



UMC Utrecht

QP voor ATMPs

CS Forum - Leiden

Vrijdag 13 december 2019

Carli Bartels-Wilmer MSc

Qualified Person, Ziekenhuisapotheker



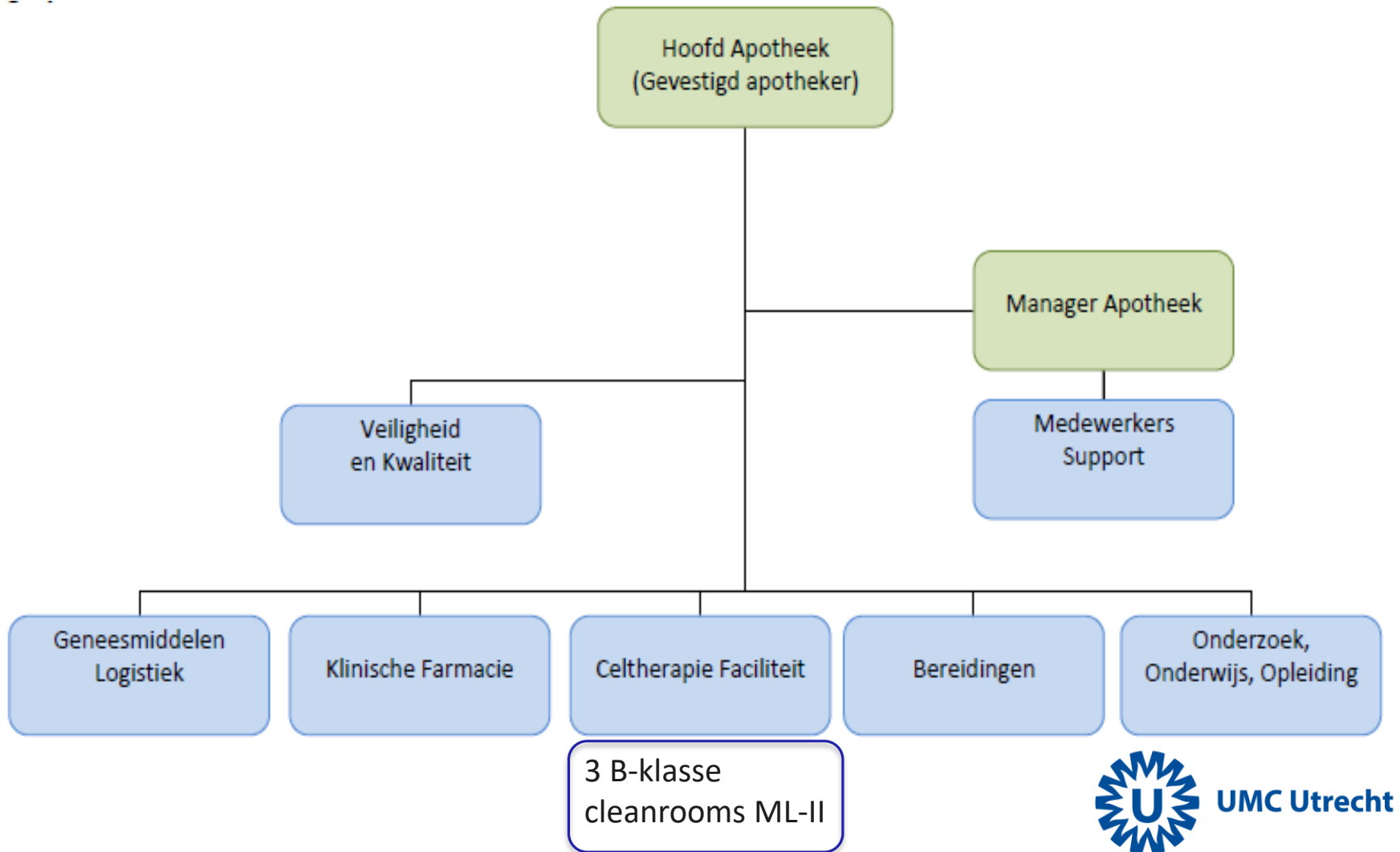
Inhoud

ATMP Productie in het UMC Utrecht

Soorten producten en toepassingen

Uitdagingen (als QP) bij ATMPs

Ziekenhuisapothek UMC Utrecht



UMC Utrecht

Inhoud

ATMP Productie in het UMC Utrecht

Soorten producten en toepassingen

Uitdagingen (als QP) bij ATMPs

Diverse soorten ATMP:

Celtherapie ATMP: MSCs

allogeen, voorraadproductie, gecryopreserveerd

Toepassing: diverse klinische studies met verschillende indicaties en onder 'Hospital exemption' voor Graft-versus-Host-Disease

gentherapie ATMP – genetisch gemodificeerde T cellen
autoloog, productie voor individuele patiënt, vers product

