

Projektbericht Teil I und II

Förderkennzeichen: 03LW0396

Wissenschaftlicher Ansprechpartner: PD Dr. Stefan Bartzsch

Zuwendungsempfänger:

Klinikum der Technischen Universität München (TUM Klinikum)

Ismaninger Straße 22

81675 München

Titel: Ultrahochdosis-Röntgenstrahler zur Krebsbehandlung

Akronym: „MicroFLASH“

Kurzbericht

Wissenschaftlich-technischer Stand

Krebs stellt weltweit eine der größten gesundheitlichen Herausforderungen dar – auch in Deutschland mit jährlich rund 500.000 Neuerkrankungen. Trotz Fortschritten in Prävention, Diagnose und Therapie sind viele Krebsbehandlungen unzureichend wirksam, da Tumorzellen gesunden Zellen biologisch sehr ähnlich sind und alle Krebsstammzellen zerstört werden müssen, um Rückfälle zu vermeiden. Die Strahlentherapie zählt neben der Chirurgie zu den effektivsten Behandlungsmethoden. Sie verwendet ionisierende Strahlung, um das Erbgut von Tumorzellen gezielt zu schädigen, wobei moderne Verfahren wie IMRT und IGRT die Behandlung präziser und schonender gestalten.

Wir beschäftigen uns im Projekt mit der räumlich fraktionierten Strahlentherapie, insbesondere die Mikrostrahlentherapie (MST). Statt einer gleichmäßigen Bestrahlung wird die Strahlendosis räumlich moduliert, wodurch gesunde Gewebereiche zwischen den Hochdosiszonen regenerieren können. Diese Methode wurde an leistungsstarken Synchrotronquellen seit den 1990er Jahren entwickelt. Die Mikrostrahlen sind typischerweise 20–100 µm breit und erzeugen ein Muster aus abwechselnden Hoch- und Niedrigdosiszonen.

Vielversprechende präklinische Studien zeigen, dass gesundes Gewebe Mikrostrahlen deutlich besser toleriert, während Tumorzellen dennoch effektiv geschädigt werden – auch durch immunvermittelte Mechanismen und gezielte Zerstörung von Tumorgefäßen. Besonders relevant ist MST für Tumoren in strahlensensiblen Körperregionen wie dem Gehirn oder der Lunge. Erste Studien belegen zudem, dass Mikrostrahlen weniger Nebenwirkungen wie Fibrosen verursachen. Darüber hinaus birgt MST-Potenzial für gezielte Medikamentenabgabe im Tumor und neuartige Ansätze in der neurologischen Therapie, z. B. bei Epilepsie.

Da leistungsstarke Synchrotrons zur Erzeugung von Mikrostrahlen teuer sind und es nur wenige weltweit gibt, hat unser Team eine alternative kompakte Strahlenquelle entwickelt, die Linienfokusröntgenröhre und einen ersten technischen Prototyp im Labor errichtet. Wie kann aus diesem Gerät ein klinisch nutzbares Gerät entstehen, das die Vorteile von MST Krebspatienten zur Verfügung stellt.

Aufgabenstellung im Projekt

Ziel des Vorhabens ist die Weiterentwicklung und klinische Translation der Linienfokusröntgenröhre (LFXT), mit der Option, entweder präklinische Quellen zu vervielfältigen oder direkt einen klinischen Prototyp zu entwickeln. In einer Sondierungsphase sollen die Machbarkeit technischer Subsysteme, der Ressourcenbedarf und geeignete Finanzierungsmöglichkeiten geprüft werden. Zentral ist die Koordination eines großen, interdisziplinären Konsortiums aus nationalen und

internationalen Forschungseinrichtungen, das bisher maßgeblich zur Entwicklung beigetragen hat. Dabei müssen Zuständigkeiten, geistige Eigentumsrechte und Führungsstrukturen geklärt werden. Zugleich sollen regulatorische Anforderungen für eine spätere klinische Zulassung identifiziert und mit externer Beratung eine entsprechende Roadmap erarbeitet werden. Weitere Ziele sind die Erarbeitung einer Patentstrategie sowie eine umfassende Klärung der IP-Situation, einschließlich Lizenzoptionen mit dem Patentinhaber ICR London. Auch die Bildung eines wissenschaftlichen Beirats und die Erweiterung des technischen Kernteams sind geplant.

