein werden, entstehen Produktionstechnologien, welche optimal auf die Herstellungsmethoden und Zulassungsbeschränkungen der Produkte ausgerichtet sind (Abbildung 3).<sup>27</sup> Vorarbeiten und Standardisierungen, die im Rahmen der Industrie 4.0 entwickelt wurden, können auch hier wertvoll sein.



### 5.1. Der manuelle Produktionsprozess von Zell- und Gentherapien am Beispiel von CAR-T-Zellen

CAR-Immuntherapien finden sich heute als autologe und allogene Ansätze sowohl zugelassen als auch in zahlreichen klinischen Studien. Die Herstellung autologer CAR-T-Produkte startet mit der Gewinnung der T-Zellen aus Apheresematerial, welches für den Transport ggf. kryokonserviert wird. Zentral erfolgt die Reinigung der T-Zellen aus dem Blutprodukt nach Auftauen und Waschen der Zellen. Die Reinigung erfolgt je nach Prozess in Kombination mit der Aktivierung der Zellen. Die anschließende genetische Modifikation der Zellen kann über virale Ansätze erfolgen. Nach der Expansion werden die Zellen geerntet, formuliert und ggf. kryokonserviert. Es erfolgt der Rücktransport an die verabreichende Klinik und die Lagerung bis zur Verabreichung des Produktes (Abbildung 4).

Abb. 3: Architekturmodell/ Lösungsmodell für das Beispiel der CAR-T-Produktion im Sinne der Industrie 4.0. Das Referenzarchitekturmodell angelehnt an Industrie 4.0 (RAMI 4.0) ist eine dreidimensionale Landkarte, die eine strukturierte Herangehensweise beschreibt und dafür sorgt, dass alle Elemente sich untereinander verstehen und auch miteinander kommunizieren können. Die Achse Produktionsprozess/Life Cycle stellt den Produktlebenszyklus der CAR-T-Produkte dar (zur Vereinfachung ist hier nur ein Ausschnitt des Lebenszyklus (Produktionsablauf) dargestellt). Die Hierarchieebenen (horizontal) stellen die unterschiedlichen Funktionalitäten dar, die ein Asset<sup>b</sup> innerhalb der Fabrik bzw. Anlage annehmen kann. Mittels der Layer (vertikal) wird die IT-Präsenz bzw. das digitale Abbild Schicht für Schicht strukturiert beschrieben. Basierend auf dem Referenzarchitekturmodell Industrie 4.0 (RAMI 4.0)<sup>28</sup>. (Bildquelle: FhG IPA)

<sup>b</sup>) Asset = physisches oder logisches Objekt, das zu einer Organisation gehört und für diese einen wahrgenommenen oder tatsächlichen Wert darstellt<sup>29</sup>

a) Biologische Transformation = Prozess der zunehmenden Nutzung von Materialien, Strukturen, Prinzipien und Prozessen der belebten Natur in der Technik mit dem Ziel der nachhaltigen Wertschöpfung<sup>25</sup>

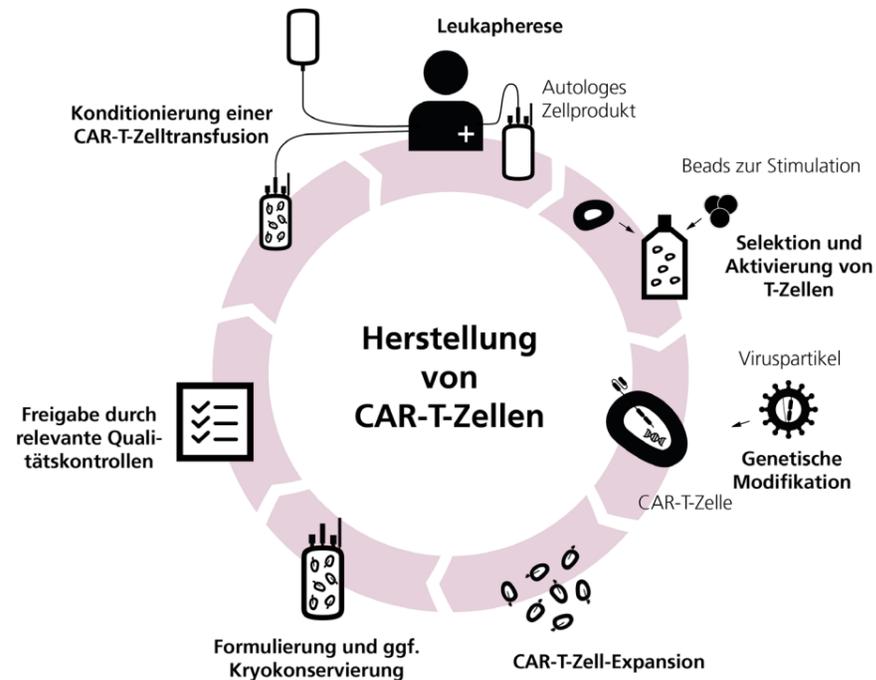


Abb. 4: Generischer Prozessablauf zur Herstellung von CAR-T-Zellen (Bildquelle: FhG IPA, basiert auf Referenz <sup>30</sup>)

Die Freigabe ist abhängig von verschiedenen, sehr komplexen Qualitätskontrollen, welche Reinheit, Effizienz und Sterilität des Produktes analysieren, um so die sichere Verabreichung zu gewährleisten. Dabei sind v.a. Sterilitätsprüfungen besonders zeitintensiv. Während des Prozesses dienen insbesondere die Zellzahl und Zellviabilität der Prozesskontrolle als Entscheidungskriterium für weitere Prozessschritte, zum Beispiel den Wechsel auf einen Bioreaktor oder Entscheidungen über zusätzliche Wasch- oder Filterschritte.<sup>31</sup>

Im Gegensatz zu autologen CAR-T-Zellprodukten (wie Kymriah oder Yescarta) können allogene Gentherapeutika aus Material gesunder Spender hergestellt werden, die sich keiner intensiven Vorbehandlung unterziehen mussten. Zusätzlich besteht in einem allogenen Setting weiterhin die Möglichkeit off-the-shelf-Produkte (auch unter der Nutzung von Zelllinien) zu produzieren, die flexibel eingesetzt und durch standardisiertes und gut charakterisiertes Ausgangsmaterial valide zur Verfügung gestellt werden können. Es besteht die Möglichkeit auf unterschiedliche Gewebquellen für die Zellgewinnung zurückzugreifen. Die sich anschließende Prozesskette zur ATMP-Herstellung hängt maßgeblich vom Startmaterial ab und ist bei der Nutzung von Apheresaten mit der Prozesskette autologer CAR-T-Zellen vergleichbar. Allogene Ansätze ermöglichen es, größere Produkt-Batches zu generieren. Dies gewährleistet eine gleichbleibende Produktqualität und ermöglicht gleichzeitig die Behandlung vieler Patientinnen und Patienten.

Aus Sicht der Produktionstechnik gleicht der eigentliche Prozess der CAR-T-Herstellung dem anderer CAR-Produkte, wie zum Beispiel der CAR-NK-Zellen.<sup>32</sup> Die Herstellung unterscheidet sich in einigen Teilschritten, wie zum Beispiel der Reinigung und Aktivierung der Zielzellen oder der Zusammensetzung des Expansionsmediums sowie produktspezifischen Qualitätskontrollen. Auch zwischen Produktionsverfahren für autologe und allogene Produkte gibt es große Parallelen. Es existieren daher bereits heute (teil-) automatisierte Lösungen, die verschiedene Bereiche der Prozesskette, nicht nur in der CAR-T-Produktion, abdecken können.

## 5.2. Beschreibung (teil-) automatisierter Produktionsszenarien für Zell- und Gentherapien

Die meisten Zell- und Gentherapieprodukte werden in zahlreichen Einzelschritten in großen Reinraumstrukturen hergestellt. Dabei kommen bereits heute eine Reihe mechanisierter und automatisierter Geräte zum Einsatz, die verschiedene Prozessschritte abdecken. Jedoch wird ein zunehmender Grad der Automatisierung über die Verwendung von Einzelgeräten hinaus angestrebt. Dies hilft Probleme der Reproduzierbarkeit zu überwinden, Personalkosten zu senken und die Standortvergleichbarkeit zu ermöglichen.<sup>33</sup>

Das Wann und Wie der Automatisierung sind dabei entscheidende Fragen. Hier gilt es, verschiedene Parameter zu berücksichtigen: Ziel und Ausmaß der Automatisierung (z. B. einzelne Prozessoperationen oder der gesamte Workflow), Anzahl und Art der angestrebten Produkte und geschätzter Absatzmarkt, basierend auf der Krankheitsinzidenz, Phasen der klinischen Entwicklung, Layout der Herstelleinrichtung, Verfügbarkeit von Technologien, Implementierung von neuen Technologien verbunden mit möglichen Prozessanpassungen und regulatorischen Zulassungen, Investitionskosten und angestrebter ROI (Return on Invest).<sup>34,35</sup>

Die Heterogenität der verschiedenen Produkte spiegelt sich dabei in einem fragmentierten und nicht standardisierten Technologieportfolio wider. Allerdings hat keine Technologie eine entsprechende Marktdurchdringung oder erlaubt im Sinne eines Plattformcharakters einen horizontalen Transfer. Gleichzeitig spielt das zugrundeliegende Geschäftsmodell eine entscheidende Rolle für die Auswahl der Technologien. Strategien der zentralen oder dezentralen Produktion sowie die Fragen nach der Anzahl der Produktionen pro Produkt, der Zahl der Produkte pro Produktionsort, dem Durchsatz und der Taktzeit generell bestimmen dabei maßgeblich die Auswahl und Kompatibilität unterschiedlicher Automatisierungstechnologien und Strategien.<sup>36</sup>

Für kleinskalige, allogene und vor allem autologe Zell- und Gentherapien zeichnen sich aktuell vier verschiedene Produktionsszenarien mit entsprechendem Technologieportfolio an automatisierten Geräten ab.<sup>36,37,38</sup>

### 1) All-in-one-Lösung

Die Strategie basiert auf der Entwicklung von Technologien, die möglichst viele Prozessschritte in einem Gerät vereinen, bei gleichzeitig möglichst kleinen Gerätedimensionen. Bekannte Hersteller solcher Geräte sind Milteny mit dem Clinimacs Prodigy oder Lonza mit dem Cocoon Bioreaktor. Diese Geräte sind sinnvoll bei dezentraler Produktion, z. B. in Kliniken, soweit es dort Reinräume gibt, zumindest wenn es sich nicht um komplett geschlossene Systeme handelt. Außerdem erscheinen sie bei individuellen Produkten und einer kleinen Stückzahl pro Zeiteinheit geeignet.



Wann und Wie  
automatisieren

Abb. 5: Produktion in Reinräumen durch ein teil- bzw. vollautomatisiertes Gerät, das möglichst viele Prozessschritte vereint (Bildquelle: FhG IPT, IPA)

Vorteile	Nachteile
Geschlossene Systeme	Starre, eingeschränkte Prozessabläufe
Einfache Scale-out-Skalierbarkeit	Starke Abhängigkeit von einem Zulieferer
Gute Transferierbarkeit zwischen Standorten	Begrenzte Skalierbarkeit bei großen Stückzahlen
Dezentrale Produktion möglich	

## 2) Verbindung einzelner Geräte und Subunits

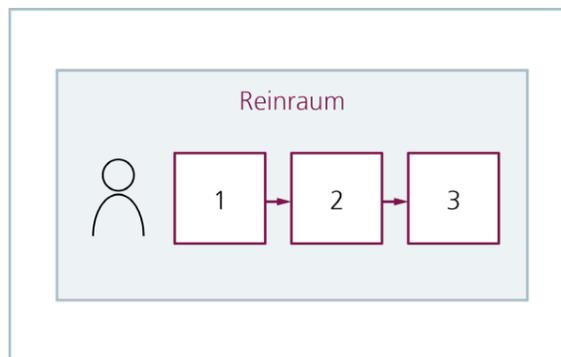


Abb. 6: Produktion in Reinräumen durch Einzelgeräte, die durch den manuellen Transfer der jeweiligen Zwischenprodukte verbunden werden (Bildquelle: FhG IPT, IPA)

Das Produkt wird in diesem Szenario unter Verwendung verschiedener Einzelgeräte und Technologien hergestellt. Dabei wird es von einem Gerät zum nächsten transferiert, um die einzelnen Prozessschritte konsekutiv abzudecken. Einzelne manuelle Zwischenschritte können integriert sein, offene und geschlossene Prozessschritte

können sich abwechseln. Der Produkttransport erfolgt über Schlauchverbindungen und andere Konnektierungen. Diese Strategie wird unter anderem von Cytiva verfolgt. Diese Vorgehensweise kann bei zentralen Reinraumbetrieben, individuellen Produktionen sowie Chargenproduktionen (allogene Produkte) mit geringen bis mittleren Stückzahlen pro Zeiteinheit Vorteile haben, da das System einen höheren Freiheitsgrad besitzt. Auch hat es dadurch Vorteile bei der präklinischen Entwicklung.

Vorteile	Nachteile
Gute Kombinierbarkeit manueller und automatisierter Prozessschritte	Viele Transferschritte
Flexible Prozessgestaltung möglich	Einbindung aller Geräte schwierig
Adaptierbar auf unterschiedliche Prozesse und Produkte innerhalb einer Facility	Viele Schnittstellen

## 3) Modulare Anlage

Auch in diesem Szenario werden die Produkte unter Verwendung verschiedener Einzelgeräte und Technologien hergestellt, allerdings befindet sich das Produktmaterial in einem geschlossenen Container, der auf verschiedenen Prozessierungsstationen bearbeitet wird. Die Anzahl an Transferschritten wird damit reduziert und der Grad der

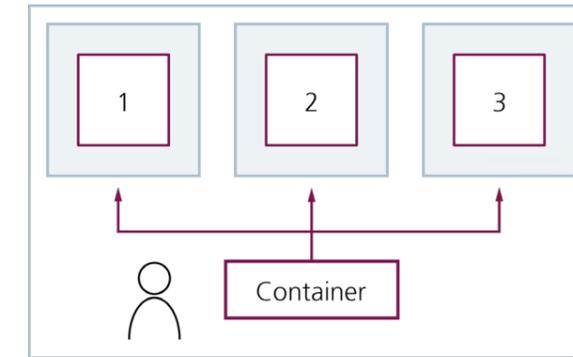


Abb. 7: Die Produktion erfolgt unter Verwendung verschiedener Geräte bzw. Prozessierungsstationen, wobei sich das Produktmaterial in einem geschlossenen Container befindet. (Bildquelle: FhG IPT, IPA)

Geschlossenheit des Systems wird ebenfalls gesteigert. Prominente Vertreter dieses Produktionskonzepts sind Thermogenesis oder Wilson Wolf. Diese Strategie ist vergleichbar mit 1) allerdings bei geschlossener Auslegung weniger abhängig von einer Reinraumumgebung und erfordert unter Automatisierung weniger Personal. Diese Vorteile gegenüber 1) greifen allerdings nur, wenn das System tatsächlich komplett geschlossen ist, wenn also auf den Reinraum gänzlich verzichtet werden kann. Unter diesen Voraussetzungen ist dann auch eine dezentrale Produktion sehr gut möglich.

