Gezüchtete Knorpeltransplantate – vom Labor zur klinischen Anwendung

Anke Wixmerten

Forschungsgruppe Tissue Engineering (Prof. Ivan Martin)

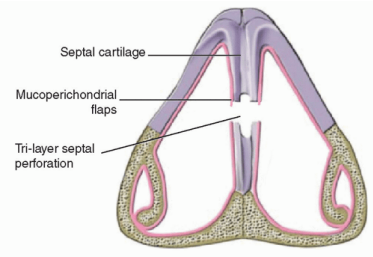
UNI BASEL

Universitätsspital Basel

Departement Biomedizin Basel

Klinische Bedürfnisse

- Rekonstruktive Chirurgie



- Körperfremde Materialien
- Körpereigner Knorpel aus Ohr oder Rippen

Begrenzte Verfügbarkeit des Spendermaterials

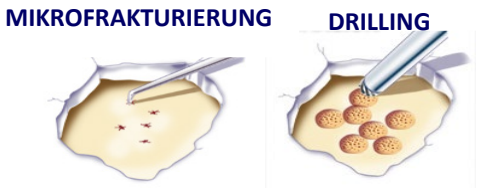
Erkrankungen an der Entnahmestelle

Abstossungsreaktionen auf Fremdmaterial – Verlust des Implantats

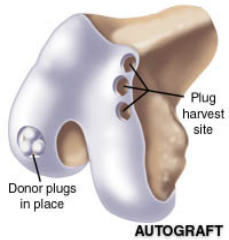
Infektionen

Klinische Bedürfnisse

- Regenerativen Chirurgie



- Mikrofrakturierung, Drilling



- Gewebeautografts oder – allografts

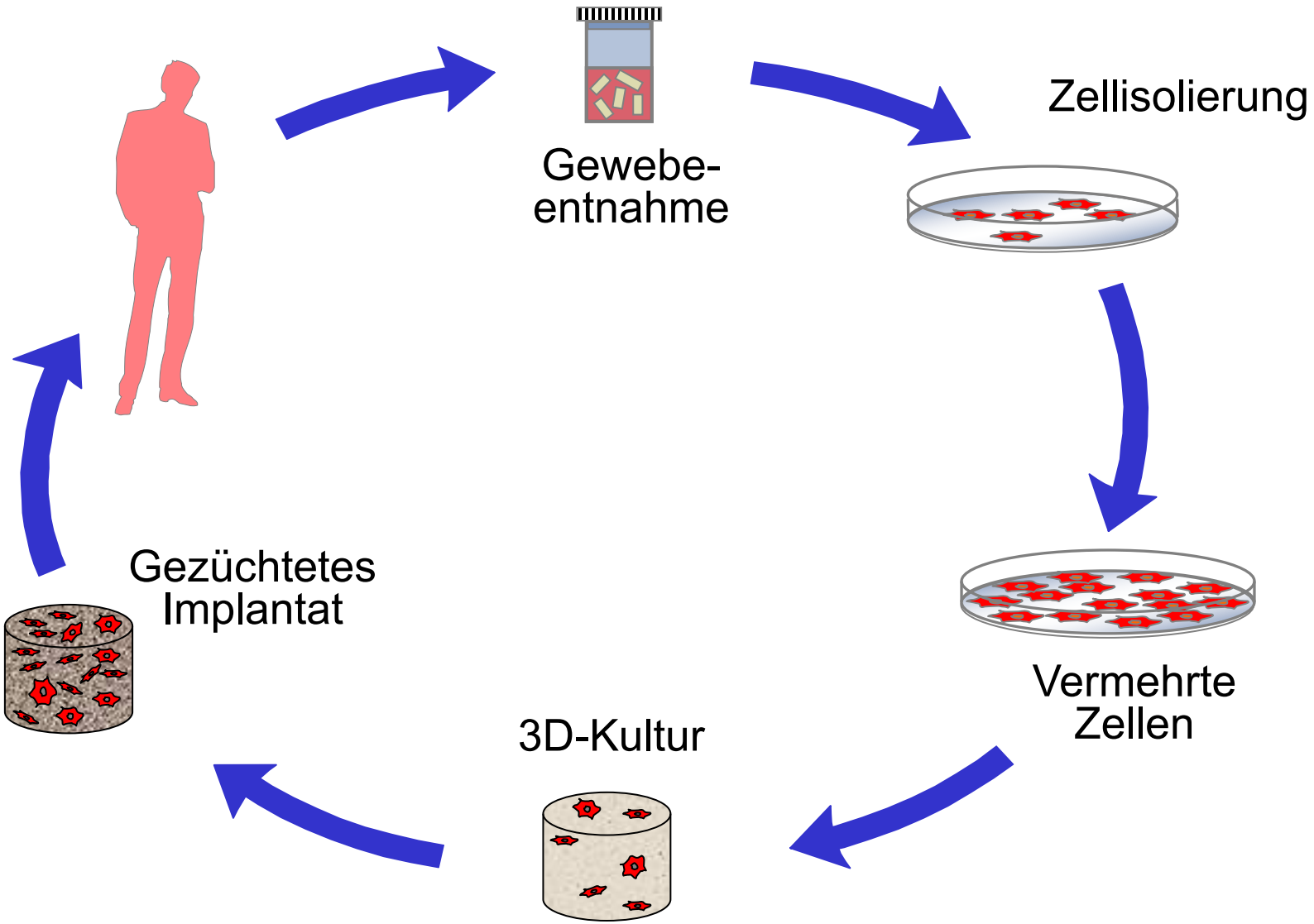
- Implantation von autologen Chondrocyten mit und ohne Membran

