

## **Bilaga 4 – fallrapport Anna Falk, Karolinska Institutet**

Prospektiv fallstudie: inducerade pluripotenta stamceller (iPSC) som mellanprodukt för ATMP-tillverkning

## Introduktion

Inducerade pluripotenta stamceller (iPSC) beskrevs genom banbrytande och Nobelprisare experiment av professor Yamanaka 2006, där han använde fyra definierade transkriptionsfaktorer för att omprogrammera somatiska celler bakåt i utveckling till iPSC. iPSC har liknande egenskaper som embryonala stamceller (ES), och därmed möjligheten till evig självförnyelse och potential att differentieras till alla celltyper i organismen. Dessa egenskaper gör iPSC till en optimal källa för derivering av nedströms ATMP av differentierade celltyper för transplantation, till exempel dopaminerga nervceller, näthinneceller, pankreatiska betaceller, etc. De lagliga, tekniska, etiska, ekonomiska akademiska, industrilandskapet för vägen framåt är fortfarande under utveckling både i Sverige och i världen. Här har vi undersökt om möjlig och i så fall hur iPSC kan betraktas som en mellanprodukt för produktion av ATMP.

Fallstudien är indelad i fyra delar baserat på frågorna från workshopen 13 november 2018 och adresserar de unika vinklar som denna fallstudie har i jämförelse med de andra två fallstudierna som handlar om slutliga ATMP-produkter. De fyra huvudsakliga kännetecknen i vår fallstudie är följande:

- Donationen, produktionen och forskningen görs i Sverige, men med avsikt att också distribuera utanför Sverige.
- Detta projekt initieras i akademien men syftar till distribution till både akademi och industri med kommersiella syften.
- Givaren är en frisk, frivillig, vuxen donator, som i jämförelse med ES celler är vid liv efter donationen.
- Läkemedelsprodukten är för närvarande inte utvecklad - därför behöver vi inte anpassa frågeställningarna till en befintlig produkt.

## Syfte och mål för projektet

Denna fallstudie syftar till att undersöka hur mänskliga inducerade pluripotenta stamceller kan etableras som mellanprodukt i tillverkning av avancerad terapi och hur denna produkt kan distribueras till andra enheter, inom akademien, industrin och offentliga inrättningar.

## Team

Projektkoordinator: Anna Falk, Karolinska Institutet

Projektgrupp: Malin Kele och Elias Uhlin, båda Karolinska Institutet

Andra deltagande intressenter som varit med i diskussioner kring denna fallstudie: Karolinska Centrum för Cellterapi (KCC), Läkemedelsverket, KI Innovations, Mats G Hansson och Jennifer Drevin (Uppsala Universitet), Stockholms Medicinska Biobank.

## Metoder

I denna studie har vi samarbetat experter inom olika områden för att inhämta information, undersöka frågor, testa idéer och få svar.

Regulatorisk konsultation vid Läkemedelsverket och av oberoende konsult

Etiskt samråd med professor Mats G Hansson och Jennifer Drevin

GMP och dokumentationskonsultationer med KCC, Ulrica Estrand

KI Innovationskonsultation om samverkan, Dr. Patrik Blomquist

Teknisk utveckling under GMP, Dr. Elias Uhlin

## Leveranser

För iPSC som mellanprodukt har vi delat in leveranserna i följandedelar:

### **Leverans 1**

#### **Vetenskaplig rådgivning med Läkemedelsverket**

Möjligheterna att betrakta iPSC som en mellanprodukt och möjligheten till godkännande eller certifiering av denna diskuterades. Lagligt verkar emellertid detta inte vara möjligt. För varje prövningsläkemedel behöver hela processen för omprogrammering, iPS-cellkultur och -karaktärisering utvärderas utöver differentierings- och frisläppningskriterierna för prövningsläkemedlet. Det finns emellertid fortfarande utrymme för diskussion om möjligt att antingen tolka reglering på ett annat sätt eller att förordningen kommer att ändras i framtiden. Lagstiftningen bildas tillsammans med den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

### **Leverans 2**

#### **Teknisk process för GMP-produktion, reagenser och dokumentation**

Tillsammans med KCC har vi gjort en praktisk undersökning och en tankeundersökning av hela processen för biopsiprovtagning, fibroblast celletablering, omprogrammering och kultur av iPS celler och bankning av dem i pre-master- och masterbanker. Vi arbetade med riskanalysen av

processen medan vi genomförde en praktisk process på ett icke-spårbart prov och på det sättet behövde vi hantera vissa oförutsedda risker och hinder när de uppstod. Vi är övertygade om att vi genom att göra det förkortade vi tiden för att kartlägga alla hinder och hantera risker. Vi har skapat detaljerade riskbedömningar för processen och identifierade ersättningsreagens för odling av cellerna.