Vorteile	Nachteile
Geschlossenes System	Komplexer Aufbau der produktberührenden Behältnisse
Flexible Prozessgestaltung möglich	
Parallele Prozessierung unterschiedlicher Produkte / mehrerer Batches auf einer Anlage	

## 4) Integrierte Herstellplattform

Diese Strategie basiert ebenfalls auf der Entwicklung von Technologien, die möglichst viele Prozessschritte in einem Gerät vereinen, allerdings können die Gerätedimensionen deutlich größer als im ersten Szenario ausfallen. Die Anlagen bieten einen höheren Grad der Skalierung und können größere Stückzahlen prozessieren. Diese Konzepte

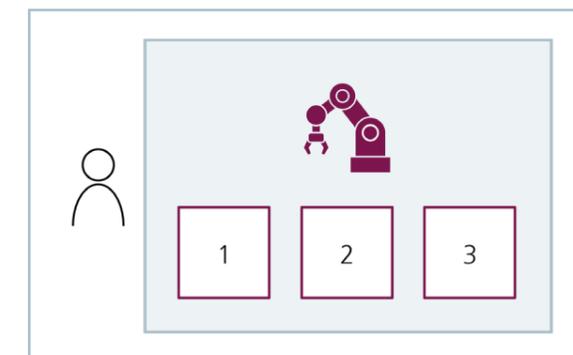


Abb. 8: Produktion in einer vollintegrierten Großanlage (Bildquelle: FhG IPT, IPA)

sind vor allem im Bereich der zentralen Produktion für autologe und allogene Therapien gedacht und von Anbietern wie Invetech oder Shibuya realisiert. Diese Konzepte sind für große Stückzahlen und hohe parallelisierte Chargenproduktion bei personalisierten Produkten in zentraler Produktion ausgelegt.<sup>39,40,41</sup>

Vorteile	Nachteile
Gute Skalierbarkeit	Hoher Vorinvest
Optimale Konfiguration für den entsprechenden Prozess (Fit for purpose)	Starre Infrastruktur mit festgelegten Prozessketten

Bezogen auf das Beispiel der CAR-T-Produktion unterscheidet sich die Anzahl an automatisierten Technologien für die verschiedenen Prozessschritte stark. Der Prozessschritt der Zellexpansion ist bereits heute durch unterschiedlichste Technologien gut automatisierbar, ebenso wie die Aphereseverfahren, die zur Zellgewinnung im Klinikkontext durchgeführt werden. Hier können verschiedene Produktionskonzepte durch Einzelgeräte oder Expansionsmodule in vollintegrierten Anlagen bedient werden. Vor allem für die Zellexpansion existieren verschiedene Strategien, basierend auf verschiedenen Reaktortypen, wie zum Beispiel Beutel, Festbettreaktoren, Rührkessel und neuere, spezialisierte Formate. Gerade durch standardisierte Formate bei Einzelgeräten (z. B. Zellexpansion über Rocking-wave-Reaktoren) ist auch horizontale Transferierbarkeit auf verschiedene Prozesse gegeben. Automatisierte Infrastruktur muss allerdings möglichst alle Schritte wie Waschen, Auftauen, Einfrieren, genetische Manipulation, Zellelektion Expansion, Formulierung und Abfüllung abdecken. Dabei gibt es am Markt verschiedene Technologien als Benchtop Devices für die Prozesse des Einfrierens, Auftauens und Waschens. Nachteil dieser Technologien ist aktuell, dass sie nur in einem Produktionskonzept durch Verkettung von Einzelgeräten greifen, da alle Technologien als Einzelgeräte im Benchtop-Maßstab entwickelt wurden. Damit ist die Skalierbarkeit bei wachsenden Produktzahlen stark limitiert. Zellaktivierung, Selektion und genetische Manipulation erfolgen aktuell, außer im Clinimacs Prodigy (Milteny) und Cocoon (Lonza), immer mindestens semimanuell. Zusätzlich entsteht bei Einzelgeräten, die viele Prozessfunktionen integrieren, das Problem der optimalen Geräteauslastung. Gerade zeitintensive Prozessoperationen, die wenig wertschöpfende Schritte beinhalten, wirken sich hier nachteilig aus und zwingen zu einer Multiplikation der Geräteinfrastruktur bei personalisierten Produktionsverfahren.

Neuere Entwicklungen im Bereich der Produktionstechnologien setzen auf modulare Konzepte, die auf standardisierten und vernetzbaren Prozesseinheiten basieren. Dies sind vor allem modulare Systeme, die – im Sinne einer Plattform – diverse Operationen auf einzelnen Prozessmodulen umsetzen. Dagegen lassen sich Produktionsstrategien in vollintegrierten Gesamtanlagen vor allem für große Stückzahlen besser skalieren und kommen gleichzeitig ohne großflächige GMP-Infrastruktur aus.



6

Bausteine eines  
industriellen  
Herstellungsprozesses

Wie bereits angemerkt, fehlen zurzeit nicht nur Technologien für einzelne Prozessschritte, sondern generell skalierbare Technologien in den einzelnen Produktionsszenarien. Es bedarf grundlegender Kerntechnologien zur Produktions- und Prozessoptimierung, der automatisierten Prozesse und Qualitätskontrolle sowie der Prozesssteuerung und nicht zuletzt neue Herangehensweisen zur Prozessdigitalisierung sowie Datenauswertung und Verarbeitung, die auch den regulatorischen Anforderungen Rechnung tragen (Tabelle 1). Die große Bandbreite der Prozesse und Produktklassen, die sich aktuell in der klinischen Entwicklung befinden, lassen dabei viel Raum für technische Entwicklungen und generieren große Potentiale im Markt.

Tab. 1: Benötigte Forschungs- und Entwicklungsbausteine für die Konzeption eines standardisierten automatisierten Herstellungsprozesses für ATMPs

Forschungs- und Entwicklungsbausteine		
Produktionsplanung	Automatisierung	Produktionsdigitalisierung
Werkzeuge zur Kosten- und Kapazitätsanalyse für die Bewertung unterschiedlicher Produktionssysteme	Entwicklung neuer Produktionsstrategien, die flexible und automatisierte Produktionsprozesse mit hohem Durchsatz bei vertretbaren Kosten erlauben	Digitale Werkzeuge zum Aufbau agiler Produktionssysteme

### 6.1. Produktionsplanung

Die virtuelle Analyse von Produktionssystemen vor Bau und Inbetriebnahme ist gelebter Standard in vielen Branchen. Alternative Produktionsdesigns können auf diesem Weg einfach optimiert und hinsichtlich Kapazität und Kosten, aber auch in Bezug auf ihre Robustheit im Störfall und viele weiteren relevanten Parameter analysiert werden. Dies verhindert im Idealfall hohe nachgelagerte Anpassungskosten und Produktionsausfälle. Auch für ATMP-Prozesse ist dieser Ansatz sinnvoll, ja sogar notwendig, da

1. bislang wenig Erfahrungen mit dem Design (semi-)automatisierter Produktionsprozesse vorliegen,
2. eine Vielzahl von Gestaltungsoptionen hinsichtlich Automatisierung und Prozessdesign denkbar sind,
3. teure Hardware und Verbrauchsmaterialien sparsam eingesetzt werden sollen,
4. biologische Prozesse eine hohe Variabilität zwischen den Prozesszeiten der verschiedenen Stufen aufweisen und damit kaum getaktet werden können,
5. Bioprozesse eine intrinsische Prozessvariabilität zeigen und daher mit einem erhöhten Aufkommen von Verzögerungen und Rücksprüngen gerechnet werden muss und
6. Zwischenprodukte nur eine begrenzte Haltbarkeit und Lagerfähigkeit haben.

Insbesondere die beschränkte Haltbarkeit der Zwischenprodukte stellt hohe Anforderungen an die Planung und Steuerung von ATMP-Produktionsprozessen. Solche Bedingungen werden in der Literatur nicht häufig betrachtet, insbesondere nicht für den Fall einer beliebig großen Anzahl von Produktionsstufen.<sup>42,43</sup> Der Entwurf eines effizienten Produktionssystems muss demnach einen optimalen Kompromiss zwischen Kapazität, Kosten und Robustheit darstellen. Wichtige Faktoren, die es bei der Kosten- und Kapazitätsanalyse von ATMPs zu berücksichtigen gilt, sind in Tabelle 2 beispielhaft aufgelistet.

Einflussfaktoren für die	
Kapazitätsanalyse	Kostenanalyse
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Produktbedarf                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bestandsstand</li> <li>■ Lagerbestand Fertigware</li> <li>■ Erwartete Marktdurchdringung und Anzahl Patienten</li> </ul> </li> <li>■ Produktcharakteristika                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Prozesslaufzeit</li> <li>■ Shelf life</li> <li>■ Lagerart</li> </ul> </li> <li>■ Anvisierte Durchlaufzeit</li> <li>■ Wartezeiten/Rüstzeiten/Wartungsintervalle</li> <li>■ Lagerungszeiten                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ausgangsstoffe</li> <li>■ Zwischenprodukte</li> </ul> </li> <li>■ Reinigungszeiten</li> <li>■ Flächenbedarf</li> <li>■ Ausfallraten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Personalkosten                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Löhne und Gehälter</li> <li>■ Ausbildung und Schulung zu GMP und Prozess</li> <li>■ Gesundheitsversorgung</li> <li>■ Inspektionskosten</li> <li>■ Validierungen</li> </ul> </li> <li>■ Kosten für Infrastruktur von                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Erstellung von Gebäuden</li> <li>■ Lüftungsanlage und Wartung</li> <li>■ Reinigung</li> <li>■ Monitoring</li> </ul> </li> <li>■ Investitionskosten und laufende Kosten für Geräte                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Neuanschaffungen</li> <li>■ Spezifikationen (DQ, IQ, OQ)</li> <li>■ Wartungen</li> <li>■ Funktionsprüfungen/Revalidierungen</li> </ul> </li> <li>■ Betriebskosten                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Energie</li> <li>■ Wasser</li> <li>■ Transport</li> <li>■ Lagerung</li> <li>■ Dokumentation</li> <li>■ Auditierung (Zulieferer, Partner)</li> </ul> </li> <li>■ Materialkosten                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Disposables</li> <li>■ Chemikalien</li> <li>■ Rohstoffe</li> </ul> </li> </ul>

Tab. 2: Zu berücksichtigende Faktoren bei der vergleichenden Analyse von Kapazitäten und Kosten unterschiedlicher Produktionsszenarien

Publizierte Kosten- und Kapazitätsanalysen von ATMP-Prozessen<sup>36,44,45,46</sup> gehen auf diese Herausforderungen jedoch nur bedingt ein. Beispielsweise werden Prozesszeiten gemittelt und beschränkte Haltbarkeiten ausgeblendet.

Um also zu einer guten und belastbaren Quantifizierung der Daten im Sinne einer optimierten Produktionsplanung zu kommen, bedarf es nicht nur einer qualitativen Aussage, sondern eines detaillierten quantitativen Modells (Scheduling-Modell), das es ermöglicht, alle entstehenden Kosten und vorhandenen Kapazitäten in die Planung flexibel einzuarbeiten. Als Grundlage hierfür kann man auf bereits vorhandene Erfahrungen zur mathematischen Modellierung und Optimierung von Produktionsprozessen im pharmazeutischen Umfeld zurückgreifen.<sup>47,48</sup>

### Scheduling-Modell

Unterschiedliche Prozesse und Prozessschritte haben z. B. unterschiedliche Zwischenprodukte mit unterschiedlichen Haltbarkeiten, es gibt unterschiedliche Zeiten der einzelnen Prozessschritte und vieles mehr. Dies wird beim Aufbau von automatisierten Szenarien besonders wichtig, wenn unterschiedliche Prozesse parallel in der gleichen Gesamtanlage oder den gleichen Gesamtbetriebsräumen geplant werden. Um all diesen Kriterien Rechnung tragen zu können, reichen Planungen, die auf No-Wait-Scheduling-Strategien beruhen, im ATMP-Kontext nicht aus, sondern es müssen andere mathematische Planungstools entwickelt werden.

Scheduling-Modelle erlauben die Beschreibung beliebiger linearer AMTP-Produktionsprozesse als sogenannte Flexible-Flow-Show-Probleme und übersetzen diese zur Optimierung in ein lineares Programm. Im Rahmen von Parameterstudien können alternative Produktionssysteme beschrieben und hinsichtlich verschiedener Kennzahlen evaluiert werden. Das Optimierungsmodell wurde in eine benutzerfreundliche Software integriert und erlaubt so auf einfache Weise die Kapazitätsanalyse (Abbildung 9, Abbildung 10). So werden nachgelagerte präzise Kostenanalysen ermöglicht.

Abb. 9: Parameter, die im Modellierungstool berücksichtigt werden (Bildquelle: FhG ITWM)

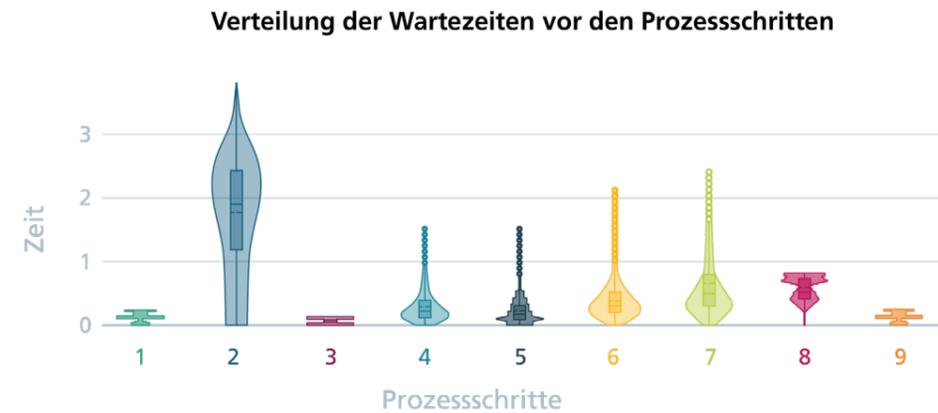
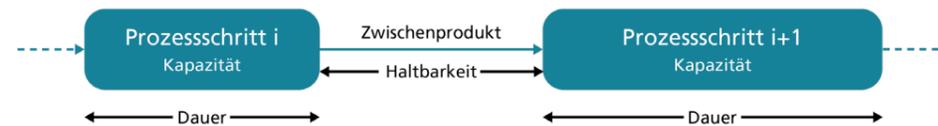


Abb. 10: Beispiel einer vom Tool gezeigten Statistik: Die Verteilung der Wartezeiten vor den Prozessschritten für einen beispielhaften Produktionsplan (Bildquelle: FhG ITWM)

## 6.2. Neue Hardware-Konzepte für eine vollautomatisierte ATMP-Produktion

Wie bereits beschrieben, verfolgen Automatisierungsstrategien zur Effizienzsteigerung verschiedene Lösungsideen. All-in-one-Lösungen haben den entscheidenden Nachteil einer schlechten Auslastung, da die nicht benötigten Prozesseinheiten je-

### Innovative Ansätze für die Zellgewinnung

Eine wichtige Schnittstelle bei der angestrebten Hochdurchsatzherstellung von Zell- und Gentherapien ist die Zellgewinnung. Diese muss direkt an der zu behandelnden Person und lokal in der Klinik durchgeführt werden. Sie ist u. a. durch das benötigte geschulte Personal und die Infrastruktur vor Ort nicht beliebig skalierbar und die Anzahl der in einer Klinik vorgehaltenen Therapiesysteme ist begrenzt.

