CHUV | Unil

Department of Oncology

Center of Experimental Therapeutics (CTE)

Herstellung von innovativen Therapien am Centre de thérapies expérimentales du CHUV

Philippe Gannon, PhD

Director of GMP operations

Head of Production

26 Novembre 2020

Agenda

1. Le système qualité pour les ATMP

2. Les infrastructures du CHUV – CTE.

3. Le développement de procédés & la validation des méthodes contrôles qualité.

- Utilisation de système clos
- Stratégie contrôle qualité sur les safety assays

4. La production d'ATMP au CHUV – CTE.

- Produits à base de lymphocytes T
- Produits à base de cellules dendritiques
- Produits génétiquement modifiés

Le système qualité pour les ATMP

ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Current Opinion in Biotechnology

Challenges and advantages of cell therapy manufacturing under Good Manufacturing Practices within the hospital setting

Emanuela M Iancu[1] and Lana E Kandalaft[1,2]

Check for updates

Academic medicine serves to advance the scientific field and provide the highest quality of clinical care. This applies to cancer where there is a continuous unmet need for innovation. In the last decade, we have observed a significant development of commercial cell and gene-therapy products with a rapid growth of the industry. Hospital-based Good Manufacturing Practice (GMP) facilities which support primarily investigator-initiated clinical trials, are increasingly involved in interactions with industry. Although the missions of academic and commercial GMP facilities are different, both are bound by

manufactured specifically for each patient, using their own cellular material (e.g. blood cells or tumor tissues) [1,2,3••].

The manufacturing and testing of these personalized treatments is a complicated process compared to standard medicinal products and biologics. On the clinical side, the delivery of these therapies to patients is even more complex, as patients require care before, during and after receiving treatment and a lot of tight coordination between the manufacturing and medical teams [4]. Table 1 sum-

Le système qualité pour les ATMP

Base légale:

- Suisse - Loi sur les produits thérapeutiques, LPTh 812.21
- Suisse - Loi sur la transplantation, 810.21

Pharmacopée européenne:

- EU Directive 2001/83/EC (Community code relating to medicinal products for human use)
- EU Directive 2003/94/EC (Principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain)
- EU Regulation 1394/2007 (On advanced therapy medicinal products, ATMPs)

Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF/GMP)

- Les sites de production nécessitent une autorisation de fabrication délivrée par Swissmedic
- Les médicaments doivent être fabriqués conformément aux règles des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication ou GMP/Good Manufacturing Practice, en anglais)
- Pour les règles BPF: la loi Suisse fait référence au Guide de l'EU
  - EUDRALEX Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines

Classification des ATMP fabriqués au CHUV

swissmedic
Institut suisse des produits thérapeutiques

Ordonnance sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules d'origine humaine (Ordonnance sur la transplantation)

Transplant standardisé (TrSt) (produit fini)
Est réputé transplant standardisé (TrSt) tout produit destiné à être transféré à l'homme et qui est composé de ou qui contient des organes, cellules ou tissus vitaux ou autres, autogènes, allogènes ou xénogènes fabriqués selon des processus standardisés.
Généralement, ces organes, tissus ou cellules ont été soumis à une importante manipulation, de sorte que leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles originales sont modifiées (selon la définition énoncée dans l'annexe I du règlement 1394/2007 de l'UE du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante)2.
Il peut s'agir en l'occurrence de produits de thérapie cellulaire somatique ou de thérapie génique ex vivo (en vertu de la directive 2003/63/CE, annexe I, partie IV) ainsi que d'ingénierie tissulaire (Tissue Engineering) conformément au règlement précité de l'UE sur les médicaments de thérapie innovante.
Le TrSt est destiné à agir sur l'organisme humain, notamment dans le but de restaurer, d'améliorer ou d'influencer les fonctions physiologiques du corps humain en exerçant un effet pharmacologique, immunologique ou métabolique ou de remplacer des tissus et de soigner ou de prévenir des maladies, blessures ou handicaps.

