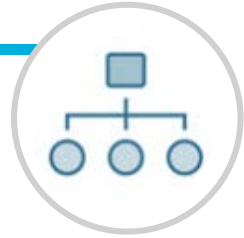


Biovigilantie van Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) *ervaringen uit het ziekenhuis*

Colin de Haar en Anna de Goede
TRIP biovigilantie symposium 9-mrt-2022

ATMPs: 'an advanced treatment that is a medicine?'



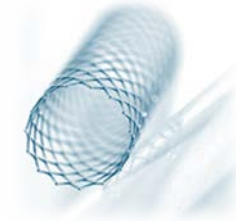
**Cell therapy
(CTMP)**



**Gene therapy
(GTMP)**

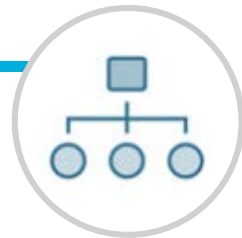


**Tissue therapy
(TEP)**



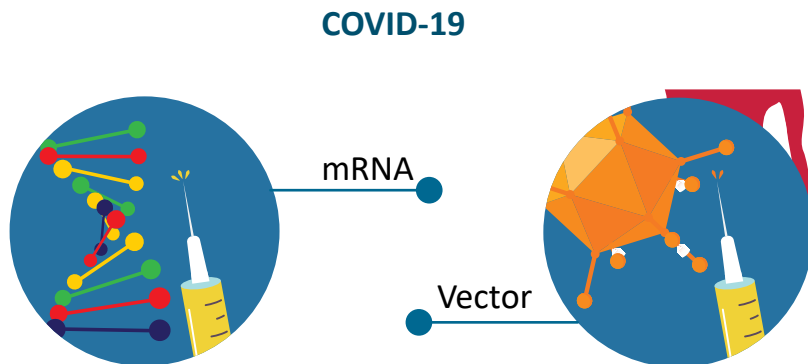
**+ medical device
Combined ATMP**

EMA reflection paper on classification of ATMPs; 21 May 2015 / De Wilde et al. PW 26okt2018; 153-43



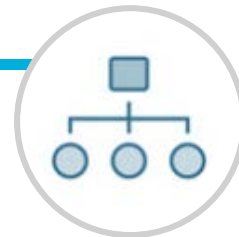
Classificatie

- Niet-substantieel gemanipuleerde cellen
- Recombinante bacteriën
- Oligonucleotide-based products
- Extracellulaire vesicles
- Profylactische vaccins (Covid-19)
 - Knip-plak gen technologie
 - Coronavirus spike eiwit
 - mRNA of virale vector
- Classificatie bepaalt welke regelgeving van toepassing



www.hopkinsmedicine.org

Regelgevend kader



ATMP regulation EC/1394/2007

- ATMP definition
- Committee for Advanced Therapies (CAT)
- Amending 2001/83/EC and EC/726/2004

Other

- Tissues and cells directive 2004/23/EC
- EMA guidances and reflection papers

GMP ATMPs (vol 4 part IV)

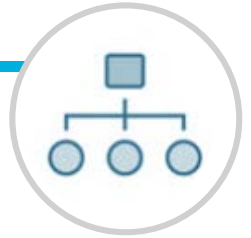
- Stand alone; May 2018; MA and IMP
- Starting material, seed lot, reconstitution
- RBA
- Appointment of RP Biosafety for GMPs
- IMP: A in C, phase dependent

GCP ATMPs

- In addition to Clinical Trial regulation 536/2014 and ICH E6
- Variation donor material
- Complex administration route
- Short shelf-life

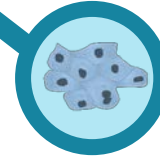
EMA reflection paper on classification of ATMPs; 21 May 2015

Complexiteit



ATMPs

Transfer of cells, tissue or genetic material



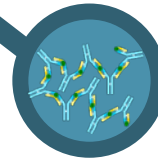
Tissue
 $\varnothing > 100 \mu\text{m}$

Cell
 $\varnothing > 10\text{-}50 \mu\text{m}$

Rec virus
 $\varnothing > 20\text{-}1000 \text{ nm}$

Biologics

Protein engineering



Rec protein
 $\varnothing 10 \text{ nm}$

Small Molecules

Chemical engineering



Paracetamol
 $\varnothing 1 \text{ nm}$



Toepassing



- Klinische studie
 - Fabrikant
 - Site
 - Centrale medisch-ethische toetsing (CCMO)
- Niet-geregistreerd geneesmiddel, geen IMP
 - Niet-routinematige productie → *hospital exemption*
 - Recept, bepaalde patient, specifieke kwaliteitsnormen, dezelfde lidstaat, professionele verantwoordelijkheid van een arts.