Ein Ansatz, welcher diese Problematik adressiert, ist es, die Therapie mit chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Therapie) durch Anpassung der Biofunktionalisierung auf andere Zelltypen zu übertragen und neue Methoden der Zellseparation zu etablieren. Bei der CAR-T-Therapie werden Patientinnen und Patienten in der Klinik meist einmalig Immunzellen entnommen und diese anschließend mit chimären Antigenrezeptoren ausgestattet. Die Sammlung mononuklearer Zellen erfolgt durch für diese Zelltypen optimierte Aphereseverfahren. Für eine Adaption kann beispielsweise ein in-vivo-Verfahren die bisherige Leukapherese zur Lebendgewinnung weißer Blutkörperchen ersetzen. Um eine flächendeckende Bereitstellung zu ermöglichen, ist u. a. die Entwicklung einer geeigneten Probenentnahme notwendig.<sup>49</sup> Ein Vorteil im Gegensatz zur Apherese ist, dass nicht nur die einzelnen Blutbestandteile separiert werden, sondern direkt die notwendigen Bestandteile gewonnen werden können. Die anschließenden Prozessschritte des Zellwaschens und der Zellselektion

können mit dem Verfahren deutlich reduziert bzw. komplett ersetzt werden.

Dies kommt besonders zum Tragen in einem innovativen Ansatz des Universitätsklinikums Dresdens, in dem mesenchymale Stamm- bzw. Stromazellen (MSC) aus dem Nabelschurblut isoliert werden. Diese Zellen haben großes therapeutisches Potential und können für Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen zum Einsatz kommen. Mit dieser neuen, patentierten Methode können sehr viele Zellen aus einer einzigen Nabelschnur gewonnen werden und mit den Zellen aus einer Nabelschnur ca. 20-30 Frühgeborene bzw. zwei bis drei Erwachsene therapiert werden.<sup>50</sup> Die Stammzell-Präparate können potentiell z. B. bei Lungenentwicklungsstörungen von Frühgeborenen<sup>51</sup> (erste laufende Studien) oder therapiebegleitend bei Leukämie oder Darmerkrankungen eingesetzt werden.<sup>50,52</sup> Aktuell erhältliche Systeme und Methoden zur Isolierung und Expansion von MSCs können diese große Anzahl an Zellen, die für einen Einsatz für die breite Masse notwendig wäre, nicht standardisiert extrahieren und es existiert bislang keine Qualitätskontrolle.<sup>53</sup> Als Alternative für die Separation mittels Zentrifuge können mikrofluidische Prozesse für das Sortieren, Separieren und Isolieren von Zellen eingesetzt werden.<sup>54,55,56,57</sup> Kommerzielle Systeme sind jedoch noch nicht verfügbar und die einzelnen Technologien müssen noch weiterentwickelt werden.<sup>57</sup>

## Skalierung

weils ungenutzt bleiben. Dieses Problem kann auch durch eine Automatisierung nicht gelöst werden und erzeugt daher einen großen wirtschaftlichen Nachteil.

Aufgrund fehlender standardisierter Schnittstellen stellt sich auch die Automatisierung verbundener Einzelgeräte und Subunits als problematisch dar. Eine ganzheitliche und aufeinander abgestimmte Automatisierung aller Prozessaspekte ist daher sehr schwierig zu realisieren.

Die Skalierbarkeit der Prozessumgebung ist ebenfalls wichtig für die Bewertung der vier Produktionsszenarien hinsichtlich einer möglichen Automatisierung. Die All-in-one-Lösung sowie die Verbindung einzelner Geräte und Subunits stoßen hinsichtlich dieses Kriteriums wirtschaftlich schnell an ihre Grenzen.

Vielversprechend bezüglich ihres Automatisierungspotentials erscheinen die beiden verbleibenden Konzepte der modularen Anlage und einer integrierten Herstellplattform. Sie ermöglichen durch eine vergleichsweise einfache Parallelisierung der Prozesse eine Skalierung bis hin zur Massenproduktion.

Für beide massenproduktionstauglichen Szenarien stehen derzeit auf dem Markt wenige Technologien zur Verfügung. Um den zukünftigen Entwicklungen in der ATMP-Produktion begegnen zu können, ist es erforderlich, diese Marktlücke zu schließen.

### 6.2.1. Strategie A: Vollautomatisierte Großanlage

#### 6.2.1.1. Beschreibung des Konzeptes

Eine mögliche Strategie der vollautomatischen Umsetzung der Herstellung von ATMPs besteht in dem Aufbau eines automatisierten, gekapselten Produktionslabors (Abbildung 11). Hierbei handelt es sich um eine Anlage, welche aus mehreren Teilgeräten besteht und von einer Umhausung umschlossen ist, sodass keine Partikel und Keime von außen eindringen können. Das Personal ist komplett von Produktionsanlage und biologischem Produkt getrennt.

Die Konzeption basiert auf der Analyse des zugrundeliegenden manuellen Produktionsprozesses (siehe Abschnitt 5.1). Dieser wird auf seine einzelnen Prozessschritte und benötigten Geräte hin untersucht, weiterhin wird nach Parallelen gesucht, wodurch sich Schritte zusammenfassen lassen oder dasselbe Gerät für verschiedene Aufgaben verwendet werden kann.

**Ein zentrales Element solcher Produktionsanlagen ist meist ein mehrachsiger Roboter, welcher im Wesentlichen die Aufgaben des Laborpersonals übernimmt, indem er Zellen, Medien und Materialien innerhalb der Anlage transportiert.**

Der Roboter ist also dergestalt auszugestalten, dass er sämtliche relevante Stellen und Stationen in der Anlage erreichen und alle benötigten Objekte greifen und transportieren kann. Um eine einfache Steuerung und vollständige Automatisierung der Anlage zu ermöglichen, müssen sämtliche Geräte mit einer zentralen Instanz kom-

munizieren können, um Befehle zu senden und Mess- und Statuswerte zu empfangen. Sowohl eigenentwickelte Geräte als auch solche von externen Herstellern sind so auszulegen beziehungsweise auszuwählen, dass sie über eine entsprechende Kommunikationsschnittstelle verfügen. Eine übergeordnete Steuersoftware kann dann selbstständig Prozesse ausführen, in denen mehrerer Geräte zusammenarbeiten müssen. Sie informiert auch den Anwender über den Status der Ausführung und Prüfmessungen. Es ist es sogar möglich, dass der Prozess nicht starr, sondern adaptiv – abhängig von Messwerten – gestaltet wird, sodass er sich an das individuelle Entwicklungsverhalten des jeweiligen Produktes anpasst. Dies ist insbesondere bei der Bearbeitung von biologischem Material mit seinem nur teilweise vorhersagbaren Verhalten von großer Bedeutung. Dieses Konzept wurde bereits in einigen Anlagen<sup>58,59,60</sup> umgesetzt sowie eine entsprechende Steuersoftware<sup>61</sup> entwickelt.

Eine Analyse verschiedener Produktionsprozesse (z. B. CAR-T) zeigt, dass es einerseits Vorgänge/Schritte gibt, bei denen das biologische Produkt in direkten Kontakt mit der Umgebungsluft kommt, beispielsweise dann, wenn Zellbehälter geöffnet werden, um das Medium zu wechseln oder die Zellen in ein anderes Gefäß zu transferieren. Andererseits gibt es Schritte, bei denen sich die Zellen stets in Behältern wie Tubes oder Bioreaktoren befinden und mittels Pumpen durch Schläuche transportiert werden. Sie stehen somit zu keinem Zeitpunkt in direktem Kontakt mit der Umgebungsluft, weswegen hierbei geringere Reinraumanforderungen bestehen (Abbildung 11).

Um den Raum mit strengeren Reinraumbedingungen aus Gründen der Wirtschaftlichkeit möglichst klein zu halten, kann die Anlage in zwei Bereiche mit verschiedenen Reinraumgraden unterteilt werden. Die Prozessschritte lassen sich derart einteilen, dass die Zellen zu Beginn und zum Ende des Produktionsprozesses im Bereich mit Reinraumgrad A (im Folgenden als Bereich A bezeichnet) bearbeitet werden und sich während der wesentlich längeren Expansionsphase im Bereich D befinden. Während des Transfers von Produkten und Materialien von außen in die Anlage und zwischen den Bereichen muss sichergestellt werden, dass bei einem Wechsel in einen Bereich mit höherem Reinraumgrad keine Verunreinigungen mitgeschleppt werden. Von daher muss bei allen Transferschritten mittels Schleusen, sterilen Konnektoren oder Ähnlichem ein kontaminationsfreier und GMP-konformer Transport sichergestellt werden.

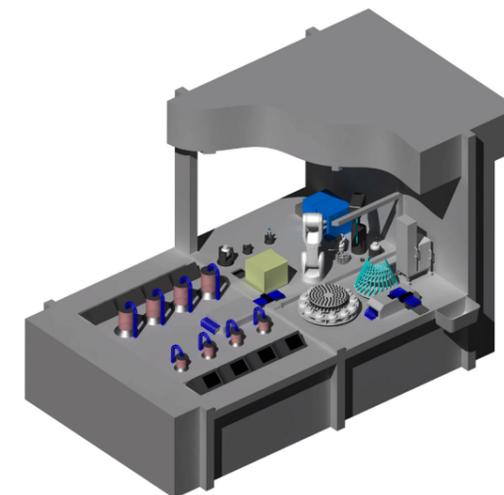


Abb. 11: Beispiel einer vollautomatischen geschlossenen und skalierbaren Produktionsgroßanlage (Bildquelle: FhG IPT)

## Oberflächenbeschichtungen

Oberflächen spielen in der Entwicklung und Herstellung von neuen Wirkstoffen, dem Einsatz von therapeutischen Zellen sowie innerhalb der jeweiligen Produktions- und Prozessketten eine entscheidende Rolle. Modelldatenbasierte Ansätze für Beschichtungsprozesse und Oberflächeneigenschaften helfen, um derartige Systeme weiterzuentwickeln und Entwicklungszeiten zu verkürzen. Durch den Einsatz von gasphasenbasierten Beschichtungsverfahren für Komponenten in Produktionsanlagen (Sensorik, easy-to-clean, anti-haft, anti-eis, Verschleißschutz) und von Dünnschichten für (zelluläre) Produkte, wie Kultivierungssysteme, Partikelverkapselung oder diagnostische Systeme (z. B. chemisch reaktive Schichten, funktionelle Oberflächen, Steuerung der Benetzbarkeit und Adhäsion) können bestehende und neue Produktionstechnologien optimiert und ermöglicht werden.

Schnittstelle	Anforderungen	Lösungsansatz
<b>Offene Schritte (Kontakt Umgebungsluft, Medienwechsel, Transfer)</b>	Sterilisierbarkeit Reinigung	Hitze, Plasma- und UV- Bestrahlung etc.
		Mechanische Beständigkeit
	Antimikrobielle Oberflächen	Passive, kontraaktive und/ oder Wirkstoff freisetzende Dünnschichtsysteme
	Kontaktpositionierung	Dünnschichtsensor
	Kontaminationssensor	Diamantsensor
<b>Geschlossene Schritte (z. B. Zelltransport durch Schläuche)</b>	Inerte Schlauchoberflächen Rückstandsloser Transport	Barriere- und Diffusions- schichten Antihaftbeschichtungen
	Definierte Oberflächen- funktionalisierung und Zelladhäsion	Plasmabehandlung
	Vermeidung von Sauerstoff- und Feuchtigkeits- durchdringung	Barriere- und Diffusions- schichten
	Rückstandsloser Flüssigkeitstransport	Antihafschichten
	Magnetische Separation	Plasmabehandlung
<b>Sensorik</b>	Zelldichte	Diamantsensor
	Temperatur	Schichtsystem bestehend aus Isolations-, Funktions- und Verschleißschicht
	pH-Wert	TF-FET-Systeme

Tab. 3: Anforderungen und Lösungsansätze für unterschiedliche Schnittstellen

Die Idee der Produktionsgroßanlage liegt darin, dass sie von einer spezialisierten Firma betrieben wird, die das Zellmaterial der Patientinnen und Patienten aus umliegenden Kliniken erhält und die produzierten z. B. CAR-T-Zellen zurückliefert. In der Anlage werden folgende Prozessschritte durchgeführt:

**(1) Zellgewinnung und (2) Kryokonservierung des Ausgangsmaterials:** Die hier betrachteten Prozesse der Produktionsgroßanlage werden beispielhaft mit gefrorenem Spendermaterial dargelegt. Deswegen werden diese Schritte hier nicht weiter betrachtet.

**(3) Auftauen der Zellen:** Um die Zellen möglichst schnell zu erwärmen, befindet sich außerhalb der Anlage ein „Controlled Rate Thaw“-Gerät. Weiterhin kann hier der Zellbeutel an die Anlage angeschlossen werden, sodass die in Kryokonservierungspuffern formulierten Zellen nach dem Auftauen in den Bereich A der Anlage gepumpt werden können.

**(4) Waschen:** Zum Auswaschen des für die aufgetauten Zellen schädlichen Kryokonservierungsmediums werden die Zellsuspension in eine Flasche gepumpt und zentrifugiert. Anschließend wird der Überstand vom Zellpellet entfernt und neues Medium zugegeben. Dieser Vorgang wird mehrfach wiederholt.

**(5) Zellselektion und (6) Zellaktivierung:** Dem Zellmaterial werden magnetische Partikel zugesetzt, die spezifisch an die Ziel- oder Nicht-Zielzellen binden. Mit Hilfe eines Magneten können die gebundenen Zellen zusammen mit den Partikeln von der übrigen Zellsuspension separiert werden. Die anschließende Aktivierung der Zellen vermittelt spezifische Antikörper, die ebenfalls an magnetische Partikel gekoppelt sind und die für die Zeit der Aktivierung der Zielzellsuspension zugesetzt werden. Diese Schritte werden hier beispielhaft in dem Gerät MultiMACS des Herstellers Milteny durchgeführt.

**(7) Genetische Modifikation:** Zur genetischen Modifikation der Zellen werden in diesem Fall Viruspartikel zugegeben, die die gewünschte genetische Information in die Zellen einschleusen. Um die Effizienz der genetischen Modifikation zu erhöhen, ist eine große räumliche Nähe von Zellen und Virus nötig. Umgesetzt wird dies unter der Nutzung eines kleinen Bioreaktors mit einem Volumen von 40 bis maximal 200 ml. Die Zellen werden hierfür in den Bereich D der Anlage überführt.

**(8) Zellexpansion:** Die Menge an modifizierten Zellen soll vervielfacht werden. Dafür werden sie in einen Bioreaktor mit einem Volumen von mindestens 1 l überführt. Zur optimalen Expansion der Zellen muss bei Bedarf genügend Medium bereitgestellt und eine anpassbare Perfusion ermöglicht werden.

**(9) Produktgewinnung:** Die Zellen werden zurück in den Bereich A der Anlage transportiert. Dort wird nach erneutem Zentrifugieren das Wachstumsmedium entfernt und ausgewaschen.

**(10) Finale Formulierung:** Die Zellen werden schließlich in der jeweiligen finalen Formulierungslösung aufgenommen, in einen Beutel abgefüllt und bei Bedarf für den Rücktransport zur Klinik eingefroren.

**(11) Freigabe:** Die QC-Schritte zur Freigabe des Produktes sollen außerhalb der Produktionsanlage stattfinden.

#### 6.2.1.2. Skalierbarkeit

Während die im Bereich A durchgeführten Prozessschritte am Anfang und am Ende der Produktion nur jeweils etwa einen Tag dauern, benötigen die Expansionschritte im Bereich D etwa zwölf Tage. Von daher bietet sich eine Parallelisierung mehrerer Prozesse an, indem die benötigten Bioreaktoren im Bereich D mehrfach bereitgestellt werden. So können mehrere Chargen gleichzeitig prozessiert werden, wobei manche Chargen in den Bioreaktoren expandieren, während im Bereich A neue Chargen vorbereitet bzw. geerntet werden. Hierbei ist jedoch darauf zu achten, dass die Chargen niemals miteinander in Berührung kommen und sich nicht gegenseitig kontaminieren. Weiterhin müssen die parallel verlaufenden Prozesse so abgestimmt sein, dass der Bereich A niemals für zwei Chargen zugleich benötigt wird.