Les infrastructures du CHUV – CTE

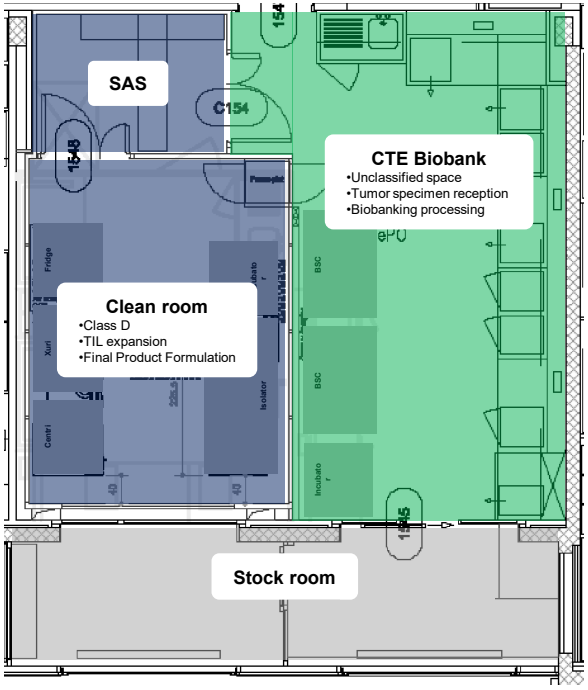
Cellular Manufacturing Facility (CMF)

Tumor Processing Facility (TPF)

Tumor Processing Facility (TPF)

Caractéristiques:

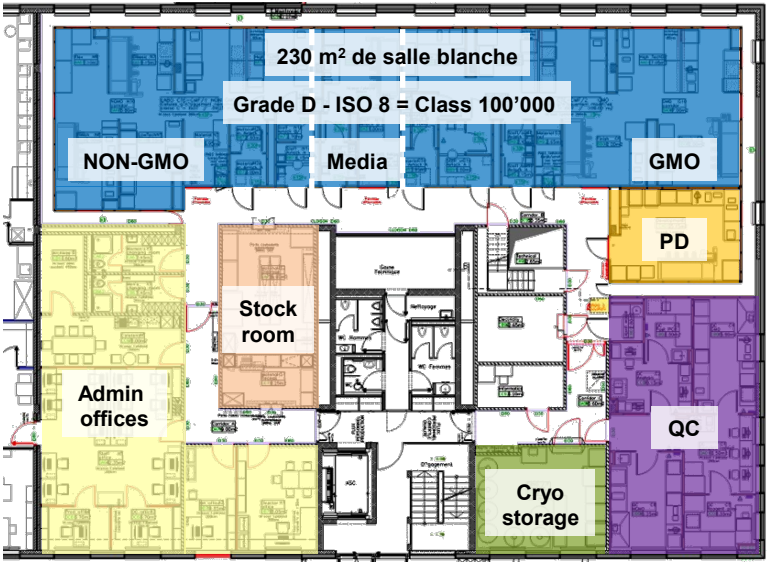
- Autorisation Swissmedic en décembre 2016.
- Proximité de l'hôpital pour la collecte des échantillons chirurgicaux et transports des produits finis.
- Étroite collaboration avec la biobanque du CTE.
- Thérapies innovantes à base des tumeurs et de cellules dendritiques.



Cellular Manufacturing Facility (CMF)

Caractéristiques:

- Autorisation Swissmedic en septembre 2019.
- Grande surface permettant une grande capacité de production
- Fabrication de différents produits (« Multi-product facility »)
- Thérapies innovantes génétiquement modifiées et non-génétiquement modifiées.



Concepts généraux des infrastructures

La classe de propreté de l'air dans les salles de production:

- Salle blanche en Classe D
- Isolateur de Classe A: manipulations «ouvertes»

Les zones de support:

- Laboratoire contrôle qualité (QC)
- Zone de stockage du matériel et consommables
- Salle de cryogénie
- Laboratoire de développement de procédés
- Zone administratives (assurance qualité)
- Zones techniques, etc.

