



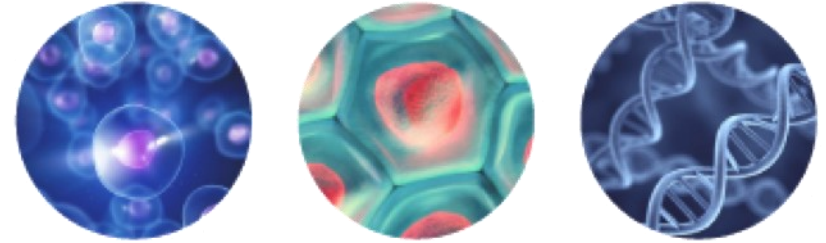
# ATMP konkret

FOSA konferens 2021-11-18

Margareta Kvitz, forskningssjuksköterska  
Sophie Vandeputte, forskningssjuksköterska  
Hannah Karlsson, projektledare

Kliniska forsknings- och utvecklingsenheten,  
Akademiska sjukhuset

# ATMP

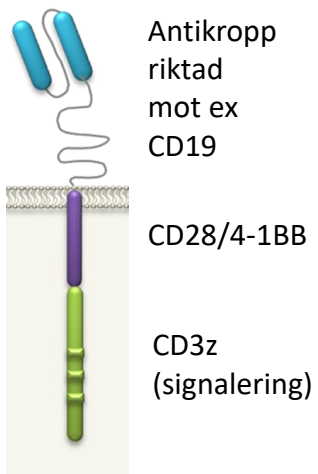


- ATMP är humanläkemedel som är baserade på gener, vävnader eller celler
- En vävnadsprodukt klassas som ATMP om den uppfyller minst ett av nedan villkor
  - Cellerna eller vävnaderna har modifierats väsentligt för att uppnå egenskaper som behövs för att regenerera, återställa eller ersätta skadade celler eller vävnader
  - Cellerna eller vävnaderna används för en annan funktion hos mottagaren än hos givaren

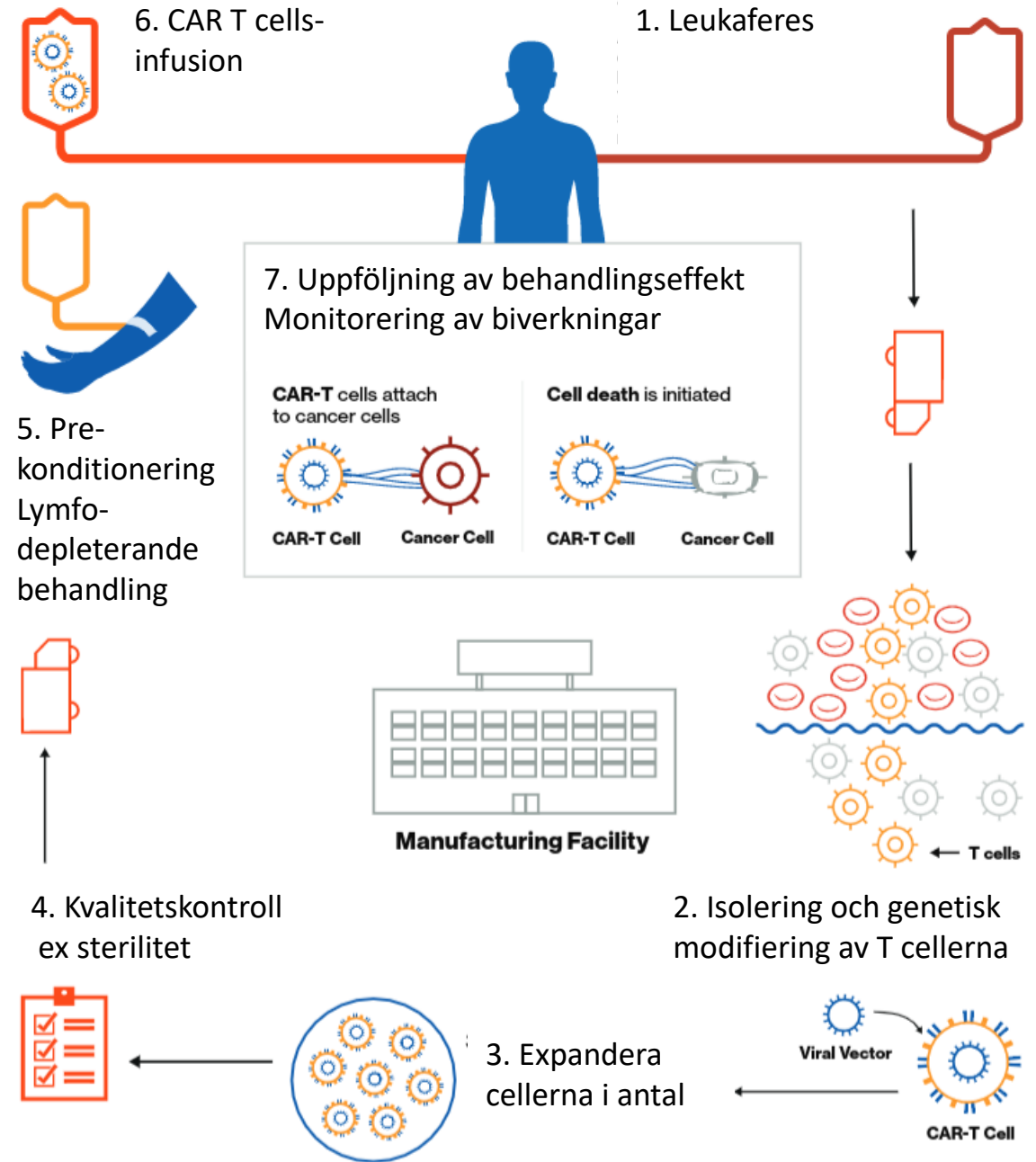


# CAR T celler

- Genetiskt modifierade T celler (GTMP)
  - Uttrycker en chimär receptor på ytan av cellen som består av
    - en antikroppsdel
    - co-stimulerande molekyler (ex CD28, 4-1BB)
    - signaldelar från T cellsreceptorn