Ablauf des Vorhabens und wesentliche Ergebnisse

Im Rahmen des geförderten Projekts wurde ein umfassender Vorbereitungs- und Entwicklungsprozess für die Ausgründung eines Medizintechnik-Start-ups durchgeführt. Zunächst wurde ein interdisziplinäres Gründerteam gebildet, das sich über Rollen, Beteiligungen und einen Zeitplan einigte. Parallel wurden strategische Partnerschaften mit wissenschaftlichen Einrichtungen und Industrieakteuren aufgebaut. In mehreren Arbeitspaketen wurden wichtige Grundsteine gelegt: ein gemeinsames Verständnis zu IP-Fragen mit Kooperationsverträgen, eine FTO-Analyse, die die rechtliche Nutzungsfreiheit der Technologie bestätigte, sowie die Definition eines „Minimal Viable Product“ (MVP).

Ein zentrales Ergebnis war die Ausarbeitung einer regulatorischen Roadmap unter Einhaltung der MDR-Richtlinien sowie der Aufbau eines ersten Qualitätsmanagementsystems. Zudem konnte ein Advisory Board etabliert und ein fundierter Verwertungsplan erarbeitet werden, der den Weg von einem technischen zu einem klinischen Prototyp bis hin zur Zulassung abbildet. Zwei neue Patente wurden angemeldet, strategische Termsheets verhandelt und erste Gespräche mit Investoren und Fördermittelgebern geführt. Der Abschluss des Projekts mündete in der erfolgreichen Beantragung der nächsten Machbarkeitsphase.

Das Projekt trug entscheidend zur Vorbereitung einer klinischen Translation der Mikrostrahlentechnologie bei und lieferte substanzielle Fortschritte in der wissenschaftlichen, technischen und wirtschaftlichen Verwertbarkeit des Konzepts.

Ausblick

Dank des erfolgreich durchgeführten Projektes haben wir unseren Business Case, das Team, die IP-Situation und die Roadmap so weit schärfen können, dass wir jetzt kurz vor der Ausgründung (im kommenden Monat) stehen. Investoren stehen bereit für die Finanzierung. Vieles hängt für uns aktuell von einer positiven Begutachtung eines Folgeantrags bei GoBio-Next ab.

II Eingehende Darstellung

Zahlenmäßiger Nachweis und Erklärungen zu verausgabten Mitteln

Das Projekt wurde mit einer Gesamtsumme von 95.912,68€ bewilligt. Davon wurden insgesamt 75.708,83€ im Projekt ausgegeben.

Die folgende Tabelle zeigt eine Aufstellung Kostenpunkte, die ursprünglich beantragte Summe und die schließlich aufgewendete Summe

| Kostenpunkt | Beantragte Mittel [€] | Verausgabte Mittel [€] |
|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| <i>Personalausgaben</i> | 45.831,12 | 59.599,95 |
| - TV-L E12-E15, 2023 | 9.470,28 | 14.938,88 |
| - TV-L E12-E15, 2024 | 28.410,84 | 44.661,07 |
| - TV-L E1-E11, 2023 | 1.987,50 | 0 |
| - TV-L E1-E11, 2024 | 5.962,50 | 0 |
| <i>Vergabe von Aufträgen</i> | 36.000,00 | 15.192,45 |
| - 2023 | 10.000,00 | 0 |
| - 2024 | 26.000,00 | 15.192,45 |
| <i>Inlandreisen</i> | 8.000,00 | 0 |
| - 2023 | 1.000,00 | 916,43 |
| - 2024 | 7.000,00 | 0 |
| <i>Auslandreisen</i> | 8.000,00 | 0 |
| - 2023 | 4.000,00 | 0 |
| - 2024 | 4.000,00 | 0 |

An der Tabelle werden einige Unterschiede zwischen den ursprünglich geplanten Projektausgaben und den final aufgewendeten Ausgaben ersichtlich.

Zur ursprünglichen Planung des Projektes:

Im Rahmen des Projekts „MicroFLASH“ zur klinischen Translation der Mikrostrahltherapie wurde eine detaillierte Kostenplanung vorgenommen, die sich nach Arbeitspaketen (AP) und spezifischen Arbeitszielen gliedert.

Das Arbeitspaket **AP0** umfasst die Projektsteuerung und Stakeholderkommunikation. Hierzu zählen Aufgaben wie das Projektmanagement, die Koordination der Arbeitspakete, die Kommunikation mit Projektpartnern sowie die Dokumentation des Projektfortschritts. Für diese verwaltungstechnischen Aufgaben sind 0,5 Personenmonate vorgesehen, ergänzt durch eine wissenschaftliche Hilfskraft. Die Kosten belaufen sich auf rund 17.500 Euro, wobei Reisekosten für Konferenzen und Messen sowie Personalkosten enthalten sind.