Ségrégation des zones pour minimiser le risque de contamination en favorisant les flux unidirectionnelles.

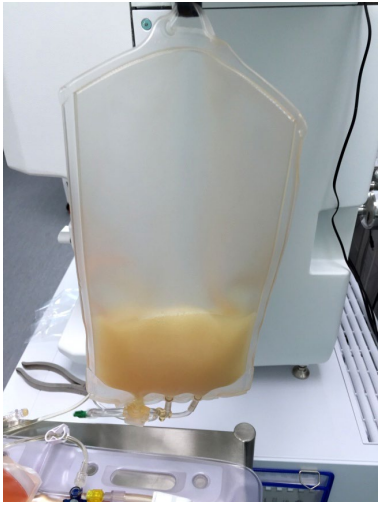
Développement de procédés

« Bench to bedside »

- Optimisation des nouvelles approches thérapeutiques provenant des équipes de recherches.

Le challenge:

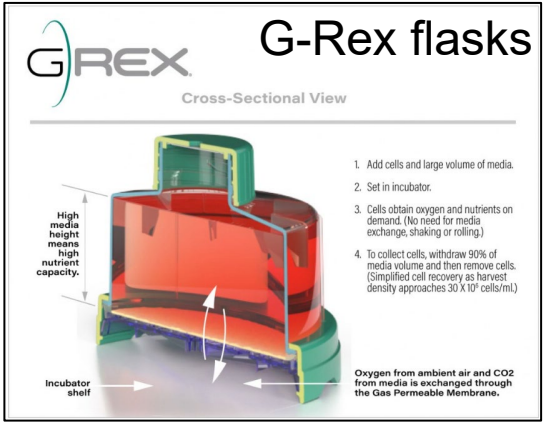
- Systèmes clos permettant l'automatisation en garantissant une ergonomie de travail en lien avec la philosophie «multi-product facility»

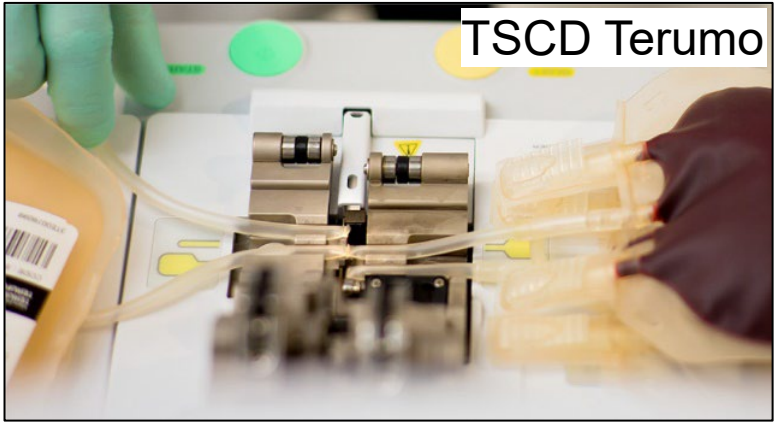


Développement de procédés

Requirements	Solutions
Open manipulation in isolator. (i.e. space restriction)	– Integrate closed system technologies in clean room. – Technologies promoting cell growth with minimum foot print (ex. G-REX).
+3hr isolator down-time between patients inside isolator.	– Integrate closed system technologies in clean room.
No decontamination of cell material for isolator entry.	– Integrate closed system technologies in clean room. – Streamline the process to keep only mandatory exit/entry in isolator.
No luer-lock or bag spiking.	– Homogenize technologies suitable for TSCD sterile welding.
One (1x) process at the time with maximum of three (3x) operators.	– Reduce manufacturing time / operator intervention.
Final product transport to clinic.	– Efficient harvest technologies (LoVo). – Coordinated QC testing. – Streamline documentation.

