



Die automatisierte Herstellung von CAR-T-Zellen im geschlossenen System

Symposium der Cellex Academy
14.09.2018

Julia Riewaldt

www.cellex.me

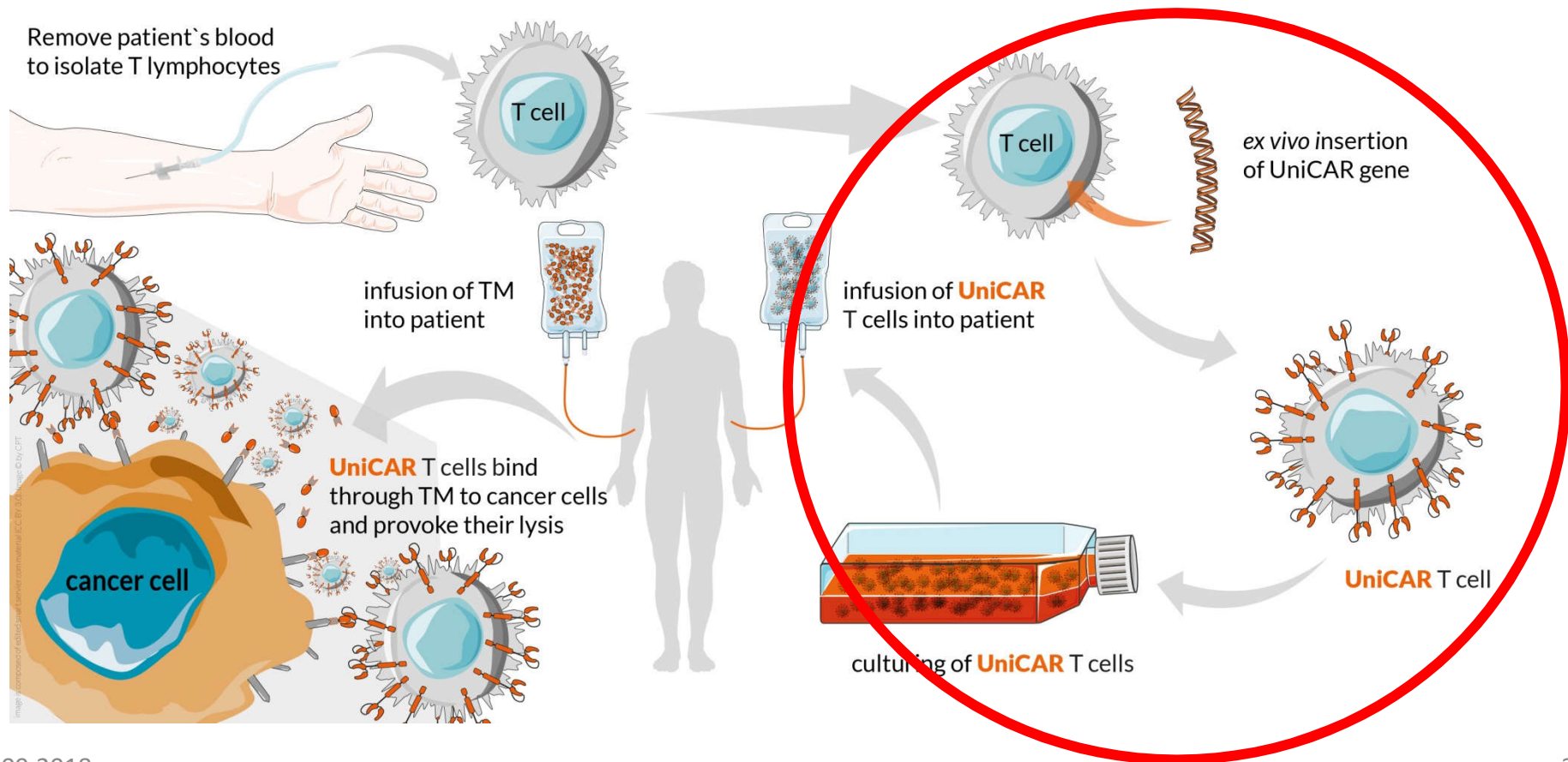
www.gemoab.com

Agenda



- I. UniCAR-T Herstellung im Labormaßstab
- II. Automatisierte UniCAR-T Herstellung im klinischen Maßstab
 - Prozessübersicht
 - Qualitätskontrolle
 - Prozessparameter
- III. Reinraumkonzept der UniCAR-T Herstellung
- IV. Zusammenfassung