Wenn so viele Chargen gleichzeitig prozessiert werden müssen, dass eine Mehrfachbelegung von Bereich A nicht mehr vermeidbar wäre, kann ein Duplikat von Bereich A ebenfalls an Bereich D angeschlossen werden, um die Kapazitäten zu verdoppeln. In diesem Fall können die Segmente des Bereichs A außerdem spezialisiert werden, sodass eines ausschließlich zur Produktvorbereitung und ein anderes nur zur Ernte verwendet wird. In diesem Falle würden die Zellen linear durch die Anlage durchgeschleust, was die Prozessplanung und den Produkttransfer vereinfacht.

#### 6.2.1.3. Notwendige Technologiebausteine

Zur Realisierung einer Großanlage zur Produktion von biologischem Material für den Einsatz im Menschen ist vor allem zu gewährleisten, dass das Produkt weder von außen kontaminiert wird noch mit anderen Produkt-Batches in Berührung kommt. Weiterhin ist das Ziel, die Produktion möglichst kosten- und zeiteffizient, absolut wiederholgenau und so wartungsarm wie möglich zu gestalten. Deswegen werden folgende Technologien benötigt:

##### Steriles Ein- und Ausschleusen

Es soll eine Möglichkeit geschaffen werden, das Patientenmaterial steril in die Produktionsumgebung einzuschleusen. Hierfür sind entsprechende Adapter sowohl an den Transportbehältern für die T-Zellen als auch der Anlage selbst vorzusehen. Entsprechende Sterilkonnektoren zur mechanischen Verbindung sind auf dem Markt bereits erhältlich. Hierbei handelt es sich jedoch um Einmalprodukte. Um mehrere Batches an Zellmaterial in die Anlage einzuschleusen, müssen deswegen entweder mehrere solcher Adapter vorhanden sein, oder es muss ein Adapter entworfen werden, der kontaminationsfrei das Übertragen von Zellen verschiedener Personen ermöglicht.

Das gleiche gilt beim Ausschleusen des fertiggestellten Produkts. Es müssen hierfür ebenfalls entsprechende Anschlüsse vorgesehen werden. Eine andere Möglichkeit besteht darin, das Material in der Anlage in dicht verschließbare Tubes oder Beutel abzufüllen, welche anschließend ausgegeben werden.

### Fluidtransfer innerhalb der Anlage

Während im Bereich A der Anlage die Zellen offen mittels Pipettierens prozessiert werden, werden sie im Bereich D geschlossen über Schläuche in die Bioreaktoren geleitet. Hier sind Lösungen zu entwickeln, mit denen die Zellen in die entsprechenden Schlauchsysteme übertragen und aus diesen nach dem Reaktorprozess wieder ausgegeben werden können. Auch hier ist der Einsatz von Einmal-Sterilkonnektoren denkbar. Allerdings sind effizientere, wartungsärmere und nachhaltigere Lösungen zu bevorzugen.

### Schlauchsysteme

Für die Schlauchsysteme zur Versorgung der Bioreaktoren können im einfachsten Fall Silikonschläuche verwendet werden. Diese sind jedoch nicht für eine Wiederverwendung geeignet und müssen getauscht werden, bevor neues Patientenmaterial prozessiert wird. Für eine effiziente Prozessierung muss eine einfache und schnelle Methode entwickelt werden, um die Schläuche zu tauschen. Denkbar wären auch innovative Schlauchsysteme, die vollautomatisiert getauscht oder gereinigt und wiederverwendet werden können.

### Bioreaktoren

Auf die Bioreaktoren trifft das Problem der Schlauchsysteme ebenfalls zu. Auch Bioreaktoren müssen entweder aufwendig gereinigt und in einem Autoklav dekontaminiert werden, oder es werden Bioreaktoren eingesetzt, welche nach einmaliger Verwendung entsorgt werden. Auch hier wären innovative Lösungen von Vorteil, welche eine automatisierte Reinigung und Wiederverwendung von zumindest Teilen der Bioreaktoren in der Anlage selbst ermöglichen.

## 6.2.2. Strategie B: Vollautomatisierte, modulare Anlagenkonzeption

### 6.2.2.1. Beschreibung des Konzepts

Angelehnt an die manuelle Produktion basiert das hier vorgestellte Prinzip einer modularen Produktionsanlage auf der Bearbeitung einzelner Teilprozesse an voneinander getrennten Stationen (Abbildung 12). Im Gegensatz zur manuellen Produktion wird der Prozess bei diesem Produktionsprinzip jedoch in geringerem Maße granuliert. In diesem Ansatz wird ein Modul als eine in sich geschlossene Einheit definiert, die ein spezifisches Set an Funktionalitäten bereitstellt. Ein Modul kann mit anderen Modulen bzw. anderen Prozessbestandteilen wie einer Medienversorgung über standardisierte Schnittstellen (hardware- und softwareseitig) in Verbindung stehen. Die Module weisen zudem ein standardisiertes Format auf, sodass sie leicht austausch- und kombinierbar sind. Für die angestrebte Vollautomatisierung ist ein ‚roboterfreundliches‘ Format erforderlich.

Ein wesentlicher Aspekt des modularen Konzeptes ist es, einen in sich geschlossenen Prozess zu erreichen, bei dem das Produkt zu keinem Zeitpunkt Kontakt zur Umgebung hat. Hierfür befindet sich das Zellmaterial über den gesamten Prozess hinweg (einschließlich Transferschritte) in einem einzigen geschlossenen Gefäß/Container,

welches im Folgenden als Zell- bzw. Kulturkassette bezeichnet wird. Hierdurch ist es möglich, eine GMP-konforme Produktion aufzubauen, die nur eine Reinraumumgebung der Klasse C oder D erfordert. Des Weiteren erlaubt es das modulare Konzept, die Produktion so aufzubauen, dass länger dauernde Prozessschritte nicht die vor- bzw. nachgelagerten Prozessschritte blockieren (siehe Abschnitt 5.2., All-in-one-Lösung). Die Anzahl der Module, die länger dauernde Prozessschritte abbilden, kann so erhöht werden, dass eine hohe Auslastung aller Module gewährleistet ist.

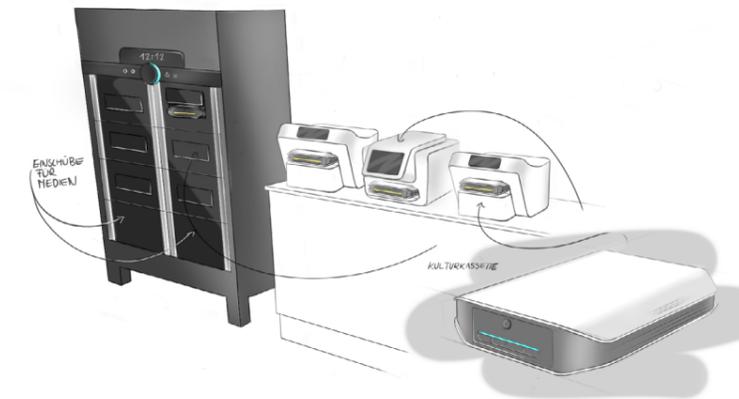


Abb. 12: Beispiel eines geschlossenen, modularen und skalierbaren Produktionskonzeptes im Benchtop-Maßstab. Dargestellt sind die Zellkassette als zentraler Baustein sowie verschiedene Prozessmodule. Eine genauere Beschreibung ist in Abschnitt 6.2.2.3 zu finden. (Bildquelle: FhG IPA)

Um eine modulare Produktion einzurichten, werden zunächst die Prozesse analytisch in ihre Teilschritte zerlegt und diese wiederum in benötigte Funktionen untergliedert, wie z. B. Temperieren, Flüssigkeitszunahme und -abnahme, Zentrifugation, Mischbewegungen usw. In einem nächsten Schritt wird nun entschieden, ob und in welchem Maß es sinnvoll ist, mehrere Funktionen in einem Modul zusammenzufassen. Bei der Auslegung der Module ist stets zu berücksichtigen, dass die Funktionalität möglichst generisch ausgeführt wird, um eine breite Palette an Produkten und Prozessen bedienen zu können.

Bei der Entwicklung der Module und deren Funktion kann auf etablierte Technologien zurückgegriffen werden, die bereits in Einzelgerätelösungen eingesetzt werden. Das senkt die Entwicklungskosten. Übergeordnetes Ziel des modularen Konzeptes ist eine Sammlung an Modulen, die alle denkbaren Funktionen sinnvoll abbildet, die in ATMP-Prozessen vorkommen können. Hierbei sind sowohl Prozesse auf Basis adhärenter Zellen als auch von Suspensionszellen zu berücksichtigen.

Ein weiterer Vorteil des Konzeptes besteht in der Redundanz der Gesamtanlage. Die Produktion kann auch dann fortgeführt werden, wenn ein Modul ausfällt, da jederzeit ein Ersatzmodul zur Verfügung steht und direkt in den laufenden Prozess eingebunden werden kann.

Durch standardisierte Schnittstellen, sowohl hardware- als auch softwareseitig, können einzelne Module in nahezu beliebiger Anzahl und Reihenfolge miteinander kombiniert werden. Damit wird eine flexible Produktion ermöglicht, die den jeweiligen Produkten und ihren spezifischen Anforderungen angepasst werden kann. Hierdurch können die rasant wachsenden pharmazeutischen Erkenntnisse zeitnah in neue Produkte überführt werden.

### 6.2.2.2. Skalierbarkeit

Ein wesentlicher Aspekt der modularen Produktion ist die Skalierbarkeit. In der Entwicklungsphase des Produktes können die entsprechenden Module zusammengestellt und eine Produktion im kleinen Maßstab eingerichtet werden. Auf Basis dieser Produktion erfolgt der Zulassungsprozess des jeweiligen Produktes. Ist die Zulassung erfolgt, können die Prozessdaten aus dem Labor in die eigentliche Produktion, die sogenannte Farming-Matrix (Abbildung 13), übertragen werden. Diese besteht aus denselben Modulen, wie sie bereits im Labor verwendet werden ("from lab to fab"). Es ist somit sichergestellt, dass das Produkt auch bei großen Stückzahlen den im Labor zugelassenen Qualitätskriterien entspricht.



Abb. 13: Individualisierte Massenproduktion unterschiedlicher Prozesse in einer vollautomatisierten Farming-Matrix (Bildquelle: FhG IPA)

Die Farming-Matrix basiert auf einer Vielzahl verschiedener Module. Diese stellen die für verschiedene Prozesse benötigten Funktionen bereit. Je nach Prozessablauf können die Module über das Prozessleitsystem weitestgehend beliebig zusammengestellt werden. Die einzelnen Module sind nur während ihres gezielten Einsatzes belegt und stehen anschließend für die nächste Zellcharge eines weiteren Prozesses zur Verfügung. Innerhalb der Produktion können daher sowohl gleiche als auch verschiedene Produktarten parallel bearbeitet werden. Hierdurch können die vorhandene Hardware effizient ausgenutzt und somit Ressourcen und Platz gespart werden.

### 6.2.2.3. Notwendige Technologiebausteine

Der modulare Aufbau einer Produktion für personalisierte Medizin stellt hohe Anforderungen an die verwendeten Technologien. Die benötigten Technologiebausteine werden im Folgenden detailliert betrachtet.

#### Zellkassette

Eine große Bedeutung innerhalb des modularen Produktionskonzeptes kommt der Zellkassette zu. Sie dient zum einen der Kultivierung und Prozessierung der Zellen

und zum anderen wird sie als Transportgefäß innerhalb der Produktion verwendet. Um die im Abschnitt 6.2.2.1 identifizierten Funktionen abbilden zu können, werden hohe Anforderungen an den mechanischen Aufbau der Zellkassette gestellt. Aber auch die Wahl geeigneter Materialien ist nicht zu vernachlässigen.

Soll der gesamte Prozess für ein Produkt in jeweils einer einzigen Zellkassette durchgeführt werden, ist es unausweichlich, dass die Zellkassette über Anschlüsse für die Zu- und Abführung von Gasen und Flüssigkeiten verfügt. Diese Anschlüsse stellen neben der Zellkassette einen weiteren hardwareseitigen Technologiebaustein dar und sind für eine modulare und flexible Produktion unerlässlich (siehe Sterilkonnektoren).



Abb. 14: Beispiele für eine integrierbare, geschlossene Einheit, in der die individuellen Zellen von Patientinnen und Patienten prozessiert werden (Bildquelle: links FhG IPA, rechts FhG IPK)

Exemplarische Umsetzungen dieser Zellkassette sind in Abbildung 14 zu sehen. Die Kassette kann beispielsweise als ein Zwei-Komponentensystem mit einem produktberührenden Single-Use-Kern aus polymerbasierten Materialien und einem wiederverwendbaren Außenmantel aus Glas/Edelstahl mit integrierter inline-Sensorik realisiert werden (Abbildung 14, rechts). Der Mantel ermöglicht mit Hilfe von Infrarotsensoren im Boden die Messung von Temperatur und CO<sub>2</sub>-Gehalt und somit die konstante Überwachung der Parameter für das GMP-konforme Monitoring des Produktionsvorgangs jeder individuellen CAR-T-Zell-Kultivierung.

Aufgrund der verschiedenen Anforderungen, die adhärenzte und nicht adhärenzte Zellen an ein Kulturgefäß stellen, werden für die modulare Produktion mit großer Wahrscheinlichkeit unterschiedliche Ausführungen der Zellkassetten benötigt. Darüber hinaus kann es zudem erforderlich sein, dass sie entsprechend dem Wachstumsstatus der Zellen ein unterschiedlich großes Fassungsvermögen aufweisen. Diese Größenunterschiede beziehen sich jedoch nur auf die inneren Abmessungen beziehungsweise die innere Wachstumsfläche. Die äußeren Abmessungen sowie Anschlüsse müssen aufgrund der Modulkompatibilität standardisiert sein.

Neben der integrierten Sensorik für die Überwachung der Parameter innerhalb der Zellkassette ist während des mehrtägigen Produktionsprozesses eine messtechnische Überprüfung der Zellen selbst notwendig, um beispielsweise den Erfolg der gentechnischen Veränderung der T-Zellen sowie deren Anzahl und Viabilität zu bestimmen. Denkbar wäre, dass der Zellkassette über ein integriertes elektronisches Ventil in regelmäßigen Abständen Proben entnommen und einer Messstation übergeben werden. Somit ist die Prozess- sowie Qualitätskontrolle der produzierten Zellen während des Herstellungsprozesses automatisiert möglich.

### Prozessmodule

Unter einem Prozessmodul versteht man eine in sich geschlossene Einheit, die mit anderen Modulen bzw. der Zellkassette im Austausch stehen kann und ein spezifisches Set an physikalischen Operatoren beinhaltet. So ist z. B. eine Art Grundmodul denkbar, das zum Liquid Handling fähig ist, da diese Funktion in den meisten Prozessschritten benötigt wird. Dieses Modul kann dann jeweils abhängig von den spezifischen Anforderungen an den Prozessschritt um zusätzliche Funktionen (z. B. Elektromagnet zur magnetischen Fixierung der Zellen oder Zentrifugation) erweitert werden. Die Zellkassette wird mit diesem Modul und den entsprechenden Disposables steril konnektiert.