Développement de procédés





Contrôle qualité

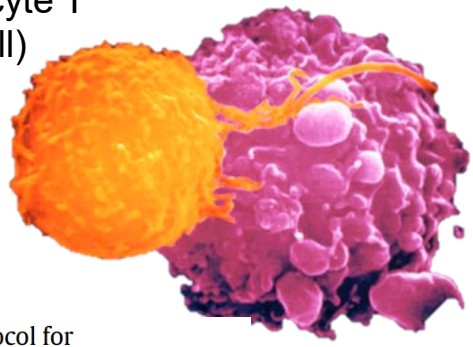
Pour les études cliniques de phase I, la stratégie de contrôle qualité est axée sur la sécurité du produit.

Specimen	Test	Analytical Procedure	Specification
2 days prior to harvest	**Safety Microbial contamination**	**BacTec**	**Negative-to-date / no growth**
	Safety Mycoplasma	**MycoSeq**	**Negative**
Final product	Cell count	Manual cell count	No minimum ≤150 x10^9 viable cells
	Cell viability	Manual cell count by Trypan blue exclusion	≥ 70% viability
	Appearance	Visual inspection	White product with the absence of clotting
	Safety Endotoxin	EndoSafe	≤ 1.16 EU/mL
	Cell purity / identity	Flow cytometry	≥90% CD3+ T cells
Final product aliquot	**Safety Microbial contamination**	**BacTec**	**Negative / No growth**
	Safety Mycoplasma	**MycoSeq**	**Negative**

Production: TIL

ATMP basé sur la réactivation et la prolifération des lymphocytes T infiltrant les tumeurs (TIL) présents dans les tumeurs des patients.

Lymphocyte T
(T cell)



Cellule tumorales

Development of an optimized closed and semi-automatic protocol for Good Manufacturing Practice manufacturing of tumor-infiltrating lymphocytes in a hospital environment

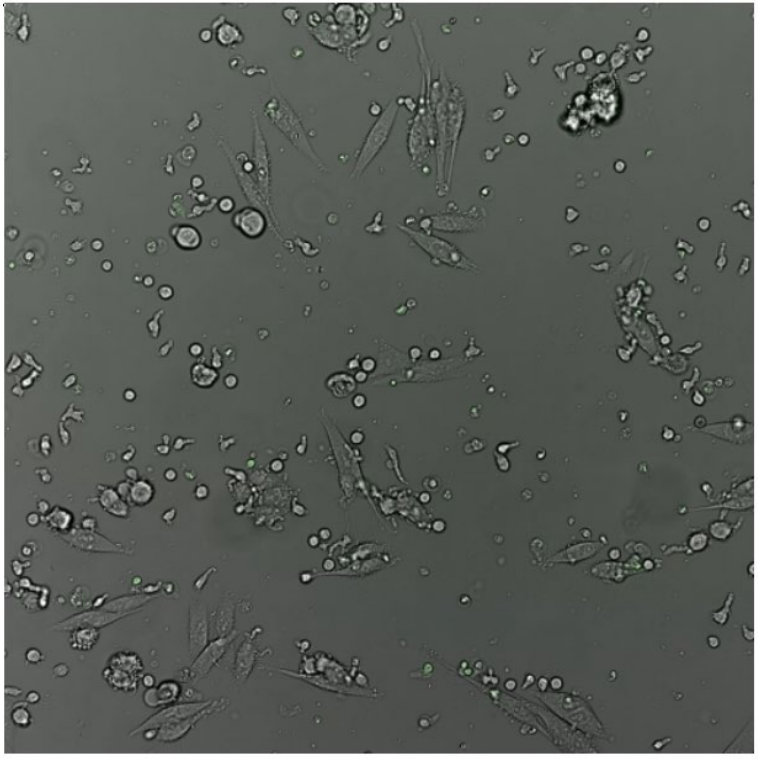
Philippe O. Gannon[1,*], Alexandre Harari[1,2,3,*], Aymeric Auger[1,2], Clément Murgues[1], Vincent Zangiacomi[1], Olivier Rubin[1], Kim Ellefsen Lavoie[1], Laurent Guillemot[1], Blanca Navarro Rodrigo[2,3], Tu Nguyen-Ngoc[2], Sylvie Rusakiewicz[1,2], Laetitia Rossier[1], Caroline Boudousquié[1,2], Petra Baumgaertner[1,2], Stefan Zimmermann[2], Lionel Trueb[2], Emanuela M. Iancu[1], Christine Sempoux[4], Nicolas Demartines[5], George Coukos[2,3], Lana E. Kandalaft[1,2,3,**]