Autologe UniCAR-T-Immuntherapie

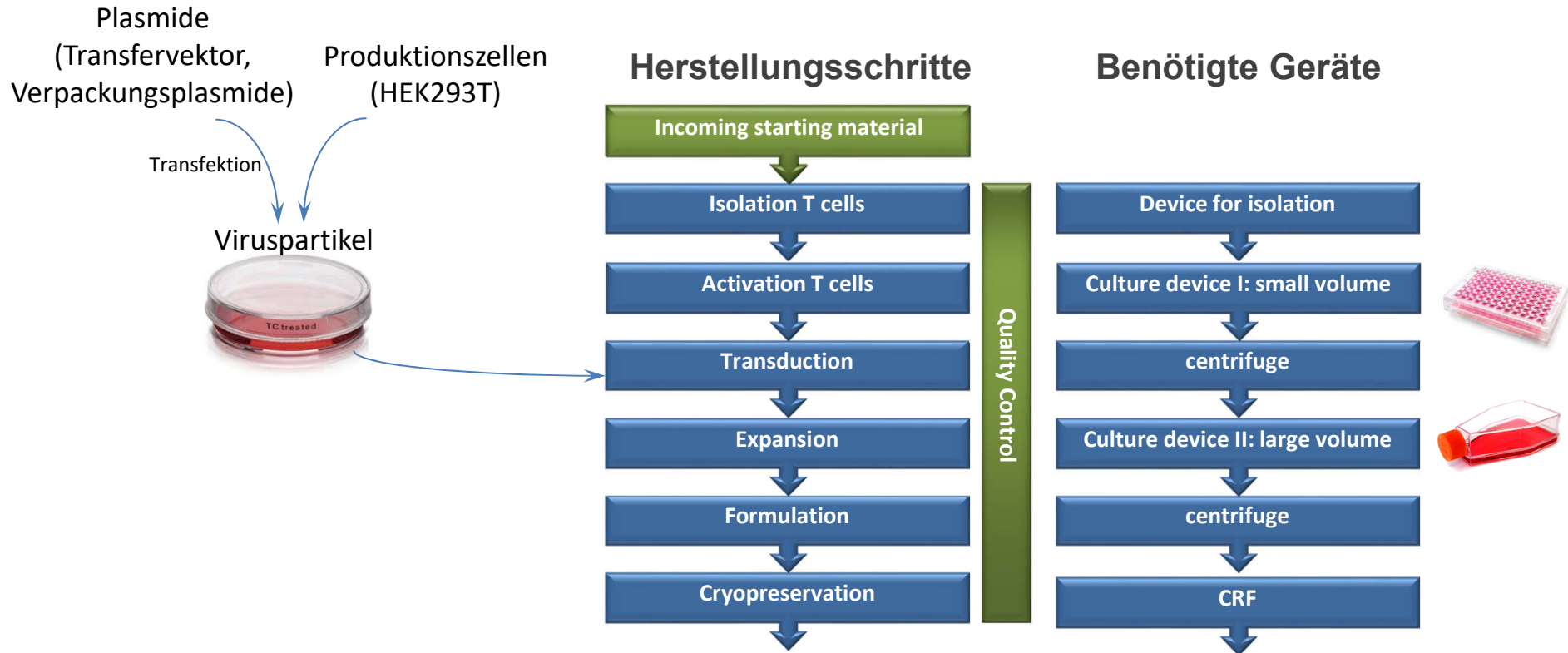


Agenda



- I. UniCAR-T Herstellung im Labormaßstab
- II. Automatisierte UniCAR-T Herstellung im klinischen Maßstab
 - Prozessübersicht
 - Qualitätskontrolle
 - Prozessparameter
- III. Reinraumkonzept der UniCAR-T Herstellung
- IV. Zusammenfassung

