

Slutrapport för Swelife-ATMP systemutvecklingsprojekt 1 (SDP1)

Regulatoriska aspekter vid ATMP-utveckling

Innehåll

Introduktion	2
Syfte och mål för projektet	2
Team	4
Metoder	5
Leveranser	6
Leverans 1	6
Leverans 2	6
Leverans 3	7
Leverans 4	8
Leverans 5.....	8
Implementering och skalbarhet.....	9
Internationalisering	10
Mervärden	10
Övriga lärdomar	11
Nästa steg – vad händer nu?.....	11
Bilagor	12

Introduktion

Den 1 juli 2008 trädde den s.k. ”Cell- och vävnadslagen” (Lag 2008:286) i kraft i Sverige. Lagen innehåller bestämmelser om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler avsedda för användning i människor eller för tillverkning av läkemedel avsedda för användning på människor. Lagen är tillämplig på verksamhet vid vävnadsinrättningar. Syftet med lagen, vilken grundar sig på EUs vävnadsdirektiv, [2004/23/EC](#) är att skydda människors hälsa. En vävnadsinrättning är en inrättning där fysisk eller juridisk person bedriver verksamhet som innefattar kontroll, bearbetning, konservering, förvaring eller distribution av mänskliga vävnader eller celler avsedda för användning på människor eller för tillverkning av läkemedel avsedda för användning på människor. Verksamheten kan också innefatta tillvaratagande, import eller export av mänskliga vävnader eller celler. Vid bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler vilka är avsedda att användas för framställning av läkemedel gäller i huvudsak Läkemedelslagen med tillhörande författningar istället för ”Cell- och vävnadslagen”. I Europaparlamentets och rådets förordning om läkemedel för avancerad terapi [Regulation \(EC\) No 1394/2007](#) beskrivs definitionen av läkemedel för avancerad terapi (ATMP) samt exempel på vilka väsentliga modifieringar som inte ska betraktas som sådan bearbetning att vävnader eller celler ska klassas som läkemedel för avancerad terapi. Regelverket på EU-nivå kompletteras med flertalet nationella föreskrifter och förordningar och genom att ATMP klassificeras som ett läkemedel så krävs det att tillverkning sker enligt god tillverkningssed (Good manufacturing practice ([GMP](#))).

Många ATMP utvecklas och tillverkas på universitet, sjukhus samt via små och medelstora bolag (SMF) med begränsad erfarenhet, resurser och regulatorisk kunskap. Många upplever det som en stor utmaning att navigera bland alla direktiv, lagar, förordningar, föreskrifter och guideines samt att tolka och tillämpa regelverk avseende utveckling, tillverkning och behandling med ATMP

Syfte och mål för projektet

Huvudmålet och syftet för detta projekt har varit att bidra till ökad regulatorisk kunskap kring utveckling, tillverkning och klinisk prövning av ATMP i tidig fas. Detta har huvudsakligen skett genom att tillhandahålla ett antal stöddokument till akademi, hälso- och sjukvården samt företag samt genom att anordna utbildningar för ökad kunskap kring regelverket för ATMP. Projektdeltagarna har under hela projektiden varit lyhörda och lyssnat in behov från hälso-sjukvårdspersonal, företag och akadem, i det vill säga de tre

huvudkategorierna som i nuläget står för utveckling av ATMP. Detta har möjliggjorts tack vare att projektdeltagarna arbetar nära projekten i tidig fas och har direkt kontakt med det som pågår inom akademi, tillverkningsenheter, småbolag etc.

Behovet av utbildning för personal som arbetar med ATMP är stort och utbudet av utbildningar är litet. Ett mål var därför att, tillsammans med Vänadsrådet och VOG Cell, ta fram och arrangera utbildningar inom området med ett brett deltagande. Vänadsrådet och VOG Cell har under flera års tid erbjudit kostnadsfria utbildningsdagar riktade mot hälso- och sjukvårdspersonal och i viss mån akademiska utvecklare av ATMP och/eller celltransplantationer. Samarbetet med SDP1 kring utbildningsdagarna har inneburit att dessa kunnat erbjudas även SMF och på så sätt skapat en arena för gemensamt lärande.