Toepassing: fase 1 klinische studie bij AML, MM, MDS

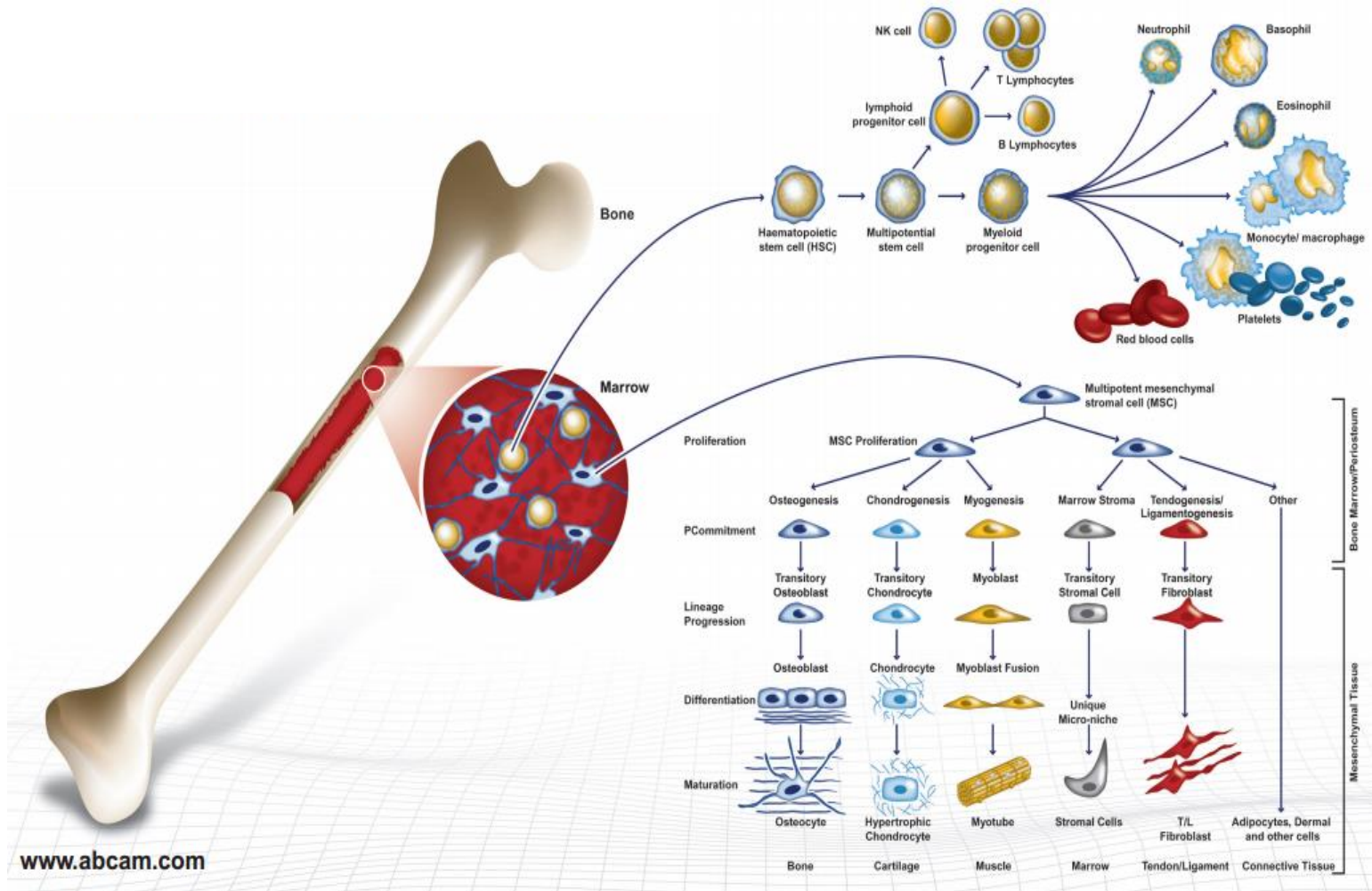
Weefseltherapie ATMP

Combinatie van MSC met autoloog kraakbeen, vers product

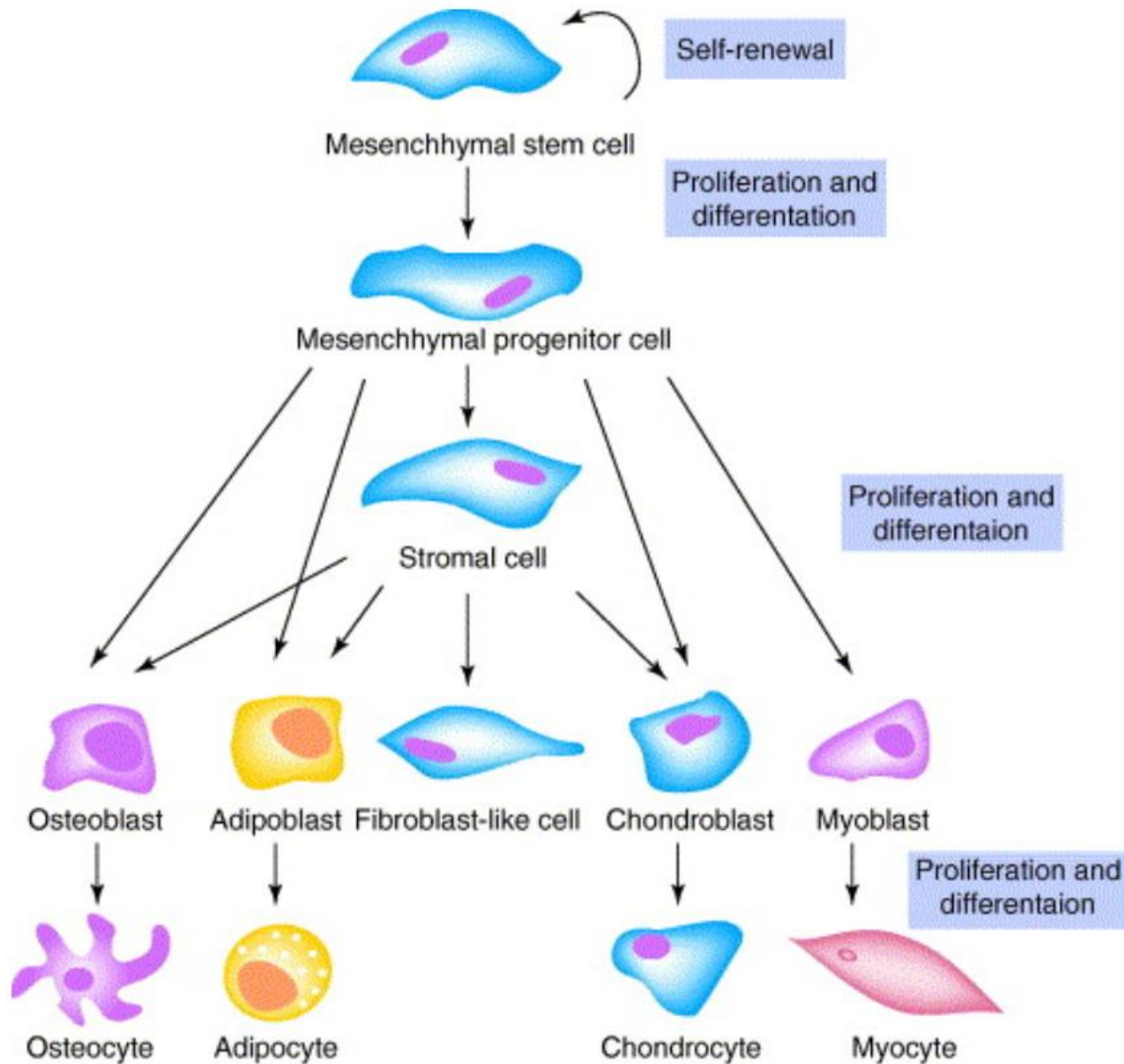
Toepassing klinische studie fase 2

Mesenchymale Stromale Cellen (MSCs)