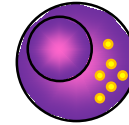


- Geregistreerd geneesmiddel
 - Centraal beoordeeld

In het Radboudumc



- Klinische studie
 - Fabrikant: celtherapie geneesmiddelen → NK cellen, DC
 - Site: div. gentherapie studies
- Geen Hospital Exemption
- Geregistreerd geneesmiddel
 - CAR-T axicabtagen ciloleucel Yescarta® gen-celtherapie
 - Luxturna® gentherapie



In het UMC Utrecht

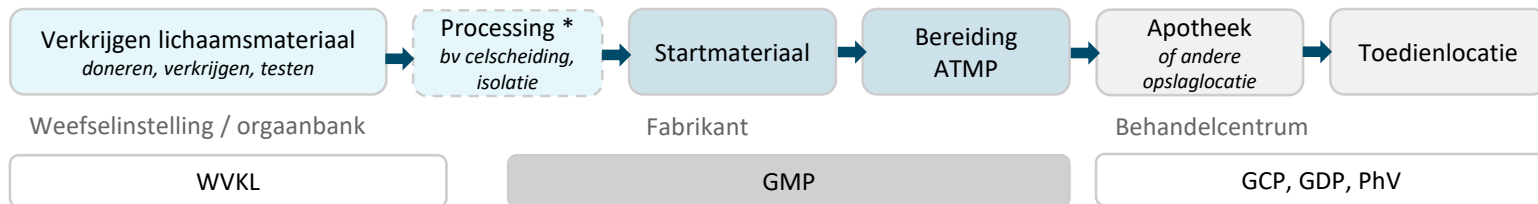


- Klinische studie
 - Fabrikant: cel-en gentherapie geneesmiddelen → MSC, DC, T cellen, chondronen
 - Site: div. cel-gentherapie studies
- Hospital Exemption: MSC voor GvHD



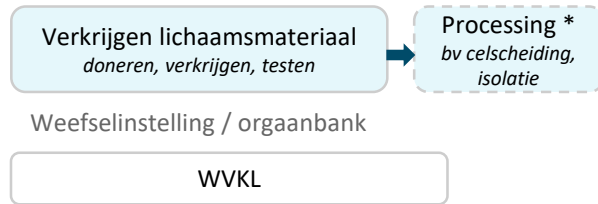
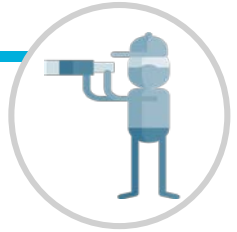
- Geregistreerd geneesmiddel
 - CAR-T tisagenlecleucel (Kymriah®) gen-celtherapie
 - CAR-T axicabtagen ciloleucel (Yescarta®) gen-celtherapie
 - SMA: onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) gentherapie

Biovigilantie ATMPs



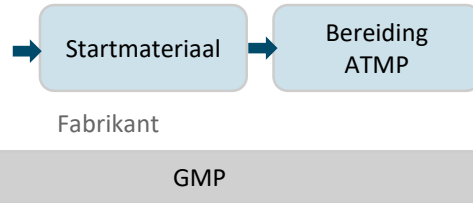
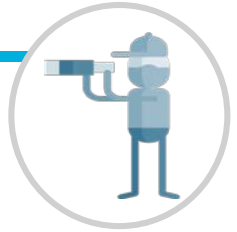
Door: WSN-NVZA Werkgroep ATMPs