Herstellung (UniCAR) T-Zellen im Labormaßstab



Optimierung des F&E Herstellungsprozesses

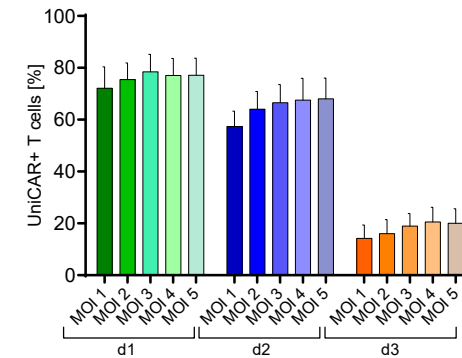
- ✓ Isolierungsmethode der zu transduzierenden Zellen
- ✓ Wellgröße, Plattenmaterial
- ✓ Medium und Zusätze (z.B. Interleukine)
- ✓ Zellzahl bzw. Zelldichte
- ✓ Aktivierung (Art der Beads)
- ✓ MOI (infektiöse Partikelzahl/Zelle)
- ✓ Tag der Transduktion
- ✓ Spinoculation (Dauer, Geschwindigkeit)
- ✓ Transduktionsenhancer (Protamin, Retronektin, Vectofusin,...)
- ✓ Kultivierungsmethoden (Verwendung von Schüttlern)