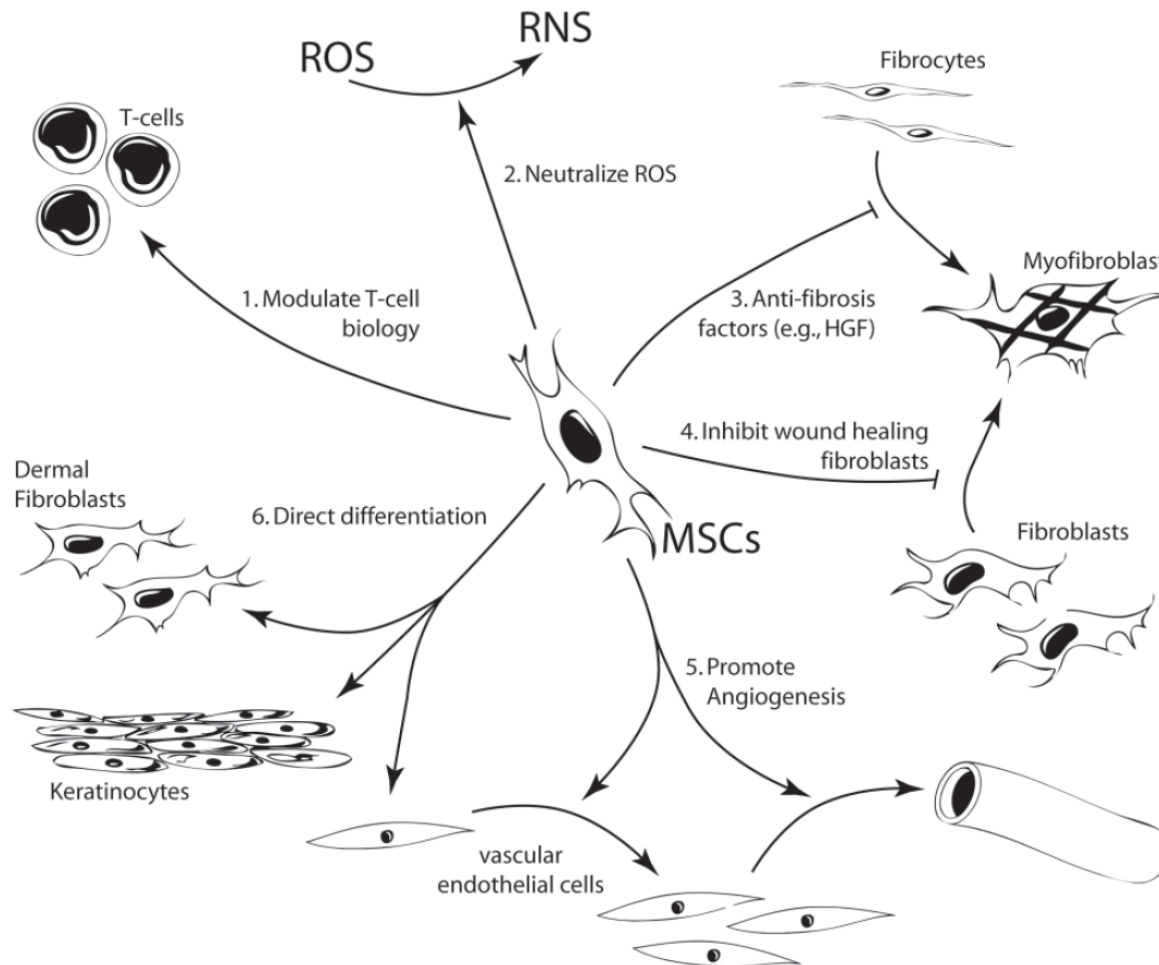
- Bron: beenmerg
- 1: 100.000 beenmergcellen is een MSC



Uitgroeien MSC tot verschillende cellen



MSC diverse werkingsmechanismen



Belangrijk werkingsmechanisme : immuunsuppressie



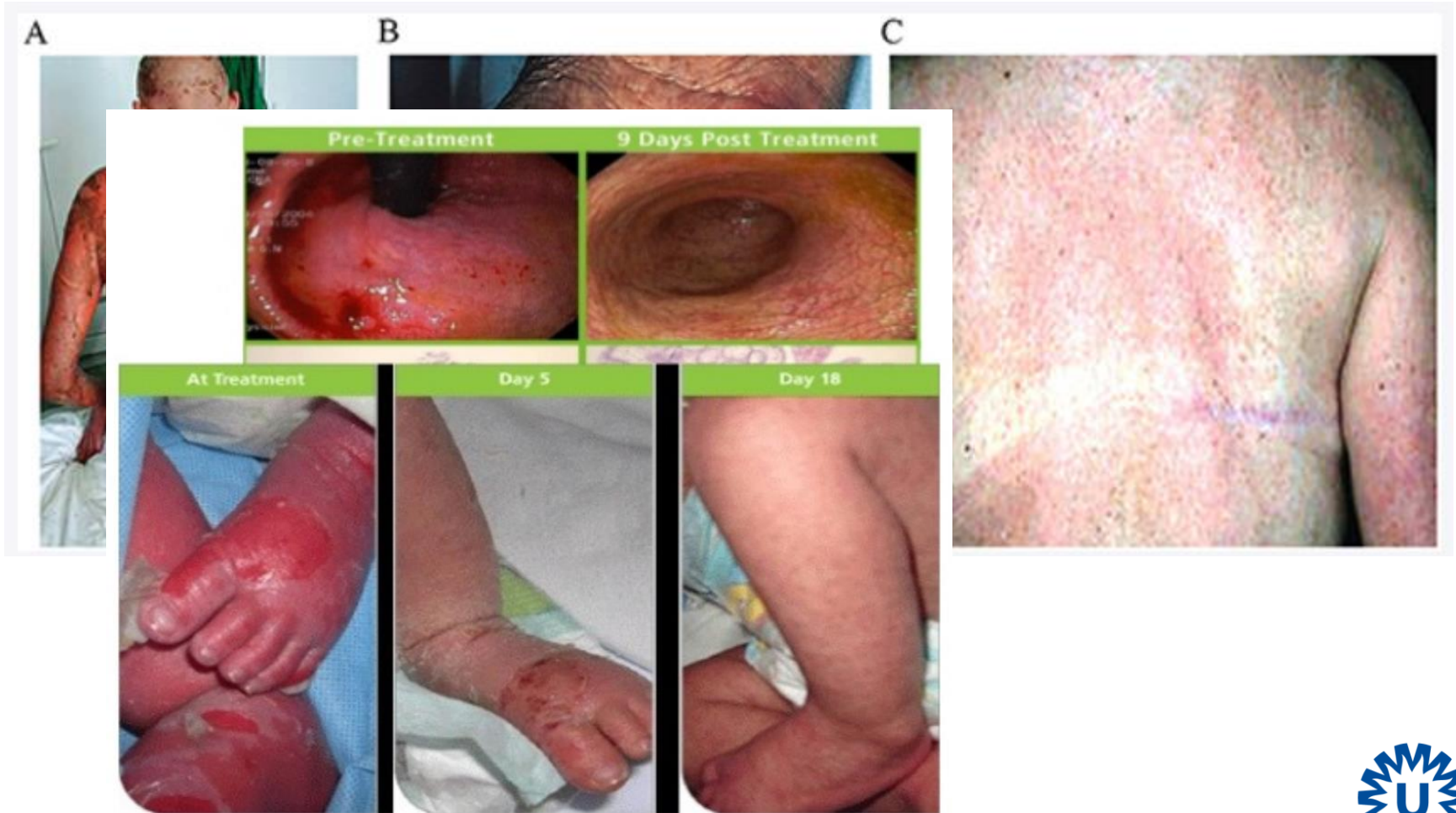
MSC – toepassingen in klinische trials UMCU

- Immunosuppressief effect:
 - Graft-versus-Host Disease
(side-effect na allogene stamceltransplantatie)
 - Auto-immuunziekten
zoals Juveniele idiopathische Artritis (jeugdreuma)
- Angiogenese
 - Bloedvatherstel bij dreigende amputatie bij diabetische voet
- Weefsel reparatie / regeneratie:
 - Epidermiolysis Bullosa (blaarziekte door genetisch defect collageen type IV)
 - Bij neonaten met hersenschade door zuurstoftekort tijdens geboorte (perinatale asfyxie)