Verkrijgen lichaamsmateriaal

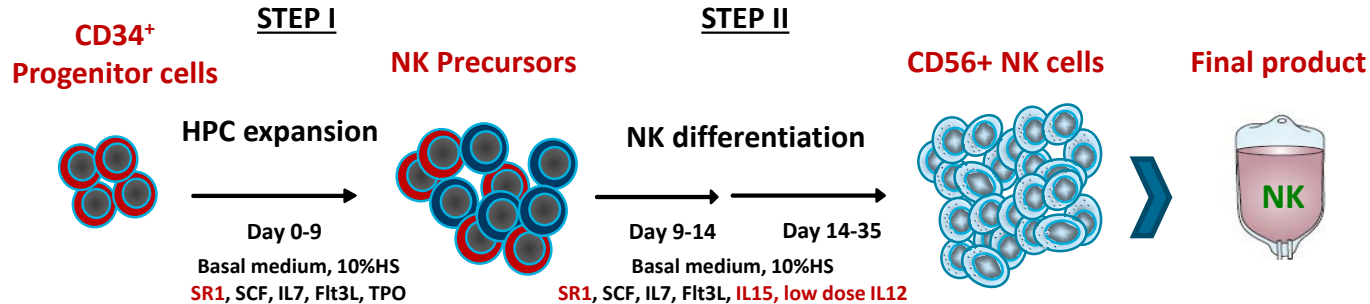


- Navelstrengbloed, allogene
 - Leukaferese, autoloog en allogene
 - Afname in Radboudumc, in toekomst ook extern
 - Processing in aantal gevallen onder WVKL
-
- Eindproduct niet steriel > afgekeurd
 - Allogene product, unrelated donor: aferese product verkregen uit buitenland
 - Propionibacterium acnes, oorzaakanalyse: contaminatie bij aanprikken bij aferese
 - Niet gemeld

Bereiding

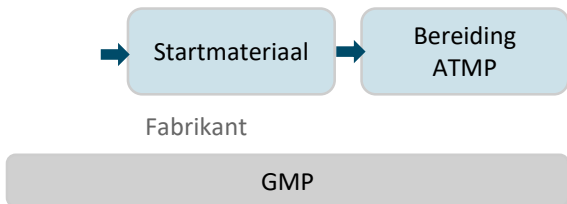
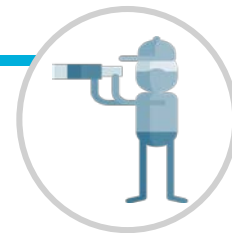


- Inkeuren startmateriaal
- Bereiding in cleanroom
- QC
- GMP fabrikantenvergunning



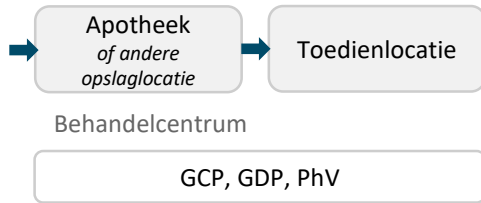
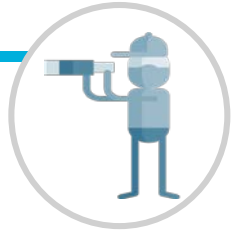
Cany et al. Oncoimmunology 2015; Roeven et al. SCD 2015; Hoogstad et al. Oncoimmunology 2017

Bereiding



- Afereseproduct weggelekt bij celscheiding CliniMACS Prodigy door niet-gesloten luer-lock in tubing set
 - Bereiding afgebroken, aferese herhaald
 - Niet gemeld
- Opbrengst te laag voor dosis uit protocol t.g.v. donor-variatie
 - Goedgekeurd met OOS, toegediend
 - Gemeld bij IGJ en CCMO
- OOT voor marker voor fenotype
 - Vrijgegeven, toegediend
 - Niet gemeld

Opslag en toediening



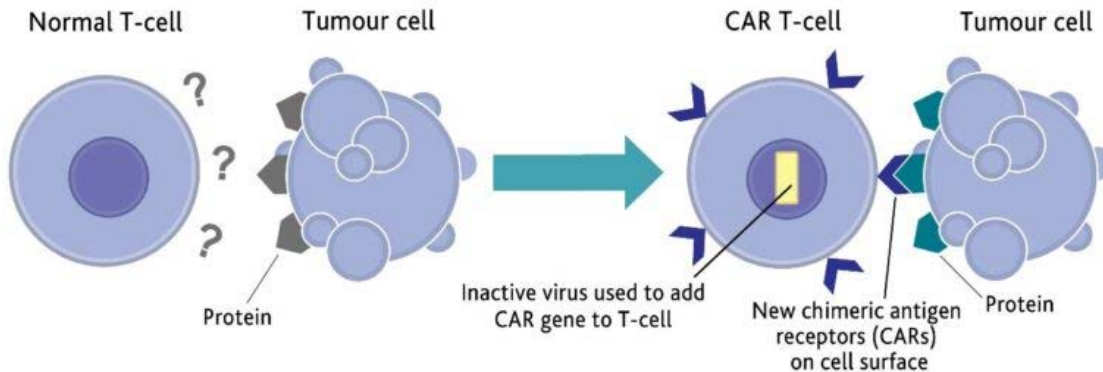
- IMP: QP batch certificering in Radboudumc, transport naar ander ziekenhuis voor VTGM + toediening
- Yescarta: administratie door Apotheek, ontvangst en opslag bij celtherapie faciliteit