[1] *Center of Experimental Therapeutics, Department of Oncology, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland*
[2] *Department of Oncology, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland*
[3] *Ludwig Institute for Cancer Research, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland*
[4] *Institute of Pathology, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland*
[5] *Department of Surgery, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland*

https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.07.011
1465-3249/© 2020 Published by Elsevier Inc. on behalf of International Society for Cell & Gene Therapy.

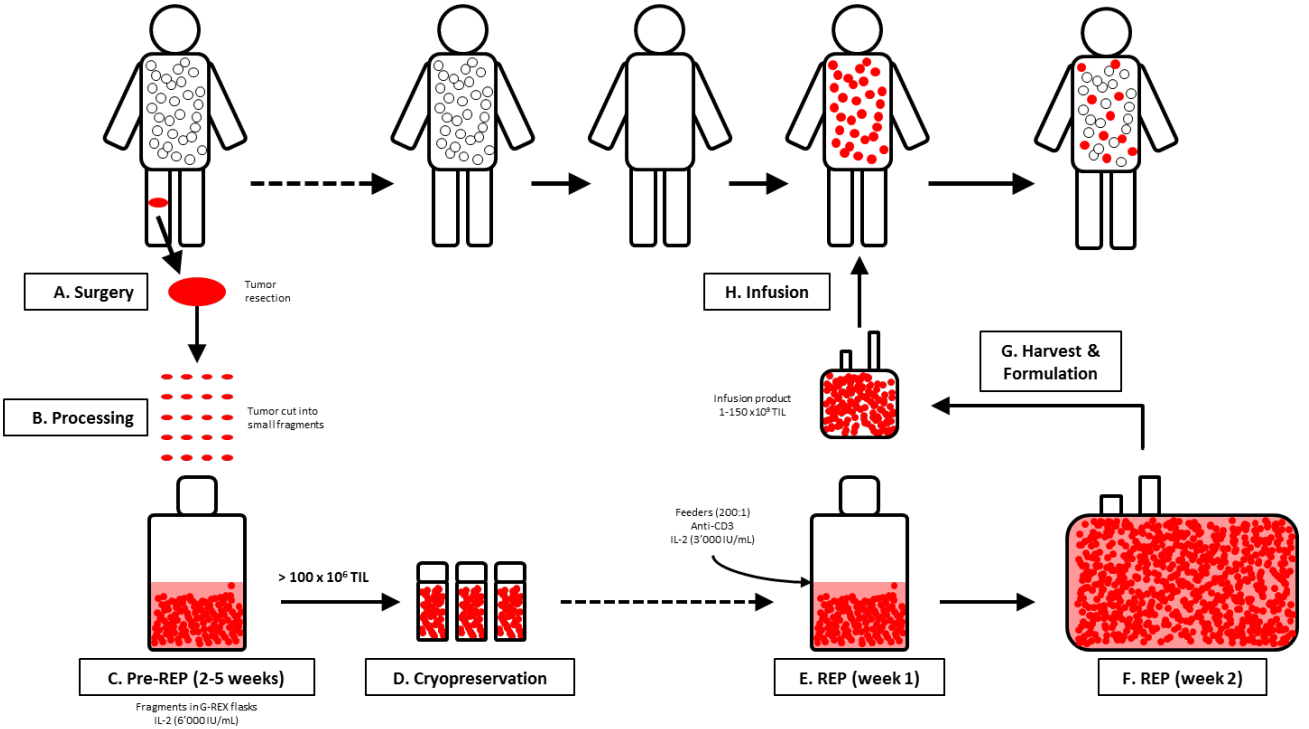
Production: TIL

Movie: Aymeric Auger, Petra Baumgaertner (IMC)
Tumor cells: Katja Muhlethaler (CTE Biobank)
TIL: Olivier Rubin, Clément Murgues (CTE PD lab)
Images: Jean-Yves Chatton (Cellular Imaging Facility)



Production: TIL

Adapted from Svane et al.



Production: Vaccin à cellules dendritiques

vaccines MDPI

Article

Development and Optimization of a GMP-Compliant Manufacturing Process for a Personalized Tumor Lysate Dendritic Cell Vaccine

Caroline Boudousquié [1,*], Valérie Boand [1], Emilie Lingre [1], Laeticia Dutoit [1], Klara Balint [1], Maxime Danilo [2], Alexandre Harari [1,2], Philippe O. Gannon [1] and Lana E. Kandalaft [1,2,*]

[1] Department of Oncology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, 1011 Lausanne, Switzerland; valerie.boand@gmail.com (V.B.); Emilie.Lingre@chuv.ch (E.L.); Laeticia.Dutoit@chuv.ch (L.D.); Klara.Balint@chuv.ch (K.B.); Alexandre.Harari@chuv.ch (A.H.); Philippe.Gannon@chuv.ch (P.O.G.)