SDP1 har bidragit till Swelifes effektmål:

- Life science-Sveriges kompetenser och resurser används nationellt genom samverkan och samordning; projektet har samverkat med parter ur hälso- och sjukvård, akademi, SMF, stora bolag, myndigheter m.m. för att hämta in och sammanställa kunskap samt föra dialog.
- Sverige har en hållbar, växande och internationellt konkurrenskraftig life science-sektor; projektet har utformat utbildningar, verktyg och stödmallar primärt för utvecklare i tidig fas. Tydligare väg från idé till produkt (lätt att göra rätt) skapar förutsättningar för hållbarhet och internationell konkurrenskraft.
- Invånare i Sverige har tillgång till innovativa, kostnadseffektiva och individanpassade lösningar för bättre hälsa baserade på nuvarande ”best practice”; projektet har bidragit till att skapa förutsättningar för att ATMP utvecklas och prövas i Sverige.

Genom att tillgängliggöra information på hemsidan <https://atmpsweden.se/atmp-regulatory-guide/> (engelskspråkig) samt genom att arrangera utbildningar och skapa nationella nätverk för diskussion kring olika aktuella frågor har projektet bidragit till att öka kunskap och ett ökat nationellt samarbete kring ATMP relaterade frågor.

Projektets arbete har utförts i syfte att främja behandling och öka antalet kliniska prövningar genom att förbättra förutsättningarna för utveckling, tillverkning och användning av ATMP. En avgörande förutsättning för detta är att skapa tydliga kontaktvägar och att avsätta resurser för samordning mellan

t.ex. olika verksamheter i hälso- och sjukvården. Det har under projektets gång identifierats att det kan finnas behov av etablering av regionala så kallade resurscentra (single entry point) vid de större Universitetssjukhusen i Sverige. Karolinska cell therapy center, KCC, har setts som en förebild/föregångare genom att vara det första etablerade ATMP centret i Sverige.

Team

Projektet har varit uppdelat i två perioder och under perioderna har kärnteamet till viss del förändrats, men projektledaren har under hela tiden varit Ann Novotny, Gothia Forum, Västra Götalandsregionen.

Kärnteam under projektperioden oktober 2017-mars 2018:

Catherine Concaro (Cell- och vävnadslaboratoriet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Västra Götalandsregionen)

Alexandra Karström (Avdelningschef Vävnadsinrättningen samt Kvalitetsansvarig Verksamhetsområdet Plastikkirurgi och käkkirurgi, Akademiska sjukhuset)

Kerstin Lansner Nyström (Karolinska Trial Alliance)

Johanna Mercke Odeberg (Enhetschef Forum Söder Kliniska studier Sverige)

Karin Skoglund (Forum Sydost Kliniska studier Sverige)

Marja-Liisa Tavelin (Apotekare och strategy, Forum Norr Kliniska studier Sverige)

Marie Westman (Regulatorisk support, Karolinska Cell Therapy Centre, Produktionsledare SME)

Referensgrupp: AstraZeneca, Cellseed, Combigene, GE Healthcare, Novartis och Verigrift

Kärnteam under projektperioden april 2018-juni 2020:

Emma Adolfsson (Produktionsansvarig GMP-faciliteten, Region Örebro län)

Catherine Concaro (Kvalitetssamordnare, Sakkunnig, Cell- och vävnadslaboratoriet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Västra Götalandsregionen)

Lilian Walther Jallow (Forskningsamordnare, Karolinska institutet, och medgrundare av XNK (tidigare CPNP) samt medgrundare och CEO i BOOST Pharma ApS)

Lisbet Norlander (Sjukhusapoteksfunktion, Region Skåne)

Marie Westman (Regulatorisk support, Karolinska Cell Therapy Centre)

Referensgrupp: AstraZeneca, Cellseed, Combigene, GE Healthcare, Takara Bio Europe, Novartis och Verigrift