## **Leverans 3**

### **Etik, spårbarhet och identifiering**

Vi har samarbetat med professor Mats G Hansson för att ta fram information och samtycke för friska givare av hudprover som kommer att användas för tillverkning av GMP iPSC som kan användas för produktion av ATMP. Vi kommer att prova den information vi tagit fram genom att inkludera den i en ansökan till etikprövningsnämnden. Bland annat ingår information om kommersialisering, spårbarhet, möjlig användning i djur, användning på människor, forskning, industri och sjukhus och möjlig distribution utomlands.

Vi har i flera möten med KI Innovation diskuterat kommersialiseringspotentialen för iPSC-celler som utgångsmaterial för ATMP-produktion. Förutom personlig kommunikation med Dr Lanner och professor Lindahl har vi försökt förstå om det alls är möjligt att som akademisk organisation och med tillverkning inom verksamhet på sjukhus skapa något som kan användas för kommersialisering. Det finns många frågor kvar.

Vi tror att många av dessa leveranser kommer att vara användbara för ATMP-fältet i Sverige och särskilt när man arbetar med ATMP härrörande från pluripotenta stamceller.

## **Implementering och skalbarhet**

Vi kommer att fortsätta arbetet med kartan över vägen till kommersialisering och användning av iPSC som en mellanprodukt för att producera ATMP, alternativt samarbete med tillsynsmyndigheter för att skapa ett annat sätt att hantera iPSC avsedda för ATMP produktion.

## **Internationalisering**

Vi diskuterar ständigt med internationella kolleger om hur de utför processen och lär av varandra och diskuterar. Vi deltar i internationella möten om AMTP från pluripotenta stamceller och ställer frågor till FDAs representanter

om deras syn på iPSC som mellanprodukter och vilka frisläppningskriterier de har m.m.

Något som kan vara värt att notera i sammanhanget är att FDA i dagsläget tillåter "efterklassning" av pluripotenta stamceller som är framställda under så kallad "research grade", med samtycken från donatorer som inte innefattar kommersialisering och där odling skett med odefinierade medium och xeno-produkter. Dessa kan idag bli godkända för kliniska prövningar om man testat cellerna för virus och annat. Detta sätt att få till kliniska prövningar (dvs att "upptradera" befintliga research grade-cellinjer till "GMP") är nästa *10 gånger* billigare än att göra hela processen rätt från början i enlighet med gällande regelverk, vilken gör att de flesta letar kryphål för användning av redan etablerade cellinjer istället för att angripa processen från början. De ekonomiska motiven kommer antagligen alltid att gå först, så inte förrän dessa kryphål täpps igen kommer processen av att kartlägga exakt hur vi ska göra verkligen angripas och testas. Så diskussioner i internationella nätverk handlar just nu mycket om "hur har ni gjort för att hitta kryphål?". Även långa diskussioner om vad som är GMP och inte. Vidare diskuteras mycket kring bra sätt att frysa doser av cellterapi-läkemedel för att få bra viabilitet och en vettig logistik.

## Mervärden

Det finns många intressanta upptäckter och lärdomar från detta fall, en av de mest intressanta är att eftersom alla enheter från regelverk, tekniska till etiska står inför helt nya frågor blir diskussionerna mycket konstruktiva och hjälpsamma (om än svåra och ibland utan svar). Vi undervisar varandra och alla försöker ta itu med utmaningar med intresse och nyfikenhet.

## Övriga lärdomar

När vi startade denna fallstudie för att undersöka om iPSC lagligen kunde betraktas som en mellanprodukt för tillverkning av AMTP hoppades vi att vi faktiskt skulle kunna hitta den vägen framåt, men som det nu verkar kommer det inte att vara möjligt. iPSC kan i nuläget inte godkännas som en mellanprodukt av Läkemedelsverket (det finns inga fastslagna kriterier för iPSC att uppfylla) utan måste vara en del av ett godkännande för ett prövningsläkemedel, vilket innebär att processen för tillvaratagande och tillverkning inte kan delas upp i två delar. Det går helt enkelt inte att säkerställa att kvaliteten blir tillräcklig utan kunskap om slutdestinationen (dvs patientgruppen och prövningsläkemedlets tänkta egenskaper m.m.)

## Nästa steg – vad händer nu?

Vi har funnit att kriterier inte kan sättas för iPSC som ur regulatorisk synvinkel säkerställer att de vidare kan användas för tillverkning om det slutliga läkemedlet inte är definierat. Vi kommer nu att fortsätta vår fallstudie om iPSC med att undersöka det bästa sättet att skapa processer för användning pre-kliniskt och att distribuera kliniska relevanta GMP iPSC för tillverkning av ATMP. Vi kommer att fortsätta processen på samma sätt som vi har arbetat hittills, genom att använda konsulter, experter och genom diskussioner med kollegor världen över som möter liknande utmaningar och genom att delta i nationella workshoppar och seminarier, nätverk och möten.