[2] Department of Oncology, Ludwig Institute for Cancer Research, University of Lausanne, 1011 Lausanne, Switzerland; Maxime.Danilo@chuv.ch

* Correspondence: Caroline.Boudousquie@chuv.ch (C.B.); Lana.Kandalaft@chuv.ch (L.E.K.)

Received: 11 December 2019; Accepted: 4 January 2020; Published: 14 January 2020

Abstract: With the emergence of immune checkpoint inhibitors and adoptive T-cell therapies, there is a considerable interest in using personalized autologous dendritic cell (DC) vaccines in combination with T cell-targeting immunotherapies to potentially maximize the therapeutic impact

Vaccines **2020**, *8*, 25; doi:10.3390/vaccines8010025

PERSPECTIVES

Antitumour dendritic cell vaccination in a priming and boosting approach

Alexandre Harari, Michele Graciotti, Michal Bassani-Sternberg and Lana E. Kandalaft

Abstract | Mobilizing antitumour immunity through vaccination potentially constitutes a powerful anticancer strategy but has not yet provided robust clinical benefits in large patient populations. Although major hurdles still exist, we believe that currently available strategies for vaccines that target dendritic cells or use them to present antitumour antigens could be integrated into existing clinical practice using prime–boost approaches. In the priming phase, these approaches capitalize on either standard treatment modalities to trigger in situ vaccination

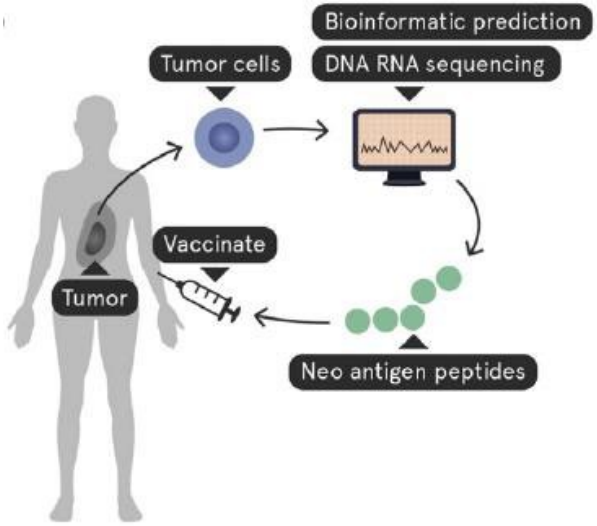
critical decision — between targeting a large pool of antigens in order to avoid immune escape driven by antigen loss and the selection of one or a few validated immunogenic antigens for a more focused immune response — should be carefully assessed.