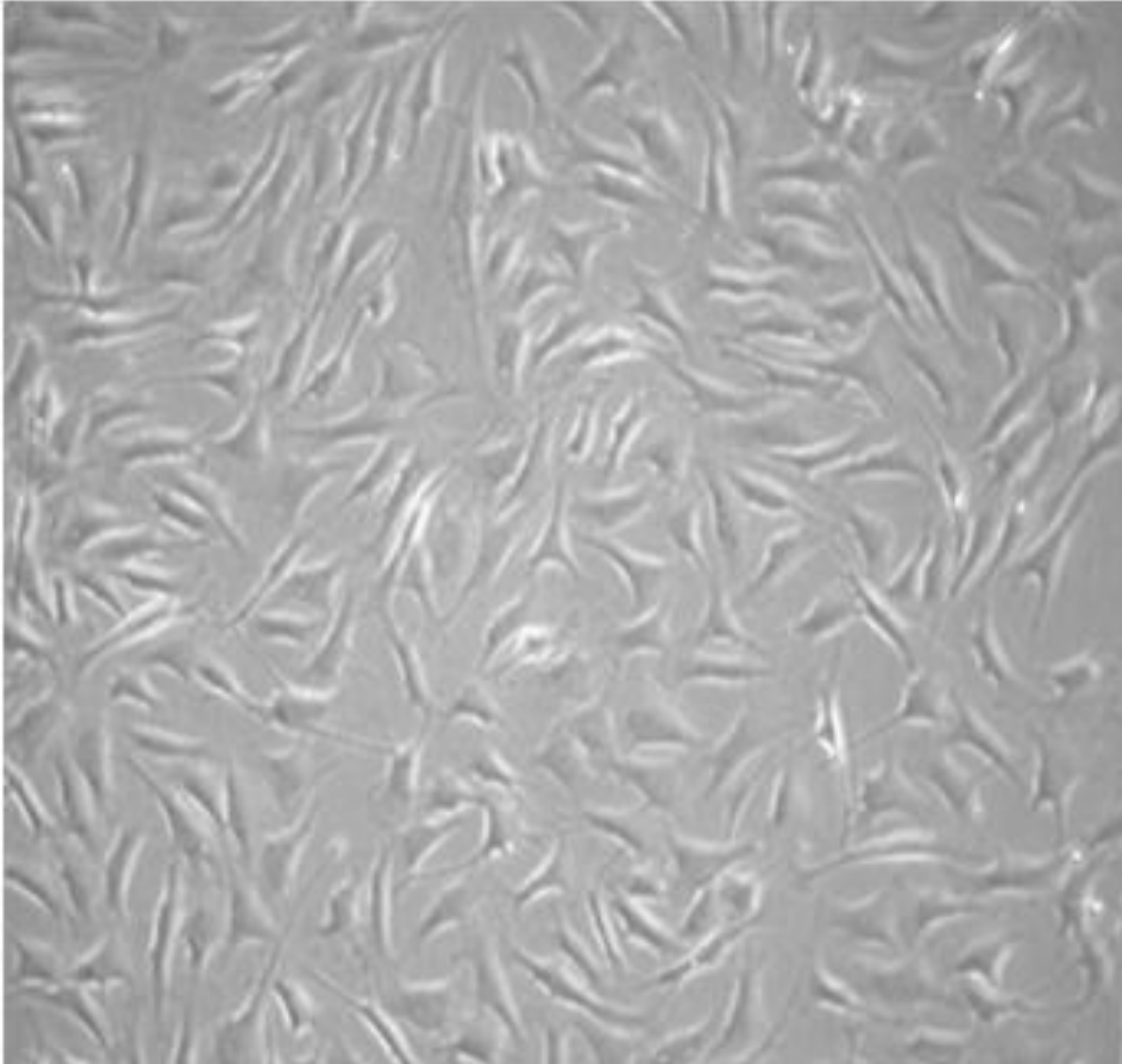


MSC toepassing – Graft versus Host Disease

- GvHD

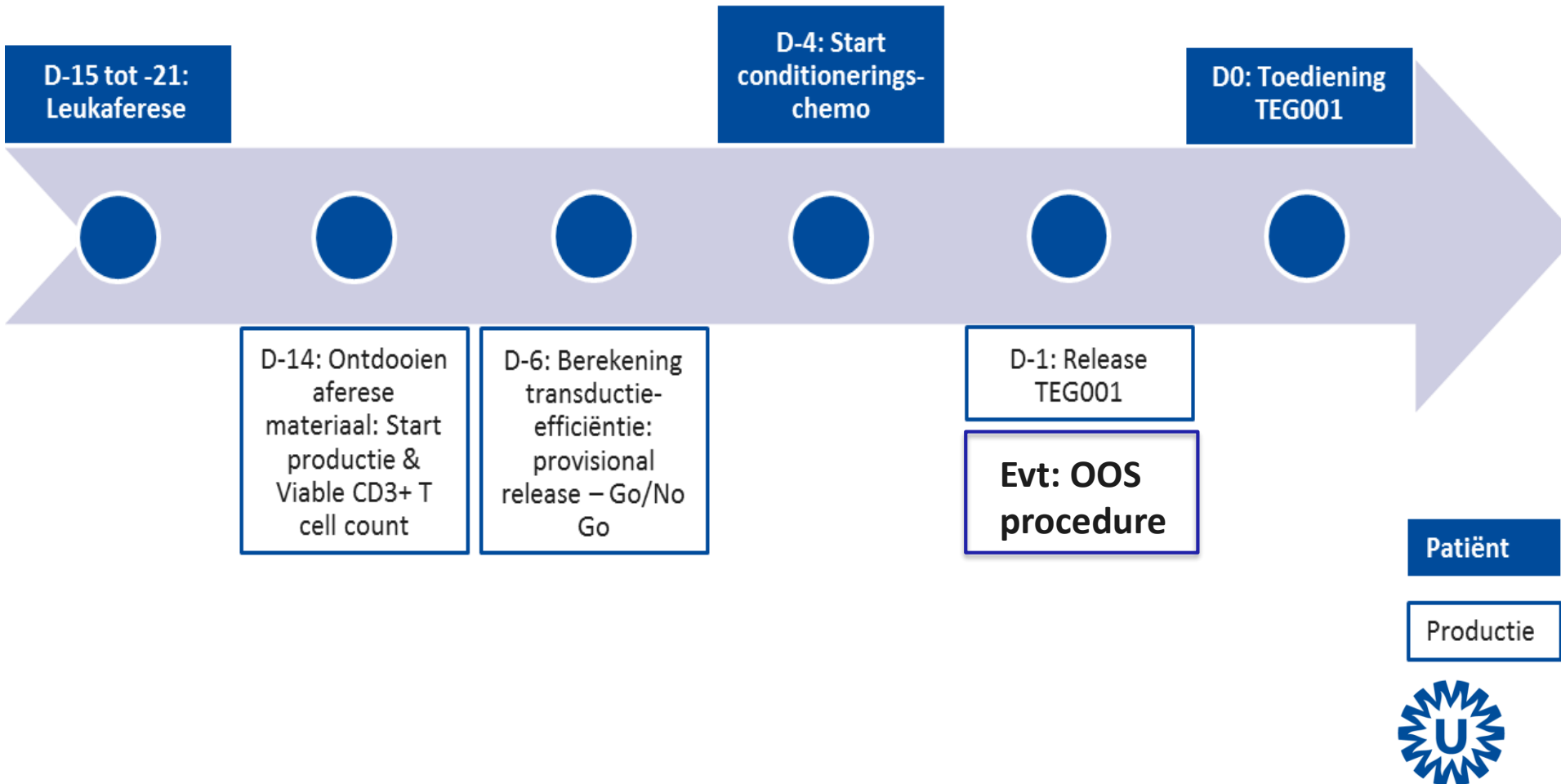


Mesenchymal Stromal Cell

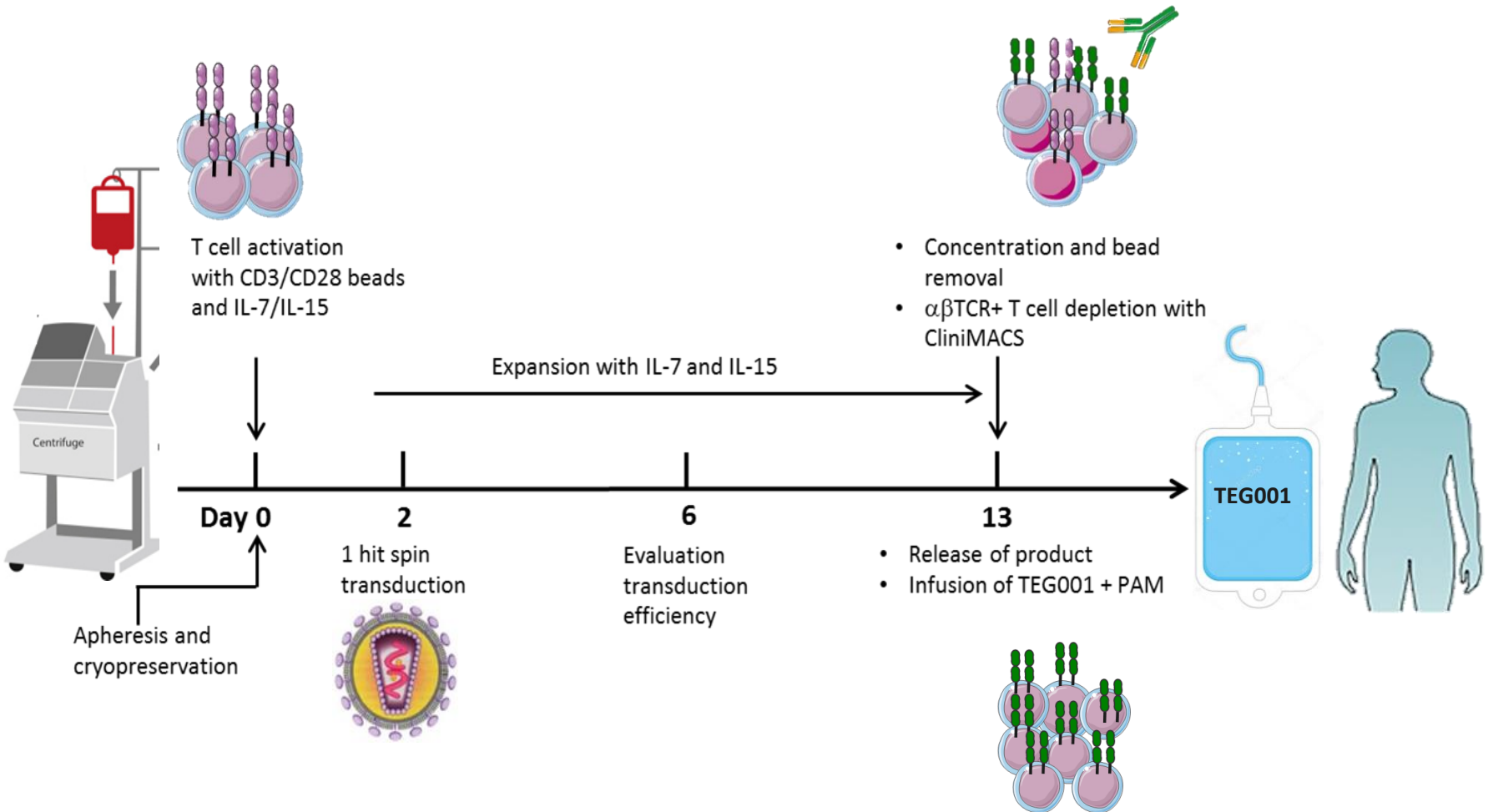