Begrenzte Verfügbarkeit des Spendermaterials

Erkrankungen an der Entnahmestelle

Kein qualitativ gutes Reparaturgewebe / keine dauerhafte Reparatur

Prinzip des Tissue Engineering



Regulatorische Klassifizierung

Transplantatprodukt (TpP) → somatischen Zelltherapie
→ Gewebezüchtungen
→ ex vivo Gentherapie

Heilmittelgesetz, HMG (SR 812.21)

Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV (SR 812.212.1)

Humanforschungsgesetz (SR 810.30)

Transplantationsgesetz (SR 810.21)

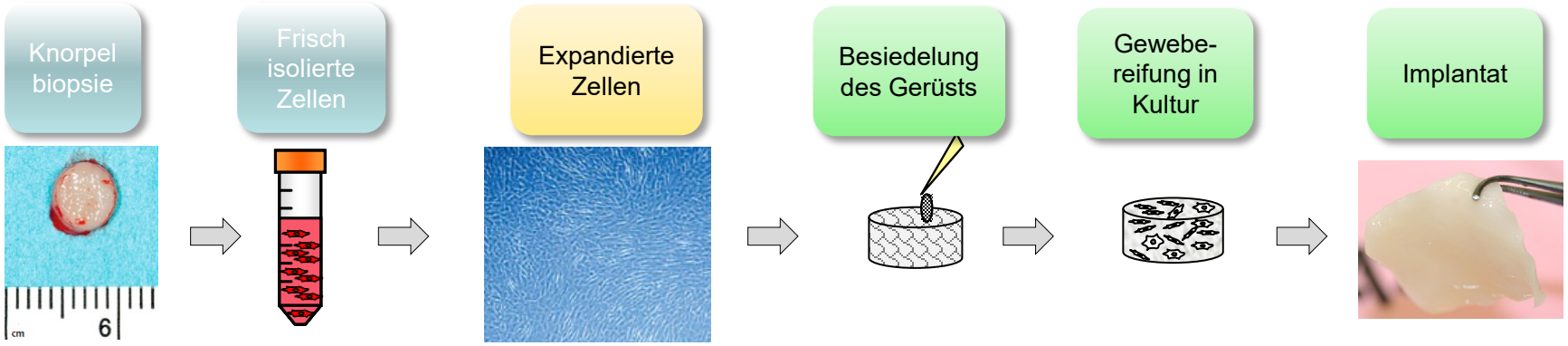
Transplantationsverordnung (SR 810.211)

Betriebsbewilligung von Swissmedic (GMP/GDP Bestimmungen)

PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products

Eudralex Vol. 4, Teil 4; Leitfaden für die gute Herstellungspraxis für Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs)

Herausforderungen in der Herstellung



Begrenzte Verfügbarkeit von biologischem Startmaterial

Herstellung am offenen Produkt

Geringe Batch Grösse

Begrenzte Haltbarkeit

- Begrenzte Möglichkeit für die initiale Charakterisierung
- Begrenzte Möglichkeit für Rückstellmuster
- Variabilität des Endproduktes