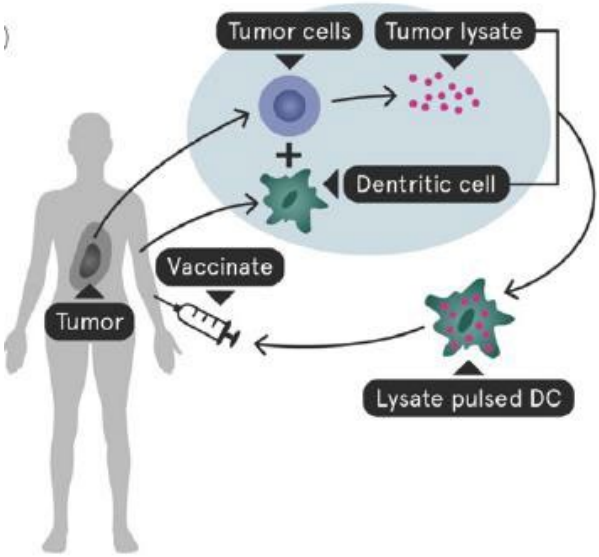
There are numerous ways in which DCs can be used to promote antitumour immunity in a patient-personalized manner. These can be divided essentially into two types of strategy: in situ vaccination approaches, in which DC antigen uptake and immune recognition of tumours is promoted by the local release of tumour antigens through various existing therapies and standard treatment modalities[7] (FIG. 1; BOX 1), and canonical vaccination strategies, which

Production: Vaccin à cellules dendritiques

Deux approches de vaccins:

1. **À base de peptides personnalisés**
2. **À base de lysat tumoral**



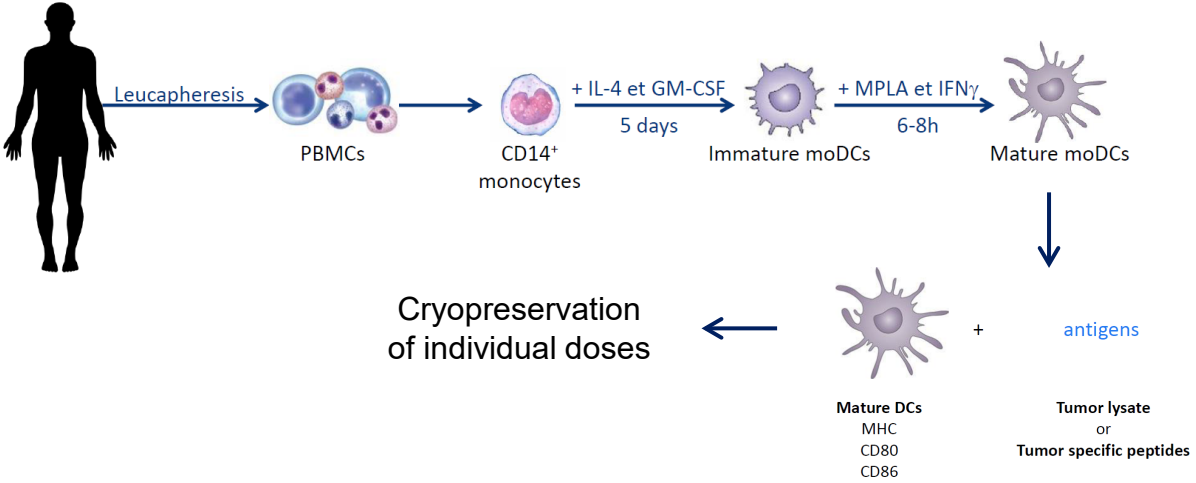


Production: Vaccin à cellules dendritiques

1. **À base de peptides personnalisés**
   - \- Fabrication plus longue (identification peptidiques)
   - \- Coût de fabrication des peptides GMP
   - \+ Réponse des CD4+ et CD8+ T cells (selon design)
   - \+ Immunogénique (enrichissement des Neoantigens)