Häufig sind Inkubations- und Expansionsphasen die zeitintensivsten Schritte eines Prozesses. Um zu verhindern, dass diese Schritte andere Schritte blockieren, wird ihnen ein eigenes Modul zugeordnet (Inkubationsmodul). Zur Parallelisierung des Prozesses und zur Steigerung der optimalen Auslastung der im Prozess vor- und nachgeschalteten Module können diese Module aufbauend gruppiert werden.

Das Inkubatormodul stellt die Medien-, Gas-, und Wärmeversorgung sicher und könnte ggf. auch (je nach zugewiesenen Funktionalitäten der Zellkassette) diverse Inline-Analysen wie z. B. die optische Kontrolle der Zellen, Messung des pH-Werts des Mediums, Temperaturüberwachung und Gaskontrolle (CO<sub>2</sub>) übernehmen.

### Sterilkonnektoren

Voraussetzung für einen flexiblen und modularen Prozess ist die Möglichkeit, verschiedene Disposables an die Zellkassette anzuschließen. Diese Disposables können beispielsweise dazu dienen, die Zellkassette mit Gasen und Flüssigkeiten zu versorgen und das finale Produkt, Proben für die Qualitätskontrolle sowie möglichen Abfall zu entnehmen. Um die Anzahl der Anschlüsse an der Zellkassette zu minimieren, sind wiederverwendbare Konnektoren erforderlich. Mit Hilfe solcher Konnektoren ist es möglich, einen Anschluss der Zellkassette mehrfach und für verschiedene Disposables zu verwenden. Neben der Zellkassette müssen auch die Disposables mit Konnektoren versehen werden. Die Konnektoren sind so auszuführen, dass die Konnektierung vollautomatisch erfolgen kann.

Da eine Produktion außerhalb der Reinraumklasse A bzw. B angestrebt wird, muss der Prozess in sich geschlossen sein. Grundvoraussetzung für das modulare Konzept ist daher die Möglichkeit, mit Hilfe der Konnektoren eine sterile Verbindung im nicht sterilen Umfeld herstellen zu können. Konnektoren müssen demnach zum einen das Eindringen von Fremdkörpern vermeiden und somit einer Kontamination vorbeugen, zum anderen muss die Mehrfachnutzung der Anschlüsse möglich sein. Die starre Anordnung der Anschlüsse an der Zellkassette erleichtert die Konnektierung der Disposables über ein automatisiertes Probenhandlungssystem. Um jede Benutzung eines fluidischen Anschlusses bis zu einer Maximalnutzung mitzählen zu können, ist es denkbar, die einzelnen Anschlüsse mit Barcodes zu markieren. Diese können dann mittels eines integrierten Barcode-Scanners ausgelesen und auf ihre Verwendungshäufigkeit geprüft werden. Diese beispielhafte Umsetzung macht ein manuelles Eingreifen unnötig und erhöht die Sicherheit des Prozesses entsprechend der GMP-Vorgaben.

### 6.2.3. Optimales Einsatzgebiet unterschiedlicher Konzepte

Die beiden vorgestellten Konzepte weisen spezifische Vor- und Nachteile in Bezug auf verschiedene Fragestellungen auf (Tabelle 4).

Kriterium	Produktionsgroßanlage	Modulare Anlage
<b>Flexibilität</b>	Um eine Station in der Anlage zu ändern, muss in sie eingegriffen werden. Danach ist eine Dekontamination und eventuell eine Änderung der Roboterbahn notwendig.	Bei Änderungsbedarf muss lediglich das betreffende Modul ausgetauscht werden. Dies ist auch während des laufenden Betriebs möglich.
<b>Skalierbarkeit</b>	Zur Erhöhung der Produktionskapazität kann eine Station in der Anlage dupliziert werden. Der Platz in der Anlage ist jedoch begrenzt, sodass es notwendig sein kann, die Anlage zu erweitern, was mit hohem Aufwand verbunden ist.	Bei Bedarf kann der Anlage ein weiteres Modul hinzugefügt werden. Auch hier ist irgendwann die Kapazitätsgrenze an Modulen erreicht und die Anlage muss erweitert werden. Limitierend sind vor allem die räumlichen Gegebenheiten der Produktion und das verwendete Transportsystem.
<b>Transferzeit</b>	Produkte und Materialien werden in der Anlage auf dem kürzest möglichen Weg von einer Station zur nächsten transportiert. Wo möglich, werden Schritte zusammengefasst. Die Transferzeiten sind also eher kurz und vergleichbar mit denen einer manuellen Produktion.	Zwischen den Prozessschritten muss die Zellkassette vom Modul abgekoppelt, zum nächsten Modul transportiert und angekoppelt werden. Hierbei ist mit Transferzeiten im Minutenbereich zu rechnen und damit mit einer dementsprechend erhöhten Prozesszeit pro Batch. Durch die Parallelisierung mehrerer Prozesse spielen die im Vergleich zur Produktionsgroßanlage etwas längeren Transferzeiten jedoch nur eine untergeordnete Rolle.
<b>Rüstzeiten</b>	Nach der Produktion eines Batches müssen alle produktberührenden Komponenten ausgetauscht werden. Währenddessen steht die Anlage still.	Sehr gering, da lediglich die Zellkassette entsorgt und durch eine neue ersetzt werden muss.
<b>Kosten der Anlage</b>	Die Produktionsgroßanlage besteht aus den auch in der manuellen Produktion eingesetzten Geräten und zusätzlichen Geräten zur Automatisierung von manuellen Arbeitsschritten, wie beispielsweise dem Transport, Öffnen und Schließen von Behältern. Hinzu kommt eine die Anlage umschließende Umhausung.	Die modulare Anlage benötigt bezüglich der Funktionalität vergleichbare Geräte wie die Produktionsgroßanlage. Für die Umsetzung des modularen Konzeptes sind jedoch aufgrund der standardisierten Schnittstellen und Formate Neuentwicklungen und damit Entwicklungskosten verbunden. Da es sich bei der Zellkassette um eine automatisierte, sterile und geschlossene Einheit handelt, sind außerdem höhere Kosten bei den Disposables zu erwarten.

Tab. 4: Vor- und Nachteile beider Konzepte (Produktionsgroßanlage und modulare Anlage) unter Betrachtung verschiedener Kriterien.

Basierend auf der Komplexität der Produktklassen ist es schwer vorstellbar, dass es nur das eine ideale Produktionssystem geben wird. Die Beurteilung, welches Produktionskonzept für welches Produkt sinnvoll ist, hängt nicht nur von Produktcharakteristika ab, sondern auch vom zugrundeliegenden Geschäftsmodell. Dabei gilt es u.a., Fragen hinsichtlich der gewünschten Flexibilität der Produktionsanlagen und Skalierung zu beantworten.

### 6.3. Digitale Konzepte und Softwarearchitektur

Zur Automatisierung von Prozessen ist eine Softwareschicht zur Ansteuerung von Geräten und Maschinen, aber auch zur Verwaltung von Informationen und Daten unabdingbar. Mittels modularer Softwarekonzepte lassen sich die Grenzen zwischen softwaregestützten manuellen Prozessen und Automatisierungslösungen aufbrechen. Somit kann sich die Technologie flexibel an den Prozess anpassen.

#### 6.3.1. Digitale Prozessbeschreibungen

Eine große Herausforderung stellt die Übertragung von durch Menschen definierte Prozesse in digital verarbeitbare Prozesse dar. Auch hier bietet der Modularisierungsansatz einen großen Vorteil. Zunächst kann zwischen Planungs- und Ausführungsebene unterschieden werden.

Auf Planungsebene lässt sich die menschenlesbare Prozessbeschreibung in einzelne Einheiten zerlegen und in eine modulare Prozessbeschreibung übertragen. Beispielsweise kann ein Schritt, der einen Wiegeprozess beschreibt, auf ein spezielles Modul abgeleitet werden, welches ein Gerät definiert, das diese Wägefunktion abbildet – eine Waage. Die Anforderungen an dieses Modul, z. B. die Genauigkeit der Waage, werden aus den Spezifikationen des Prozesses abgeleitet und über Parameter innerhalb der Prozessbeschreibung definiert. Die menschenlesbare Prozessbeschreibung kann neben Informationen zum Roh- und Inputmaterial auch Umgebungsparameter mit Spezifikationen zu den für den Prozess erforderlichen Hygieneplänen beinhalten und legt somit alle möglichen physikalischen, chemischen und biologischen Einflüsse fest. Demgegenüber bildet die modulare Prozessbeschreibung die Laborinfrastruktur und das Übersetzen von Handlungsanweisungen in Gerätedefinitionen ab.

Auf der Ausführungsebene kann die modulare Prozessbeschreibung auf eine maschinelle Prozessbeschreibung übertragen werden und damit spezifische Hardwaremodule, wie eine spezielle zur Verfügung stehende Waage, explizit angesteuert werden. Die Rückgabewerte der entsprechenden Hardwaremodule (im Beispiel die Einwaage) werden in der dokumentierten Prozessbeschreibung erfasst und können rückwirkend mit der menschenlesbaren Prozessbeschreibung verglichen werden. Sensoren können zusätzlich eine Reihe von Umgebungsparametern wie Temperatur, Luftfeuchtigkeit oder Druckunterschiede erfassen und die dokumentierte Prozessbeschreibung ergänzen. Dadurch lassen sich Abweichungen feststellen, aber auch Optimierungsmöglichkeiten ableiten. Innerhalb dieses Kreislaufs bleibt der abstrahierte Prozessschritt erhalten. Die einzelnen Module können an anderer Stelle wiederverwendet und mittels der zur Verfügung stehenden Parameter spezifiziert werden.

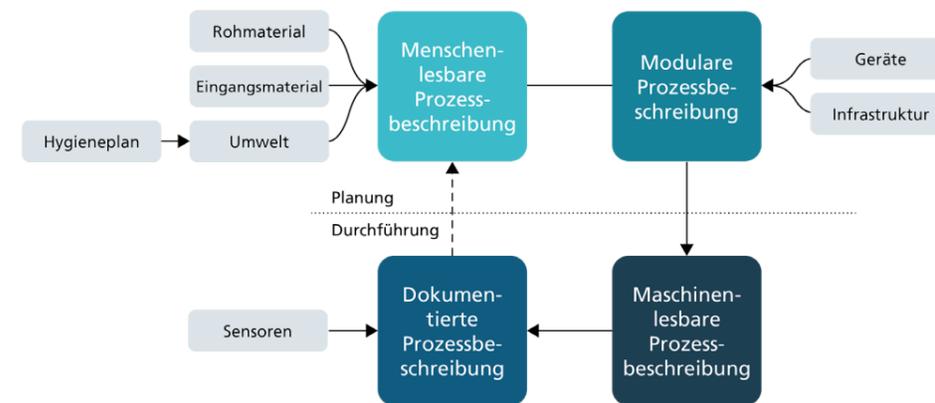


Abb. 15: Prozessbeschreibungen von Menschen können auf Planungsebene zerlegt und in modulare Prozessbeschreibung übertragen werden. Diese modularisierte Form einer Prozessbeschreibung kann auf Steuerungsebene auf Geräten abgebildet werden, deren Rückgabewerte, neben Sensordaten, in der dokumentierten Prozessbeschreibung erfasst werden. (Bildquelle: FhG IPA)

#### 6.3.2. Softwarearchitektur und Plattform

Da es sich bei ATMPs um individuell und in kleiner Stückzahl hergestellte Produkte handelt, ist es notwendig, flexible und skalierbare Produktionssysteme einzusetzen. Aus diesem Grund sollte neben der Hardware auch die Software modular gehalten werden. Während es mit der Objektorientierung bereits seit Langem Verfahren zur Modularisierung von Software in einem Programm auf einem System gibt, setzen sich im Bereich der verteilten Systeme zunehmend die serviceorientierten Architekturen (SOA) und insbesondere die Microservices<sup>62</sup> durch.

Ferner ist im Sinne einer hohen Wiederverwendbarkeit und Flexibilität entscheidend, dass die Systeme möglichst offen gestaltet werden. Hierbei liegt der Fokus auf offenen Schnittstellen und gemeinsamen Semantiken, da gegen eine weitere Öffnung (z. B. des Quellcodes) oft Interessen wie der Schutz von Geschäftsgeheimnissen sprechen. Während quelloffene Software natürlich weitere Vorteile hat, ist für die oben genannten Ziele die Öffnung von Schnittstellen ausreichend.

Für die Digitalisierung der Produktion (häufig als Industrie 4.0 bezeichnet) hat sich die

#### „Plattform Industrie 4.0“<sup>63</sup>

zusammengefasst, die unter anderem vom Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) getragen wird. Obwohl die Plattform bisher vornehmlich in der diskreten Fertigungsbranche Fortschritte macht, sind viele Ergebnisse in andere Domänen übertragbar. Dazu gehört das Konzept der Verwaltungsschalen (VWS oder englisch AAS) sowie die Standardisierung von sogenannten Submodellen, welche von einer Verwaltungsschale getragen werden können (z. B. das „Digital Nameplate“ Submodell<sup>64</sup>). Eine VWS gehört dabei zu einem Asset in der Produktion, also einem „Ding“ oder Gerät, das im Internet vernetzt ist, und stellt damit den digitalen Zwilling dar. Da diese Zwillinge für verschiedene Zwecke verwendet werden, nutzt man Submodelle, um Themenbereiche zu kapseln. Es liegt nahe, dass bei einem Produktionsmodul ein Submodell existiert, das für den Prozessschritt nötig ist, während ein anderes Submodell existiert, welches Daten über den aktuellen Qualifizierungszustand der Maschine

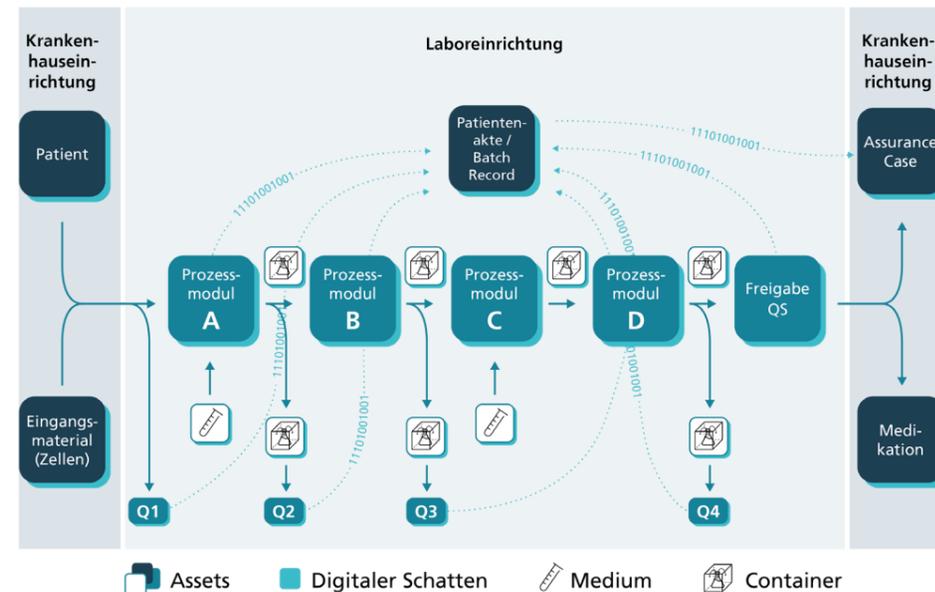
enthält. Es ist zu erwarten, dass in Zukunft verstärkt „digitale Zwillinge“ nachgefragt werden, um die Anforderungen der regulierenden Behörden zu erfüllen.<sup>65</sup> Dabei liegt der Fokus auf dem digitalen Abbild von Produktionsanlagen, Produkten und Prozessschritten, d.h. es werden digitale Modelle oder digitale Schatten betrachtet, die zur Simulation oder Überprüfung genutzt werden.<sup>66</sup> Der nächste Schritt zum digitalen Zwilling ist erreicht, wenn dieser wiederum aktiv das Physische beeinflusst, also z. B. einen Prozess selbstständig regelt.