## How CAR-T Therapy Works



# CAR T celler

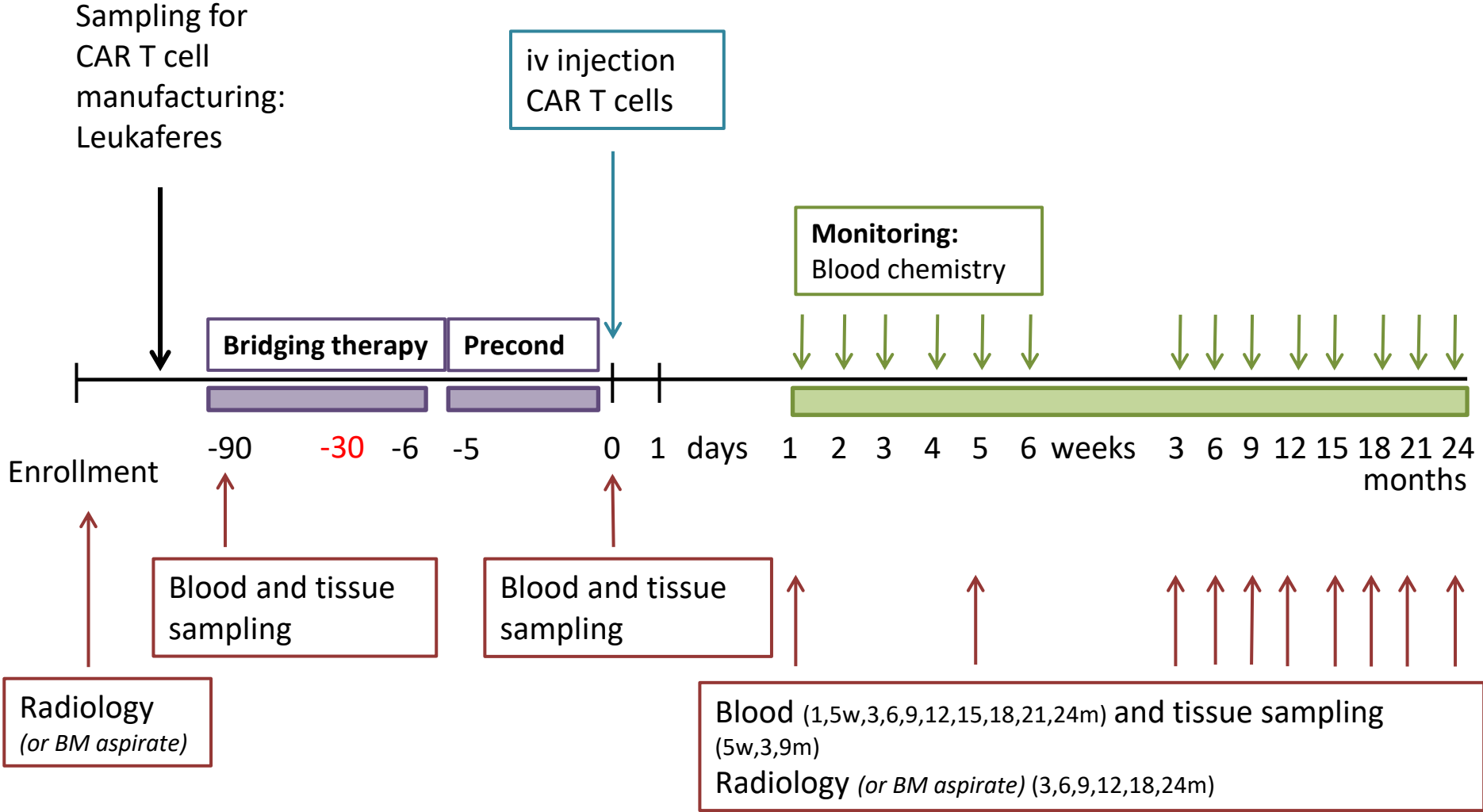
## *Kliniska studier och kommersiella produkter*

- 1026 studier registrerade på [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)\*
- 522 med öppen rekrytering\*
- Tre kommersiellt tillgängliga produkter godkända i Europa
  - Kymriah (lymfom; DLBCL, PMBCL)
  - Yescarta (lymfom; DLBCL, leukemi; ALL)
  - Abecma (multipelt myelom) (*inväntar TLVs bedömning*)