Im **Arbeitspaket AP1** steht die Verwertung und Teambildung im Fokus. Es gliedert sich in mehrere Unterpunkte: Zunächst wird eine Stakeholdermap erstellt und rechtliche Rahmenbedingungen für eine mögliche gemeinsame Ausgründung geklärt (AP1.1). Anschließend wird das primäre Wertversprechen der Technologie definiert,

verschiedene Verwertungsszenarien analysiert und ein Partnerworkshop durchgeführt (AP1.2). Schließlich wird ein Advisory Board eingerichtet und ein gemeinsamer Entwicklungsplan formuliert (AP1.3). Für diese Aktivitäten sind insgesamt etwa 27.000 Euro eingeplant, inklusive Personalkosten, Reisekosten und anteiliger Beratungskosten.

Das **Arbeitspaket AP2** widmet sich dem Schutz geistigen Eigentums (IP). In Zusammenarbeit mit Patentanwälten wird eine umfassende Patentstrategie entwickelt, die Freedom-to-Operate (FTO) analysiert und zukünftige Patentkosten abschätzt. Die hierfür veranschlagten Kosten betragen rund 10.000 Euro, einschließlich eines Personenmonats und externer Beratung.

Im **Arbeitspaket AP3** wird die regulatorische Einordnung des Projekts erarbeitet. Ziel ist es, eine regulatorische Roadmap zu erstellen, die Anforderungen der zuständigen Behörden zu identifizieren und die Klassifikation des Produkts je nach Anwendungsszenario zu bestimmen. Für diese Aufgaben sind ein Personenmonat sowie externe Beratungskosten in Höhe von 26.000 Euro vorgesehen.

Abschließend umfasst **Arbeitspaket AP4** die Zusammenführung aller Ergebnisse zur Beantragung einer Machbarkeitsphase. Hierzu zählen die Erstellung einer Projektskizze, die Ausarbeitung eines Antrags sowie die Vorbereitung eines Pitch-Workshops. Für diese Aufgaben ist ein weiterer Personenmonat eingeplant.

Zusätzlich zu den genannten Arbeitspaketen enthält der Kostenplan weitere Positionen wie Reisekosten für einen Strategieworkshop (6.000 Euro), Konferenzen und Messen (9.000 Euro) sowie die Teilnahme an einer Auswahlsitzung (1.000 Euro).

Praktisch durchgeführte Projektarbeiten und die entstandenen Kosten

Im Vergleich zur ursprünglichen Projektplanung gab es im Projekt „MicroFLASH“ einige signifikante Abweichungen in der praktischen Mittelverwendung, die größtenteils durch inhaltliche Entwicklungen und organisatorische Notwendigkeiten begründet sind.

Das Arbeitspaket **AP0** zur Projektsteuerung und Stakeholderkommunikation wurde wie geplant umgesetzt. Es fanden regelmäßige Treffen mit Projektpartnern sowie internationale Konferenzen statt. Die Kommunikation mit dem Fördermittelgeber verlief teilweise erfolgreich. Allerdings wurden die ursprünglich eingeplanten Reisekosten für Konferenzen und Messen letztlich nicht in Anspruch genommen da die Treffen (mehr als ursprünglich geplant) hauptsächlich online durchgeführt wurden.

Im Arbeitspaket **AP1.1**, das die Erstellung einer Stakeholdermap und die Klärung von Kernbeziehungen zum Ziel hatte, wurde ein Memorandum of Understanding unterzeichnet, das in einen Kooperationsvertrag mündete. Die Beziehungen zu Stakeholdern wurden erfolgreich aufgebaut.

Das Arbeitspaket **AP1.2** wurde planmäßig abgeschlossen. Es gelang, ein Minimal Viable Product (MVP) zu definieren, Kapitalbedarf zu ermitteln und ein Advisory Board

zusammenzustellen. Zusätzlich wurde ein erfahrener Berater aus der Wirtschaft eingebunden, was durch externe Mittel außerhalb des Projektbudgets ermöglicht wurde.

Auch **AP1.3**, das die Entwicklung eines strategischen Entwicklungsplans und die formelle Einbindung des Advisory Boards vorsah, wurde weitgehend abgeschlossen. Zwar wurde kein gemeinsames Strategiepapier unterzeichnet, dies wurde jedoch als nicht notwendig erachtet. Stattdessen wurde die Strategie in einem Pitchdeck dokumentiert und allen Beteiligten vorgestellt.

Das Arbeitspaket **AP2** zur Entwicklung einer IP-Strategie und Durchführung einer FTO-Analyse wurde erfolgreich abgeschlossen. Die letzten Ergebnisse, wie Termsheets zur IP-Regelung, wurden allerdings erst nach Projektende finalisiert. Die Kosten für die FTO-Analyse lagen etwa 20 % über dem ursprünglichen Plan.