- Nicht invasive Tests

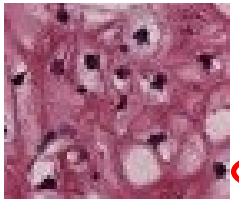
- Keine Tests von finalem Produkt
- Freigabe vor Resultaten
- Neuartige Tests

Weitere Besonderheiten:

- Applikation trotz OOS-Resultat
- Spezielle Regeln für investigational ATMPs

Zelltypen in der Knorpelforschung

Stammzellen:
- Stammzellen aus Knochenmark
- Stammzellen aus Fettwebe

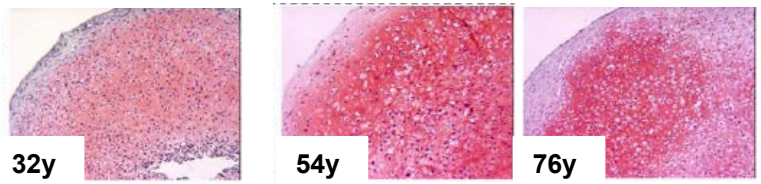


Knorpelzellen:
- Artikuläre (aus dem Gelenk)
- Nasale (aus dem Nasenseptum)

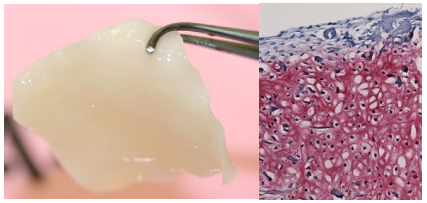
Zellinien aus Knochenmarksstammzellen (gentechnisch verändert):
- Unsterblich
- Produktion von bestimmten Proteinen

Gezüchteter Nasenknorpel

- ☺ einfache Verfügbarkeit von gesundem Knorpel (auch bei degenerativen Erkrankungen)
- ☺ minimales Risiko der Donor-Site-Morbidity (kein zusätzlicher Defekt im Kniegelenk)
- ☺ höhere Proliferationsraten im Vergleich zu Gelenkknorpelzellen
- ☺ Hohe Kapazität knorpelähnliches Gewebe zu bilden
- ☺ Eigenschaften sind weniger altersabhängig
- ☺ Geringere Variabilität zwischen Patienten



→ Züchtung von qualitativ gutem Knorpel



Klinische Anwendung?

Kann gezüchteter Nasenknorpel für die Rekonstruktion des Nasenflügels verwendet werden?

Universitätsspital Basel

Spitalpharmazie

Nose 2 Nose

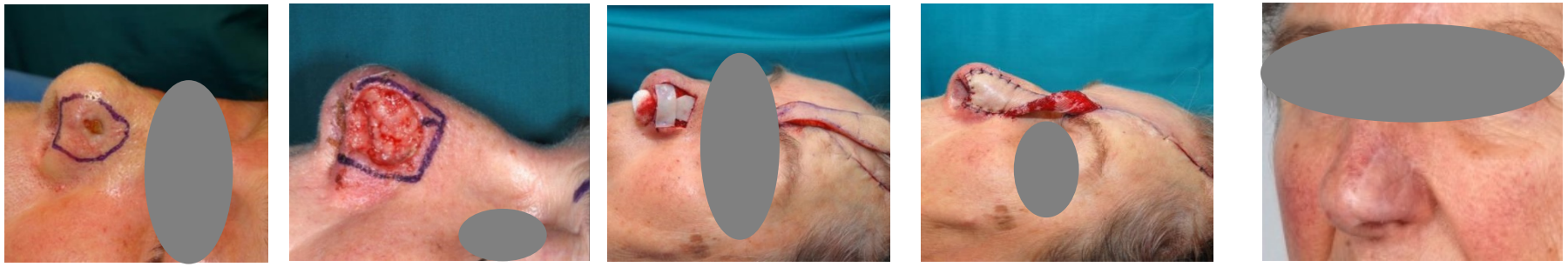
Klinische Phase I mit 5 Patienten

swissmedic

Nose2Nose (TpP-I-2010-002)

Ziel: Sicherheit und Anwendbarkeit

Indikation: Wiederherstellung des Nasenflügels (nicht melanomer Hautkrebs)



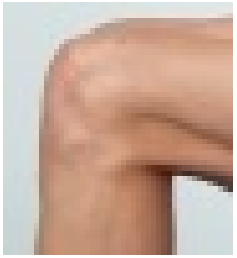
✓ Sicherheit und Anwendbarkeit von gezüchtetem nasalen Knorpelgewebe

Fulco, Miot et al., The Lancet (2014)

Nose 2 Knee?