Metoder

Vid projektstart identifierades ett behov inom projektgruppen att samla regulatorisk dokumentation på en plattform på grund av att dokumentation fanns spridd på olika myndigheters hemsidor. Idén till att skapa denna plattform stämde av med de olika nätverk som fanns etablerade och gensvaret blev positivt. Därmed blev vårt första uppdrag att utveckla en regulatorisk guide. Det fanns ett behov av att samla all regulatorisk dokumentation på en plattform för att inte riskera att missa värdefull kunskap. Under projektets gång har kärnteamet varit lyhört genom att lyssna in behov från hälso-sjukvårdspersonal, företag och akademi och utifrån det beslutat om projektuppgifter. Kärnteamet har varit tillgängliga för aktörer via kontaktuppgifter på hemsidan. Stöddokument som tagits fram har efter granskning och godkännande av berörda myndighet/er tillgängliggjorts via hemsidan <https://atmpsweden.se/atmp-regulatory-guide/>.

Metodiken kring att etablera guide och stöddokument har varit att kärnteamet har haft stående fysiska arbetsmöten (heldagar) där arbetet löpande har redovisats. På dessa möten har arbetsuppgifter fördelats till nästkommande möte. Mellan mötestillfällena har flera arbetsmöten ägt rum via Skype. Då en final draftversion av stöddokument har tagits fram, har den skickats ut på remiss till en referensgrupp. Referensgruppen har därefter haft en månad för granskning och för att lämna kommentarer. Efter genomgång av inkomna kommentarer samt eventuell korrigering har sedan stöddokument skickats till berörd myndighet/er för slutlig granskning. Efter inhämtande av granskningskommentarer och hantering av dessa har stöddokumentet tillgängliggjorts via hemsidan. Framtagna stöddokument inklusive den regulatoriska guiden granskas kontinuerligt av projektet och uppdateras vid behov under CAMPs projekttid. Inom ramen för CAMP behövs det utarbetas en plan för överlämning av stöddokument efter avslutad projekttid.

Metodiken kring arrangemang av utbildningar har i stort sett varit samma som för den regulatoriska guiden och stöddokumentet, dvs vi har utgått från aktörernas önskemål. Dessa önskemål har inhämtats via utbildningsutvärderingar och via nätverksmöten. Då Vävnadsrådet och VOG Cell redan etablerat en form för utbildningsdagar beslutades att SDP1 skulle komplettera dessa snarare än skapa egna arrangemang, därför har

utbildningarna arrangerats och samfinansierats med Vänadsrådet VOG Cell och därigenom öppnat upp dessa för större deltagande från SMF. Anmälan har administrerats via Vänadsrådets hemsida www.vavnad.se

Projektets kärnteam har dessutom givits möjlighet att delta i externt arrangerade kurser, utbildningar och konferenser. Den inhämtade kunskapen har använts vid utformandet av framtagna stöddokument och arrangerandet av utbildningar.

Det har varit en medveten strategi att inte ha en långsiktigt utstakad projektplan, utan att försöka plocka upp frågeställningar från aktörer som sedan förvaltats på bästa sätt. Detta ger ett agilt förhållningssätt till en dynamisk och förändringsbenägen nisch inom läkemedellutveckling. Förutom exemplen ovan – att lyssna in aktörernas behov av guidande dokument och riktade utbildningar – har projektet också genom samma strategi identifierat behov av och initierat ett antal nationella nätverk.

Leveranser

Leverans 1

En ATMP-regulatorisk guide utformades av kärnteamet och var klar för granskning av Läkemiddelsverket (LV) och referensgrupp i januari 2018. Efter att guiden hade uppdaterats från LV och referensgruppen publicerades guiden initialt i PDF-format april 2018 (Bilaga 1) i samband med den första nationella ATMP konferensen i Lund som anordnades av Swelife ATMP och CAMP. Dokumentet distribuerades initialt till noderna inom kliniska studier i Sverige samt till Swelife-ATMPs hemsida <https://swelife.se/projekt/atmp/>

Under hösten 2018 arbetades det vidare med att etablera en plattform för en hemsida för att tillgängliggöra guiden samt för planerade stöddokument. Den första versionen av hemsidan www.atmpsweden.se var klar vintern 2018 och version nummer två lanserades i samband med 2:a nationella ATMP-konferensen 2019 i Mölndal. Den regulatoriska guiden samt tillhörande stöddokument nås via: <https://atmpsweden.se/atmp-regulatory-guide/>