Im Arbeitspaket **AP3**, das sich mit regulatorischen Anforderungen befasste, wurde eine Roadmap für die klinische Umsetzung erstellt und erste Elemente eines Qualitätsmanagementsystems (QMS) entwickelt. Aufgrund personeller Engpässe konnte das QMS jedoch nicht vollständig umgesetzt werden. Aus diesem Grund wurden nur etwa 12,5 % der ursprünglich eingeplanten Beratungskosten abgerufen und dennoch war ein erheblicher personeller Mehraufwand notwendig, wodurch die Personalkosten insgesamt um etwa 60 % über dem Plan lagen.

Das abschließende Arbeitspaket **AP4**, das die Beantragung der Machbarkeitsphase zum Ziel hatte, wurde erfolgreich abgeschlossen. Der Antrag wurde eingereicht und bewilligt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Projektziele weitgehend erreicht wurden, jedoch mit teils erheblichen Verschiebungen in der Mittelverwendung. Die Hauptsächlichen Änderungen sind in der folgenden Tabelle noch einmal zusammengefasst.

| Bereich | Abweichung |
|--------------------------------------|--|
| Personalkosten | ca. +60 % höher als geplant, v. a. durch Mehraufwand beim QMS (AP3) |
| Regulatorische Beratung | nur 12,5 % der geplanten 26.000 € genutzt |
| FTO-/Patentberatung | +20 % über Plan (11.942,25 € statt 10.000 €) |
| Reisekosten (Konferenzen) | nicht genutzt , obwohl eingeplant |

Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeit

Im Laufe der Projektarbeit konnten erhebliche Fortschritte in Richtung Verwertung und schließlich klinischer Anwendung erzielt werden! Gemäß der Ziele der Ausschreibung für die GoBio Sondierungsphase konnte MicroFLASH viele Ziele erreichen:

Konzipierung, Prüfung und Abwägung verschiedener Verwertungsoptionen

Im Antrag haben wir sowohl ein Produkt für die präklinische Forschung, als auch ein klinisches Gerät als Verwertungsoption in Betracht gezogen. Darüber hinaus gab es diverse weitere Möglichkeiten – z.B. Bau einer großen Facility, die Forschung und medizinische Behandlung gegen Gebühren ermöglicht.

Angesichts des kleinen Marktes für die präklinische Forschung, ist eine Vermarktung finanziell unattraktiv. Daher werden wir allein den Weg über ein klinisches Gerät verfolgen.

Aber auch der Strahlentherapiemarkt selbst ist ein relativ kleiner Markt. Die immunmodulatorische Eigenschaft der Mikrostrahlen birgt ein besonderes Potential hinsichtlich Synergien mit Immunotherapien. Die Krebsimmuntherapie hat sich in den letzten Jahren zu einer der bedeutendsten Innovationen in der Onkologie entwickelt. Besonders sogenannte Immuncheckpoint-Inhibitoren, wie Ipilimumab (gegen CTLA-4), Nivolumab und Pembrolizumab (beide gegen PD-1) sowie Atezolizumab, Durvalumab und Avelumab (gegen PD-L1), haben sich als wirksam bei verschiedenen Krebsarten erwiesen und gelten heute als vierte Säule der Krebstherapie neben Operation, Chemo- und Strahlentherapie. Diese Wirkstoffe blockieren hemmende Signalwege im Immunsystem, wodurch körpereigene Abwehrzellen Tumorzellen wieder erkennen und bekämpfen können. Inzwischen sind etwa zehn Checkpoint-Inhibitoren für rund 20 verschiedene Krebsarten zugelassen.

Auch wenn mittlerweile in etwa 20% der Krebsfälle Immuntherapie als Teil der Behandlung gegeben wird, sind die Ansprechraten bei etwa 20-40% sehr gering. Die Immuntherapie allein genügt nicht um eine effektive Immunantwort auszulösen. Kombinationen mit Strahlentherapie und Chemotherapie sind in der Regel auch nicht ausreichend. Die Mikrostrahlen haben hingegen eine sehr stark immunmodulatorische Wirkung und können, wie Studien beweisen in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren hervorragende Ergebnisse erzielen. Da der Immuntherapie aktuell der größte Markt in der Krebsmedizin ist, haben wir uns entschlossen unsere Technologie als Unterstützung für die Immuntherapie anzubieten und sind der Meinung dadurch die wirtschaftlichen Erfolgchancen einer Ausgründung deutlich zu erhöhen.

