CLUSTERS 4 FUTURE
Innovationsnetzwerke für unsere Zukunft

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium für Bildung und Forschung

SaxoCell®

Abschlussbericht Teil I: Kurzbericht

Berichtszeitraum: 01.10.2021 – 30.09.2024

Verbundvorhabentitel:

SaxoCellSystems: Aufbau von KI-gesteuerten Technologien zur Unterstützung von automatisierten ATMP- Herstellungsprozessen Made in Sachsen

Einreichender Zuwendungsempfänger:

Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI), 03ZU1111NA

Ulrich Blache

Digital unterschrieben von Ulrich Blache
Datum: 2025.03.26 15:29:34 +01'00'

Datum, Unterschrift Zuwendungsempfänger/Projektleiter*in

GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium für Bildung und Forschung

CLUSTERS 4 FUTURE
Innovationsnetzwerke für unsere Zukunft

GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium für Bildung und Forschung

Koordinator:

PD Dr. Stephan Fricke und Dr. Ulrich Blache,

Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI), 03ZU1111NA

Partner inklusive Förderkennzeichen:

Prof. Dr. Thomas Neumuth, Universität Leipzig ICCAS

Prof. Dr. Mario Rüdiger / Dr. D. Freund, Uniklinikum Dresden, 03ZU1111NB

Prof. Dr. Rahm, Erhard; Universität Leipzig, ScaDS.AI

Prof. Dr. Tilo Pompe / Dr. Heinz-Georg Jahnke, Universität Leipzig / BBZ

Prof. Dr. Reinhard Henschler, Leipzig UKL

(UL) 03ZU1111NC

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 03ZU1111NA gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei der Autorin/beim Autor.

Verantwortliche Autoren

Dr. Ulrich Blache

Im Rahmen des gesamten Verbundvorhabens SaxoCellSystems wurde eine Automatisierungsplattform für die Herstellungsschritte "Isolation", "Expansion" und "Fill&Finish" von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) auf Basis adhärenter Zellen entworfen. Darüber hinaus wurde ein Proof-of-Concept einer Supply-Chain-Management-Lösung als Webanwendung, sowie eine KI-gestützte Prozessoptimierung für die automatisierte Konfluenzbestimmung von Zellkulturen entwickelt. Des Weiteren wurden Schulungskonzepte für die GMP-konforme Herstellung erstellt, die durch ein Online-Modul mit praktischen Inhalten zum Thema Reinraumarbeit ergänzt wurden. Schließlich wurde eine markierungsfreie Methode zur Konfluenzanalyse von 3D-Kulturen entwickelt und ein Demonstrator zur automatisierten Analyse mittels Impedanzspektroskopie erfolgreich umgesetzt.

Ziel des Teilvorhabens 03ZU1111NA von SaxoCellSystems (AP4 des Verbundvorhabens) war die Evaluierung von Automatisierungslösungen und die Konzipierung von einem Schulungskonzept für die Herstellung von neuartigen Arzneimitteln (ATMPs) unter den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis (GMP). Im ersten Teilarbeitspaket wurden die Herausforderungen von GMP in der ATMP-Herstellung untersucht, auch im Hinblick auf Automatisierung. Ein Herstellungsprozess für mesenchymale Stammzellen wurde analysiert, wobei insbesondere die Automatisierung von adhärent wachsenden Zellen als komplex galt. Die Herausforderungen umfassen Gewebeaufschluss, Zellisolation und das Passagieren der Zellen. Um die Herausforderungen von GMP an Automatisierungslösungen in Marktnähe zu evaluieren, wurden daher zusätzlich reifere ATMP-Herstellprozesse und Automatisierungstechnologien betrachtet und es wurden Chimäre Antigen Rezeptor (CAR) T-Zelltherapeutika sowie verwandte Immunzelltherapeutika auf Basis von Suspensionszellen einbezogen.

Drei Automatisierungskonzepte wurden identifiziert:

1. Verknüpfung marktgerechter Einzelgeräte,
2. All-in-one Systeme, die Teile des Herstellungsprozesses semi-automatisch integrieren,
3. Neue modulare Anlagen aus der Forschung.

Es wurden auch grundlegende Herausforderungen wie Produktdiversität, fehlende Standardisierung, unzureichende Digitalisierung und regulatorische Unsicherheiten herausgearbeitet.