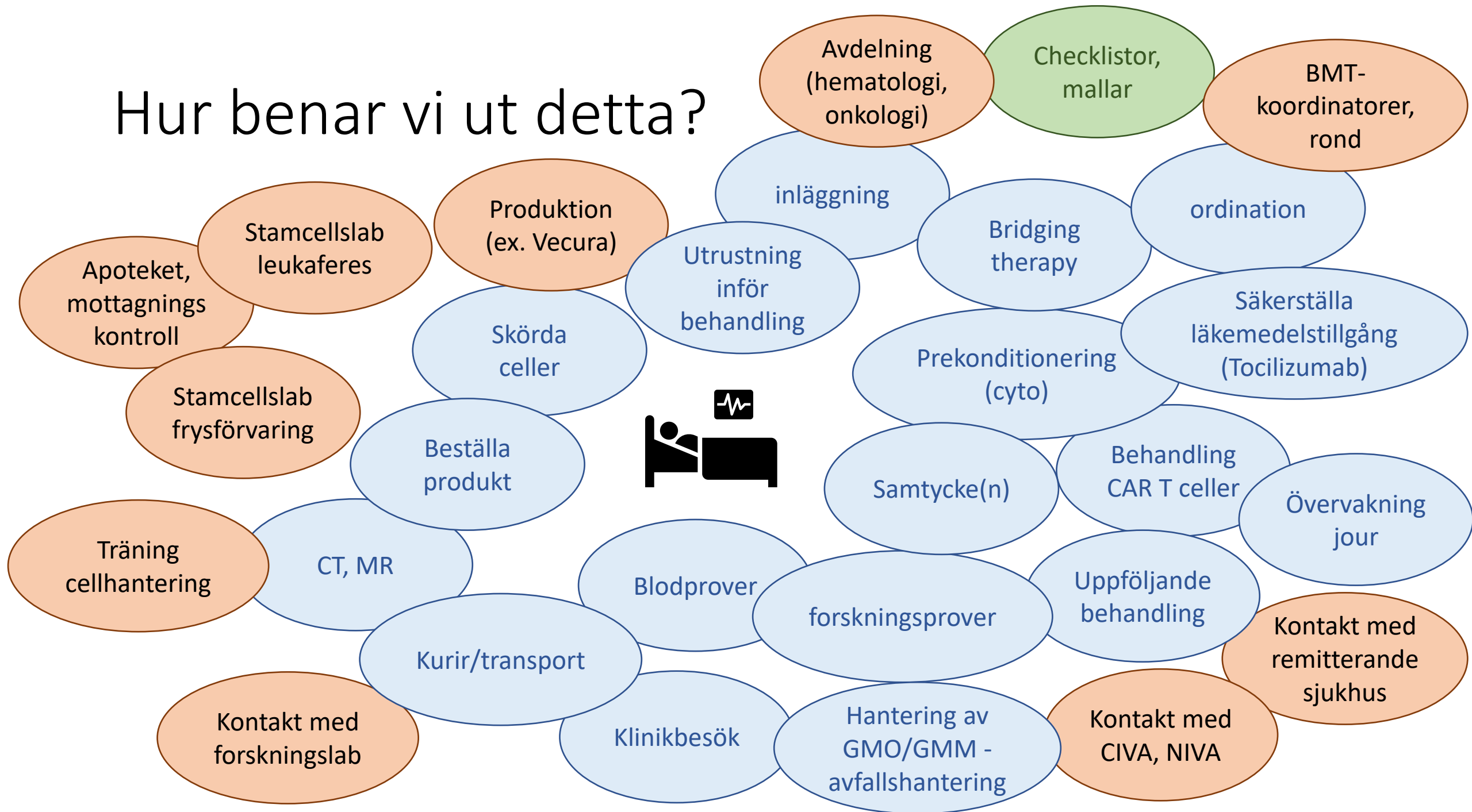


# Patientens resa

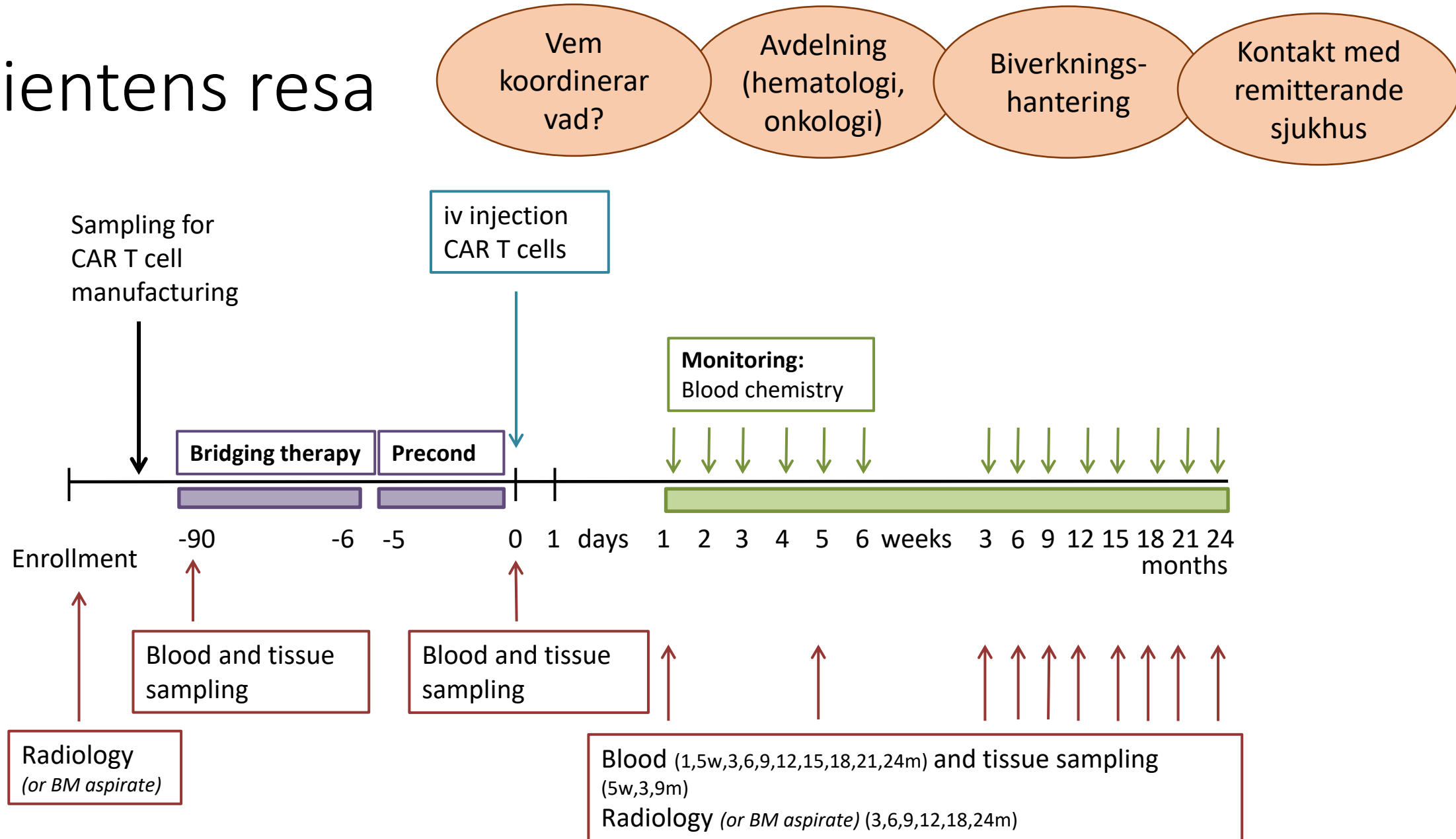
Letid  
produktion  
varierar  
(2-4v)