Leverans 2

Under hösten 2018 inkom önskemål från LV samt ytterligare aktörer gällande framtagning av ett antal stöddokument för ATMP. Det resulterade i att under hösten 2018 och våren 2019 pågick ett intensivt arbete med att ta fram följande stöddokument:

- [Investigational medicinal product dossier \(IMPD\) for ATMP](#) (Bilaga 2)
- [Investigator's brochure \(IB\) for ATMP](#) (Bilaga 3)

- [Clinical study protocol for ATMP](#) (Bilaga 4)
- [GMP checklist for ATMP manufacture](#) (Bilaga 5)

Stöddokumenten publicerades på <https://atmpsweden.se/atmp-regulatory-guide/document-templates/> i samband med den 2:a nationella ATMP-konferensen, april 2019.

Under hösten 2019 påbörjades ett arbete kring ytterligare stöddokument. Dessa är under utarbetning och kommer att vara leveransklara hösten 2020. Försening i leverans har sin grund i covid-19 pandemin. Därför kommer följande stöddokument inte finnas med som bilaga till rapporten.

- En tillståndskarta för svensk hälso- och sjukvård för hantering av ATMP
- Ett vägledande dokument för märkning och spårbarhet av ATMP
- En guide för forskare, från preklinisk till ATMP tillverkad under GMP

Projektet har under sitt arbete med stöddokument fokuserat på tidig fas av utveckling och inte arbetat med hälsoekonomiska aspekter eller regulatoriska krav vid ansökan om marknadsgodkännande. Hälsoekonomi och affärsmodeller för ATMP adresseras inom ett annat delprojekt inom Swelife ATMP: SDP3 - Business models and health economics.

Leverans 3

I samarbete med Vävnadsrådet VOG cell har heldagsutbildningar arrangerats för alla aktörer inom området. Utbildningarna har varit kostnadsfria för deltagarna. Utvärderingarna från föreläsningarna har genomgående varit positiva och samarbete med Vävnadsrådet VOG cell har fungerat väl.

Följande utbildningar har skett inom ramen för projektet:

- Hösten 2018: Validering av anläggning och process
 - Inbjudna föreläsare från: Key2Compliance, Vecura (Karolinska Universitetssjukhuset), Takara Bio Europé AB, Cell- och vävnadslaboratoriet (Sahlgrenska Universitetssjukhuset).

Betyget på föreläsningen: 3,55/5 (20/44 svarade)
- Våren 2019: GMP för ATMP
 - Inbjuden föreläsare: Alison Wilson (Principal Consultant, CellData Service, UK)

Betyg på föreläsningen: 4.59/5 (41 av 65 svarade)
- Hösten 2019: Kurs inom Riskbedömning

- Inbjudan föreläsare: Patrick Ginty (Head of regulatory affairs, Cell and Gene Therapy Catapult) och Petter Gallon (Riskanalytiker , Gallon Partners AB)

Betyg på föreläsningen: 4.14/5 (21 av 41 svarade)

- Hösten 2020: Process och produktion kring ATMP
 - Inbjuden föreläsare: Karin Hoogendoorn (Head of pre-clinical services cell & gene therapy products, Lonza).

Utbildning var planerad till våren 2020 men har blivit framflyttad på grund av covid-19.

I utvärderingen har även önskemål om kommande utbildning inhämtats som har tagits hänsyn vid utbildningsplaneringen.

Leverans 4

En inventering av kärnteamets kompetens samt kompetensbehov genomfördes och utifrån den lades en framtida utbildningsstrategi fram för att kunna ge stöd kring regulatoriska frågeställningar.

Följande kurser samt konferenser har kärnteamet deltagit i:

- Regulatory, Development and Manufacturing Challenges for ATMPs PTI, London (2017 och 2018)
- GMP for ATMP, ECA, Wien (2019)
- GMP meets Development ECA, Barcelona (framskjuten i tid på grund av covid-19)
- Advanced therapies congress & expo 2019, Terrapinn
- Cell and Gene Therapy Innovation Summit 6-7 February 2019, Berlin
- Critically Evaluating Dossiers, TOPRA, (2019)

Leverans 5

Den agila strategin att lyssna in aktörer och identifiera problem har resulterat i att ett antal hinder och utmaningar med att implementera ATMP i den svenska hälso- och sjukvården har identifierats. Kärnteamet har haft dialog med regioner där marknadsgodkända ATMP har introducerats och lyssnat in och tagit del av deras erfarenheter. Teamet har även varit i kontakt med de berörda företagen bakom dessa läkemedel.