Im zweiten Arbeitspaket wurde ein GMP-Schulungskonzept für technische Operatoren entwickelt. Das Konzept umfasst einen theoretischen und praktischen Teil. Der Theorie-Teil beinhaltet Schulungsmaterialien zu GMP, Zell- und Gentherapie, Qualitätskontrolle und Automatisierung. Der Praxis-Teil umfasst Module zum aseptischen Arbeiten, Verhalten im Reinraum und den Umgang mit automatisierten Bioreaktoren. Die Schulung wird durch eine Online-Vorbereitung und eine abschließende schriftliche sowie praktische Prüfung ergänzt.

Abschlussbericht Teil II: eingehende Darstellung pro Zuwendungsempfänger

Berichtszeitraum: 01.10.2021 – 30.09.2024

Verbundvorhabentitel:

SaxoCellSystems: Aufbau von KI-gesteuerten Technologien zur Unterstützung von automatisierten ATMP- Herstellungsprozessen Made in Sachsen

Einreichender Zuwendungsempfänger:

Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI), 03ZU1111NA

Ulrich Blache

Digital unterschrieben von Ulrich Blache
Datum: 2025.03.26 15:30:57 +01'00'

Datum, Unterschrift Zuwendungsempfänger/Projektleiter*in

GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium für Bildung und Forschung

CLUSTERS 4 FUTURE
Innovationsnetzwerke für unsere Zukunft

GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium für Bildung und Forschung

Koordinator:

PD Dr. Stephan Fricke und Dr. Ulrich Blache,

Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI), 03ZU1111NA

Partner inklusive Förderkennzeichen:

Prof. Dr. Thomas Neumuth, Universität Leipzig ICCAS

Prof. Dr. Mario Rüdiger / Dr. D. Freund, Uniklinikum Dresden, 03ZU1111NB

Prof. Dr. Rahm, Erhard; Universität Leipzig, ScaDS.AI

Prof. Dr. Tilo Pompe / Dr. Heinz-Georg Jahnke, Universität Leipzig / BBZ

Prof. Dr. Reinhard Henschler, Leipzig UKL

(UL) 03ZU1111NC

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 03ZU1111NA gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei der Autorin/beim Autor.