- Geen voorvallen bekend

GCP= good clinical practice; GDP = good distribution practice; PhV = pharmacovigilance

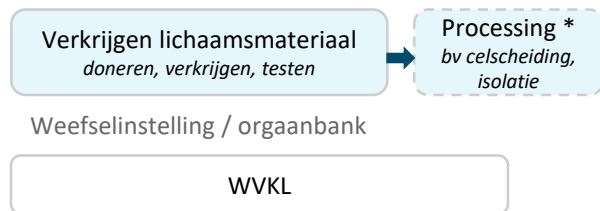
Voorbeelden UMC Utrecht

- Extern geproduceerde ATMPs (CAR-T).





Verkrijgen lichaamsmateriaal voor CAR-T

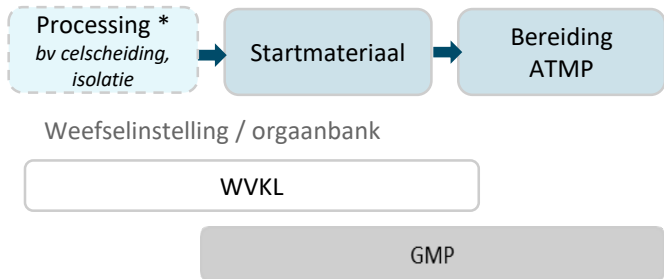


- Leukaferese, autoloog
- Afname in UMC Utrecht of Prinses Maxima Centrum
- Processing in aantal gevallen onder WVKL (oa cryopreservatie)

- Eindproduct niet steriel > afgekeurd
 - Staphylococcus epidermidis, oorzaakanalyse: mogelijk “strooiende” PICC-lijn (geen symptomen bij patiënt)
 - Melding TRIP => en IGJ wegens opnieuw moeten ondergaan aferese



Transport lichaamsmateriaal voor CAR-T

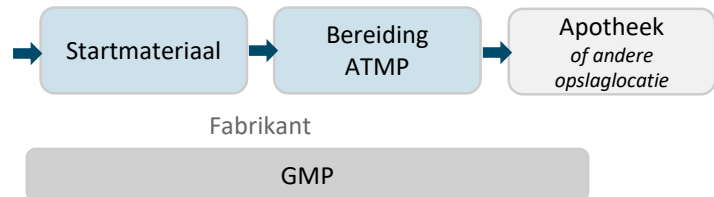


- Vervoer van startmateriaal van afname/processing locatie naar ATMP productie locatie
- WVKL/GMP vergunning?

- Nog geen incident gehad
- Volgens huidige richtlijnen UMC Utrecht zal bij verlies startmateriaal een TRIP melding worden gedaan. Bij herhaling van aferese tevens een IGJ melding

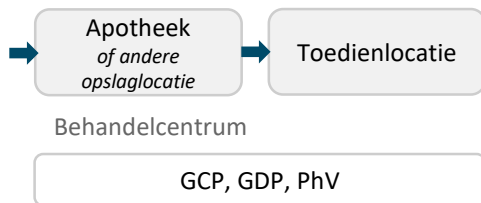
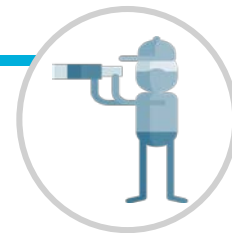


Bereiding en transport ATMP extern (CAR-T)



- Opbrengst te laag (afkeur)
Door UMC gemeld bij TRIP en IGJ (ivm 2^e aferese)
- Product verloren gegaan door beschadiging dry-shipper tijdens transport (temp product te hoog)
Door UMC gemeld bij TRIP en IGJ (ivm 3^e aferese)

Opslag en toediening ATMP

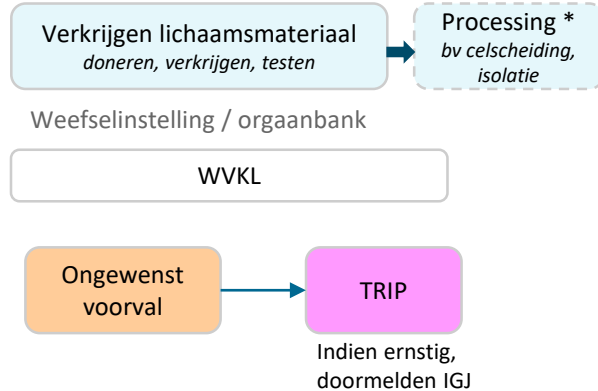
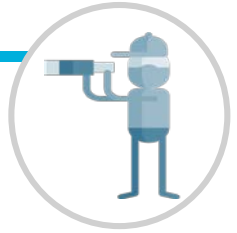