Genetisch gemodificeerde T-cellen - proces

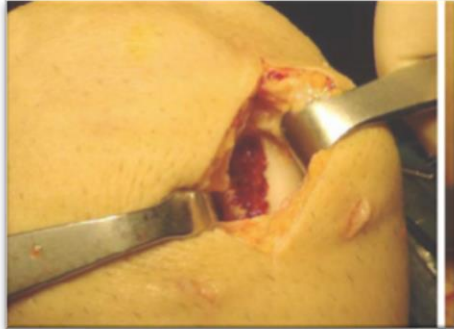
Autoloog product van patiënt eigen T cellen



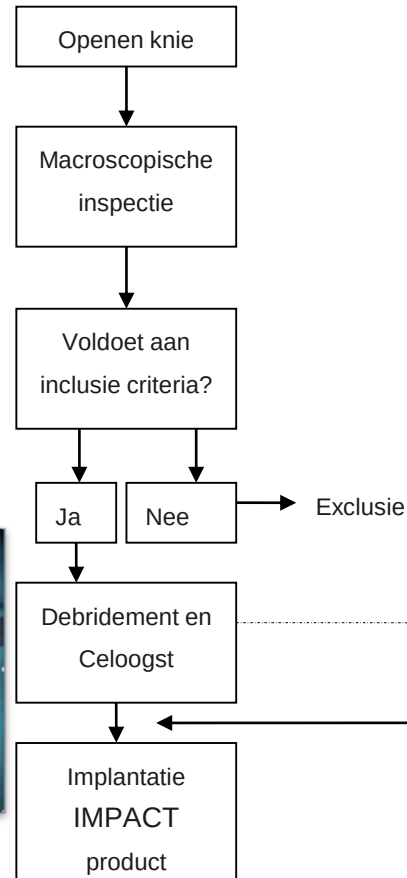
TEG001 productie @ Cel Therapie Faciliteit UMC Utrecht