Sind Nasenknorpelzellen für die Implantation in ein Gelenk geeignet?

Nose to Knee



- ✓ *Candrian et al., Arthritis Rheum (2008)*
- ✓ *Scotti et al., Tissue Eng-A (2012)*
- ✓ *Pelttari et al., Sci Transl Med (2014)*
- ✓ *Mumme et al., Tissue-Eng-A (2016)*

→ Nasale Knorpelzellen scheinen eine geeignete Zellquelle für die Reparatur von artikulären Knorpeldefekten zu sein

Nose to Knee

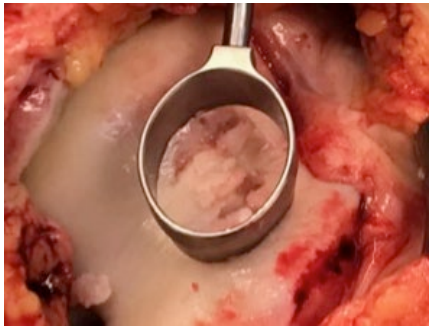
swissmedic

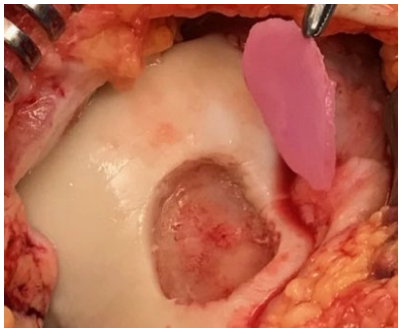
Nose2Knee (TpP-I-2012-001)

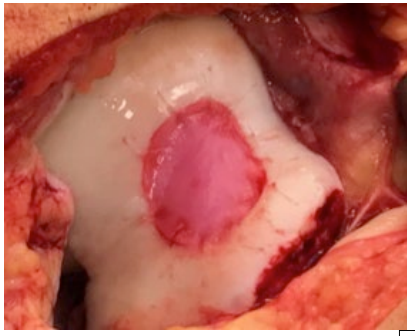
Klinische Phase I mit 18 Patienten

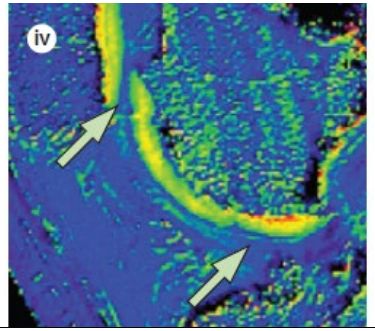
Ziel: Sicherheit und Anwendbarkeit

Indikation: Reparatur von einem oder zwei Gelenkknorpeldefekte (2-8 cm^2)