# Hur benar vi ut detta?



# Patientens resa



# Vem koordinerar vad?

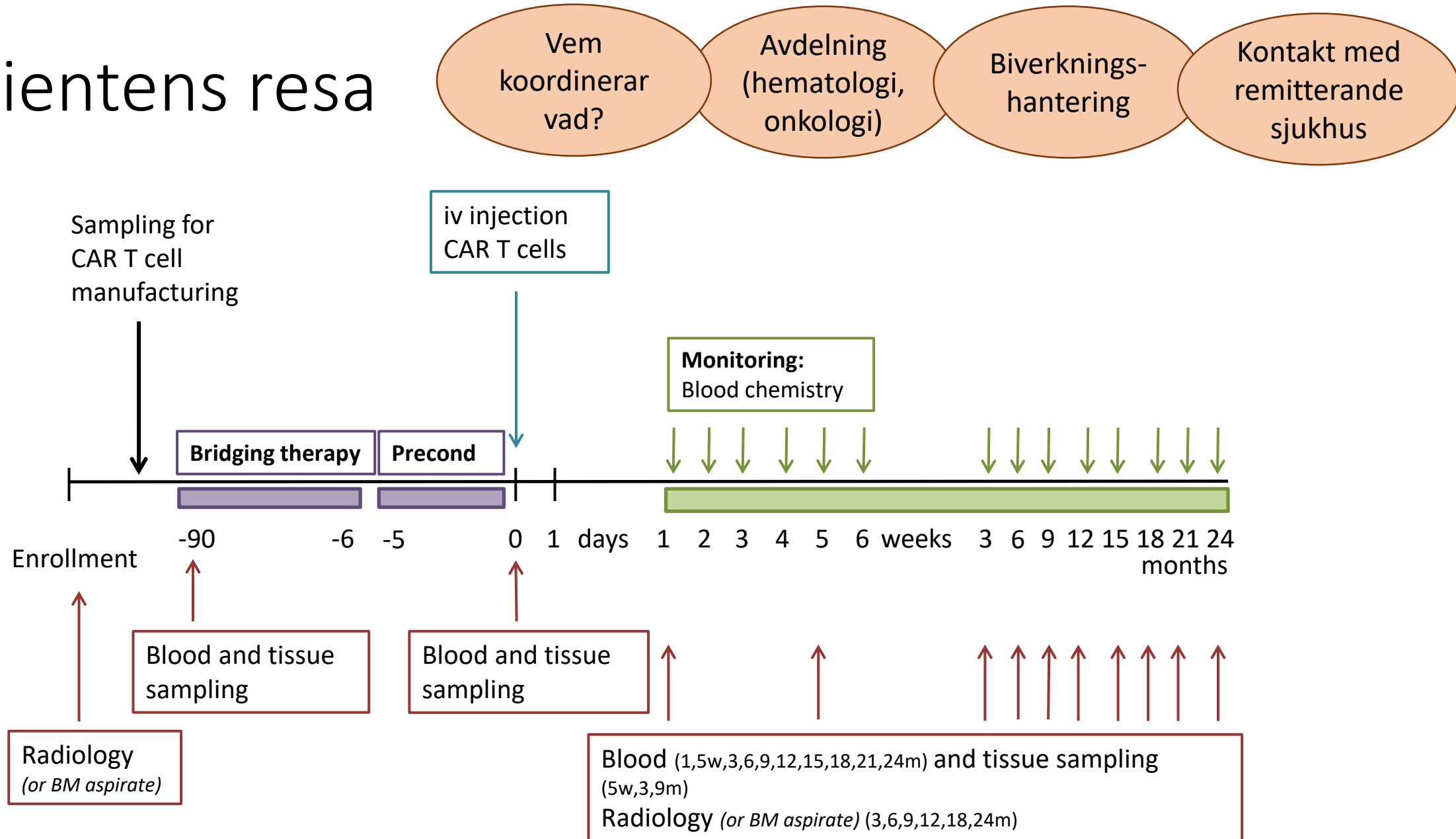
## Ansvarsfördelning



- BMT-koordinatorer
- Fossk
- Läkare (upprätta kontakt med IVA)
  
- Digital portal/kontakt med bolag (kommersiell produkt)
  - Vid klinisk prövning; kontakt med produktionsenhet
- Stamcellslaboratoriet (leukaferes och hantering, förvaring av cellerna)
- Apotek (mottagningskontroll)
- Vårdavdelning
- Registrering i kvalitetsregister (EBMT)
- Inrapportering till regulatorisk myndighet