2. **À base de lysat tumoral**
   - \+ Fabrication rapide (pas d'identification peptidiques)
   - \+ Tout le répertoire des Tumor Associated Antigens (TAA)
   - \+ Réponse des CD4+ et CD8+ T cells
   - \- Faiblement immunogénique, sauf avec utilisation d'HOCl (oxidation)

Production: Vaccin à cellules dendritiques



Remerciements

Unité Logistique

- WYSS Florian
- GLADY Antoine

Unité Production

- BOAND Valérie
- BOURGAIN Léa
- BURTON Kevin
- FATH Alexandra
- MURGUES Clement
- RIMET Dorine
- SRIRAGAVAN Sutharjini
- VAROQUIER Elisée

Unité Assurance Qualité

- BUSZ Chantal
- CAPITINI Sonia
- DUC Donovan
- PERRUCHOUD Katia
- QA Clinic
- GRILLOT Lonnie
- LANDRY Gaëlle

Unité Process Development

- BIANCHI Valentina
- BIZIATO Daniela
- DANILO Maxime
- DUFFEY Nathalie
- DUTOIT Laeticia
- DURIAVIC Vincent
- GRILLET Stéphane
- LINGRE Emilie
- MASTELIC-GAVILLET Beatris

Unité Contrôle Qualité

- GUILLEMOT Laurent
- BOURGIN Marc
- KISANGA-STACCHETTI Makiala
- ROBERT Ines
- SFRAMELI Nicolas
- SORDOILLET-CHATELIN Marie
- MAGNIN Cécilia

Direction du CTE

- COUKOS George
- KANDALAFT Lana

- BASSANI Michal
- BONNET David
- BOUDOUSQUIE Caroline
- GANNON Philippe
- HARARI Alexandre
- IANCU Emanuela Marina
- MYARD Jean-Philippe
- RIVALS Jean-Paul
- ROSSIER Laetitia
- RUSAKIEWICZ Sylvie
- VIGUET-CARRIN Stephanie

Références

Challenges and advantages of cell therapy manufacturing under Good Manufacturing Practices within the hospital setting.
Iancu EM, Kandalaft LE. Curr Opin Biotechnol. 2020 Oct;65:233-241.

Development of an optimized closed and semi-automatic protocol for Good Manufacturing Practice manufacturing of tumor-infiltrating lymphocytes in a hospital environment.
Gannon PO, Harari A, Auger A, Murgues C, Zangiacomi V, Rubin O, Ellefsen Lavoie K, Guillemot L, Navarro Rodrigo B, Nguyen-Ngoc T, Rusakiewicz S, Rossier L, Boudousquié C, Baumgaertner P, Zimmermann S, Trueb L, Iancu EM, Sempoux C, Demartines N, Coukos G, Kandalaft LE. Cytotherapy. 2020 Oct 14:S1465-3249(20)30815-X.

Development and Optimization of a GMP-Compliant Manufacturing Process for a Personalized Tumor Lysate Dendritic Cell Vaccine.
Boudousquié C, Boand V, Lingre E, Dutoit L, Balint K, Danilo M, Harari A, Gannon PO, Kandalaft LE. Vaccines (Basel). 2020 Jan 14;8(1):25.

Antitumour dendritic cell vaccination in a priming and boosting approach.
Harari A, Graciotti M, Bassani-Sternberg M, Kandalaft LE. Nat Rev Drug Discov. 2020 Sep;19(9):635-652.

Systèmes clos

- Terumo: https://www.youtube.com/watch?v=we087wry5IE
- Xuri: https://www.youtube.com/watch?v=eTIQ3eJ_QuQ
- LoVo: http://chooselovo.com/
- G-Rex: https://www.wilsonwolf.com/g-rex-t-cell/