Verantwortliche Autoren

Dr. Ulrich Blache

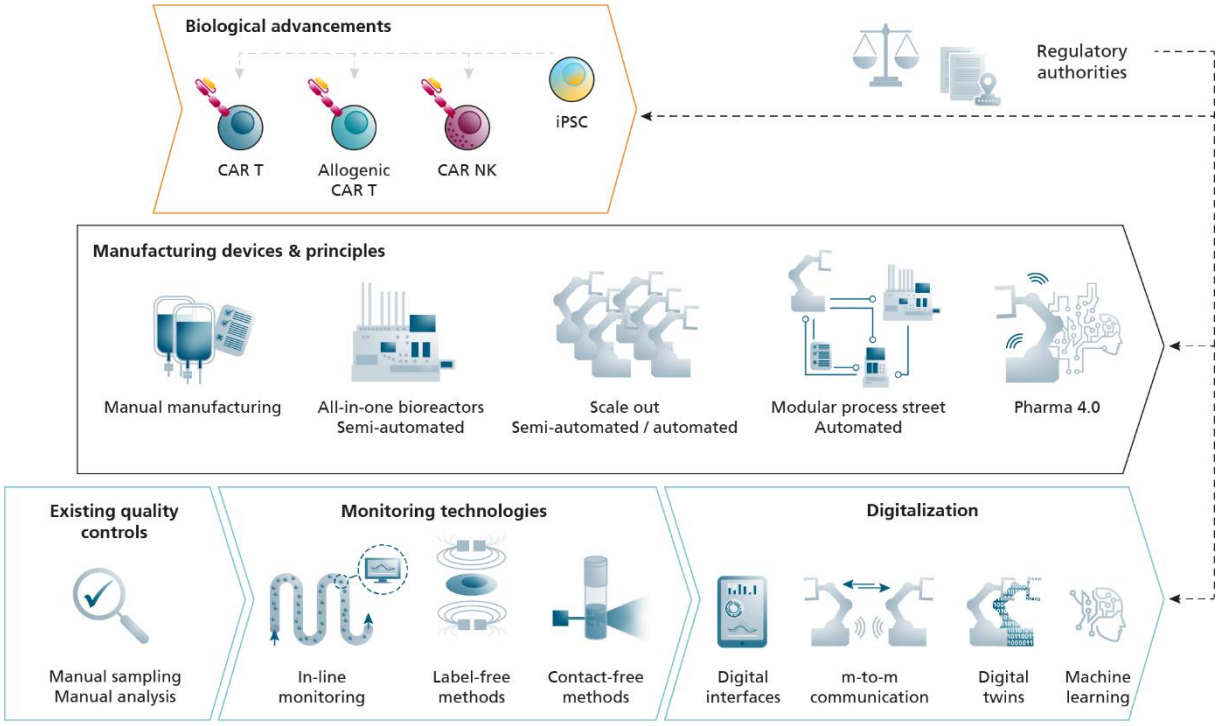
Verbundvorhaben

Das wissenschaftlich-technische Arbeitsziel des gesamten Verbundvorhabens SaxoCellSystems in der Umsetzungsphase 1 von SaxoCell war im AP 1 die Konzeptentwicklung für die automatisierte Herstellung von neuartigen Arzneimitteln (ATMP) unter Beachtung der Guten Herstellungspraxis (GMP)-Kompatibilität. Zur Zielerfüllung wurde eine Automatisierungs-Plattform konzipiert. Dazu kam mit einer MSC-basierten ATMP-Herstellung ein potenzieller „Herstellungs-Usecase“ als initialer Beispielprozess sowie auch ein generisches Denk- und Designmodell zum Einsatz. Das Ergebnis von AP 1 ist ein Basislastenheft. Das Ziel von AP 2 bestand in der Entwicklung eines digitalen Überwachungs- und Dokumentationssystems für die MSC-basierte ATMP-Herstellung unter Nutzung offener Standards. Es wurde ein technischer Proof-of-Concept implementiert, der den Herstellungsprozess Ende-zu-Ende abbildet und über eine Schnittstelle zur in AP 3 entwickelten KI-basierten Konfluenzbestimmung verfügt. Zudem wurde ein Common Data Model entwickelt, um die Skalierbarkeit auf weitere Prozessmodelle sicherzustellen. Aufbauend und integrierend in das Konzept der Dokumentation- und Automatisierungssoftware aus AP 2 wurden in AP 3 KI-Modelle zur Prozessoptimierung erforscht und entwickelt. Basierend auf der Prozessanalyse wurde die automatische Überwachung der Zellkonfluenz als kritischer Parameter identifiziert und basierend auf Bild- sowie Impedanzdaten Modelle zur robusten und automatisierten Bestimmung entwickelt und Integration vorbereitet. In AP 4 wurde ein Schulungskonzept für die Herstellung von ATMPs unter den GMP-Anforderungen konzipiert. Es wurden die Herausforderungen von GMP in der ATMP-Herstellung untersucht, insbesondere im Hinblick auf Automatisierung. Anschließend wurde ein theoretischer und ein praktischer Teil sowie ein Prüfungsvorgehen für das GMP-Schulungskonzept konzipiert. Im Rahmen von AP 5 wurde ein Onlinemodul einer Einführungsschulung für GMP-Reinraumarbeit erstellt. Es enthält 6 Teilmodule mit technischen Anforderungen, Personal- und Materialeinschleusung, Umgebungskontrollen, Gerätschaften und 3 prototypischen Prozessen sowie einen abschließenden Selbsttest. In AP 6 wurde erfolgreiche eine neue markierungs-freie, nicht invasive Methode zur Konfluenzanalyse von auf 3D-Trägermaterielen (Beads) kultivierten MCSs entwickelt. Darüber hinaus wurde ein Demonstrator für die automatisierbare Analyse von 3D-Kulturen in einem ANSI

kompatiblen 96-Well-Mikrotiterplattenformat mittels Impedanzspektroskopie entwickelt und die Funktionalität erfolgreich demonstriert.