# Patientens resa



# Avdelningen behandlande sjukhus

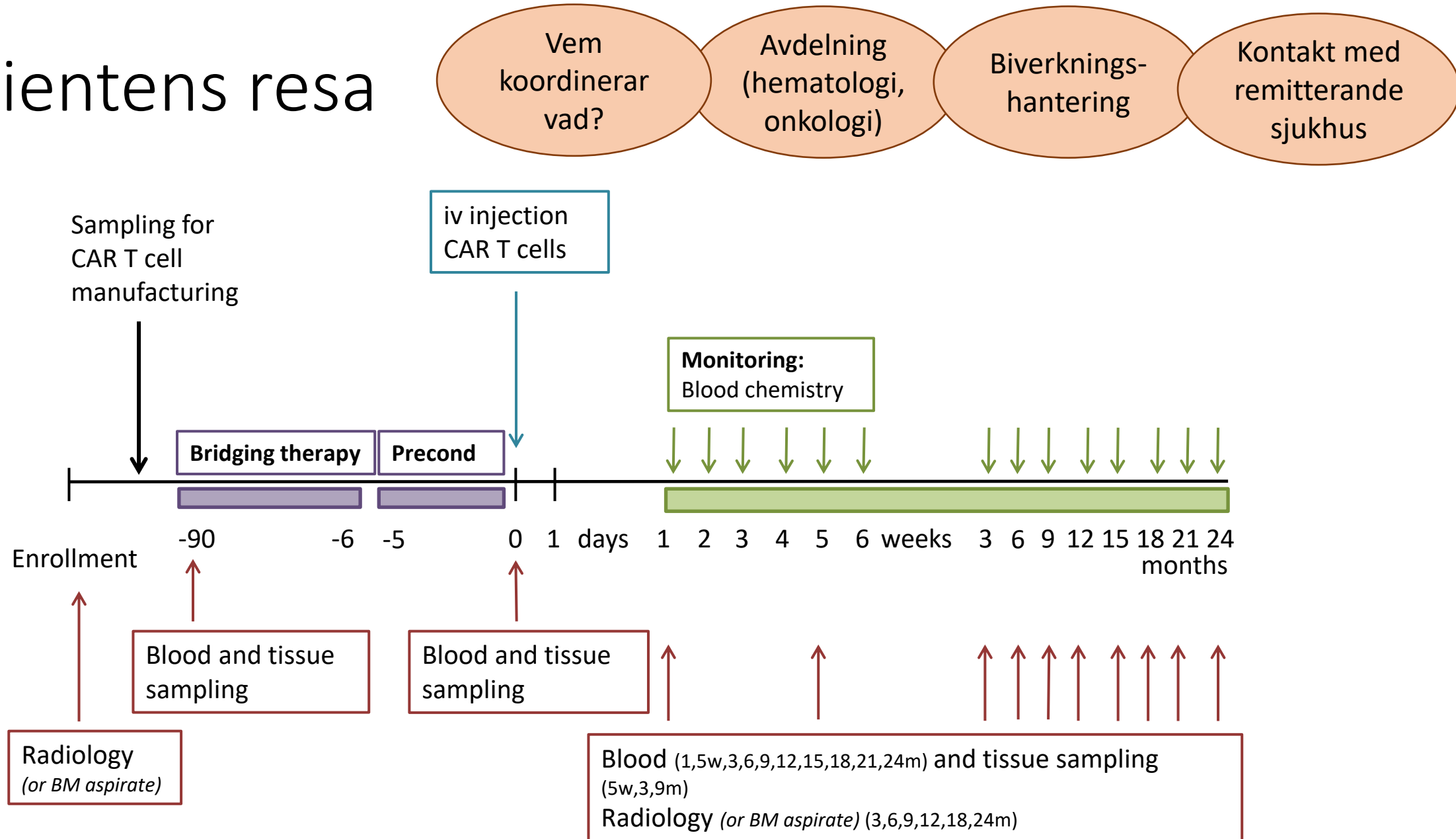
Avdelning  
(hematologi,  
onkologi)

- Överrapportering från fossk
- Prekonditionering
- Biverkningar
  - Övervakning
    - tidslinjer
  - Rapportering till fossk

## Förberedelser

- Tocilizumab
- Kortison (i sista hand)
- Vätskor (Ringeracetat)
- Febernedsättande
- Syrgas
- Antihistamin (premedicinering)
- Upprättad kontakt med IVA och NIVA