13.09.2018

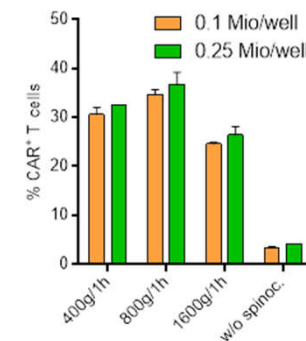


Transduction efficiency at day 7

Activator: TransAct Beads
Medium: TexMACS + cytokines
n=4



Influence of spinoculation

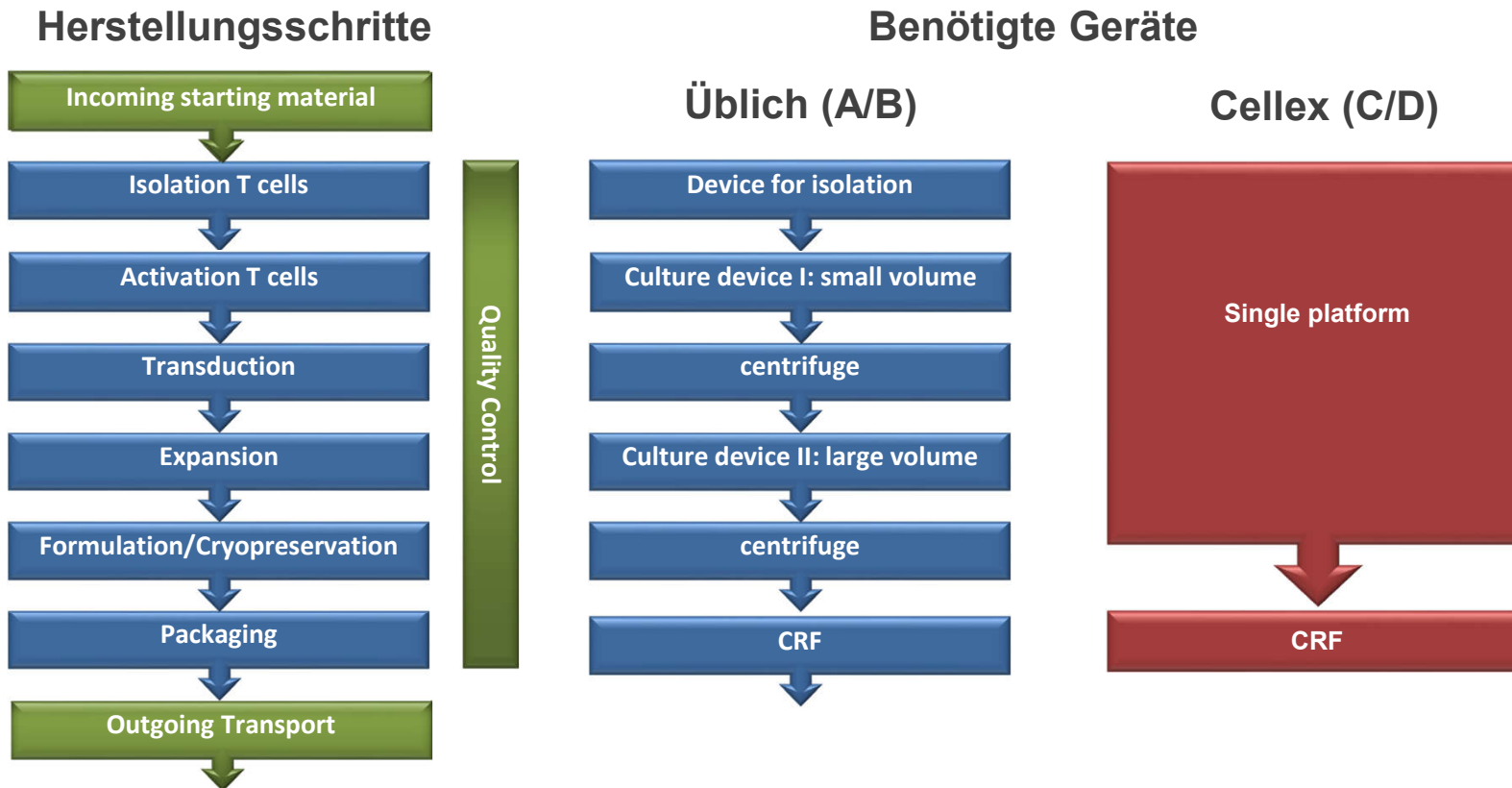


Agenda

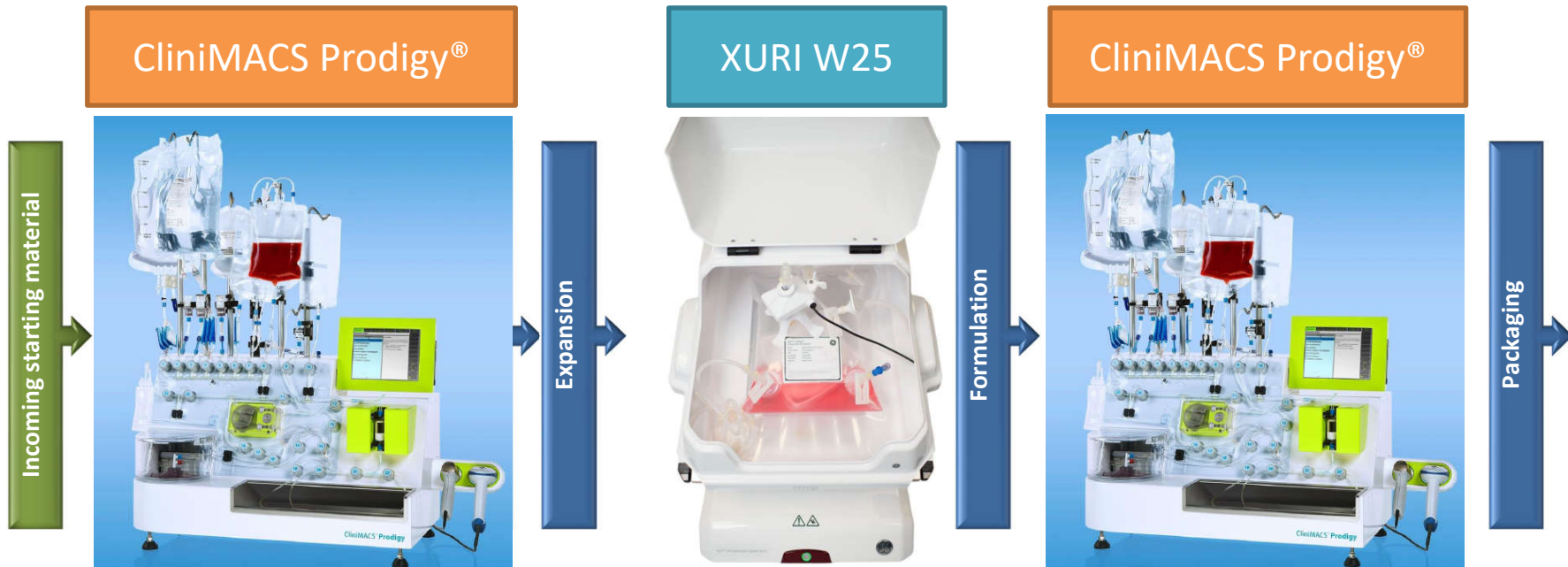


- I. UniCAR-T Herstellung im Labormaßstab