- Administratie door Apotheek, ontvangst en opslag en ontdooien voor toediening door Celtherapie faciliteit (onderdeel Apotheek)

- Geen problemen bij ontvangst, opslag, en ontdooien.
- Infusie reacties (tijdens en binnen 24 uur na toediening)
- Vooral DMSO gerelateerde reacties
- 4x een melding gedaan bij TRIP ivm infusie reactie (3x CAR-T en 1x MSC onder de HE).

GCP= good clinical practice; GDP = good distribution practice; PhV = pharmacovigilance

Verkrijgen lichaamsmateriaal

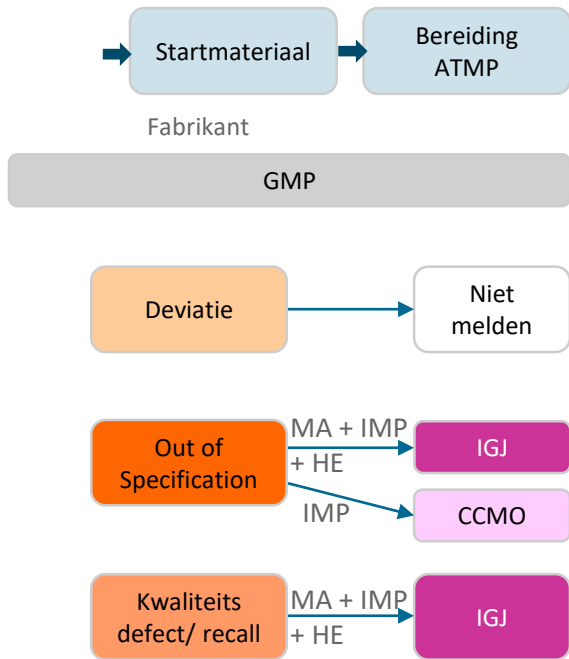


- * Processing cellen/weefsels is onderdeel van GMP tenzij met risico-analyse verantwoord (GMP-ATMP 7.35)
→ afhankelijk van indeling melding naar TRIP of niet
- WVKL stopt bij afleveren aan fabrikant tenzij deze ook orgaanbank vergunning heeft.

- Bijwerkingen zijn niet van toepassing op bloed, cellen, weefsels t.b.v. ATMP bereiding
- Donatiecomplicaties vallen in de biovigilantie onder de bijwerkingen
- Nieuwe aferese ivm verlies product (ernstig ongewenst voorval)
- Vrijwillig melden?

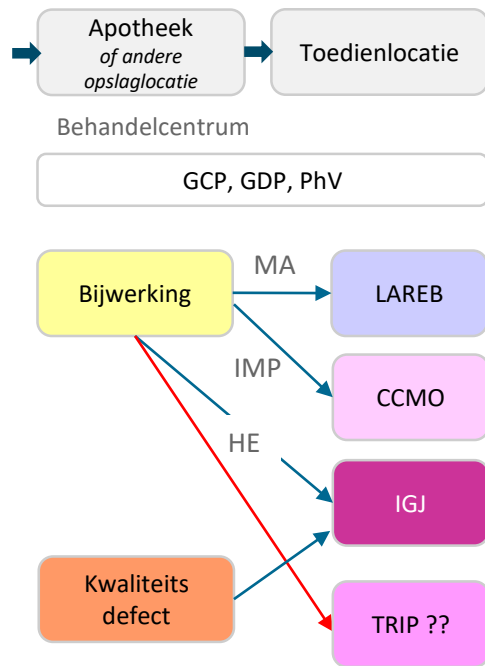
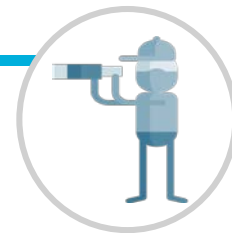


Bereiding (en transport)