# Patientens resa

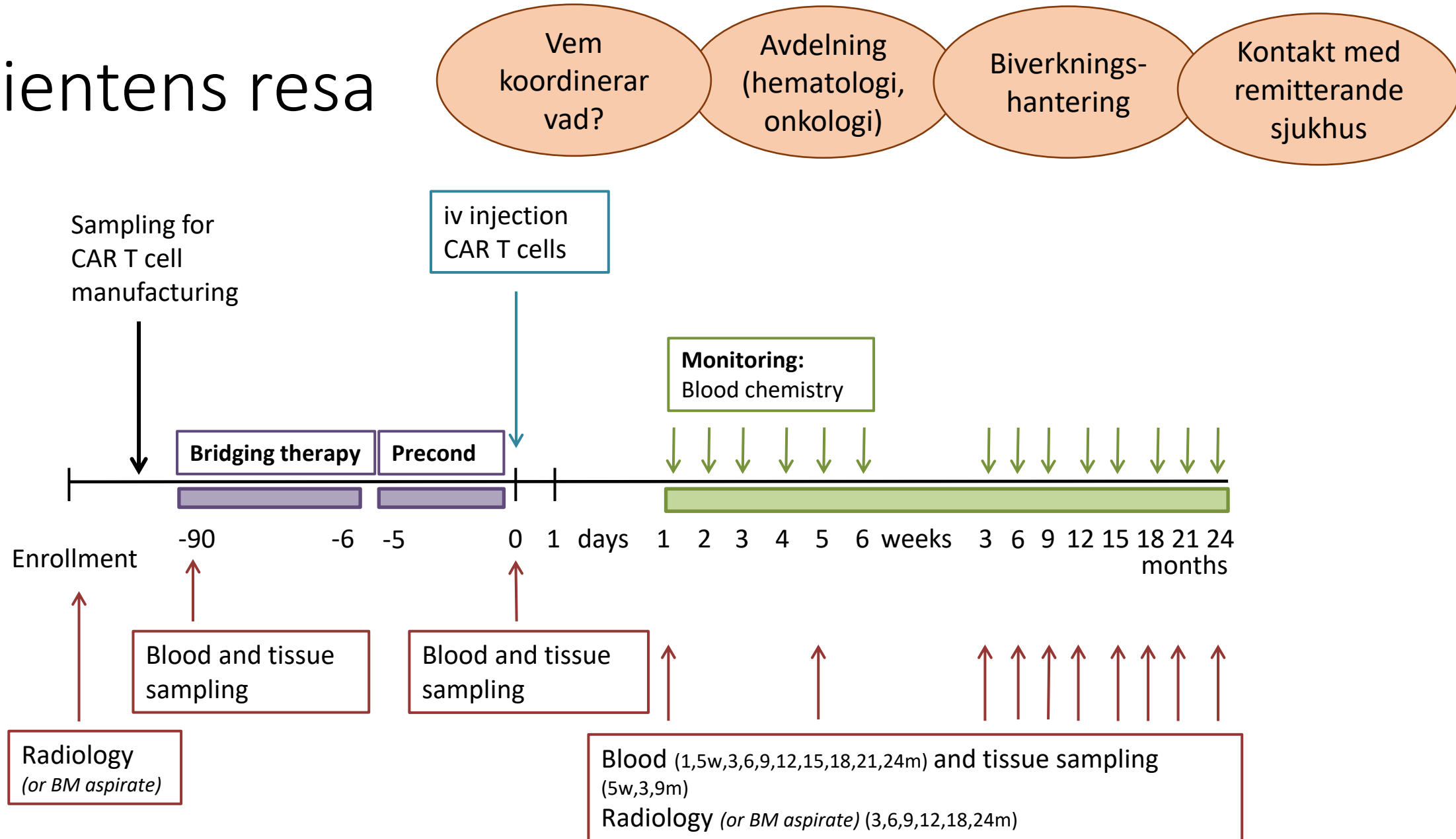


# Biverkningar och hantering

Biverknings-  
hantering

- CRS – cytokinfrisättningsyndrom
  - Influenta-liknande symptom
  - Baseras främst på feber, hypotension och hypoxi
  - Gradering (1-4)
  - Symptomatisk behandling
    - Vid behov: Tocilizumab
- ICANS – Immun effector cell-associerad neurotoxicitetssyndrom
  - Kontrollera:
    - Medvetandesänkning
    - Motoriska symptom
    - Kramper eller kraftnedsättning
    - Vid CNS symptom – utför MR hjärna alt CT
      - Om ödem – överför patient till neurointensiven
      - RLS vid begynnande CNS symptom
  - Gradering (1-4)

# Patientens resa





# Kontakt med remitterande sjukhus

Kontakt med  
remitterande  
sjukhus

- Inför start behandling
  - Medicinsk historik
  - Blodprover/screening
  - Samtycke (studien/ företag)
- Eftervård
  - Överrapportering viktig
  - Vårdbehov
    - Inläggning
    - Efterkontroller på grund av biverkningar

# Kvalificeringsprocess kommersiell produkt

- Komplexa avtal (biomaterial- och datahantering)
  - Nationellt harmoniseringsarbete pågår
- Kvalificeringsprocess (onboarding)
  - SOP:ar och certifieringar
  - Audit och/eller besök på de olika enheter
  - Training (portal etc)
  - Dry-run

# Patientfall

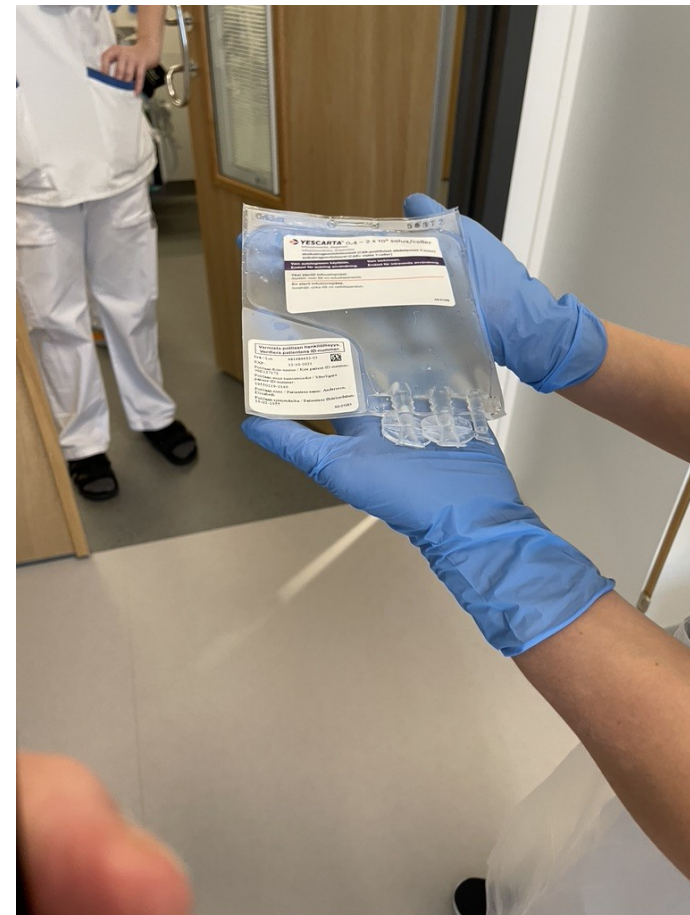
# Yescarta

## Förberedelser och leverans



# Yescarta

## Tining av celler





# Hur har det gått för patienterna?

- Akademiska CAR T
  - 1a studien - 1 pat som slutförde (6 pat i initial CR, men bara en långvarig)
  - 2:a – 2 pat i remission
- Yescarta
  - 2 pat i remission
- Utmaningar med att komma in i sista linjen
  - Patienterna är sköra – stort behov av bridging therapy/underhållsterapi inför behandling