Schärfung möglicher Produkte, Bedarfs- und Anforderungsanalysen

Durch Interaktion mit verschiedenen Stakeholdern und potentiellen Kunden/-innen in der Radioonkologie haben wir im Rahmen des Projektes (AP 1) analysiert, welche Anforderungen Radioonkologen/-innen an ein neues Strahlentherapiegerät haben.

Insgesamt haben wir Radioonkologen von zwei US-Amerikanischen (Mayo Clinics, MD Anderson), einem Australischen (Peter Mac) und fünf europäischen Kliniken (Rostock, Klinikum rechts der Isar, München Klinik, Royal Marsden Hospital, Skåne University Hospital Lund) interviewt, mit sehr unterschiedlichem medizinischem Fokus.

Bei diesen Interviews stellten sich folgende entscheidende Anforderungen heraus:

- (1) **Höhere therapeutische Wirkung:** Es ist gut, wenn eine Therapie Nebenwirkungen reduziert – eines der großen Versprechen der Mikrostrahltherapie. Allerdings ist die therapeutische Wirkung wesentlich wichtiger! Patienten mit der Diagnose Krebs sind häufig bereit hohe Nebenwirkungen auf sich zu nehmen, wenn damit eine Heilung möglich ist. Fokus für die Weiterentwicklung der Mikrostrahltherapie muss also auf
- (2) **Zuverlässigkeit:** Strahlentherapiegeräte haben eine hohe Auslastung. Sie werden aktuell in Bunkern betrieben, die rar sind und daher müssen die vorhandenen Bunker effizient genutzt werden. Typischerweise wird eine Behandlung innerhalb von 10-15 Minuten abgegeben. Wartungszeiten sollten so gering wie möglich sein.
- (3) **Einsetzbarkeit:** Die Beschränkung von Strahlentherapiegeräten auf einen Einsatz in Bunkern ist eine große Einschränkung für Krankenhäuser. Ersten sind Bunker teure Infrastrukturobjekte, zweitens ist der Platz auf das Untergeschoss beschränkt und gerade in großen Städten das Einsatzgebiet limitiert. Mit Mikrostrahlen können wir diese Einsatzlimitation überwinden, ein großer Vorteil für unser Produkt.
- (4) **Klinischer Workflow:** Der klinische Workflow ist optimiert und neue Geräte sollten sich in diesen Workflow einpassen. Beispiele dafür sind liegende Position des Patienten während der Bestrahlung, da auch Bildgebung wie CT und MRT im Liegen durchgeführt werden.
- (5) **Hoher Stand der Technik:** Die Strahlentherapie ist ein durch-technisiertes verfahren. Wenn neue Therapien angeboten werden, dann sind sie nur eine Alternative, wenn sie die gleiche Optimierung anbieten. Beispiele dafür sind Intensitätsmodulation, Inverse Therapieplanung, Bildführung, Bewegungskorrekturen usw..

Analyse der Markt- und Konkurrenzsituation

Mit unserer Technologie sind wir für die Erzeugung der Mikrostrahlen ohne ernstzunehmende Konkurrenz. Es konnte allerdings mit alternativer Technologie Erfolge mit der Gittertherapie erreicht werden. Auch wenn wir anhand von präklinischen Daten wissen, dass Mikrostrahlen überlegen sind, benötigt es Überzeugungsarbeit für die Anwendung kleinerer Strahlen, die ein höheren technischen Aufwand nach sich ziehen.

Der Markt ist allerdings hoch-reguliert und eine Markteinführung ist mit hohem finanziellem und zeitlichem Aufwand verbunden. Bisläng schaffen es nur wenige große Anbieter Strahlentherapiegeräte auf dem Markt zu verkaufen, wie Siemens/Varian und

Elekta. Der Strahlentherapiemarkt wächst stetig, ist aber relativ klein im Vergleich zum gesamten Krebsmarkt. Radiotherapie hat eine Größe (TAM) von 19,16 Mrd USD. Im Vergleich dazu ist der Immuntherapiemarkt mit 338,4 Mrd USD fast 20-mal größer.

Wie unter dem Abschnitt zu Verwertungsoptionen beschrieben, streben wir danach mit unserem Produkt auch den Immuntherapiemarkt zu erschließen. Zusammen mit der Möglichkeit unabhängig von Strahlentherapiebunkern zu werden, steigert sich dadurch der Bedarf von Mikrostrahlanlagen um ein Vielfaches.

Analyse der Schutzrechtsituation

Wir haben im Rahmen des Projektes (AP2) eine „Freedom to Operate“ Analyse durchgeführt. In einem Gutachten der Patentanwalts-gesellschaft Dilg, Hauesler, Schimdelmann werden relevante Patente in Europa, den USA und Japan untersucht, wobei besonderes Augenmerk auf das europäische Patent EP3472850B1 gelegt wurde, das Grundlage für die von uns vermarktete Technologie für die Linienfokusröntgenröhre ist.