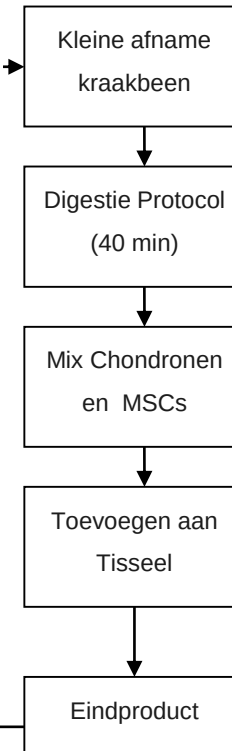
3. IMPACT: autologe chondronen + allogene MSC in weefsellijm



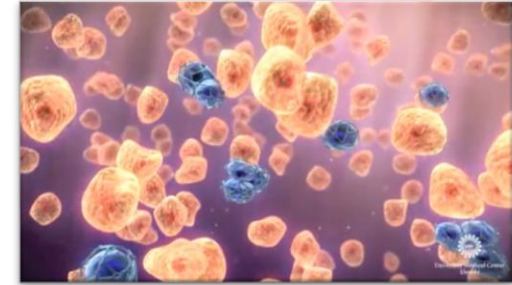
Chirurgische procedure



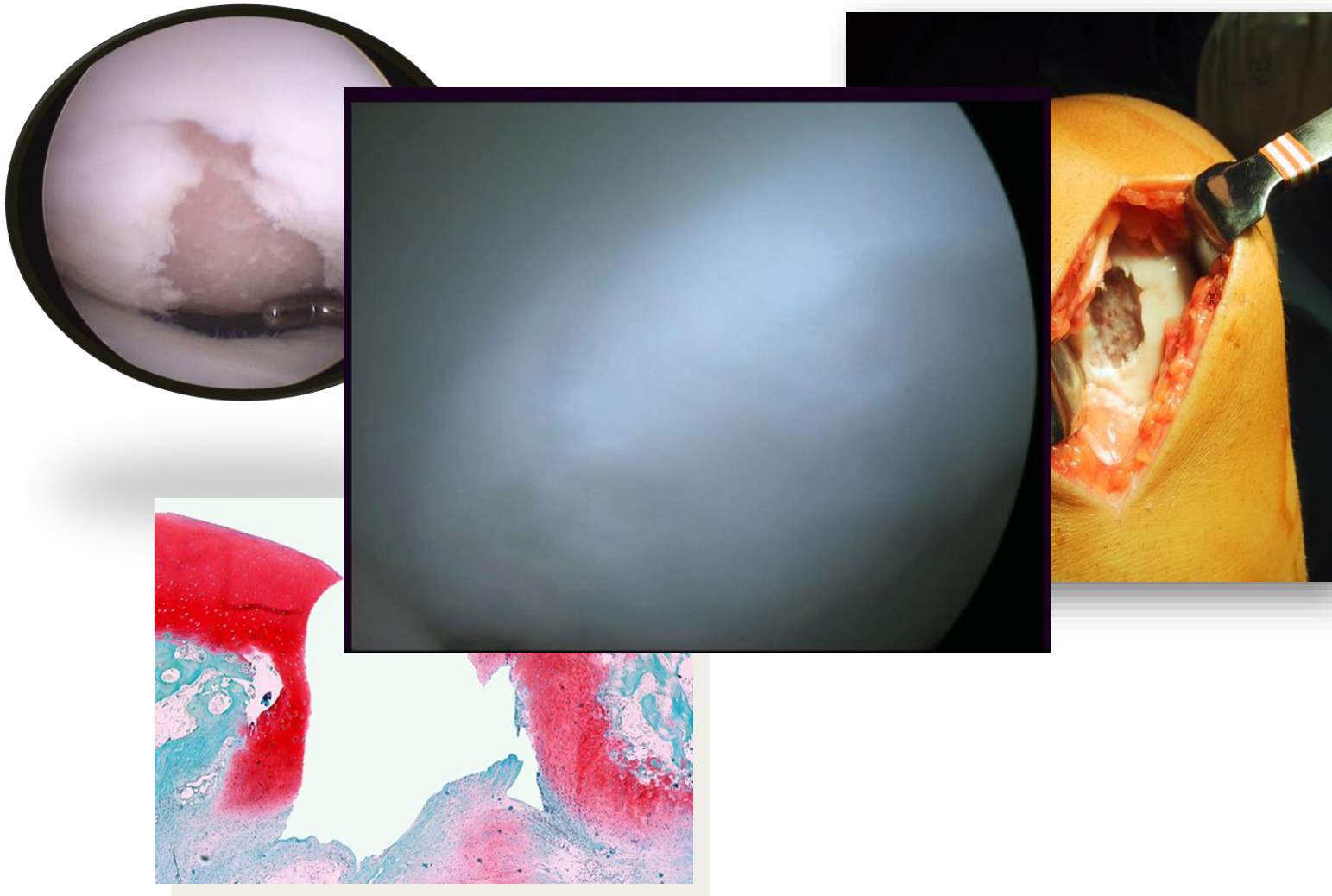
Product bereiding



Ontdooien en tellen MSCs



3. IMPACT: autologe chondronen + allogene MSC in weefsellijm



Inhoud

ATMP Productie in het UMC Utrecht

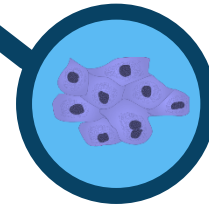
Soorten producten en toepassingen

Uitdagingen (als QP) bij ATMPs

ATMPs algemeen - Complexiteit

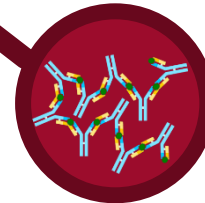
ATMPs

Transfer of cells, tissues or genetic material



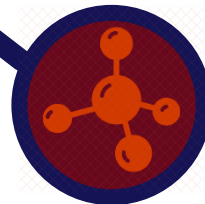
Biologics

Protein engineering



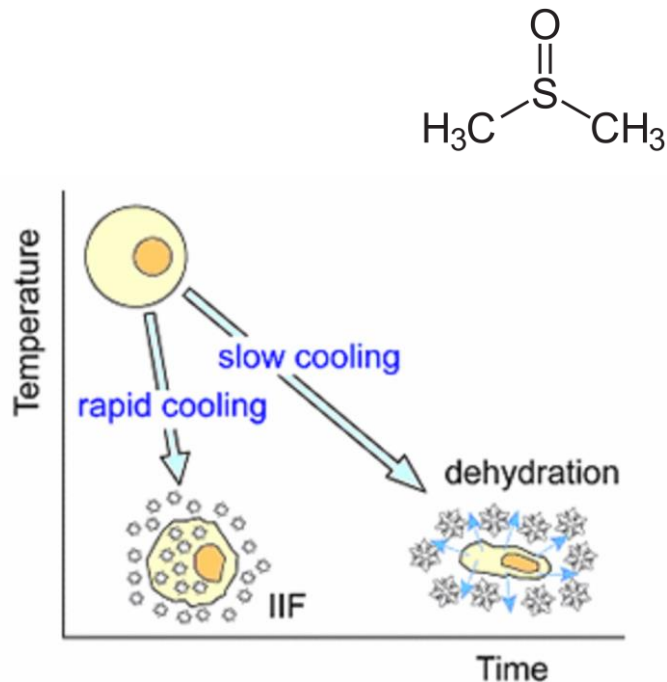
Small Molecules

Chemical engineering



ATMP - logistiek

- Gekoeld transport
- Opslag vaak -150 °C (cryopreservatie)
- Houdbaarheid na ontdooien
- DMSO