- II. Automatisierte UniCAR-T Herstellung im klinischen Maßstab
 - Prozessübersicht
 - Qualitätskontrolle
 - Prozessparameter
- III. Reinraumkonzept der UniCAR-T Herstellung
- IV. Zusammenfassung

Herstellung UniCAR-T im klinischen Maßstab



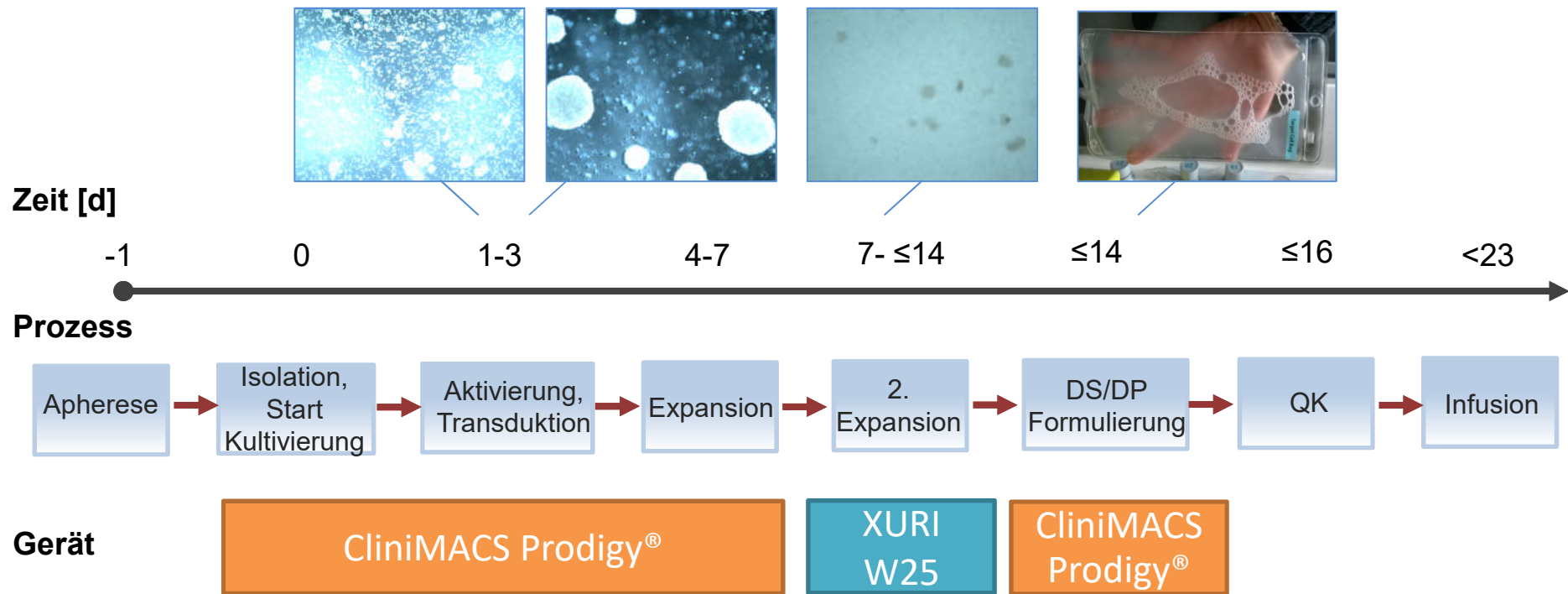
Herstellung UniCAR-T im klinischen Maßstab