Um VWS in die Praxis zu bringen, wurde die BaSys 4.0 Referenzarchitektur<sup>67</sup> entwickelt, welche mit BaSyx zwischenzeitlich in einer Open-Source-Lösung mündet<sup>68</sup>, die jeder kostenfrei nutzen kann. Neben der Tatsache, dass BaSyx Unterstützung für VWS bietet und bereits fertige Submodelle mitbringt, dient BaSyx auch als Middleware, um klassische Probleme in der Prozesssteuerung zu lösen. Dazu gehört einerseits die Etablierung von Ende-zu-Ende-Verbindungen über Schnittstellen- und Protokollgrenzen hinweg – BaSyx agiert hier als Protokoll-Multiplexer. Andererseits liefert BaSyx die Umsetzung von Service Discovery, da es mit der AAS Registry einen Verzeichnis-Dienst bereitstellt, in dem sich Geräte mit ihren Verwaltungsschalen registrieren und so durch die Prozesssteuerung gefunden werden können.

Im Bereich der Semantiken oder Ontologien werden in der Fertigung die eClass<sup>69</sup>, sowie die IEC 61360 (Common Data Dictionary)<sup>70</sup>, bzw. im Gesundheitswesen die FHIR Spezifikation<sup>71</sup> genutzt. Die dadurch gewonnenen Vorteile machen die Erstellung einer solchen Ontologie für den Bereich Labortechnik und Pharmaproduktion interessant. VWS erlauben es, Eigenschaften oder andere Submodell-Elemente mit Konzepten zu verknüpfen, die ihrerseits aus Ontologien entnommen sind. D.h. wenn man hier auf gemeinsame Konzepte zugreifen kann, sich z. B. einig ist, was eine Durchflusszytometrie ist, wie sie konfiguriert wird und welche Ergebnisse sie liefert, lässt sich die Integration von Modulen verschiedener Hersteller besser umsetzen.

## BaSyx

Abb. 16: In der digitalisierten Produktionsstraße liefern die Produktions- und Qualitätstest-Geräte ihre Daten selbstständig an die Patientenakte, um eine automatisierte Erstellung und Prüfung des Herstellungsprotokolls (Batch record) zu gewährleisten. Dies ist dargestellt am Beispiel eines modularen Anlagenkonzepts (Bildquelle: FhG IPA und IESE)



Neben den Vorteilen für die Produktionssteuerung ergibt sich durch die Nutzung von VWS auch ein Vorteil für die Qualitätssicherung (siehe Übersicht in Abbildung 16 und Details in Abbildung 17). So lassen sich Submodelle für die Assets „Batch

Record“ generieren und direkt mit den Systemen verknüpfen, die die Daten dafür liefern. Es ist also vorstellbar, dass ein künftiges Qualitäts-Testmodul direkt in der Lage ist, eine Probe einer Patientin/einem Patienten zuzuordnen und Testergebnisse direkt im dazugehörigen Batch Record zu hinterlegen. Perspektivisch ist auch denkbar, dass die Erstellung des digitalen „Patienten-Batch-Record“ mit Hilfe von modellbasiertem und toolgetriebenem Safety and Quality Engineering durchgeführt wird, sodass eine lückenlose Verbindung zwischen qualitätsrelevanten Eigenschaften des Endproduktes und konkreten (Zwischen-) Tests etabliert werden kann. Zudem lassen sich durch den modellgetriebenen Ansatz Anpassungen des Qualitätssicherungsprozesses regulierenkonform und flexibel durchführen.

Zuletzt sei bemerkt, dass dieser modulare Digitalisierungsansatz unabhängig von den später vorgestellten Hardware-Strategien ist. So ist vorstellbar, dass einzelne Teilgeräte von Herstellern kommen, die diese um eine Verwaltungsschale und verschiedene Submodelle erweitern möchten, sodass die Integration in die zentrale Steuer- und Qualitätssicherungssoftware erleichtert wird.

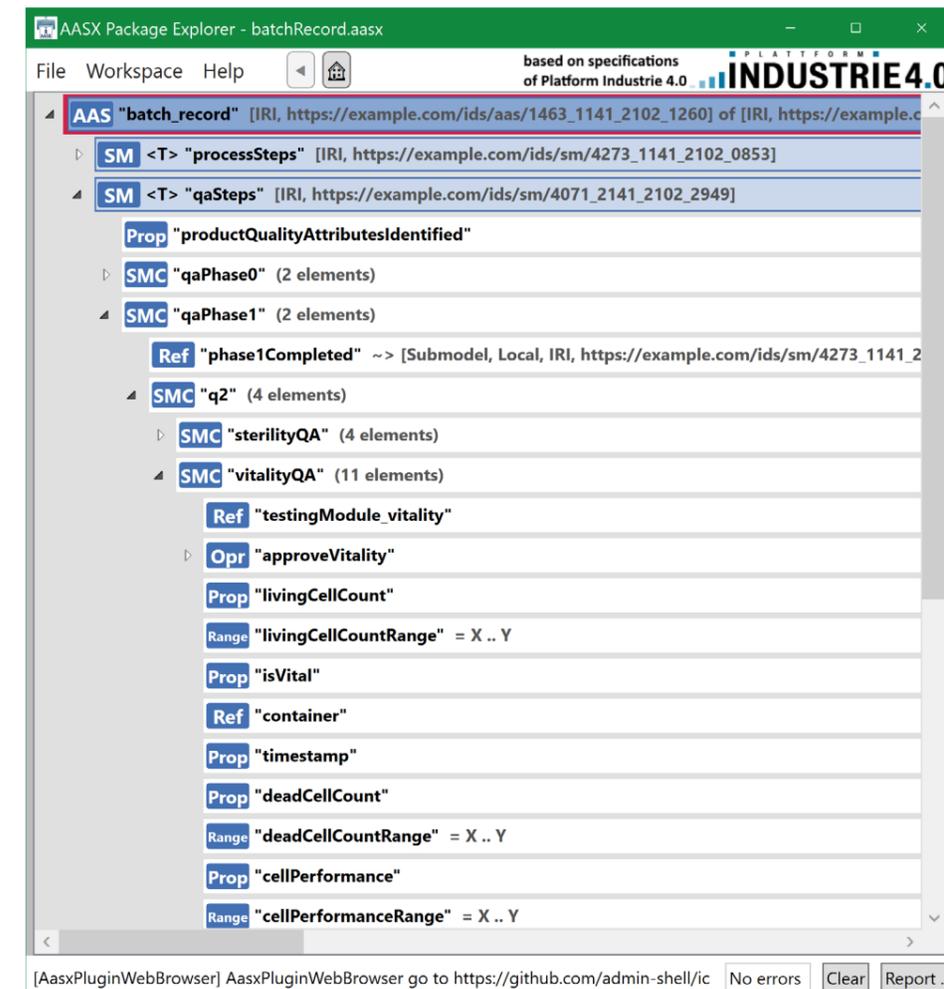


Abb. 17: Der Batch Record wird durch ein modellbasiertes und toolgetriebenes Safety Engineering erstellt und als Submodell in der Produktion genutzt, sodass Geräte ihre Daten dort automatisiert ablegen können und die Prüfschritte der Qualitätssicherung automatisch ausgeführt werden können. (Bildquelle: FhG IESE)

## Spektroskopische Prozessanalysetechniken (PAT) für Inline-Monitoring und Prozesskontrolle bei der Produktion von Zelltherapien

Personalisierte Zell- und Gentherapeutika sind sehr komplexe biologische Produkte, deren Qualität einerseits Schwankungen durch das Spendermaterial unterliegt und zudem in sehr hohem Maße vom Produktionsprozess und den Eigenschaften und Qualität von Einsatz- und Hilfsstoffen abhängt.<sup>72</sup> Im Hinblick auf eine effiziente Produktion und hohe Reproduzierbarkeit ist neben der Routineanalytik bzw. Qualifizierung der Einsatzstoffe eine Überwachung der Produkteigenschaften und wesentlichen Prozessparameter notwendig.

Der Prozess der Zellexpansion ist ein substanzieller Teilschritt bei der Herstellung von Zelltherapeutika. Er wird von vielen Einflussgrößen bestimmt, deren Kenntnis und Kontrolle erheblich zur Reproduzierbarkeit beitragen. Dieser Prozessschritt ist bereits gut automatisierbar. Die starren Automatisierungsparameter, beispielsweise hinsichtlich Dauer der Expansionsphase und Mediendosierung, erlauben bislang aber noch nicht, das Potential in Bezug auf die Prozesseffizienz auszuschöpfen. Die Zellexpansion ist zudem einer der langwierigsten Schritte. Ein genaues, zeitlich aufgelöstes Monitoring wesentlicher Einflussfaktoren (u.a. Nährstoffkonzentration und -verbrauch, Metabolitbildung, Zellzahl, Kontaminationen), kombiniert mit einer dynamischen Feedback-Kontrolle, würde eine exaktere, echtzeitdatenbasierte Steuerung ermöglichen und zudem mögliche Abweichungen frühzeitig sichtbar machen.

Der Einsatz von schwingungsspektroskopischen Prozessanalysemethoden (Infrarot- oder Raman-Spektroskopie) liefert strukturspezifische und quantifizierbare Analyseergebnisse und ermöglicht die simultane Erfassung mehrerer der o.g. Einflussfaktoren<sup>73, 74</sup> sowie eine Adaptierung an verschiedene Reaktorsysteme. Insbesondere die Raman-Spektroskopie ist gut geeignet, da die Schwingungsanregung im sichtbaren bis nah-infraroten Spektralbereich erfolgt und daher die optische Schnittstelle einfach gestaltet werden kann. Darüber hinaus weisen polare Moleküle und Bindungen nur geringe Raman-Streuung auf, was insbesondere bei wässrigen biologischen und bioverfahrenstechnischen Systemen entscheidend ist.

Bisherige Anwendungen der Raman-Spektroskopie für das Monitoring und die aktive Prozesssteuerung im Bereich der Zelltherapien erfolgten hauptsächlich in wissenschaftlichen Arbeiten und in geringer Zahl bei Technologien der klassischen Bioproduktionstechnik. Eine wesentliche Hürde für die Umsetzung bei personalisierten Herstellungsprozessen ist die notwendige Robustheit von multivariaten Kalibrationsmodellen und Datenanalysemethoden, die aufgrund unvermeidlicher und zahlrei-

cher Variationen (Batch zu Batch, Patient zu Patient, Instrument zu Instrument, ...) außerordentlich hoch sein muss, um reproduzierbare Ergebnisse und Produkte zu erzielen. In diesem Zusammenhang bietet die Erweiterung der chemometrischen Methoden mit Deep Learning (z. B. tiefe neuronale Netze) und anderen KI-Methoden enorme Chancen für die Etablierung dieser Technologie.

Im Hinblick auf robuste Prozesssteuerung und Automatisierung bestehen aufgrund der Variabilität der Prozessmedien und Endprodukte ähnliche Herausforderungen, denen mit Methoden der KI begegnet werden kann. Model Predictive Control (MPC) ist ein wegweisendes Steuerungskonzept in der modernen Prozesstechnik. MPC benötigt ein Modell, welches das System ausreichend gut beschreibt und mit Abweichungen zurechtkommt, um die notwendigen Stabilitätskriterien in geschlossenen Regelkreisen zu erfüllen. Methoden des maschinellen Lernens dienen dabei dem Training der Modelle damit die notwendige Prozessstabilität erreicht wird.

Für den Einsatz spektroskopischer Inline-Analysetechniken sind neben den Anforderungen auf der Datenebene auch hardwareseitig Neuentwicklungen notwendig, insbesondere im Bereich der optischen Schnittstellen. Die Raman-Spektroskopie erlaubt prinzipiell eine berührungslose Adaption. So können optische Schnittstellen umgesetzt werden, die eine kontaminationsfreie Inline-Messung und quasi-serielle Verarbeitung paralleler Chargen, beispielsweise in Beuteln, Glasreaktoren oder einer modularen Zellkassette, wie in Abschnitt 6.2.2.3 beschrieben, ermöglichen.

Zusammengefasst bieten spektroskopische PAT-Techniken insbesondere beim zeit- aufwendigen Expansionsschritt viel Potential für die Effizienzsteigerung und Zuverlässigkeit bei komplexen Herstellungsprozessen von Zell- und Gentherapeutika. Im Hinblick auf den routinemäßigen Einsatz besteht aber seitens der Chemometrie, Prozesskontrolle und hardwareseitigen Prozessintegration noch hoher Entwicklungsbedarf.

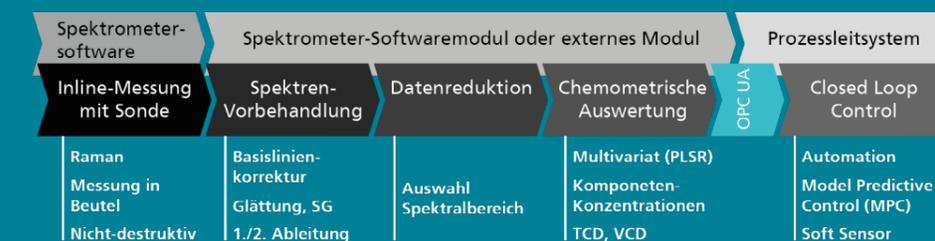


Abb. 18: Ablaufschema für die Datenanalyse und Prozessdatenverarbeitung (Bildquelle: FhG ICT)

## Digitaler Zwilling

Abgesehen von der Steuerung der einzelnen Geräte ist bei der ATMP-Produktion auch die Sicherstellung der Datenintegrität von hoher Relevanz. Aufgrund der hohen Komplexität der einzelnen Prozessschritte werden die benötigten und entstehenden Daten nur inkonsistent erfasst und können anschließend nicht oder lediglich manuell für den weiteren Gebrauch herangezogen werden. Diese Limitierung lässt sich jedoch mit dem Konzept des digitalen Zwillings überwinden, bei dem die relevanten Daten und Simulationen über den gesamten Lebenszyklus eines ATMPs aufgenommen und gespeichert werden. Dadurch können auch alle für die Produktion benötigten Informationen eingesetzt werden.

Die Einbindung des digitalen Zwillings kann in mehreren Stufen erfolgen. In der ersten Stufe werden alle Produktdaten über den Lebenszyklus eines ATMPs hinweg gemeinsam erfasst. Dies ermöglicht eine konsistente Dokumentation und Nachvollziehbarkeit, mit deren Hilfe eine vereinfachte Wiederholbarkeit auch in anderen Produktionsumgebungen ermöglicht wird. Werden zusätzlich Daten über die Produktion und eingesetzte Ressourcen erhoben und im digitalen Zwilling integriert, können die einzelnen Produktionsschritte einfacher aufeinander abgestimmt werden. Darauf aufbauend werden in der nächsten Stufe prozessschrittübergreifende Prozesskontrollen ermöglicht. Dieser Ansatz kann wiederum bei der Absicherung der Prozessqualität und der vollständigen Automatisierung der Produktion unterstützen, auch der Einsatz von künstlicher Intelligenz zur weiteren Optimierung ist dabei denkbar.