Die Analyse ergab, dass die meisten untersuchten Schutzrechte entweder abgelaufen, nicht relevant oder technisch nicht verletzt sind. In wenigen Fällen, etwa bei US-Patenten mit sehr breiten Ansprüchen oder bei medizinischen Verfahrenspatenten, ist eine abschließende Bewertung nur durch US-Patentanwälte möglich. Ein potenzielles Risiko bestand bei der Variante 2 der Drehanode, das sich jedoch durch das Auslaufen des betreffenden US-Patents im April 2024 erledigt hat. Insgesamt kommt das Gutachten zu dem Schluss, dass einer Kommerzialisierung des Produkts außerhalb Japans keine relevanten Schutzrechte entgegenstehen, sofern die genannten Empfehlungen beachtet werden (Überwachung anhängiger Patentanmeldungen, US-Patentrechtliche Beratung für zwei Patente empfohlen, geschickte Wahl technischer Varianten).

Das japanische Patent JP5288570B1 weist einen extrem breiten Schutzzumfang auf, der nach Einschätzung der Gutachter auch das geplante Produkt abdecken könnte. Da dieses Patent nur in Japan gültig ist und keine internationalen Familienmitglieder hat, stellt es nur für den japanischen Markt ein Hindernis dar. Eine detaillierte rechtliche Bewertung wurde nicht vorgenommen, da das Gutachten sich auf Europa und die USA beschränkt. Für eine Vermarktung in Japan wäre daher eine gesonderte Prüfung durch einen japanischen Patentanwalt erforderlich.

Aufbau eines Teams

In AP1 haben wir uns intensiv mit der Erarbeitung eines Teams, externen Partnern und Beratung beschäftigt. Wir konnten im Laufe des Projektes einige entscheidende Unterstützer für das Projekt gewinnen. Während unser Advisory Board bislang vor allem Experten aus der Wissenschaft (Prof. Kurt Aulenbacher, Prof. Uwe Oelfke, Prof. Stephanie Combs, Prof. Elisabeth Schültke, Prof. Ghaleb Natour) umfasste konnten wir Experten aus der Wirtschaft finden die die Ausgründung beratend unterstützen:

Dr. Jörg Stein ist ein erfahrener Unternehmer, Berater und Business Angel im Bereich Medizintechnik und digitale Gesundheitswirtschaft. Mit über 25 Jahren Erfahrung in der Branche war er in leitenden Positionen als CEO und CFO mehrerer Medtech-Start-ups tätig und hatte internationale Führungsrollen bei Siemens Healthineers inne. Er ist Gründer und Geschäftsführer einer spezialisierten Unternehmensberatung (M&P Unternehmensberatung GmbH), die sich auf Fundraising, Strategie und Geschäftsentwicklung konzentriert. Dr. Stein ist zudem als Aufsichtsrat, Beirat und Investor in verschiedenen Life-Science-Unternehmen aktiv, darunter Radiomics, InContAlert, Osypka und MRC Systems. Seine akademische Ausbildung umfasst eine Promotion in Medizinischer Physik, die er in Heidelberg und am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York absolvierte. Seine besondere Expertise liegt in der strategischen Entwicklung und Skalierung innovativer Medizintechniklösungen – von der Frühphase bis zur Markteinführung.

Dr. Rolf Behling ist ein international anerkannter Experte für Röntgentechnologie mit über 40 Jahren Erfahrung in der Medizintechnik. Er leitete bei Philips in den Niederlanden die Advanced Development Group für medizinische Röntgenquellen, darunter Röntgenröhren und Hochspannungsgeneratoren, und war zuvor in verschiedenen leitenden Funktionen tätig – unter anderem als Leiter der Röhrentechnologie, Innovationsmanager und Projektleiter für internationale Entwicklungen. Dr. Behling ist Physiker mit Abschluss der Universität Hamburg und wurde bei Philips zum „Fellow Scientist“ ernannt. Er ist Autor zahlreicher Fachpublikationen und des Standardwerks *Modern Diagnostic X-Ray Sources* (2. Auflage, 2021), das weltweit in der Ausbildung und Industrie verwendet wird. Heute ist er als Berater, Trainer und Gutachter mit seiner Firma **XtraininX** tätig und engagiert sich in internationalen Normungsgremien, etwa als Leiter des IEC-Teams für medizinische Röntgenquellen (IEC 62B/MT 32). Seine besondere Expertise liegt in der Entwicklung, Bewertung und Optimierung von Röntgenquellen für die medizinische Bildgebung – mit Fokus auf Technologie, Zuverlässigkeit und regulatorische Anforderungen.