<http://seeds.kyushu-u.ac.jp/en/seed/d773.html>



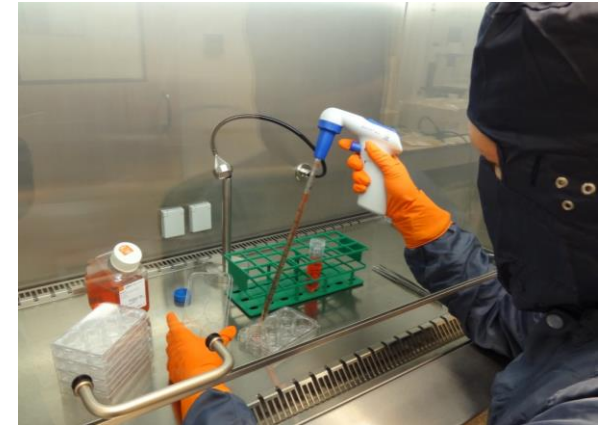
Grondstoffen

- Startmateriaal
 - Cellen: structuur onbekend, heterogeen, fragile, shelf-life
 - Verkregen binnen Tissue Directive
- Grondstof/hulpstoffen
 - Biologische oorsprong
 - Virusveiligheid, TSE/BSE risico
 - Geen Ph. Eur. Kwaliteit
 - "Research use only"

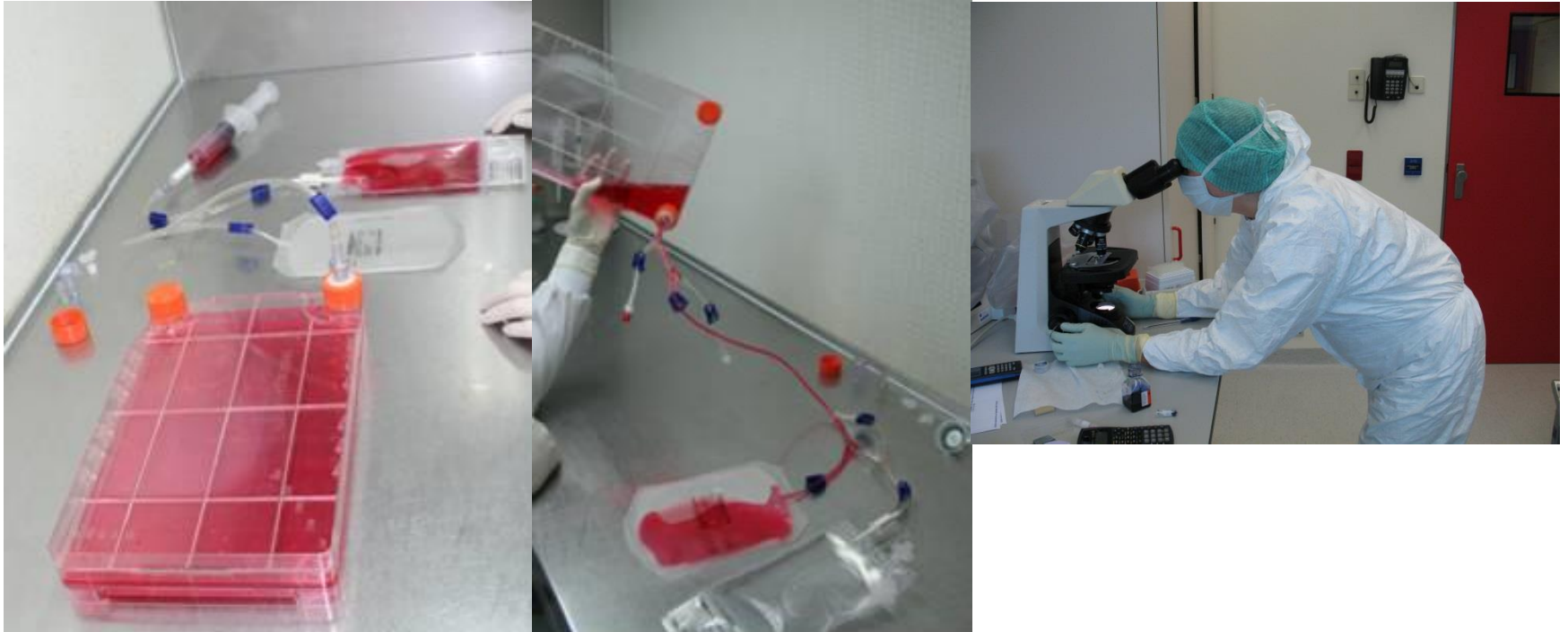


Bereiding

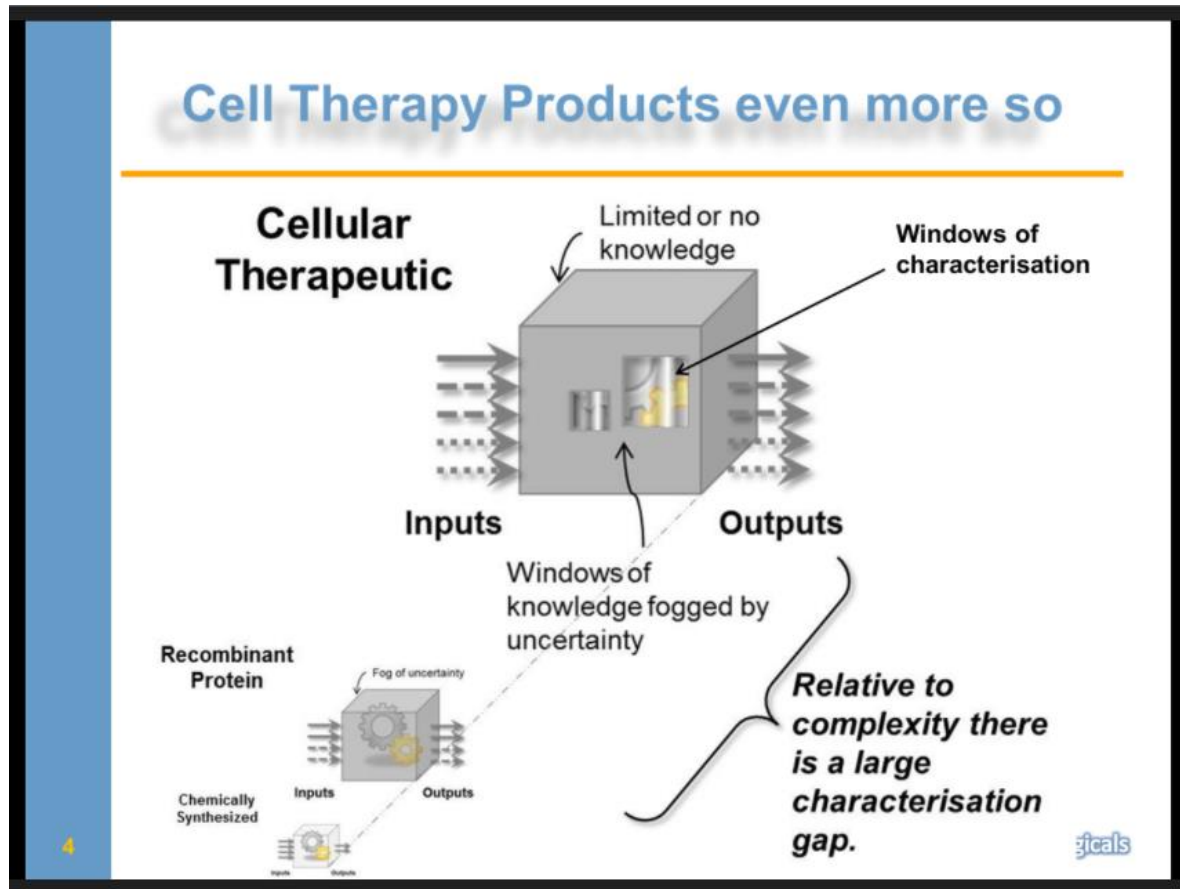
- Zeer complex bereidingsproces
 - Open handelingen
 - Duur
 - Kleine batches
 - Filtratie/sterilisatie niet mogelijk
- Procesvalidatie
 - "...processes may not be standardised or fully validated..."
 - Startmateriaal voor validatie
 - Kritische procesparameters
- Transitie van open tot semi-gesloten en geautomatiseerde systemen