Durchgeführte Arbeiten

Ziel des Teilvorhabens 03ZU1111NA von SaxoCellSystems (AP4 des Verbundvorhabens) war es die Herausforderungen der Guten Herstellungspraxis (englisch Good Manufacturing Practise, GMP) an Automatisierungslösungen und ein Schulungskonzept für Personal im Bereich der Herstellung von neuartigen Arzneimitteln (englisch *Advanced Therapy Medicinal Products* ATMP) zu konzipieren. Zunächst wurden dazu im ersten Arbeitspaket die Herausforderungen von GMP an Automatisierungslösungen in der ATMP-Herstellung erschlossen. In Workshops mit den Verbundpartnern wurde ein Herstellungsprozess für mesenchymale Stammzellen (MSC) (Partner TU Dresden) betrachtet und bzgl. einer möglichen Automatisierung analysiert. Im Gegensatz zu Suspensionszellen ist die Produktion von adhärent wachsenden Zellen, wie MSC, meist aufwendiger. Daher sind Produktionsabläufe zur GMP-Herstellung von ATMPs gegenwärtig noch wesentlich schwieriger automatisierbar. Noch vor einer möglichen Modifizierung von adhärenten Zellen stehen in aller Regel der Gewebeaufschluss und die Zellisolation. Ebenfalls stellt das Passagieren von adhärenten Zellen eine zusätzliche technische Herausforderung dar. Um die Herausforderungen von GMP an Automatisierungslösungen in Marktnähe zu betrachten, wurden daher zusätzlich reifere ATMP-Herstellprozesse und Automatisierungstechnologien betrachtet und es wurden Chimäre Antigen Rezeptor (CAR) T-Zelltherapeutika, sowie verwandte Immunzelltherapeutika auf Basis von Suspensionszellen, einbezogen. Auch für diese auf Suspensionszellen basierende ATMP sind händische Herstellungsprozesse aktuell noch Stand der Technik, aber es existieren Automatisierungslösungen. Unsere Analysen ergaben, dass im Wesentlichen 3 Konzepte für die automatisierte ATMP-Herstellung existieren: 1) Produktionsstraßen aus verbunden Markt-zugelassenen Einzel-Geräten; 2) Markt-zugelassene All-in-one Systeme, welche in der Lage sind Teile des Herstellungsprozess semi-automatisch in einem geschlossenen Produktionssystem durchzuführen sowie 3) neue modulare Anlagen (frühe Entwicklung in öffentlicher und industrieller Forschung). Zukünftig könnten diese Systeme in das Pharma 4.0 Konzept integriert werden.



Konzepte und Technologien für eine automatisierte ATMP-Herstellung: Erste halbautomatische All-in-one-Bioreaktoren stehen für die GMP-konforme Herstellung zur Verfügung. Für eine Hochdurchsatzproduktion ist der Einsatz parallelisierter Geräte eine mögliche Lösung. Ein weiteres Prinzip ist die Verbindung verschiedener Fertigungsgeräte, die bestimmte Teilprozesse der Herstellung automatisch in Prozessstraßen ausführen. Für die Vollautomatisierung sind neuartige technische Lösungen in den Bereichen Echtzeitüberwachung und Inline-Qualitätskontrollen nötig. Darüber hinaus erfordert die automatisierte ATMP-Herstellung die Implementierung neuer Datenverarbeitungssysteme sowie die digitale Kommunikation aller beteiligten Geräte und digitale Repräsentanten des Systems (digitale Zwillinge). Abbildung aus Blache et al. Potential solutions for manufacture of CAR T cells in cancer immunotherapy. Nat Commun **13**, 5225 (2022).

Die Vor- und Nachteile dieser Konzepte wurden erschlossen. Die grundsätzlichen Herausforderungen von GMP-konformen Arbeiten an Automatisierungslösungen in der ATMP-Herstellung wurden erarbeitet:

- Produkt-Diversität: ATMPs sind sehr diverse und hoch-spezialisierte Arzneimittel. Diversität und Spezialisierung werden voraussichtlich auf Grund des wissenschaftlichen Fortschrittes sogar weiter zunehmen. In der Konsequenz sind die technisch notwenigen Produktionsschritte hoch-spezifisch. Dieser Umstand macht die Entwicklung generischer Automatisierungstechnologien sehr schwierig.
- Fehlende Standardisierung: Aus der Produkt-Diversität lässt sich die aktuell fehlende Standardisierung von ATMP-Herstellungsprozessen ableiten. Zusätzlich ergeben sich national und lokal verschiedene regulatorische Rahmenbedingungen.