Många hinder har identifierats i samband med införande och hantering av de marknadsgodkända ATMP i sjukvården t.ex avtal, logistik, ansvarsfördelningar, spårbarhet etc. För att adressera detta arrangerar därför kärnteamet regelbundna möten med representanter för

sjukhusapoteksfunktionerna vid universitetssjukhusen. Representanter för regionernas sjukhusapoteksfunktioner har bjudits in till workshops/nätverksmöten för att lyfta de funderingar och problem som uppkommer med implementering av marknadsgodkända läkemedel. Första mötet arrangerades i december 2019 och ytterligare två möten har ägt rum under våren 2020. I samband med dessa möten har kärnteamet bidragit med utbildningsinsatser för att höja kompetensen kring ATMP generellt.

Ytterligare behov av nätverk har identifierats; ett juristnätverk för ATMP frågor samt Single Entry points vid varje Universitetssjukhus.

Juristnätverket som bland annat består av jurister ifrån regioner som redan är igång med behandling med ATMP samarbetar bl. a kring avtalsfrågor. Detta för att säkerställa att avtal tecknas på samma sätt nationellt för samma typ av ATMP. Under våren 2020 har två möten ägt rum. En rad frågor har adresserats som kommer att beredas under hösten 2020.

Vikten av Single Entry Point vid varje Universitetssjukhus för att underlätta flödet av ATMP in i sjukvården har identifierats. Karolinska Centrum för Cellterapi på Karolinska Universitetssjukhuset är en föregångare med en väletablerat process för att utvärdera icke-godkända behandlingar (sjukhusundantag, kliniska studier, CUP m.m.) med celltransplantationer eller ATMPs. Under projektets gång har formen för ett Single Entry Point på Sahlgrenska Universitetssjukhuset tagits fram och den 21 april 2020 togs ett beslut att etablera ett SU ATMP Center. Hösten 2019 fick Region Skåne beviljat på regionnivå att etablera ett ATMP Center. En förhoppning är att samarbetet mellan alla Single entry points kan utökas i takt med att flera Singel Entry Point etableras vid Universitetssjukhusen. Tillsammans kan centren dela erfarenheter och samarbeta på ett nationellt plan för att underlätta implementering av ATMP i sjukvården.

Implementering och skalbarhet

Flertalet leveranser är redan i dag implementerade och i bruk, däribland den regulatoriska guiden och dess tillhörande stöddokument. Hemsidan www.atmpsweden.se kommer att vidareutvecklas och fortleva via VINNOVA-satsningarna: CAMP och innovationsmiljön för ATMP: Sverige ledande 2030 inom avancerade terapier. Den regulatoriska guiden med tillhörande stöddokument är levande och uppdateras på regelbunden basis och kompletteras vid behov med ytterligare stöddokument.

Dialogen mellan företag och sjukvård för att främja implementeringen av ATMP in i sjukvården är påbörjad och kommer att fortsätta inom innovationsmiljön för ATMP. Innovationsmiljön arbetar för fortsatt ökad

samverkan mellan aktörer och att vi tillsammans kan få fler kliniska prövningar inom ATMP samt tillgängliga, kostnadseffektiva, marknadsgodkända ATMP i svensk hälso- och sjukvård.

Även utbildningssatsningen kommer att fortleva via innovationsmiljön för ATMP. Målet är att utveckla ett utbildningsprogram för alla aktörer inom området och bygga kurserna via online-utbildning. Arbetet bedrivs i nära samarbete med LV.