Richard Stark ist ein Unternehmer und Projektmanager mit Sitz in Ketchum, Idaho (USA), der im Bereich Medizintechnik und technologische Entwicklung tätig ist. Er ist unter anderem mit dem Unternehmen **OPTO, LLC** verbunden, das in Idaho registriert ist und sich auf optische oder bildgebende Technologien spezialisiert haben könnte.

Auch im Team selbst hat es Änderungen gegeben. Wir mussten uns schweren Herzens von einem langjährigen Teammitglied trennen, da unsere Vorstellung der Unternehmensführung zu weit auseinander lagen. Stattdessen haben wir Dr. Hans Maria Heyn als Life Science Entrepreneur für ins Team gewinnen können, der bereits Start-Up Erfahrung besitzt.

Umsetzungshürden

Eine der Hürden für die Verwirklichung des angestrebten Verwertungsplans: Entwicklung einer Strahlentherapieanlage für den Onkologiemarkt sind die regulatorischen Hürden für die Zulassung eines Medizinprodukts. Wir haben uns im Rahmen des Projektes (AP3) intensiv mit einer regulatorischen Roadmap für das Projekt.

Die regulatorische Roadmap für unsere Technologie orientiert sich an den Anforderungen der europäischen Medical Device Regulation (MDR) sowie ergänzenden nationalen und europäischen Gesetzen und Normen. Ziel ist die Vorbereitung auf eine klinische Studie und die spätere CE-Zertifizierung.

Zunächst werden die regulatorisch relevanten Behörden eingebunden: das BfArM, das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) und die Ethikkommission für die Genehmigung der klinischen Studie, sowie ein akkreditiertes Labor für Prüfungen zur elektromagnetischen Verträglichkeit und elektrischen Sicherheit. In späteren Phasen ist auch die EMA für weiterführende Studien relevant.

Im Projektzeitraum lag der Fokus auf dem Aufbau eines Qualitätsmanagementsystems (QMS) gemäß MDR. Dazu gehören die Einrichtung einer strukturierten Dokumentation (Design History File), die Erstellung eines QM-Handbuchs, die Definition von Rollen und Schulungsplänen für Mitarbeitende sowie die Durchführung erster Risikobewertungen. Parallel werden technische und klinische Anforderungen spezifiziert, darunter der „Intended Purpose“, Produktspezifikationen und eine erste Risikoanalyse.

Zusätzlich zur MDR müssen weitere Richtlinien beachtet werden, darunter das Strahlenschutzgesetz (StrlSchG), die Maschinenrichtlinie, die Niederspannungsrichtlinie, sowie Normen zur elektromagnetischen Verträglichkeit und Usability. Die Einhaltung dieser Vorschriften wird durch formative Evaluationen, technische Prüfungen und die Erstellung von Benutzer- und Betriebsanleitungen sichergestellt.

Da wir uns als Team aktuell noch im akademischen Umfeld aufhalten, ist eine strikte Umsetzung personell nicht durchzuhalten. Zudem sind bis zur Entwicklung des ersten wirklich klinisch eingesetzten Gerätes viele Vorschriften nicht verpflichtend und stellen einen nicht notwendigen Ballast für die agile Entwicklung dar. Erst 2027 (s. unten) planen wir im weiteren Verwertungsplan mit dem Design des ersten klinischen Gerätes. Dann werden wir im Start-Up Unternehmenskontext uns erneut intensiv mit der Einführung von Qualitätsmanagement Standards auseinandersetzen müssen. Das Projekt MicroFLASH hat dafür eine entscheidende Grundlage gelegt.

Voraussichtlicher Nutzen und fortführen des Verwertungsplans

Wir haben im Arbeitspaket 1 (AP 1.3) einen Entwicklungsplan für das Projekt aufgestellt. Die Details möchten wir ungern veröffentlichen. Grob zusammengefasst wird ein Unternehmen mit dem Namen collimateHealth Mitte 2025 gegründet. Der Entwicklungsplan sieht eine schrittweise technische, präklinische und klinische

Validierung der innovativen Mikrostrahlentechnologie vor, mit dem Ziel, diese als skalierbare Lösung in der Strahlentherapie zu etablieren. Im Jahr 2025 erfolgt der „Design Freeze“ für einen Technologiedemonstrator, gefolgt von dessen Aufbau und Testphase bis Mitte 2026. Parallel dazu werden Organoid-Tests und die regulatorische Pfadplanung gestartet. Ab 2026 beginnt eine präklinische Studie, deren Ergebnisse 2027 präsentiert werden, zusammen mit ersten Resultaten aus einer veterinärmedizinischen Studie. 2027/28 folgt der „Design Freeze“ für den klinischen Prototypen, der anschließend aufgebaut, getestet und regulatorisch geprüft wird. Die Einreichung für eine klinische Studie ist für 2029 geplant, mit Studienbeginn 2030. Der Markteintritt ist für Ende 2031 vorgesehen. Die Finanzierung erfolgt über gestaffelte Runden mit Fördermitteln und Risikokapital, beginnend mit einer Pre-Seed-Runde in 2025.