- 250 mL max. Kulturvolumen
- Fed-batch Kultur
- Kontinuierliche Gasperfusion
- Kontinuierliche Temperaturüberwachung
- Schütteln für Durchmischung

- 1000 mL max. Kulturvolumen
- Fed-batch oder Perfusionskultur
- Kontinuierliche Gasperfusion
- Kontinuierliche Temperaturüberwachung
- kontinuierliche Wellenbewegung für Durchmischung

Herstellungsprozess UniCAR02-T



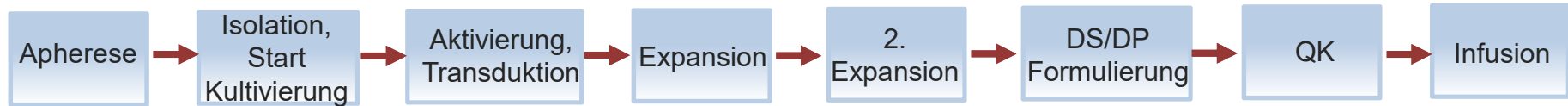
Herstellungsprozess: Qualitätskontrolle



Zeit [d]

-1 0 1-3 4-7 7- ≤14 ≤14 ≤16 <23

Prozess



Qualitätskontrolle

- | | | | | |
|---|--|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Viabilität • Lebendzellzahl • Identität • Sterilität | <ul style="list-style-type: none"> • Viabilität • Lebendzellzahl • Identität • Sterilität • Wirksamkeit • Vektorkopienzahl | <ul style="list-style-type: none"> • Viabilität • Lebendzellzahl (bis Zieldosis) | <p>(RFPD)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viabilität • Lebendzellzahl • Identität • Wirksamkeit • Sterilität (48h) • Vektorkopienzahl | <p>FR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sterilität (7d) • Mycoplasmen • Endotoxine • resid. Zytokine |
|---|--|--|---|--|

Agenda



- I. UniCAR-T Herstellung im Labormaßstab
- II. Automatisierte UniCAR-T Herstellung im klinischen Maßstab
 - Prozessübersicht
 - Qualitätskontrolle
 - Prozessparameter
- III. Reinraumkonzept der UniCAR-T Herstellung
- IV. Zusammenfassung