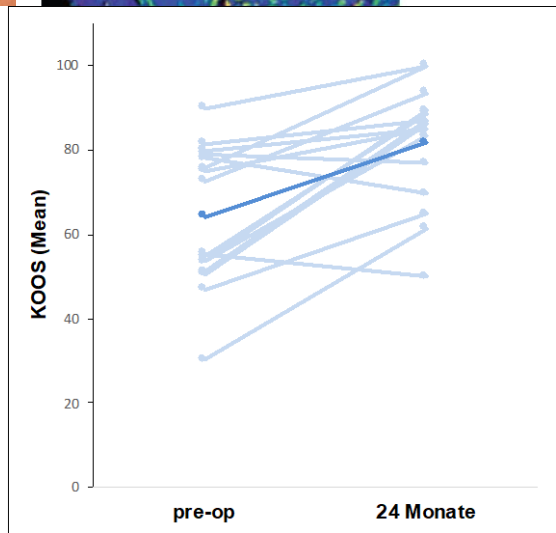






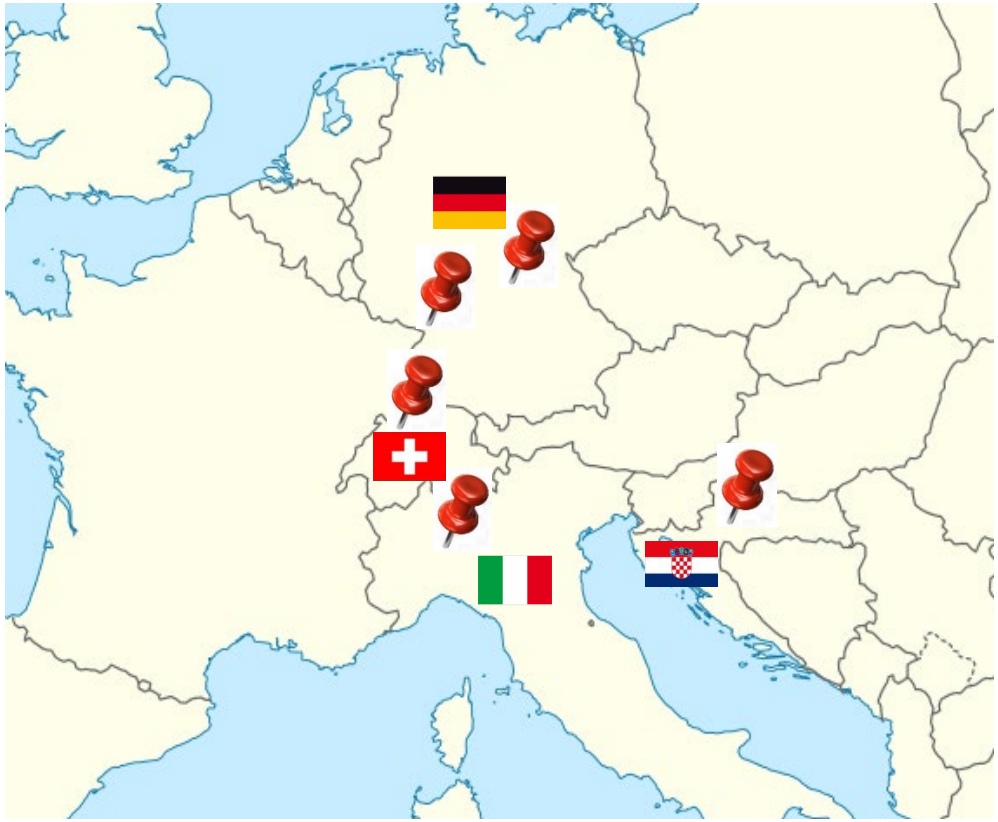


✓ Sicherheit und Anwendbarkeit von gezüchtetem nasalen Knorpelgewebe



Nose to Knee II

Klinische Phase II mit 108 Patienten



Klinische Zentren

98 Patienten behandelt

Nose to Knee II – IPC & Freigabekriterien

Sterilität (IPC und Freigabe)

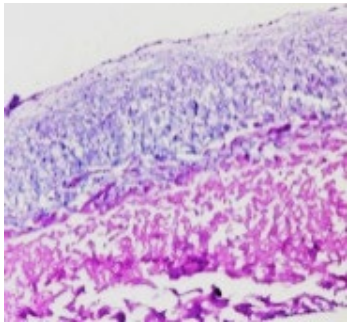
- Mikrobiologie

- Mykoplasmen

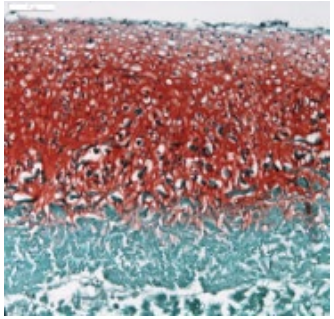
- Endotoxin

Zellzahl (50 M Zellen) und Viabilität
(IPC vor Besiedelung der Membran)

Viabilität (>70%)
(HE-Färbung (Pathologie))



Potency (Histologische Bewertung)
(Modified Bern Score)



Nose to Knee II – IPC & Freigabekriterien

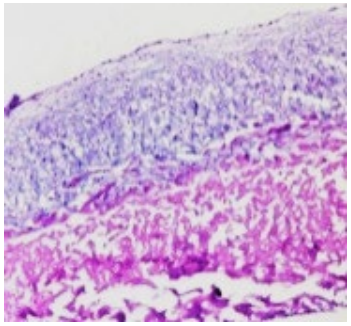
Sterilität (IPC und Freigabe)