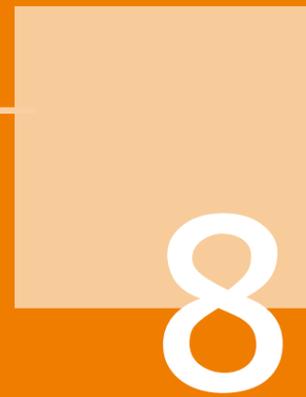
Markterschließung

Aus einem Vorhaben zur automatisierten Herstellung von Zell- und Gentherapeutika ergeben sich erhebliche **wirtschaftliche Potentiale** in folgenden Bereichen:

- Transfer von **Schlüsseltechnologien und produktionstechnischem Know-how** mit dem Ziel der Überführung in industrielle Unternehmen, die sich im wachsenden Markt der Zell- und Gentherapien engagieren wollen. Der von uns skizzierte disruptive Lösungsansatz erfordert Entwicklungen, die ein starkes Forschungsengagement erfordern und damit ein großes unternehmerisches Risiko bergen. Auf der anderen Seite sind es genau diese disruptiven Technologien und Brüche mit etablierten Lösungskonzepten, die die zukünftige Wettbewerbsfähigkeit und Marktführerschaft der lokalen Unternehmen gewährleisten und entsprechend hohe Chancen beinhalten. Das wirtschaftliche Potential, das sich aus der Technologie- und Know-how-Überführung zu deutschen Unternehmen ergibt, ist erheblich. Die neuen Produktions- und Analytik-Technologien könnten zu einem neuen **Standbein für die deutsche Hightech-Industrie** werden, und sollten in Translationsprojekten umgesetzt werden.
- **Lösungen zur Qualitätssicherung** sowie die patientenspezifische Prognose von Therapiemöglichkeiten, welche als essentieller Bestandteil einer Produktionstechnologie mitentwickelt werden, ergänzen das Lösungsangebot. In diesem Feld sind ein großes Interesse und ein großer Bedarf der Pharmaunternehmen bekannt. Für immunologische Testplattformen besteht ein sehr hoher Bedarf auch in der allgemeinen Medikamentenforschung.
- **Digitalisierungsansätze im Gesundheitswesen** sind nicht nur im Bereich der Gesundheitsakte von höchster Relevanz. Während nicht-personalisierte Wirkstoffe in Batches produziert werden, bedarf die Produktion von autologen Zellprodukten immer einer parallelisierten Einzelproduktprozessierung mit der entsprechenden Verarbeitung aller relevanten Daten. Durch einen digitalisierten und automatisierten Prozessablauf gelingt es uns, die bisher manuell und papierbasierten Herstellprozesse in die digitalen Strukturen des Klinikumfelds einzubinden. Dies umfasst die Einbindung digitaler Analysetechnologien zur Qualitätskontrolle bis hin zur kompletten Abbildung der Produktion in digitalen Zwillingen. Eine Sicherstellung der Produktqualität kann nicht mehr an singulären Prozessparametern festgemacht werden. Kritische Prozessparameter und kritische Qualitätsattribute sind keine festen Größen mehr, sondern voneinander abhängige Qualitätsbereiche und Prozessparameterräume. Die Handhabung solcher komplexer Zusammenhänge sowie die notwendige Produktionsdokumentation erfordern zwingend eine weitgehende Digitalisierung. Durch die **lückenlose Digitalisierung des Prozesses** von der Patientin/

vom Patienten bis hin zum Produkt, wird die Rückverfolgung des Therapieergebnisses und die Korrelation mit Produktions- und Produktdaten künftig leichter möglich und eine Verbesserung der Produkte, auch im Hinblick auf personalisierte Behandlungsoptionen, denkbar. Standardisierte Schnittstellen lassen eine Integration in den Produktionsprozess zu und können in einem Closed-Loop-Ansatz unter Anwendung von KI-Ansätzen zur Optimierung der Produktion beitragen. Für die klinische Anwendung der Therapien ist eine Vielzahl von Parametern für den Einschluss einer Patientin oder eines Patienten zu prüfen, die eine Abschätzung der Wirksamkeit und des Risikos für Nebenwirkungen erlauben. All diese Daten müssen zusammen mit dem klinischen Verlauf digital dokumentiert und zusammengeführt werden, ergänzt durch ein ebenso strukturiertes Verlaufsmonitoring, welches die Bewertung der Therapien erlaubt.

- Eine **Effizienzsteigerung in der Produktion durch Automatisierung und Digitalisierung** macht die Anwendung von Zellprodukten für eine Vielzahl weiterer Indikationen denkbar. So ist z. B. die Anwendung der CAR-T-Zell-Technologie in soliden Tumoren greifbar und wird einen Quantensprung in der Tumorthherapie darstellen. Den entscheidenden Engpass für eine breite Anwendung stellt der aufwändige Produktionsprozess dar. Dabei bieten gerade immunvermittelte Therapien, insbesondere bei komplexen und nicht-therapierbaren Tumorarten, ein großes Potential. Für eine erfolgreiche Translation und zur Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung gilt es, einen den Regularien entsprechenden, skalierbaren Produktionsprozess zu etablieren: dezentral und patientenorientiert. Dadurch werden neue Arten der **patientennahen Versorgung** mit neuen Produktklassen und für breite Indikationsgebiete überhaupt erst möglich.
- Die Realisierung einer vollautomatisierten Zell- und Gentherapieproduktion insgesamt und auch die Umsetzung der hierin enthaltenen Teillösungen lassen einen **Transfer auf andere Voll- und Teilautomatisierungslösungen** für bislang manuell ausgeführte Laborproduktionsprozesse zu. So ist davon auszugehen, dass ein solches Projekt der Biotech-Branche insgesamt zugutekommt und insbesondere den Innovations- und Entwicklungsstandort Deutschland in diesem Sektor stärkt und ausbaut. Mit dieser Methode wird der Grundstein für die Entwicklung einer Vielzahl von neuartigen Therapien gelegt, welche durch eine effiziente und sichere Produktion der breiten Bevölkerung verfügbar gemacht werden können.



Schlussfolgerungen

Die kosteneffiziente Herstellung von zellbasierten ATMPs in einem industriellen Maßstab verlangt neue Produktionskonzepte. Sie erfordert die Konzeption eines idealen und effizient skalierbaren, automatisierten Systems. Basierend auf der Komplexität der Produktklassen ist es unwahrscheinlich, dass es nur das eine ideale Produktionssystem geben wird.

Die Beurteilung, welches Produktionskonzept für welches Produkt sinnvoll ist, hängt nicht nur von Produktcharakteristika ab, sondern auch vom zugrundeliegenden Geschäftsmodell. Dabei gilt es u.a., Fragen hinsichtlich der gewünschten Flexibilität der Produktionsanlagen und Skalierung zu beantworten. Durch die Entwicklung eines Modellierungs-Tools können die unterschiedlichen Produktionsszenarien hinsichtlich optimaler Produktionspläne, Kapazitäts- und Kostenanalysen sauber quantifiziert werden.

## Produktionsstrategien für ATMPs

Produktionsstrategien reichen dabei von industriellen Großanlagen bis zu kleinen flexiblen und dezentralen Produktionssystemen. Die feste Systemstruktur von Großanlagen bietet vor allem Vorteile für Produkte mit konservierter Prozessabfolge und größeren Stückzahlen (z. B. allogene Produkte basierend auf Donorzellbanken). Die Verwendung der bewährten Großanlagen geht jedoch zwangsläufig mit großen Bauräumen einher. Sie gewährleisten eine grundsätzliche Skalierbarkeit, welche jedoch durch die physischen Systemabmessungen der Anlage eingeschränkt ist.

Im Gegensatz dazu verfolgt der modulare Produktionsansatz das Ziel, die einzelnen Teilprozesse auf spezifischen Modulen durchzuführen. Jedes Modul kann als geschlossene funktionale Einheit betrachtet werden, die in der Kombination mit anderen Modulen den Gesamtprozess abbilden kann. Damit wird nicht nur eine bisher unerreichte Flexibilität, sondern auch eine bislang noch nicht umsetzbare Skalierbarkeit auf deutlich kleinerem Bauraum ermöglicht. Schnelle Prozessanpassungen für klinische Prozesse und in dezentralen Produktionsszenarien werden damit möglich. Neue Produktklassen können vergleichsweise schnell durch neue Modulstrukturen abgebildet werden. Ebenso können sich ändernde Prozessschritte, wie z. B. der alternative Einsatz einer nicht-viralen Methode für den Gentransfer (mRNA, Transposons) angepasst werden.

Sowohl die Großanlage als auch der modulare Ansatz sind wirtschaftsstrategisch betrachtet sehr sinnvoll. Sie stehen nicht im Wettbewerb, sondern decken unterschiedliche Aspekte in einem Markt ab, welcher ein enormes Potential hat.

Eine Voraussetzung für die Implementierung beider Konzepte ist die Überführung des heute teilweise stark manufakturhaften Herstellungsprozesses hin zu einer Industrie-4.0-kompatiblen Produktion. Dabei geht es um ein intelligentes und vernetztes System zur Echtzeitüberwachung, Simulation und Steuerung von Fertigungsprozessen. Die Basis aller Prozesse sind die Daten miteinander verbundener Systeme. Mit einem hochtechnologischen System können sich die Fertigungsprozesse kontinuierlich selbst anpassen und bieten einen hohen Automatisierungsgrad. Die Digitalisierung der Produktionsprozesse – von der Prozess- bis zur Unternehmensebene – sowie die Schaffung digitaler Abbilder sind dabei grundlegende Voraussetzungen.

Die Entwicklung neuer, hochautomatisierter und voll digitalisierter Produktionstechnologien für ATMPs, die gleichzeitig

**einfach skalierbar,**

**flexibel,**

**effizienter und**

**kostengünstiger**

sein sollen, stellt eine immense Herausforderung dar. Will sich Deutschland an der Spitze des internationalen Marktes positionieren, ist es wichtig, jetzt interdisziplinäre Leuchtturmprojekte umzusetzen. Forschungsinstitutionen, Produktions- sowie Entwicklungseinheiten sind deshalb aufgerufen, ihre Kompetenzen zu bündeln und fachübergreifende Partnerschaften einzugehen. Durch die Auswahl der optimalen Werkzeuge und eine schnelle Skalierung können ATMP-Hersteller eine **höhere Produktionsgeschwindigkeit**, eine **verbesserte Produktqualität** und vor allem **signifikante Kosteneinsparungen** erzielen. Dies wiederum ermöglicht eine umfassendere Finanzierung durch die Kostenträger (Krankenkassen), sodass die neuen Therapien vielen Patientinnen und Patienten zugutekommen können. Diese Entwicklung wird zu einem **enormen Wachstumsschub der Therapien** führen und damit auch den Markt für die entsprechende Technologie erweitern.



# Literaturverzeichnis

- 1** Iglesias-López, Carolina; Agustí, Antonia; Obach, Mercè; Vallano, Antonio, 2019. Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States. *Frontiers in Pharmacology* 10, p. 921. DOI: 10.3389/fphar.2019.00921
- 2** Paul-Ehrlich-Institut, 2012. Arzneimittel für neuartige Therapien: Regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise. Broschüre. <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/beratung/innovationsbuero/broschuere-atmp.html> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)
- 3** <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/atmp> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)
- 4** <https://alliancerm.org/sector-report/h1-2021-report/> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)
- 5** Schuster, Nicole, 2019. ATMP: Herausforderungen, Chancen und Risiken. *Pharmazeutische Zeitung online*. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/herausforderungen-chancen-und-risiken/> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)
- 6** Köhl, Ulrike; Abken, Hinrich, 2021. CAR T Cells as Drugs for Novel Therapies (Advanced Therapy Medicinal Products). *Internist* 62 (4), pp.449-457. DOI: 10.1007/s00108-021-00953-x
- 7** Klöss, Stephan; Kretschmer, Anna; Stahl, Lilly; Fricke, Stephan; Köhl, Ulrike, 2019. CAR-Expressing Natural Killer Cells for Cancer Retargeting. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 46 (1), pp. 4-13. DOI: 10.1159/000495771
- 8** Li, Chenxu; Chen, Shubin; Zhou, Yulai; Zhao, Yifan; Liu, Pengfei; Cai, Jinglei, 2018. Application of Induced Pluripotent Stem Cell Transplants: Autologous or Allogeneic? *Life Sciences* 212, pp. 145–149. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.09.057
- 9** Takeda, 2019. First iPSC-Derived CAR T-Cell Therapy Created by Kyoto University CiRA and Takeda Collaboration Enters Process Development Toward Clinical Testing. <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2019/first-ipsc-derived-car-t-cell-therapy-created-by-kyoto-university-cira-and--takeda-collaboration-enters-process-development-toward-clinical-testing/> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)
- 10** Ciccocioppo, Rachele; Comoli, Patrizia; Astori, Giuseppe; Del Bufalo, Francesca; Prapa, Malvina; Dominici, Massimo; Locatelli, Franco, 2020. Developing Cell Therapies as Drug Products. *British Journal of Pharmacology* 178 (2), pp.262-274. DOI: 10.1111/bph.15305
- 11** Sebe, Attila; Anliker, Brigitte; Rau, Juliane; Renner, Matthias, 2020. Genetisch Modifizierte Regulatorische T-Zellen: Therapiekonzepte und ihr Regulatorischer Rahmen. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 63 (11), pp. 1403–1411. DOI: 10.1007/s00103-020-03230-8
- 12** Ham, Renske M. T. ten; Hoekman, Jarno; Hövels, Anke M; Broekmans, Andre W; Leufkens, Hubert G. M; Klungel, Olaf H., 2018. Challenges in Advanced Therapy Medicinal Product Development: A Survey among Companies in Europe. *Molecular Therapy, Methods and Clinical Development* 11 pp. 121–130. DOI: 10.1016/j.omtm.2018.10.003
- 13** Dream, Robert; Odum, Jeffery, 2018. Impact of ATMP Manufacturing on Process Equipment and Facility Design. *BioPharm International* 31 (11), pp. 30–34
- 14** <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Erstattungsbeitrag-fuer-Kymriahvereinbart-402177.html> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)
- 15** Schuster, Nicole, 2019. ATMP: Herausforderungen, Chancen und Risiken. *Pharmazeutische Zeitung online*. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/herausforderungen-chancen-und-risiken/> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)
- 16** Dluczek, Sarah; Tretbar, Sandy; Fricke, Stephan; Köhl, Ulrike, 2019. CAR-T-Zellen: Update 2019. *Transfusionsmedizin - Immunhämatologie, Hämotherapie, Immunogenetik, Zelltherapie* 9 (3), pp. 187–200. DOI: 10.1055/a-0833-2631
- 17** <https://alliancerm.org/sector-report/2019-annual-report/> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)
- 18** <https://alliancerm.org/sector-report/2020-annual-report/> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)
- 19** <https://www.alliedmarketresearch.com/natural-killer-cell-therapeutics-market> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)
- 20** <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/car-t-cell-therapy-market> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)
- 21** <https://www.futuremarketinsights.com/reports/allogeneic-t-cell-therapies-market> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)
- 22** <https://www.nature.com/articles/d43747-021-00105-y> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)
- 23** Global Transformational Health Research Team at Frost & Sullivan, 2020. Supply Chain Optimization and Decentralized Manufacturing to Expand the Contract Cell and Gene Therapy Manufacturing Market, 2020–2026. *Frost&Sullivan*
- 24** Anderlei, Tibor; Eibl, Dieter ; Eibl, Regine; Eisenkrätzer, Detlef; John, Gernot; Hohenauer, Wolfgang; Jossen, Valentin; Niederkrüger, Holger; Peuker, Thorsten; Pörtner, Ralf; Tanner, Markus; Tiemann, Karin; Wagner, Johannes, 2017. Facilities of the Future. *DECHEMA Statuspapier*. ISBN: 978-3-89746-199-4
- 25** [https://www.ipa.fraunhofer.de/content/dam/ipa/de/documents/UeberUns/Leitthemen/BiointelligenteWertschoepfung/WhitePaper\\_BioIntelligenz\\_de.pdf](https://www.ipa.fraunhofer.de/content/dam/ipa/de/documents/UeberUns/Leitthemen/BiointelligenteWertschoepfung/WhitePaper_BioIntelligenz_de.pdf) (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)
- 26** Mieke, Robert; Bauernhansl, Thomas; Schwarz, Oliver; Traube, Andrea; Lorenzoni, Anselm; Waltersmann, Lara; Full, Johannes; Horbelt, Jessica; Sauer, Alexander, 2018. The Biological Transformation of the Manufacturing Industry – Envisioning