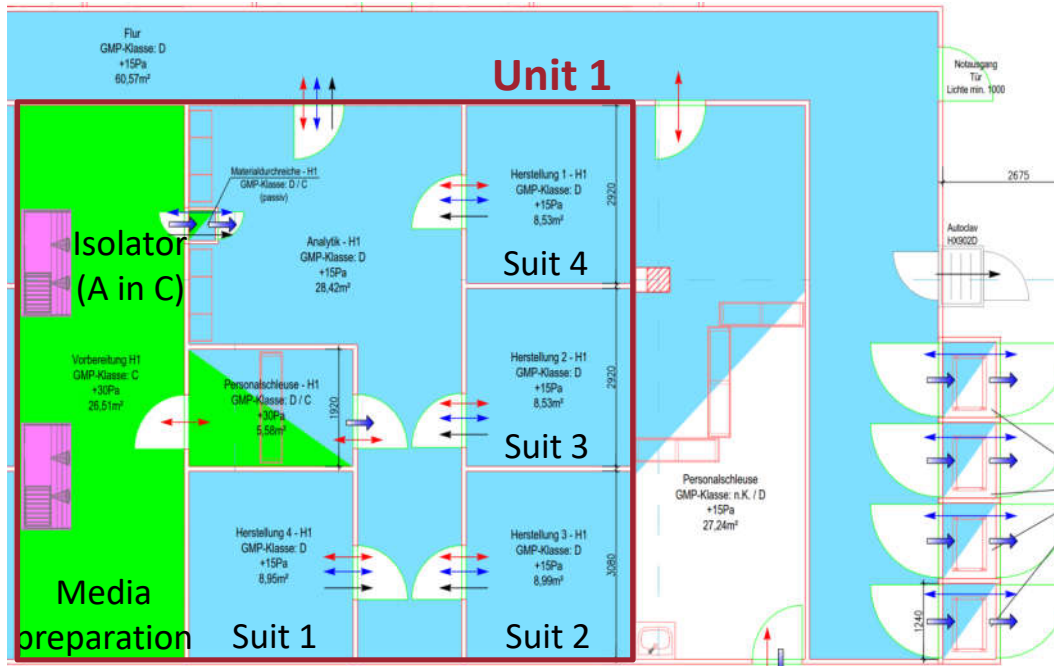
UniCAR-T Herstellung: Reinraumkonzept (1)

- 2019 Start von 2 klinischen Studien (UniCAR02-T-pPSMA, UniCAR02-T-CD123)
- bei Erfolg schnelle Kapazitätserweiterung notwendig



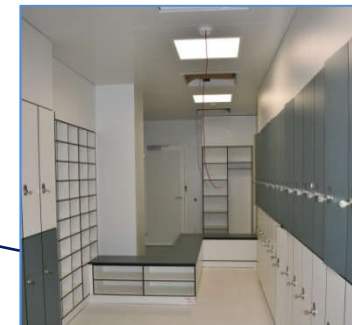
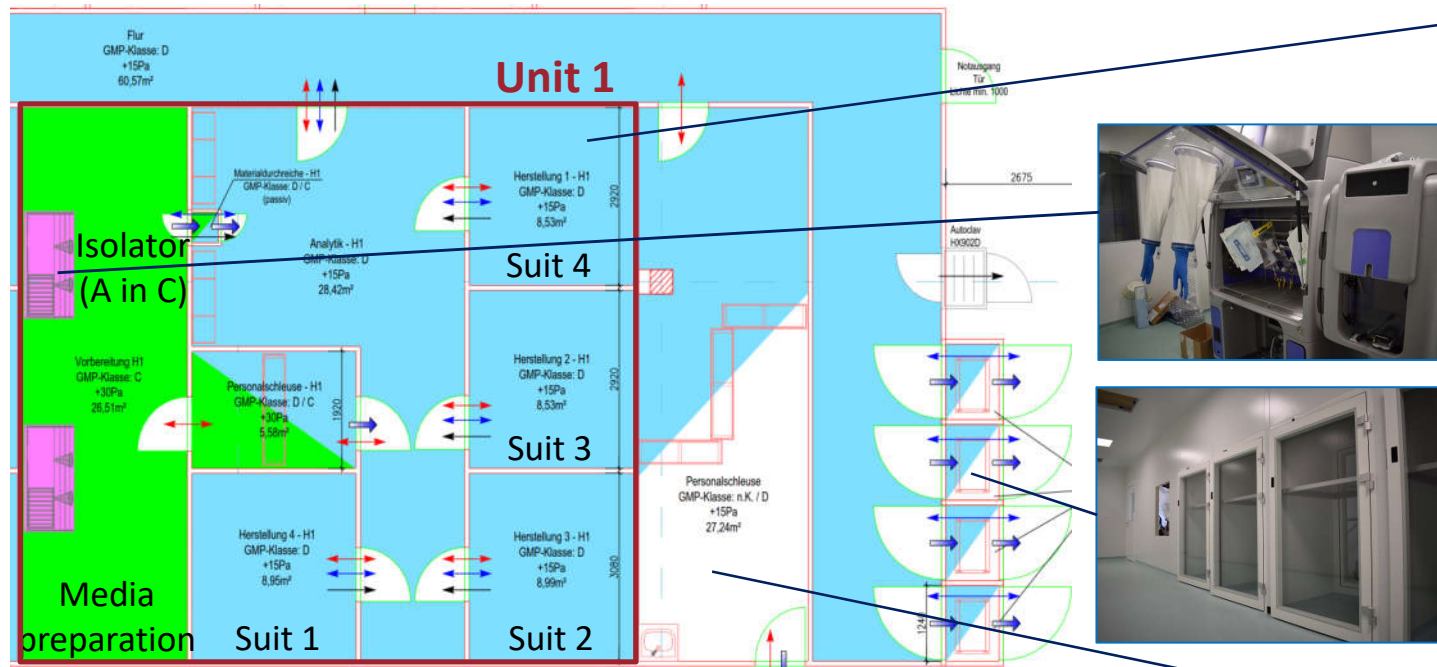
- ✓ modulares Design des Produktionsbereichs (Raum-in-Raum Container)
- ✓ flexible Anpassung der Produktionsfläche an aktuelle Anforderungen
- ✓ schnelle Anpassung an neue regulatorische oder produktionsbedingte Anforderungen (z.B. Klassifizierung, Wechsel im Equipment)