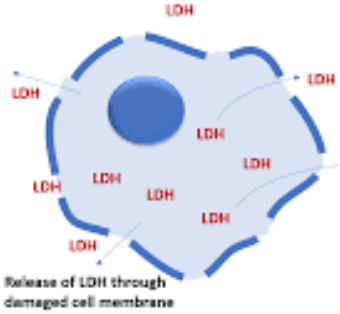
- Mikrobiologie

- Mykoplasmen

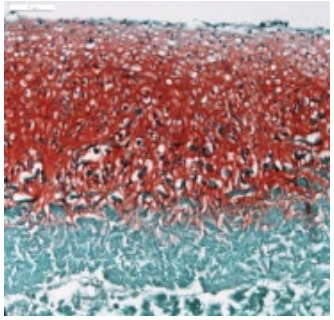
- Endotoxin

Viabilität (>70%)
(HE-Färbung (Pathologie) → LDH-Test)



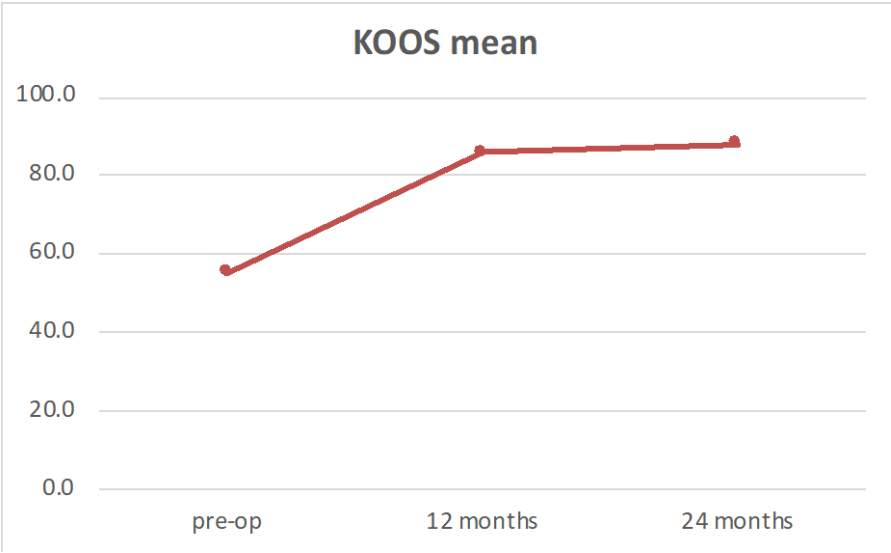


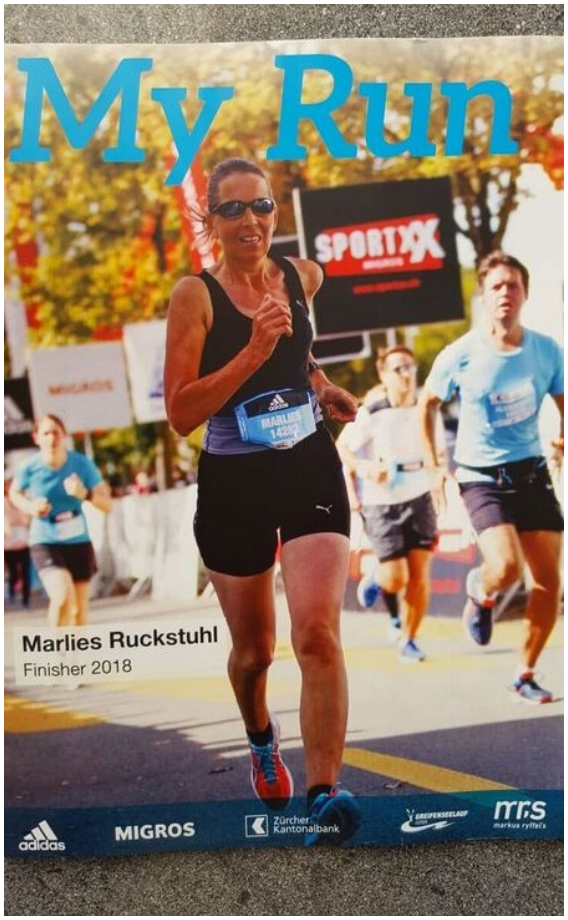
Potency (Histologische Bewertung)
(Modified Bern Score)



Automatisierung

Nose to Knee II – vorläufige Ergebnisse

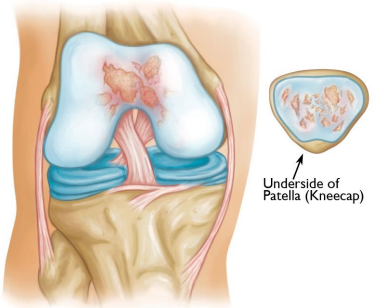




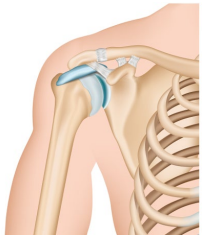
- ✓ Grosse Defekte (>4cm^2)
- ✓ Revisionschirurgien
- ✓ Mittelfristige Stabilität

Wie geht‘s weiter?