- Regulatorik: ATMPs und deren automatisierte Herstellung sind Neuland in der pharmazeutischen Industrie, so dass regulatorische Bedingungen teils individuell mit den zuständigen Behörden abgestimmt werden müssen und häufig nicht generalisiert werden können.
- Fehlende Digitalisierung: Die Digitalisierung im ATMP-Bereich ist fundamental für eine automatisierte Herstellung. Gegenwärtig jedoch ist der Digitalisierungsgrad extrem niedrig; insbesondere auch auf Grund der fehlenden (von den Herstellern nicht zur Verfügung gestellten) digitalen Schnittstellen von verschiedenen technischen Geräten und Bioreaktoren, welche im ATMP-Herstellungsprozess eingesetzt werden.
- Bioreaktoren: Die technologische Reife von verschiedenen Bioreaktor-Technologien ist hoch für autologe ATMPs, jedoch sehr niedrig für allogene ATMPs (wie z.B. die im Projekt genutzten MSCs).

Im zweiten Arbeitspaket wurde ein GMP-Schulungskonzept für technische Operatoren entworfen. Es wurde zunächst recherchiert welche Inhalte für die Schulung nötig sind. Anschließend wurde das Konzept in verschiedene Module unterteilt. Die entwickelte GMP-Schulung umfasst einen Theorie-Teil und einen Praxis-Teil. Für den Theorie-Teil des Konzeptes wurden Schulungsmaterialien erfolgreich erstellt. Dazu zählen Vorlesungen und Seminare u.a. zu *Arbeitsschutz im Laborumfeld*, *Bio- und Gefahrstoffe*, *Allgemeine Immunologie/Immuntherapie*, *Grundlagen im GMP*, *Grundlagen der Zell- und Gentherapie*, *Grundlagen von ATMPs*, *Qualitätskontrolle unter GMP*. Des Weiteren wurden Module für die *Automatisierung* konzipiert. Diese fokussieren insbesondere auf die Anwendung von GMP-kompatiblen und potenziell automatisierbare Bioreaktoren sowie von semi-automatischen All-in-one Geräte wie den CliniMACS Prodigy®.

Zusätzlich zum Theorie-Teil wurde der Praxis-Teil des GMP-Schulungskonzepts konzipiert. Dazu wurden z.B. Module zu *Zellkultur*, *An- und Auskleiden*, *Verhalten im Reinraum*, *aseptisches Arbeiten*, *Messung von Qualitätskontrollen* angefertigt. Für die *Anwendung von automatisierten GMP-Bioreaktoren* wurde eine Analyse an der CliniMACS Prodigy® Plattform durchgeführt. Für die praktischen Module wurden technische Protokolle und Prüfanweisungen angefertigt, so dass die Module in Laborräumen durchgeführt werden können. Final wurde ein Vorgehen zur Prüfung

innerhalb der GMP-Schulung entwickelt, mit welchem TeilnehmerInnen der Schulung in Zukunft evaluiert werden können. Auf den Theorie-Teil der Prüfung können sich die TeilnehmerInnen vorab per online Tool (QuizAcademy) vorbereiten, die finale Prüfung soll dann schriftlich stattfinden. Die praktische Prüfung kann in Laborräumen am Fraunhofer IZI stattfinden.

Wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Personal: Im Projekt wurden ein wissenschaftlicher und ein technischer Mitarbeiter eingesetzt, um den Stand der Automatisierung der ATMP-Herstellung zu analysieren und Teile zu veröffentlichen, so wie das GMP-Schulungskonzept zu konzipieren.

Material: Im Projekt wurden Verbrauchsmittel für GMP-fähige Bioreaktoren eingesetzt, an welchen die Automatisierung zum Zwecke der Schulungskonzipierung analysiert wurde.

Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Das geplante Vorhaben fand auf einem sehr wenig erforschten Gebiet mit wichtigem Bedarf statt (Fachkräftemangel). Die geleisteten Arbeiten waren Kernbestandteil des Arbeitsprogrammes des Verbundvorhabens *SaxoCellSystems*. Die Durchführung der Arbeiten war nötig, um die Ergebnisse (Herausforderungen Automatisierung, GMP-Schulungskonzept) erfolgreich zu erreichen.

Voraussichtliche Nutzen/Verwertung

Die Arbeitsergebnisse haben die Sichtbarkeit und Attraktivität des Fraunhofer IZI als Partner für akademische und industrielle Einrichtungen im Bereich ATMP-Automatisierung und GMP-Schulung gesteigert. Teile der Arbeitsergebnisse wurden zu diesem Zweck hochrangig publiziert. Auch wurden die Erkenntnisse in die Nationale Strategie für gen- und zellbasierte Therapien (AG III der Nationalen Strategie) und in