# Sammanfattning

- Vad kan jag ta ansvar för? Vilka ska jag samarbeta med?
- Förberedelser! **IVA på speed dial**
- Rutiner och läkemedel på plats för patientomvårdnad
- Rapportering är A och O

Vem  
koordinerar  
vad?

Avdelning  
(hematologi,  
onkologi)

Biverknings-  
hantering

Kontakt med  
remitterande  
sjukhus

Tack!

[kfue@akademiska.se](mailto:kfue@akademiska.se)

Frågor?

Extra



## Gradering av biverkningar CRS

CRS parameter	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Feber	Temp > 38°	Temp > 38°	Temp > 38°	Temp > 38°
Hypotension  Syst. tryck för barn: <4 år: <60 5–12 år: <80 13–17 år: <90	Ingen	Kräver ej vasopressor	Kräver vasopressor	Kräver multipla vasopressorer
Hypoxi	Ingen	Kräver låg-flöde O <sub>2</sub> t ex nasal grimma	Kräver hög-flöde mask	Kräver CPAP eller intubation

## Gradering av ICANS

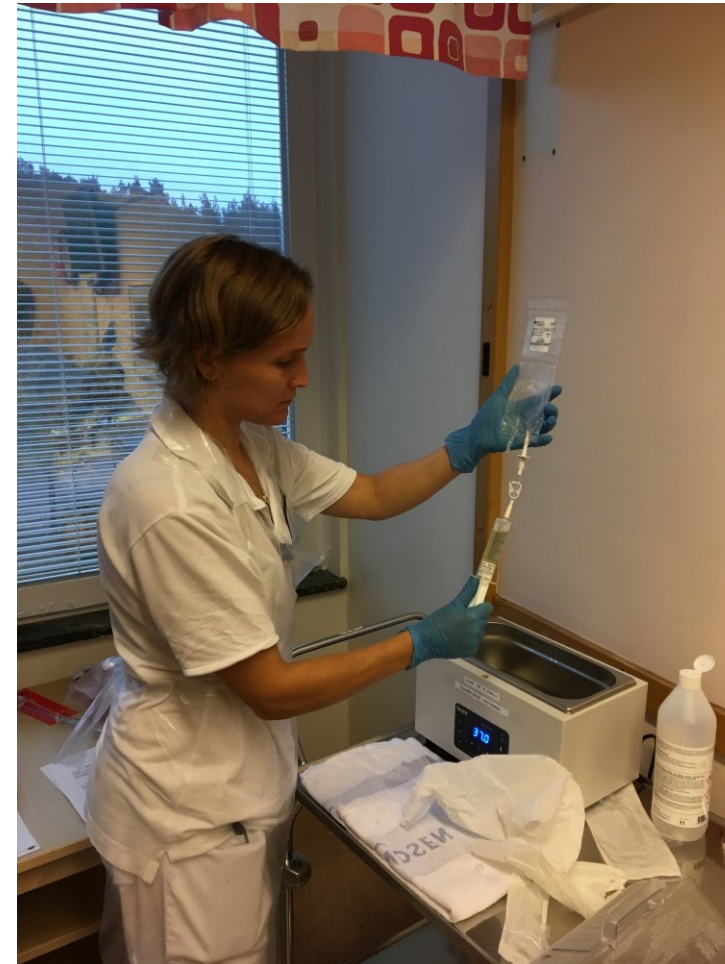
ICE = immun effector cell-associerad encefalopati

Symtom	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ICE poäng*	1	2	3	4–8
Medvetandesänkning	Vaknar spontant	Vaknar av röst	Vaknar av taktil stimulering	Oväckbar
Motoriska symptom	Nej	Nej	Nej	Uttalade motoriska bortfall som t ex hemipares
Förhöjt ICP/hjärnödem	Nej	Nej	Fokalt ödem på MRI	Diffust hjärnödem på MRI
Kramper eller kraftnedsättning	Nej	Nej	Fokalt anfall, eller icke-konvulsivt anfall, eller icke-konvulsivt anfall enligt EEG, med svar på benzodiazepin	Generaliserat anfall, eller konvulsivt eller icke-konvulsivt status epilepticus, eller nytillkommen pares

‡Papillödem – gradering enligt modifierad Frisénskala.