In-vitro expansie

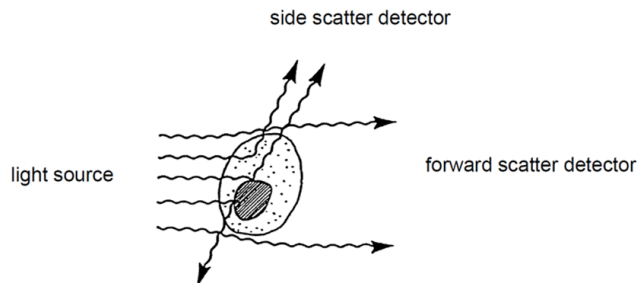
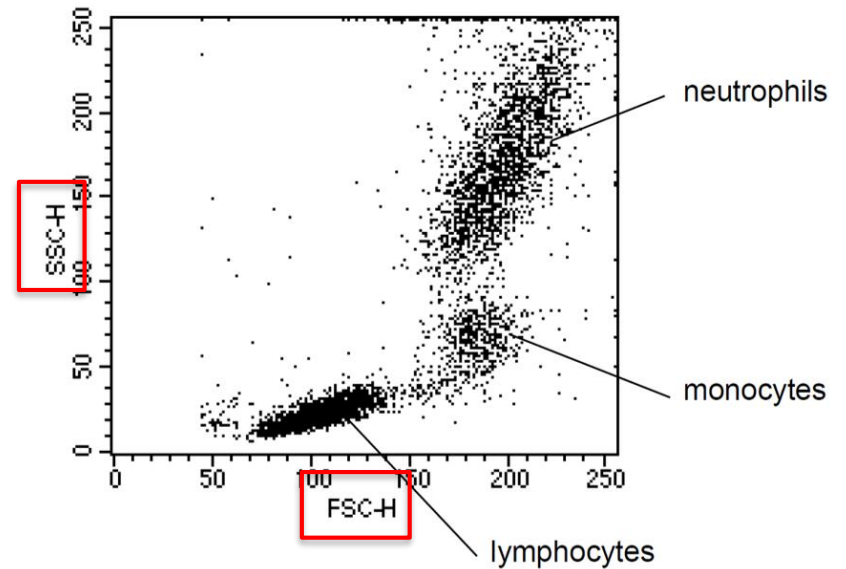
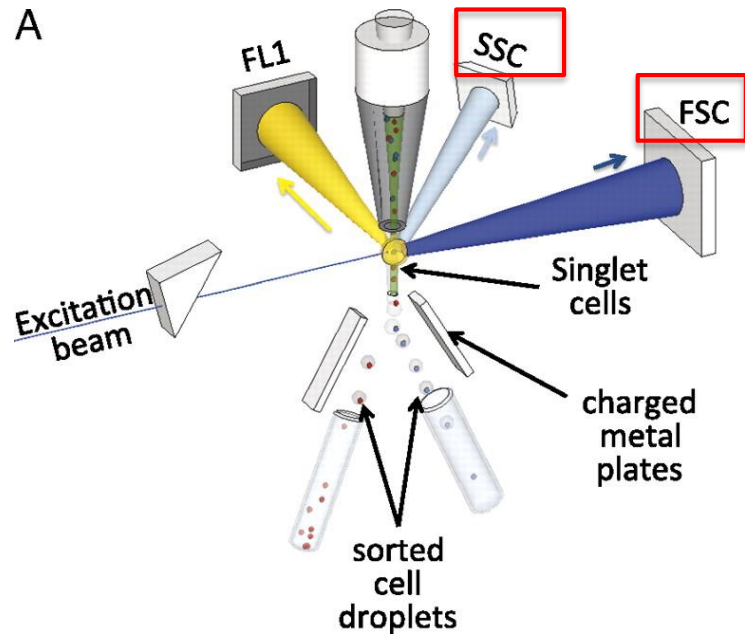


Kwaliteitscontrole (QC)



QC – FACS fenotyping

A



Hospital Exemption



Article 28 of EC/1394/2007

- Geneesmiddelen zonder handelsvergunning/ buiten studieverband verboden, echter...
- Geneesmiddelenwet (artikel 40.3.d) n.v.t.:
 - "geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, die met toestemming van het Staatstoezicht op de volksgezondheid worden bereid door een fabrikant volgens een recept voor een op bestelling gemaakt geneesmiddel dat voor een bepaalde patiënt op niet routinematige basis volgens specifieke kwaliteitsnormen en binnen dezelfde lidstaat in een ziekenhuis wordt gebruikt onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een arts"
- IGJ aanvraag "ziekenhuisuitzondering"
 - IMPD, Farmacotherapeutische rationale, Farmacovigilantie en jaarlijks verlengingsaanvraag



Rol als QP voor ATMPs

- Multidisciplinaire samenwerking
- Raakvlakken onderzoek en innovatie
- Diversiteit in producten
- Kwaliteitsborging rondom een biologisch 'variabel' product
- Korte lijnen met kliniek, overleg bij OOS
- Apothekers in ziekenhuizen zijn in verschillende rollen betrokken bij toepassing van ATMPs
 - Betrokken bij productie of vrijgifte (als fabrikant)
 - Betrokken bij toepassing in clinical studies
 - Betrokken bij logistiek en VTGM als geregistreerd geneesmiddel