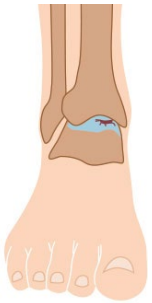
Erweiterung der Indikationen



- Patellofemorale Arthrose



- Schultergelenk



- Sprunggelenk

- Fokale Defekt > 4 cm^2
- Revisionschirurgien

Befristete Bewilligung

swissmedic

VO-Formular
Application form for temporary authorisation of use of an unauthorised medicinal product / transplant product / gene therapy / GMO

Confirmation for temporary authorisation of an unauthorised medicinal product

Temporary use project	Project code	TA_2020-00007
Reference trial (s)	Swissmedic reference Number	2016TpP2004

Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.

MP(s)		N-TEC
Sponsor	Name	Universitätsspital Basel
	Address	Department Biomedizin, Tissue Engineering
Representative in Switzerland	Name	Prof. Dr. Ivan Martin
	Address	Dep. Biomedizin, Tissue Engineering, Hebelstr. 20, 4031 Basel

Please leave blank!

BASEC number of the project: TA_2020-00007

Schweizerisches Heilmittelinstitut swissmedic

swissmedic
Schweizerisches Heilmittelinstitut
Institut suisse des produits thérapeutiques
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Swiss agency for therapeutic products

Bern (date) 10.08.2020

i.V.
(Project Reviewer Swissmedic)

Wie geht‘s weiter?

Kniearthrose

- Behandlung der entzündlichen Prozesse → Herstellung „besserer“ nasaler Zellen
- Regenerative Strategien für Meniskus und Bänder
- Finanzierung klinischer Studien

Hospital Exemption (Krankenhausausnahme)

