

Bilaga 3 – fallrapport Takara Bio Europe

Generera humana embryonala stamceller (hESC) för klinisk användning – process och utmaningar ur ett företagsperspektiv

Historisk fallbeskrivning

För att kunna leverera humana ES-celler som kan användas för framtida kliniska tillämpningar inledde Takara Bio Europe (Takara) 2016 sitt interna GMP-projekt. Det första steget var att bygga ett GMP-laboratorium genom att nyttja redan befintliga ren-rum. Detta rekonstruktionsarbete slutfördes under hösten 2016. Detta följdes av kvalifikationer för anläggningen och utrustningen såväl som utbildning av personal och inrättandet ett kvalitetssystem för GMP-relaterade projekt. 2017 blev vi en registrerad vävnadsinrättning och i juli 2018 fick vi vårt tillverkningsstillstånd från Läkemedelsverket.

Från 2019 har vårt arbete varit inriktat på följande uppgifter:

- a) Insamlandet av startmaterial (blastocyster)
- b) Kvalificering av personal, anläggning, utrustning samt råvaror
- c) Arbeta i GMP-anläggningen
- d) Kontakter med Läkemedelsverket
- e) Identifiera och validera externa leverantörer för QC-relaterade uppgifter

a) Insamlandet av startmaterial (blastocyster)

Eftersom FDA bara godkänner insamlad vävnad från prionfria regioner så har vi fokuserat på att erhålla startmaterial (humana överskott blastocyster) från IVF-kliniker i USA. Alla potentiella givare som har gått med på att ansluta sig till studien undertecknar ett donationsmedgivande. De screenas sedan först via ett frågeformulär, och vid tidpunkten för ägg- och spermierinsamling genomgår de också en medicinsk undersökning. Blod och urin samlas in för medicinskt test på ett CLIA-certifierat laboratorium. Processen styrs av utsedd personal vid IVF-kliniken. Donerade blastocyster fryses ner och lagras i övervakade och enskilda LN₂-tankar. När ett visst antal blastocyster har samlats in, skickas de till Sverige i LN₂-tankar med kontinuerlig övervakning av den inre temperaturen. Leveransen hanteras av ett certifierat fraktbolag. När blastocysterna och deras tillhörande dokument anländer till Takara inspekteras de för att se till att de uppfyller kraven innan de får gå in i vävnadsinrättningen. Blastocysterna lagras sedan i övervakade LN₂-tankar tills deriveringsarbetet påbörjas. Anskaffningsprocessen är tidskrävande, komplicerad och kräver en dedikerad IVF-partner som förstår vikten av alla steg och behovet av noggrannhet. För att öka mängden startmaterial arbetade vi även med en potentiell ny IVF-klinik belägen utanför USA men som fortfarande uppfyller de prionfria kraven från FDA.

b-c) Kvalificering av personal, anläggning, utrustning samt råvaror, samt arbete i anläggningen

Kvalificering av personal, anläggning, utrustning samt råvaror är ett mycket viktigt men resurskrävande arbete som sker enligt direktiven i vårt kvalitetssystem.

Arbetet i GMP lokalen har varit på uppdrag av extern kund och redovisas därför inte.

d) Kontakter med Läkemedelsverket

Som en registrerad vävnadsinrättning och med ett tillverkningsstillstånd ska vi inspekteras regelbundet av Läkemedelsverket. Vår första halvårliga inspektion hölls i maj 2019 vilket resulterade i en förlängning av vår nuvarande licens till 2022-09-05. För att utöka tillverkningsstillståndet från att bara omfatta humana ES celler till att inkludera även bankning av inducerade pluripotenta stamceller (iPS) har vi kommunicerat med Läkemedelsverket och en revision planerades till april 2020 men har skjutits upp på grund av den pågående pandemin. Personalen på Läkemedelsverket är angelägna om att lära sig mer om de mänskliga pluripotenta stamcellerna, men det är uppenbart att det är ett nytt område även för dem att ta itu med.

f) Identifiera och validera externa leverantörer för QC-relaterade uppgifter

Även om Takara Bio Europe tillsammans med sin moderorganisation i Japan har en bred repertoar av QC-metoder, täcker vi inte alla behov som krävs för QC för en GMP-genererad klinisk linje. Betydande tid läggs därför på att identifiera lämpliga tjänsteleverantörer och att validera deras processer. Möjligheten att hitta en leverantör baserad i Sverige är för närvarande mycket tunn vilket är mycket olyckligt. Vi hade velat se fler aktörer som erbjuder t ex karyotypering av cellerna. I dagsläget är det mycket få aktörer att välja på och det begränsas bland annat av de restriktioner som vissa länder har gällande humana ES celler.