Internationalisering

Kärntemet har deltagit på konferens och kurser (se leverans 4). Vid tre av fem utbildningstillfällena har vi bjudit in internationella föreläsare: Alison Wilson och Patrick Ginty. Karin Hoogendoorn är planerad till den 14 oktober 2020. (se leverans 3)

Den regulatoriska guiden samt stöddokumentet är på engelska och är därmed tillgängliga internationellt. Presentation av den regulatoriska guiden med tillhörande stöddokument har skett på ATMP Sweden konferensen (2018 & 2019 som Swelife-ATMP och CAMP arrangerat).

Mervärden

Projektet har resulterat i att regioner och universitetssjukhusen samverkar i specifika frågor som rör ATMP och delar erfarenheter mellan varandra, vilket upplevs tillföra mycket värde för de ingående parterna. Även dialogen mellan sjukvård och företag har ökat. Aktörer har börjat samverka utifrån målet att ATMP ska nå patient. Det har alltså skett en förändring av kultur och process. Det breda kontaktnätet ökar förmågan till kommunikation och möjlighet att rådfråga i frågor som kräver särskild kompetens eller erfarenhet. Kunskapen kring ATMP generellt i regioner och på universitetssjukhusen, och även inom företag, finns ofta lokalt begränsad och ibland fragmenterad i olika verksamheter, ofta knuten till enskilda personer. En viktig del av projektets arbete har varit att knyta samman och skapa en helhet i systemen.

Två representanter från kärnteamet är delaktiga i Vänadsrådet VOG cells styrelsearbete och stärker därmed samverkan med hälso- och sjukvården. Två representanter ingår i Vänadsrådet VOG cells projektgrupp och har därmed tillgång till ytterligare nätverk där alla regioner är representerade.

Projektet har resulterat i en god dialog med myndigheterna och att de är delaktiga i samverkan samt övriga nationella satsningar som pågår inom området.

Övriga lärdomar

Området är dynamiskt och utvecklas kontinuerligt på såväl global och Europeisk nivå som nationellt, och detta har resulterat i att projektplanen har varit ett levande dokument där aktiviteter kontinuerligt lagts till eller tagits bort. Projektplanen har vuxit fram utifrån i identifierade problem som har lyfts från aktörerna. För att kunna arbeta på detta vis har det krävts ett engagemang från kärnteamet och lyhördhet. De utmaningar som identifierades tidigt i projektets uppstart har adresserats, vidareutvecklats och omformulerats utefter projektets gång. Nya utmaningar har identifierats och lagts till. Kärnteamet har varit sammansatt av personer med olika bakgrund och kompetens vilket har varit till stor nytta under arbetets gång.

I samband med Corona pandemin har projektet blivit försenat gällande leveranser av dokument samt att våra fysiska arbetsmöten har ställts om till Skype sedan mars 2020. Vår planerad utbildningsdag våren 2020 har blivit framflyttad till hösten 2020. Vi var väl samansvetsade så att ställa om till digitala möten i samband med covid-19 har inte påverkat arbetet i stort.

Nästa steg – vad händer nu?

Kärnteamet har förmånen att kunna finnas kvar och arbeta vidare tack vara de nationella satsningarna från VINNOVA; CAMP och innovationsmiljön för ATMP. Projektet har under arbetets gång identifierat fler utmaningar att arbeta vidare med (som även omnämnts ovan):

- En tillståndskarta för svensk hälso- och sjukvård för hantering av ATMP
- Ett vägledande dokument för märkning och spårbarhet av ATMP
- En guide för forskare, från preklinisk till ATMP tillverkad under GMP

Det finns även utmaningar att adressera kring de regulatoriska kraven vid marknadsgodkännande, kvalificering av kliniker för hantering och användning av ATMP, uppföljning efter behandling med ATMP, system och resurser för kontakt med prövare och studieförfrågningar för att skapa förutsättningar för fler kliniska prövningar av ATMP, m.m. där kärnteamet kommer att kunna bidra till det arbete som genomförs inom ovan nämnda nationella satsningar.

Bilagor

Bilaga 1 - Regulatory guide for ATMP: a generic process guide from pre-clinical to clinical development phase for ATMPs

Bilaga 2 - Investigational medicinal product dossier (IMPD) for ATMP

Bilaga 3 - Investigator's brochure (IB) for ATMP

Bilaga 4 - Clinical study protocol for ATMP

Bilaga 5 - GMP checklist for ATMP manufacture