# CAR004

- Administrering inom 30 min från tining



# CAR003

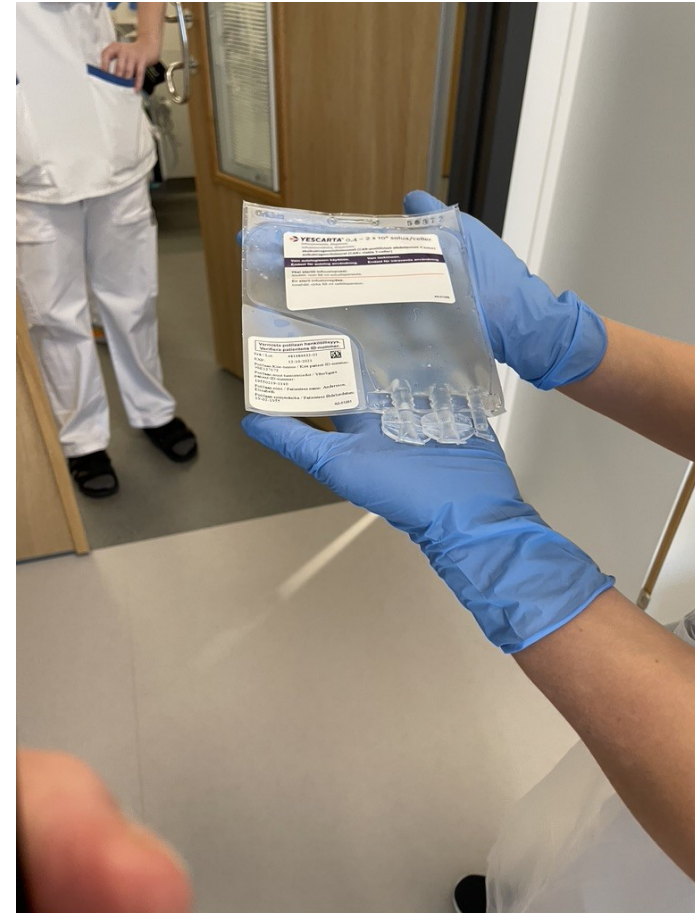




# 1:a Yescarta



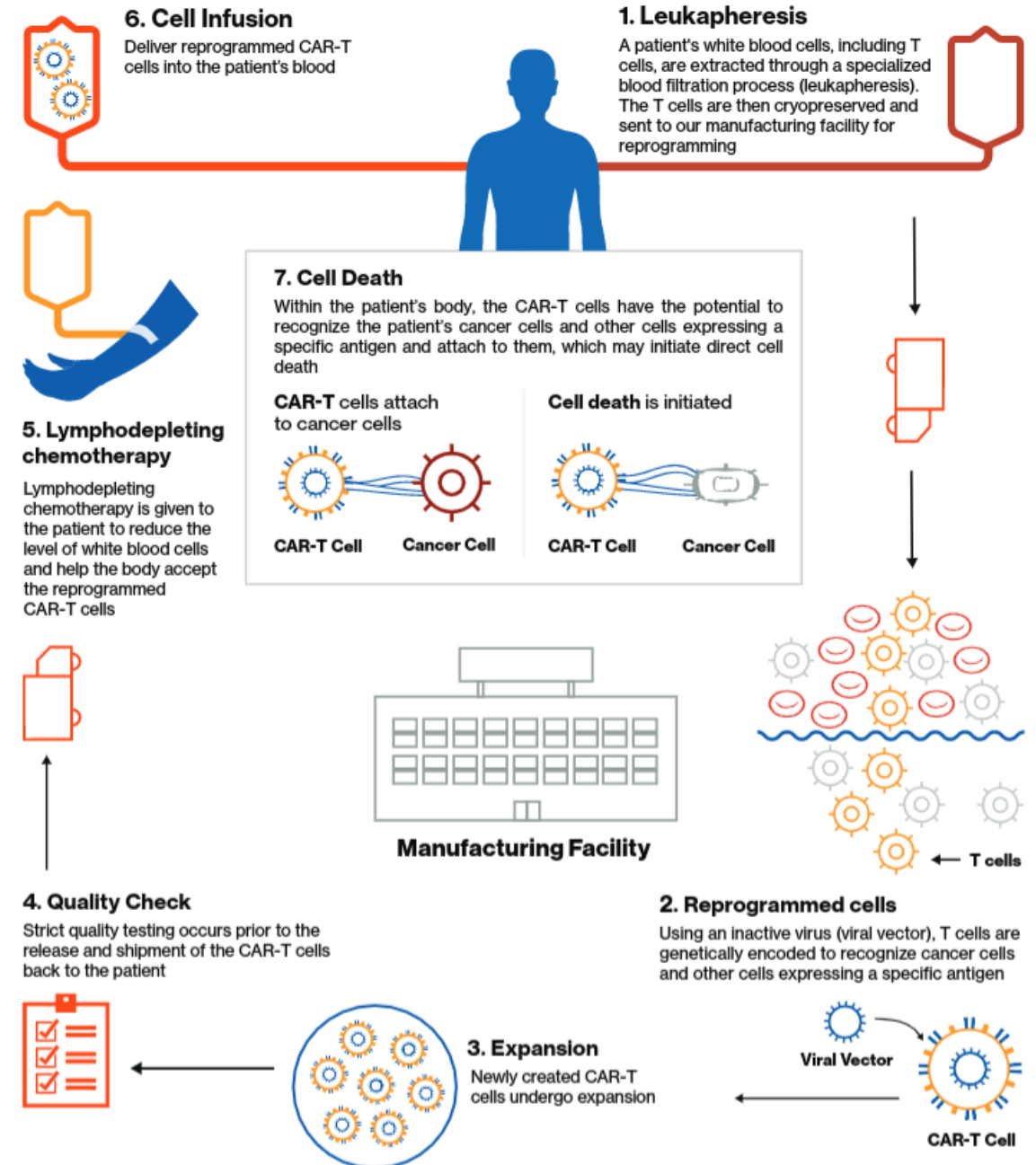
# 1:a Yescarta



# Logistics

- High demands on
  - management system and division of responsibility,
  - documentation, reporting and traceability
  - routines around donation, harvest, handling and use of tissues and cells
  - investigation and reporting of deviations and side-effects

## How CAR-T Therapy Works





# GMP virus och CAR T cellsproduktion