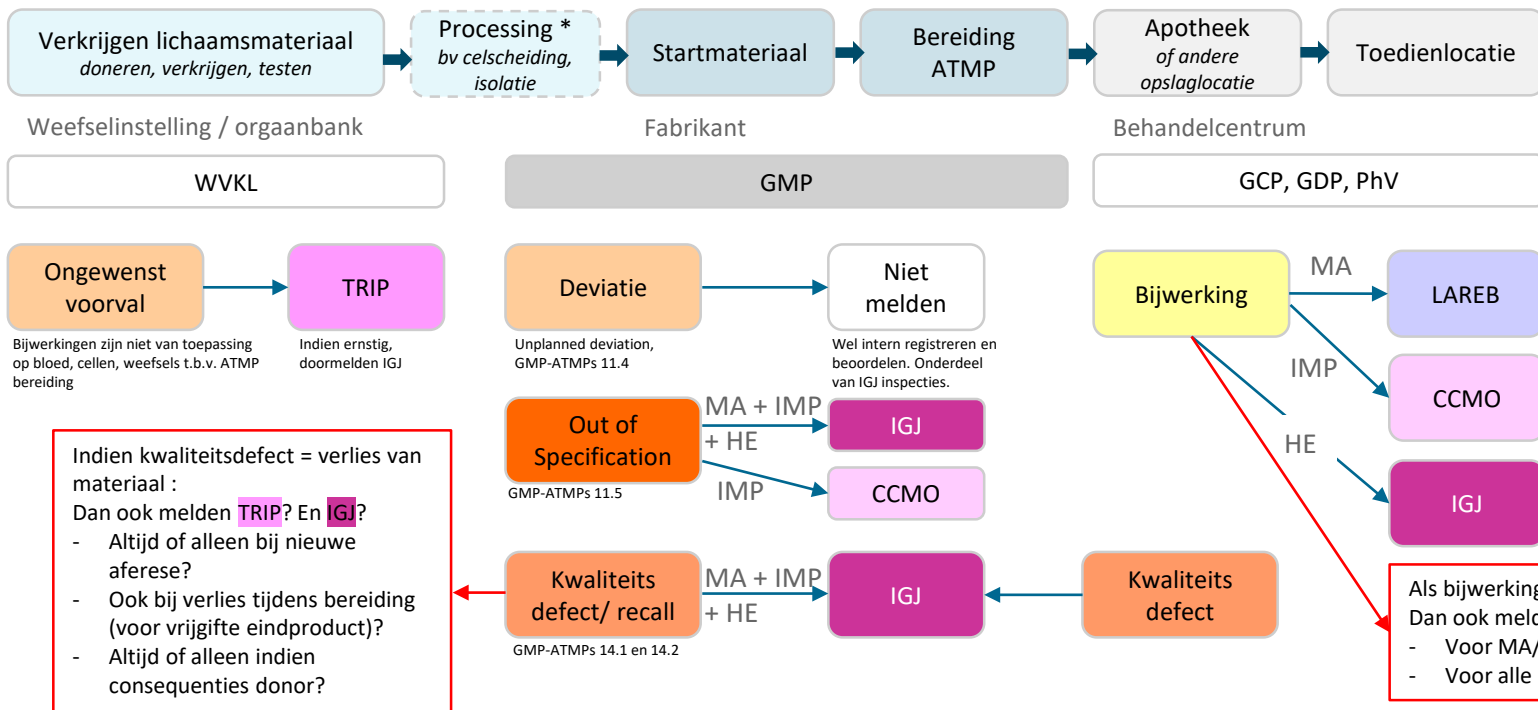
- OOS: melden indien goedkeuring voor infusie
- Geen gestructureerde beoordeling door autoriteiten van deviatie / voorval
- Kan gaan om voorval waardoor opnieuw startmateriaal verkregen wordt
 - Zou TRIP dit actief moeten beoordelen ikv donorbescherming?
 - Altijd of alleen bij nieuwe aferese?
 - Voor verlies zowel tijdens bereiding als na vrijgifte?

Opslag, transport en toediening



- Als bijwerking = infusiereactie
Dan ook melden bij TRIP? Voor MA/IMP/HE?
Zijn dit alle reacties < 24u na infusie?
 - Hebben LAREB en CCMO expertise om meldingen van bijwerkingen van ATMPs cellen / weefsels te beoordelen?
 - Melden zij door aan TRIP, expertise inschakelen,..?
-
- Voorval bij transport waardoor verlies
 - Zou TRIP dit actief moeten beoordelen?
-
- Voor CAR-T: wat is de rol van EBMT Go-CART ?

Melden voorvallen en bijwerkingen ATMPs



Het regelgevend kader omtrent ATMPs / geneesmiddelen is strikt en afdoende om de veiligheid, kwaliteit en effectiviteit van deze producten te waarborgen.