Biointelligent Value Adding *Procedia CIRP* 72, pp. 739–743. DOI: 10.1016/j.procir.2018.04.085

**27** Plattform Industrie 4.0, 2020. Verwaltungsschale in der Praxis: Wie definiere ich Teilmodelle, beispielhafte Teilmodelle und Interaktion zwischen Verwaltungsschalen (Version 1.0). Diskussionspapier, Berlin. <https://www.plattform-i40.de/PI40/Redaktion/DE/Downloads/Publikation/2020-verwaltungsschale-in-der-praxis.html> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)

**28** [https://www.plattform-i40.de/PI40/Redaktion/DE/Downloads/Publikation/Details\\_of\\_the\\_Asset\\_Administration\\_Shell\\_Part1\\_V3.html](https://www.plattform-i40.de/PI40/Redaktion/DE/Downloads/Publikation/Details_of_the_Asset_Administration_Shell_Part1_V3.html) (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)

**29** Plattform Industrie 4.0, Präsentation 2018, RAMI 4.0 – Ein Orientierungsrahmen für die Digitalisierung. Berlin. <https://www.plattform-i40.de/PI40/Redaktion/DE/Downloads/Publikation/rami40-einfuehrung-2018.html> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)

**30** Aleksandrova, Krasimira; Leise, Jana; Priesner, Christoph; Melk, Anette; Kubaink, Fanni; Abken, Hinrich; Hombach, Andreas; Aktas, Murat; Essl, Mike; Bürger, Iris; Kaiser, Andrew; Rauser, Georg; Jurk, Marion; Goudeva, Lilia; Glienke, Wolfgang; Arseniev, Lubomir; Esser, Ruth; Köhl, Ulrike, 2019. Functionality and Cell Senescence of CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>-Selected CD20 CAR T Cells Manufactured Using the Automated CliniMACS Prodigy® Platform. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 46 (1), pp. 47–54. DOI: 10.1159/000495772

**31** Vormittag, Philipp; Gunn, Rebecca; Ghorashian, Sara; Veraitch, Farlan S., 2018. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. *Current Opinion in Biotechnology* 53, pp.164- 181. DOI: 10.1016/j.copbio.2018.01.025.

**32** Dluczek, Sarah; Fynes, Kate; Fricke, Stephan; Koehl, Ulrike; Luevano, Martha; Wang, Xiuyan, 2020. Simplifying GMP CART and CAR NK cell therapy manufacturing processes. *Cell and Gene Therapy Insights* 6 (6), pp. 845–853. DOI: 10.18609/cgti.2020.096

**33** Vucinic, Vladan; Quaiser, Andrea; Lückemeier, Philipp; Fricke, Stephan; Platzbecker, Uwe; Koehl, Ulrike, 2021. Production and Application of CAR T Cells: Current and Future Role of Europe. *Frontiers in Medicine* 8, p. 713401. DOI: 10.3389/fmed.2021.713401

**34** Phacilitate Automation SIG: 2018 Report. [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiKms\\_GrMH1AhVKsKQKHTBAaEQFnoECAUQAQ&url=https%3A%2F%2Fpharma.lonza.co.jp%2F-%2Fmedia%2FLonza%2Fknowledge%2FCGT%2FPhacilitate\\_Automation\\_Report\\_2018\\_FINAL\\_CGT.pdf&usq=AOvVaw0A5elSsMQRrp6cjYkTw9PQ](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiKms_GrMH1AhVKsKQKHTBAaEQFnoECAUQAQ&url=https%3A%2F%2Fpharma.lonza.co.jp%2F-%2Fmedia%2FLonza%2Fknowledge%2FCGT%2FPhacilitate_Automation_Report_2018_FINAL_CGT.pdf&usq=AOvVaw0A5elSsMQRrp6cjYkTw9PQ) (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)

**35** Phacilitate Automation SIG: 2019 Report. [https://www.phacilitate.com/wp-content/uploads/2021/09/phacilitate\\_automation\\_sig\\_report\\_2019.pdf](https://www.phacilitate.com/wp-content/uploads/2021/09/phacilitate_automation_sig_report_2019.pdf) (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)

**36** McCoy, Ryan; Ward, Stephen; Gaddum, Nicholas; Hasan, Jahid, 2020. The Necessity of Automated Manufacture for cell-based Immunotherapies: A cost-based Analysis. *Cell and Gene Therapy Insights* 6 (5), pp. 673–690. DOI: 10.18609/cgti.2020.071

**37** Trainor, Nuala; Pietak, Alexis; Smith, Tim, 2014. Rethinking Clinical Delivery of Adult Stem Cell Therapies. *Nature biotechnology* 32 (8), pp. 729–735. DOI: 10.1038/nbt.2970

**38** Kaiser, Andrew D; Assenmacher, Mario; Schröder, Bernd; Meyer, Marlene; Orentas, Rimas; Bethke, U; Dropulic, Boro, 2015. Towards a commercial Process for the Manufacture of Genetically modified T cells for Therapy. *Cancer gene therapy* 22, pp. 72–78. DOI: 10.1038/cgt.2014.78

**39** <https://www.invetechgroup.com/insights/2017/09/manufacturing-and-cgmp-for-cell-and-gene-therapies/> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)

**40** <https://www.invetechgroup.com/insights/2019/10/cell-therapy-manufacturing-process-automation-cost-time/> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)

**41** Moutsatsou, Panagiota; Ochs, Jelena; Schmitt, Robert H.; Hewitt, Christopher J.; Hanga, Mariana P., 2019. Automation in Cell and Gene Therapy Manufacturing: from Past to Future. *Biotechnology Letters* 41 (11), pp. 1245–1253. DOI: 10.1007/s10529-019-02732-z

**42** Gupta, Sushant; Karimi, I. A., 2003. Scheduling a Two-Stage Multiproduct Process with Limited Product Shelf Life in Intermediate Storage. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 42 (3), pp. 490–508. DOI: 10.1021/ie020396i

**43** Zhang, Long; Zhang, Yuzhong; Bai, Qingguo, 2019. Two-stage medical Supply Chain Scheduling with an Assignable Common Due Window and Shelf Life. *Journal of Combinatorial Optimization* 37 (1), pp. 319–329. DOI: 10.1007/s10878-017-0228-8

**44** Jenkins, Michael J.; Farid, Suzanne S., 2018. Cost-effective Bioprocess Design for the Manufacture of Allogeneic CAR-T Cell Therapies using a Decisional Tool with Multi-attribute Decision-making Analysis. *Biochemical Engineering Journal* 137, pp. 192–204. DOI: 10.1016/j.bej.2018.05.014

**45** Lopes, Adriana G.; Sinclair, Andrew; Frohlich, Bert, 2018. Cost Analysis of Cell Therapy Manufacture: Autologous Cell Therapies, Part 1. *BioProcess Int.* 16 (3), pp.3-9

**46** Lopes, Adriana G.; Sinclair, Andrew; Frohlich, Bert, 2018. Cost Analysis of Cell Therapy Manufacture: Autologous Cell Therapies, Part 2. *BioProcess Int.* 16 (3), pp. 9-12

**47** Ackermann, Heiner; Heydrich, Sandy; Weiß, Christian, 2020. Analyzing and Optimizing the Throughput of a Pharmaceutical Production Process. *Operations*

*Research Proceedings, Springer Nature*, pp. 591-597. DOI: 10.1007/978-3-030-48439-2\_72

**48** Hertrich, Christoph; Weiß, Christian; Ackermann, Heiner; Heydrich, Sandy; Krumke, Sven O., 2020. Scheduling a Proportionate Flow Shop of Batching Machines. *Journal of Scheduling* 23 (5), pp. 575–593. DOI: 10.1007/s10951-020-00667-2

**49** Paroder, Monika; Le, Nguyet; Pham, Huy P.; Thibodeaux, Suzanne R., 2020. Important Aspects of T-Cell Collection by Apheresis for Manufacturing Chimeric Antigen Receptor T Cells *Advances in Cell and Gene Therapy* 3 (1). DOI: 10.1002/acg2.75

**50** Rüdiger, Mario, 2019. Stammzell-Medikamente aus Nabelschnurgewebe. <https://tu-dresden.de/med/mf/die-fakultaet/newsuebersicht/stammzell-medikamente-aus-nabelschnurgewebe> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)

**51** Möbius, Marius A.; Freund, Daniel; Vadivel, Arul; Koss, Sarah; McConaghy, Suzanne; Ohls, Robin K.; Rüdiger, Mario; Thébaud, Bernard, 2019. Oxygen Disrupts Human Fetal Lung Mesenchymal Cells. Implications for Bronchopulmonary Dysplasia. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 60 (5), pp. 592–600. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0358OC

**52** Möbius, Marius A.; Rüdiger, Mario; Freund, Daniel, 2016. Vorrichtung zur Isolierung von Stammzellen aus fötalen Geweben. Technische Universität Dresden, Patent DE201610114043 20160729.

**53** Möbius, Marius A.; Rüdiger, Mario, 2016. Mesenchymal stromal cells in the development and therapy of bronchopulmonary dysplasia. *Molecular and Cellular Pediatrics* 3 (1), p. 18. DOI: 10.1186/s40348-016-0046-6

**54** Bhuvanendran Nair Gourikutty, Sajay; Chang, Chia-Pin; Puiu, Poenar Daniel, 2016. Microfluidic Immunomagnetic Cell Separation from Whole Blood. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 1011, pp. 77–88. DOI: 10.1016/j.jchromb.2015.12.016

**55** Zhang, Xinjie; Zhu, Zhixian; Xiang, Nan; Long, Feifei; Ni, Zhonghua, 2018. Automated Microfluidic Instrument for Label-Free and High-Throughput Cell Separation. *Analytical chemistry* 90 (6), pp. 4212–4220. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b00539

**56** Nasiri, Rohollah; Shamloo, Amir; Ahadian, Samad; Amirifar, Leyla; Akbari, Javad; Goudie, Marcus J.; Lee, KangJu; Ashammakhi, Nureddin; Dokmeci, Mehmet R.; Di Carlo, Dino; Khademhosseini, Ali, 2020. Microfluidic-Based Approaches in Targeted Cell/Particle Separation Based on Physical Properties: Fundamentals and Applications. *Small* 16 (29), e2000171. DOI: 10.1002/sml.202000171

**57** Dalili, Arash; Samiei, Ehsan; Hoorfar, Mina, 2018. A Review of Sorting, Separation and Isolation of Cells and Microbeads for Biomedical Applications: Microfluidic Approaches. *The Analyst* 144 (1), pp. 87–113. DOI: 10.1039/c8an01061g

**58** Ochs, Jelena; Biermann, Ferdinand; Piotrowski, Tobias; Erkens, Frederik; Nießing, Bastian; Herbst, Laura; König, Niels; Schmitt, Robert H., 2021. Fully Automated Cultivation of Adipose-Derived Stem Cells in the StemCellDiscovery—A Robotic Laboratory for Small-Scale, High-Throughput Cell Production Including Deep Learning-Based Confluence Estimation. *Processes* 9 (4), p. 575. DOI: 10.3390/pr9040575

**59** Kulik, Michael; Schenk, Friedrich; Schmitt, Robert, 2014. Induziert pluripotente Stammzellen iPS - Die vollautomatisierte Herstellung. *GIT Labor*, pp. 22-24

**60** Ochs, Jelena; Barry, Frank; Schmitt, Robert; Murphy, J. Mary, 2017. Advances in Automation for the Production of Clinical-Grade Mesenchymal Stromal Cells: the AUTOSTEM Robotic Platform. *Bioinsights* 73, pp. 739-748

**61** Jung, Sven; Ochs, Jelena; Kulik, Michael; König, Niels; Schmitt, Robert H., 2018. Highly Modular and Generic Control Software for Adaptive Cell Processing on Automated Production Platforms. *CIRP* 72, p. 1245–1250

**62** Balalaie, Armin; Heydarnoori, Abbas; Jamshidi, Pooyan, 2016. Microservices Architecture Enables DevOps: Migration to a Cloud-Native Architecture. *IEEE Software* 33 (3), pp. 42–52. DOI: 10.1109/MS.2016.64

**63** <https://www.plattform-i40.de> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)

**64** [https://www.plattform-i40.de/PI40/Redaktion/DE/Downloads/Publikation/Submodel\\_Templates-Asset\\_Administration\\_Shell-digital\\_nameplate.html](https://www.plattform-i40.de/PI40/Redaktion/DE/Downloads/Publikation/Submodel_Templates-Asset_Administration_Shell-digital_nameplate.html) (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)

**65** Zobel-Roos, Steffen; Schmidt, Axel; Mestmäcker, Fabian; Mouellef, Mourad; Huter, Maximilian; Uhlenbrock, Lukas; Kornecki, Martin; Lohmann, Lara; Ditz, Reinhard; Strube, Jochen, 2019. Accelerating Biologics Manufacturing by Modeling or: Is Approval under the QbD and PAT Approaches Demanded by Authorities Acceptable Without a Digital-Twin? *Processes* 7 (2), p. 94. DOI: 10.3390/pr7020094

**66** Bauernhansl, Thomas; Hartleif, Silke; Felix, Thomas, 2018. The Digital Shadow of production – A Concept for the Effective and Efficient Information Supply in Dynamic Industrial Environments. *Procedia CIRP* 72, pp. 69–74. DOI: 10.1016/j.procir.2018.03.188

**67** Kuhn, Thomas; Schnicke, Frank; Antonino, Pablo O., 2020. Service-Based Architectures in Production Systems: Challenges, Solutions and Experiences. *ITU Kaleidoscope: Industry-Driven Digital Transformation*, pp. 1-7. DOI: 10.23919/ITUK50268.2020.9303207

**68** <https://wiki.eclipse.org/BaSyx> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)

**69** <https://www.eclass.eu/> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)

**70** <https://cdd.iec.ch/> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)

**71** <https://www.hl7.org/fhir/> (letzter Zugriff: 20. Januar 2022)

**72** Wang, Xiuyan; Rivière, Isabelle, 2016. Clinical Manufacturing of CAR T Cells: Foundation of a Promising Therapy. *Molecular therapy oncolytics* 3, p. 16015. DOI: 10.1038/ mto.2016.15

**73** Baradez, Marc-Olivier; Biziato, Daniela; Hassan, Enas; Marshall, Damian, 2018. Application of Raman Spectroscopy and Univariate Modelling As a Process Analytical Technology for Cell Therapy Bioprocessing. *Frontiers in Medicine* 5, p. 47. DOI: 10.3389/ fmed.2018.00047

**74** Bhatia, Hemlata; Mehdizadeh, Hamidreza; Drapeau, Denis; Yoon, Seongkyu, 2018. In-line Monitoring of Amino Acids in Mammalian Cell Cultures using Raman Spectroscopy and Multivariate Chemometrics Models. *Engineering in Life Sciences* 18 (1), pp. 55–61. DOI: 10.1002/elsc.201700084