den AG Gentechnologiebericht der *Deutschen Gesellschaft für Gentherapie* sowie des *German Stem Cell Networks* eingebracht. Darüber hinaus ist geplant hier gewonnene Erkenntnisse in das EU-Projekt JOIN4ATMP zu transferieren. Aktuell befindet sich ein weiteres EU-Projekt im Bereich automatisierte ATMP-Herstellung in Konzipierung, in welches Erkenntnisse des Vorhabens einfließen werden. Das etablierte GMP-Schulungskonzept kann nun für die Schulung von Fachkräften, die an das Fraunhofer IZI rekrutiert wurden oder werden sollen, eingesetzt werden. Damit kann das Fraunhofer IZI weiter als Forschungspartner den Transfer von Grundlagenforschung in den GMP-Bereich bewerkstelligen. Darüber hinaus kann das Schulungskonzept in Kooperationsprojekten mit akademischem Partner umgesetzt werden (z.B. aus SaxoCell Phase 2). Teile der GMP-Schulung konnten in europäischen Forschungsprojekten eingesetzt und erprobt werden (EU-Projekt AIDPATH), bzw. sind für die Weiterbildung internationaler WissenschaftlerInnen vorgesehen (EU-Projekt REANIMA). Darüber hinaus konnte u.a. dank der gewonnenen Expertise im Bereich der GMP-Schulung ein großes EU-Projekt zusammen mit den Universitäten Brün, Kopenhagen und Leipzig erfolgreich eingeworben werden (EU-Projekt CREATIC), in welchem europäische WissenschaftlerInnen im Bereich GMP und Automatisierung geschult werden. Die GMP-Schulung wurde in ein weiteres, erfolgreich eingeworbenes Projekt integriert (EU-Projekt EASYGEN). Ebenfalls denkbar ist es, die Schulung in der Zukunft industriellen Partner in gemeinsamen Kooperationsprojekten anzubieten.

Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens

Die Zahl klinischer Applikationen von ATMPs hat ebenso wie die Zulassung neuer ATMPs im Berichtszeitraum zugenommen. Damit steigt weiterhin der Bedarf für die GMP-Herstellung von ATMPs und für GMP-geschultes Fachpersonal. Neue, disruptive Automatisierungstechnologien sind während des Berichtszeitraums nicht auf den Markt gekommen. In akademischen Konsortien, auch unter Beteiligung des Fraunhofer IZI, werden aktuell insbesondere automatisierte Prozessstraßen und neue Produktionsmodule praktisch erprobt. Aktuell scheint die Einstiegshürde für neue Automatisierungstechnologien in den Markt sehr hoch. Dies liegt auch darin begründet, dass sich die existierenden All-in-one Bioreaktoren erfolgreich durchgesetzt haben und sowohl von Forschungseinrichtungen wie auch Auftragshersteller für die ATMP-Entwicklung und -Herstellung genutzt werden. In

diesem Zusammenhang sind GMP-fähige All-in-one Bioreaktoren auch ein zentraler Baustein bei der Etablierung von semi-dezentralisierten Point-of-care Herstellungskonzepten, welche insbesondere von akademischen GMP-Einheiten aktuell vorangetrieben werden. Der Bedarf für GMP-geschultes Personal steigt somit. Besondere Fortschritte auf dem Gebiet von GMP-Schulungen sind uns nicht bekannt.

Erfolgte Veröffentlichungen

Teil der Arbeitsergebnisse wurden in englischer und deutscher Sprache schriftlich veröffentlicht und so dem nationalen sowie internationalen Fachpublikum zugänglich gemacht:

- Blache U., Popp G., Dünkel A. et al. Potential solutions for manufacture of CAR T cells in cancer immunotherapy. Nature Communications 13, 5225 (2022). https://doi.org/10.1038/s41467-022-32866-0
- Blache U., Kebbel K., Quaiser A. et al. Technologien und Lösungsansätze für die effiziente Herstellung von Zelltherapeutika für die CAR-Immuntherapie. In: Fehse B., Schickl H., Bartfeld S. und Zenke M: Gen- und Zelltherapie 2.023 – Forschung, klinische Anwendung und Gesellschaft (2023). https://doi.org/10.1007/978-3-662-67908-1_8
- Die Ergebnisse wurden auf der Tagung der European Laboratory Robotics Interest Group (ELRIG) Für die Automatisierung im Life Science Bereich vorgestellt, 7.März 2024.
- Die Ergebnisse wurden auf dem SaxoCell Spark Meeting – Regarding ATMP production vorgestellt, 17. Mai 2024