CCMP: UC02-T manufacturing facility design



- Start mit 2 Einheiten à 102 m²
- Pro Einheit: 4 Suiten
- Vergrößerungsoptionen vorhanden
- 1 Suite = 1 Produkt
- Kryolager und QK-Labor im Haus (140 m²)
- Kapazität pro Herstellungseinheit: 8-12 Produkte/Monat

CCMP: UC02-T manufacturing facility design



Zusammenfassung



- Translation des Herstellungsprozesses aus Labormaßstab in GMP-konformen, klinischen Maßstab
- Bisher erfolgreiche Herstellung von 9 UniCAR-T Batches
- Geringe „Hands-on“-Zeit pro Batch
- Robuste In-Prozess- und Prozessend-Parameter
- Generierte UniCAR-T in *in vitro* und *in vivo* Modellen wirksam
- Modulares Reinraumkonzept für flexible UniCAR-T Herstellung

Acknowledgements

Cellex Patient Treatment

Marc Cartellieri,
Johannes Spehr,
Jana Hase, Traugott Leopold, Susann Helas,
Patrizia Di Benedetto, Martina Raupach,
Christiane Kahle, Susann Gerber, Glenn
Gröbe, Sarah Tröger, Rebecca Christiana,
Katrin Zimmermann, Nicole Kronstein,
Josephine Dietrich, Jan-Erik Meyer



GEMoaB Monoclonals GmbH

Armin Ehninger
Marika Geissler
Cordula Gründer
Kristin Franke
Julia Huffziger, Ulrike Böhmer, Jana Fiebiger,
Ilka Müller, Juliane Schneider, Therese
Miersch, Alexander Schiewart, Andre Herbrig,
Christin Eger, Simon Loff



Cellex Cell Professionals

Gerhard Ehninger,
Volker Knöll
Carla Kreissig
Klaus Frenken, Helen Springer-Frauenhoff,
Darin Alannan, Sonja Schallenberg,
Christin Tischner, Ilker Karaca, Can Korkmaz
Sabine Schöffel-Weiß, Kai Schormann



Fraunhofer ITEM Braunschweig

Holger Ziehr
Kathrin Bohle
Stefanie Hebecker, Markus Heine
Annabel Nieter, Ute Pägelow, Nico Langer



ABX

advanced biochemical compounds
Alexander Höpping, Linda Evermann



University Hospital Dresden UCC & HZDR

Michael Bachmann
Stefanie Koristka
Anja Feldmann
Claudia Arndt



University Hospital Dresden Medical Clinic I

Martin Bornhäuser
Malte von Bonin, Martin Wermke



University Hospital Würzburg CCC

Ralf Bargou
Maria-Elisabeth Goebeler



Thank you for your attention!