Aktuell sind wir als Gründerteam auf der Suche nach privaten Investoren und zugleich auf der Suche nach staatlicher Anfangsunterstützung.

Relevante Fortschritte auf anderen Gebieten während der Projektlaufzeit

Die Mayo Clinic in Rochester hat 2024 erste klinische Anwendungen der sogenannten Minibeam Radiation Therapy (MBRT) durchgeführt. Dabei werden Röntgenstrahlen in Form von parallelen, sehr schmalen Strahlenbündeln (typischerweise mit Breiten von 250 bis 300 Mikrometern) appliziert, was eine drastische Reduktion der Toxizität im gesunden Gewebe ermöglicht. In den sehr erfolgreichen Behandlungen wurden oberflächliche Tumore im Bereich von Kopf-Hals und Brust behandelt. Technisch verlief die Bestrahlung mit einem sehr rudimentären befestigten Kollimator und einer konventionellen Orthovolt-Röntgenanlage. Die Strahlbreite ist um einen Faktor 10 größer als für die von uns vorgesehene Technologie und die Eindringtiefe der Strahlen beschränkt. Tiefentherapie ist nicht möglich.

Diese Entwicklungen sind für uns sehr positiv: Sie demonstrieren die Wirksamkeit unserer Technologie und wir sind mit den Kollegen in den USA im engen Austausch. Andererseits bedeuten diese Fortschritte für unser Team und Vorhaben auch einen gewissen Zeitdruck ein klinisches Gerät auf den Markt zu bringen.

Veröffentlichungen

Bei MicroFLASH handelt es sich um ein Projekt mit dem Ziel Verwertungsstrategien zu entwickeln. Zwar sind während der Projektlaufzeit Veröffentlichungen entstanden. Diese stehen jedoch nur mittelbar mit den Aufgabenpaketen im Projekt in Verbindung. Die folgenden Publikationen wurden während der Projektlaufzeit veröffentlicht und sind relevant für die Verwertungsstrategie:

- Matejcek, C., Winter, J., Aulenbacher, K., Dimroth, A., Natour, G., & Bartzsch, S. (2023). A novel electron source for a compact x-ray tube for microbeam radiotherapy with very high dose rates. *Physica medica*, 106, 102532.

- Subramanian, N., Čolić, A., Santiago Franco, M., Stolz, J., Ahmed, M., Bicher, S., ... & Schmid, T. E. (2025). Superior Anti-Tumor Response After Microbeam and Minibeam Radiation Therapy in a Lung Cancer Mouse Model. *Cancers*, 17(1), 114.
- Ahmed, M., Bicher, S., Combs, S. E., Lindner, R., Raulefs, S., Schmid, T. E., ... & Bartzsch, S. (2024). In vivo microbeam radiation therapy at a conventional small animal irradiator. *Cancers*, 16(3).
- Petrich, C., Winter, J., Dimroth, A., Wilkens, J. J., & Bartzsch, S. (2025). The compact line-focus X-ray tube for microbeam radiation therapy—Focal spot characterisation and collimator design. *Physica Medica*, 129, 104861.
- Zhang, Y., Kraus, K. M., Winter, J., Ahmed, M., Combs, S. E., Wilkens, J., & Bartzsch, S. (2024). Different Treatment Strategies in Microbeam Radiation Therapy (MRT). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 120(2), e208.
- Bartzsch, S. H., Stewart, R. D., & Meyer, J. (2023). Radiobiological modeling and equivalent uniform dose for spatially fractionated radiation therapy. In *Spatially Fractionated, Microbeam and FLASH Radiation Therapy: A physics and multi-disciplinary approach* (pp. 14-1). Bristol, UK: IOP Publishing.
- Bartzsch, S., Ahmed, M., Bicher, S., Stewart, R. D., Schmid, T. E., Combs, S. E., & Meyer, J. (2023). Equivalent Uniform Dose (EUD) and the Evaluation of Cell Survival in Spatially Fractionated Radiotherapy (SFRT). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 117(2), e642.