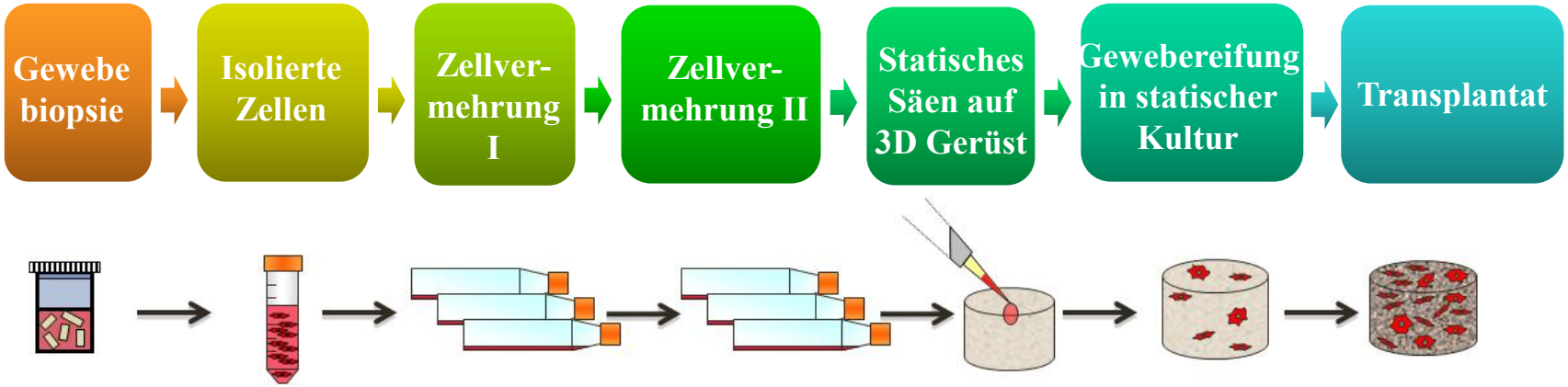
- Deutschland
- Kroatien

Marktzulassung

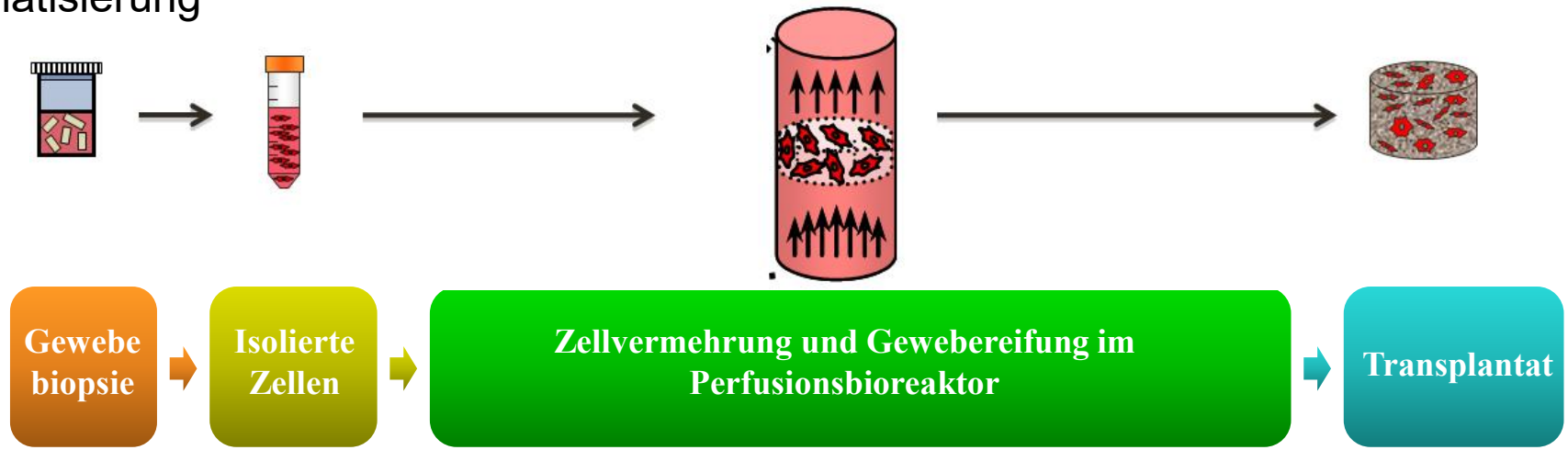
- Industrielle Partner
- Prozessautomatisierung

Prozessautomatisierung

Manueller Prozess



Automatisierung

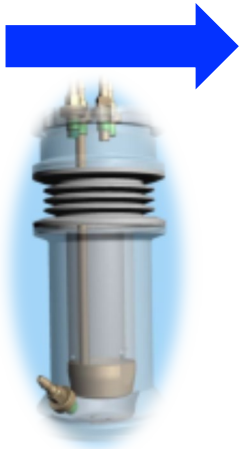


Vermarktung

Zentralisierte Produktion

+ Fachwissen für Herstellung
+ Qualifizierte Anlagen
+ Bewilligungen

– Lange Transportwege
– Aufwändigere Organisation
– Höhere Kosten (Profit)



Spital Service

+ Herstellung on demand
+ Kurze Transportwege
+ Geringere Kosten (non-profit)

– Betriebsbewilligung erforderlich

Spitalpharmazie & Transplantatprodukte

- **Translation von „bench to bedside“**
  - GMP/regulatorischen Angelegenheiten
    (QM-System, Validierungen, Auditvorbereitungen)
  - Räumlichen Belangen
- **Produktion der Transplantatprodukte**
  - In-Prozess-Kontrollen und Freigabetests unter GMP
- **Zukünftig**
  - Herstellung von Transplantatprodukten für die Klinik (Bioreaktor)
  - Koorperation mit Forschungsgruppen in GMP-Belangen
    (Gemeinsame Herstellerqualifizierung, Gerätequalifizierung, Informationsaustausch)

Danksagung

UNI BASEL

Universitätsspital Basel
Spitalpharmazie

Universitätsspital Basel

Departement Biomedizin Basel

Departement Chirurgie – Department of Surgery

propatient
Forschungsstiftung Universitätsspital Basel

Deutsche Arthrose-Hilfe e.V.
Eingetragener gemeinnütziger Verein
Hilfe für gelenkkranke Menschen

Geistlich Pharma

erc

EU H2020 *BIO-CHIP*
NCCR Molecular Systems Engineering

I.R.C.C.S. ISTITUTO ORTOPEDICO GALEAZZI

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Fraunhofer ISC

Medacta International

krebsliga beider basel

CELLEC BIOTEK AG

OZMF

ECRIN
EUROPEAN CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURES NETWORK

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit