Implementering av CAR-T Cell terapi – en vägledning för Sjukhusapotek



ATMP2030

Framtaget av Nationellt nätverk för Sjukhusapoteksfunktionen, ATMP

Innehåll

Implementering av CAR-T Cell terapi – en vägledning för Sjukhusapotek 3
Lista med förkortningar 3
Bakgrund 3
Syfte 3
Beskrivning av processen för CAR-T cellterapi 4
Avtal med tillverkare 5
Process för godkännande av patient för behandling 5
Beställning/godkännande av beställning 6
Leukaferes 6
Tillverkning 7
Mottagande av produkt 7
Förvaring 7
Bridging behandling 8
Lymfocytdepleterande konditionering och CAR-T cellsförskrivning 8
Transport av CAR-T celler till klinik, upptining och iordningställande för administrering 8
Administrering 9
Övervakning efter infusion och farmakovigilans 10
Utbildnings- och kompetenskrav 10
Sammanfattning 10
Referenslista: 11

Implementering av CAR-T Cell terapi – en vägledning för Sjukhusapotek

Arbetsgrupp; Emelie Lefvert Akademiska Sjukhuset, Milad Kouchek Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Heidi Ekelund Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Pia Seidel Region Västerbotten, Kristina Mitz Region Västerbotten

Lista med förkortningar

ATMP Advanced Therapy Medicinal Products
CAR-T celler Genetiskt modifierade T-celler med CAR (Chimär Antigen Receptor T-celler)
EBMT
EMA European Medicines Agency
ICANS Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome
JACIE Joint Accreditation Committee [ISCT] and [EBMT]
NT-rådet (rådet för nya terapier) - expertgrupp med representanter för Sveriges regioner
QP Qualified person
SmPC Summary of Product Characteristics
TLV Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
GMM Genmodifierad mikroorganism

Bakgrund

CAR-T celler (Chimär Antigen Receptor T-celler) klassas som ex-vivo (cellbaserad) genterapi, en typ av läkemedel för avancerade terapier (eng. Advanced Therapy Medicinal Products - ATMP). CAR-T celler är en form av immunterapi där T-celler som genom att förses med CAR (chimär antigen receptor) kan känna igen och slå ut cancerceller. CAR-T celler är för närvarande godkända av EMA (European Medicines Agency) för att behandla vissa blodcancerformer inklusive vid recidiv eller vid refraktära lymfom, akut lymfoblastisk leukemi från B celler eller multipelt myelom. Indikationerna för deras användning växer och förväntas omfatta andra terapeutiska områden. CAR-T celler används både på barn och vuxna.

CAR-T celler är biologiska läkemedel och är därför mer komplexa än traditionella läkemedel. T-celler som samlas in från patienten (eller givaren) skickas till en tillverkningsanläggning där de modifieras genetiskt att innehålla CAR. När CAR-T cellerna tillverkats levereras de direkt till sjukhuset där de ges till den utsedda patienten. Eftersom sjukhusapotek normalt inte har lågtemperaturfrysar eller personal med erfarenhet av hantering av celler så hanteras dessa produkter oftast av andra funktioner på sjukhuset, men precis som för andra läkemedel behöver sjukhusapoteket på det aktuella sjukhuset säkerställa att beställning och hantering utförs på lämpligt sätt utifrån befintliga regelverk.

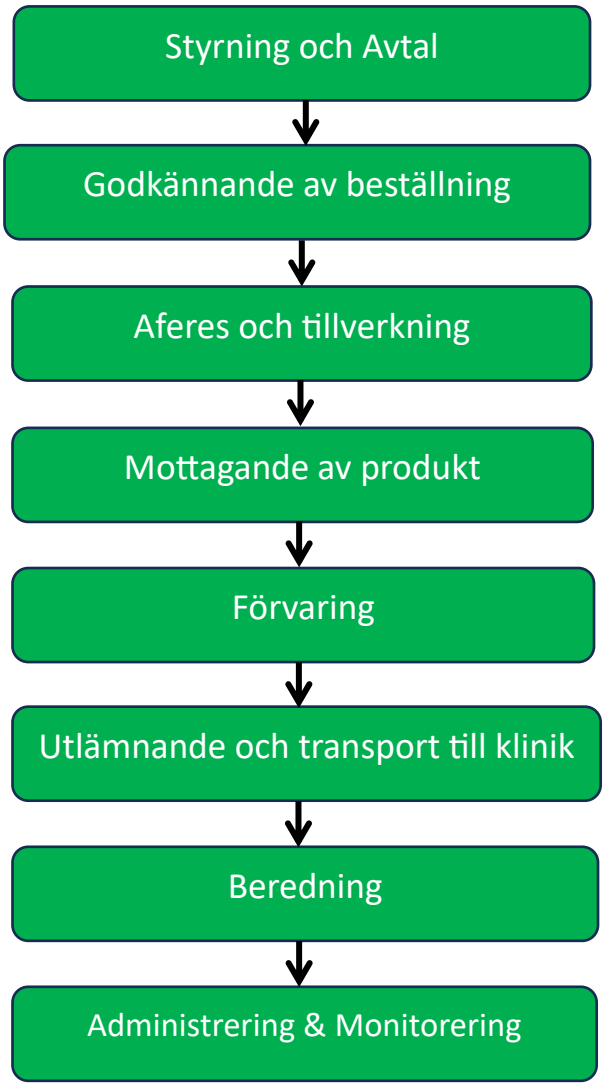
Syfte

Syftet med detta dokument är att ge praktisk vägledning för sjukhusapotek om implementering och säker användning av marknadsförda CAR-T cellprodukter i Sverige, principerna kan dock även vara

tillämpliga på kliniska prövningar. För CAR-T cellprodukter som används i kliniska prövningar måste ytterligare prövningsregler och kliniska prövningsprotokoll följas.

Dokumentet tillhandahåller inte klinisk information om användningen av CAR-T cellprodukter. Summary of Product Characteristisc (SmPC) och nationella riktlinjer (där sådana finns) bör följas för den mest uppdaterade kliniska behandlingen av CAR-T cells patienter.

Beskrivning av processen för CAR-T cellterapi



För behandling med CAR-T celler krävs ett multidisciplinärt team som har olika roller i de olika stadierna i processen. De viktigaste stadierna beskrivs nedan, sjukhusapotekets involvering bör tydligt definieras i varje steg och dokumenteras i rutiner.

I lagen om handel med läkemedel finns bestämmelser om att vårdgivaren ska organisera läkemedelsförsörjningen till och inom sjukhus på ett sådant sätt att den bedrivs rationellt och så att behovet av säkra och effektiva läkemedel tryggas. Det ska finnas ett sjukhusapotek bemannat med en eller flera farmaceuter. En vårdgivare kan helt i egen regi eller genom avtal låta lämpliga aktörer utföra alla eller vissa aktiviteter inom sjukhusapoteket. Det är dock alltid vårdgivaren som är ytterst ansvarig för att aktiviteternas utförande lever upp till kraven även när en extern aktör anlitats.

Hur en vårdgivare avser att organisera läkemedelsförsörjningen ska anmälas till Läkemedelsverket enligt LVFS 2012:8 (Läkemedelsverket (2012). I anmälan anges hur läkemedelsförsörjningen av CAR-T produkter sker samt de företag som direktlevererar till sjukhuset om inte farmaceutisk kontroll och utlämnande sker av apoteksaktör. Detta görs förslagsvis som en bilaga för att underlätta rapportering när nya produkter tillkommer.

Avtal med tillverkare

Nya ATMP (inklusive CAR-T läkemedel) införs i den svenska sjukvården via Processen för nationellt ordnat införande av nya läkemedel. I processen görs bl.a. nationell samverkan som innebär att Sveriges regioner samarbetar kring vilka nya läkemedel som ska införas i sjukvården. Efter ett godkännande för försäljning inom EU och där beslut om nationell samverkan tagits görs en hälsoekonomisk utvärdering av TLV och därefter ett beslut av NT-rådet (rådet för nya terapier) om rekommendation. NT-rådets rekommendation till regionerna uttrycks antingen som att en behandling bör, kan eller inte ska användas.

Vid rekommendation om att en behandling bör eller kan användas tas ett nationellt förhandlat kommersiellt avtal fram. Detta avtal signeras sedan regionalt i de regioner där behandling ska utföras.

Eftersom tillverkningen av CAR-T läkemedel innebär att celler från patienter används behöver företaget kvalificera respektive sjukhus där aferesen sker och ett lokalt kvalitetsavtal som reglerar den hanteringen behöver tas fram.

Ett lokalt leveransavtal som beskriver hur beställning, mottagning och hantering av produkten tas också fram.

För att få en nationell samordning och enhetlig bedömning av de lokala kvalitets- och leveransavtalen finns en regiongemensam gruppering som arbetar för att enas om utformningen av avtal på nationell nivå.

Process för godkännande av patient för behandling

CAR-T cellterapi är en individualiserad högkostnadsbehandling. I Sverige finns en gemensam nationell process för att säkerställa att behandling endast ordineras till patienter som uppfyller behörighetskriterierna. Alla patienter som är aktuella för CAR-T-behandling tas upp på en nationell rond som hålls varannan vecka. Först efter att en patient blivit godkänd för behandling på nationella ronden kan behandlingsprocessen påbörjas. Ordinerande läkare är ansvarig för att denna process följs.

Varje produkt har sina specifika egenskaper och indikationer som man behöver ta hänsyn till vid beslut om behandling

Allmänt gäller att patienten ska kunna tåla de eventuella biverkningar som kan uppstå. Ett riktmärke kan vara biologisk ålder på högst ca 75 år. Patienten bör ha adekvat organ- och benmärgsfunktion då en av de vanliga biverkningarna är pancytopeni. Patienten bör inte ha någon pågående infektion vid själva insamlingstillfället och/eller vid återgivningen då den kan förvärra en immunreaktion.

Indikation för behandling med CAR-T celler bör ställas noggrant för patienter med autoimmuna sjukdomar, immunosuppressiv behandling pga. till exempel organtransplantation, behandling med 20 mg Prednisolon eller mer och antibiotikabehandling (ffa. Ciprofloxacin och Trim-Sulfa). De flesta studier har uteslutit patienter med autoimmuna sjukdomar så erfarenheten av behandling med CAR-T celler för dessa patienter är begränsad.

Patienten bör inte heller ha någon immunsuppressiv behandling till exempel på grund av en organtransplantation eller kräva mer än 20 mg Prednisolon dagligen. Antibiotika stör mikrobiotikan (tarmfloran) och bör undvikas. Framför allt ciprofloxacin är skadligt. Trim-sulfa är möjligen lite snällare men även trim-sulfa skall sättas ut om möjligt.

Beställning/godkännande av beställning

Beställning av läkemedel görs enligt beskrivning i avtal med leverantör, för flertalet CAR-T produkter görs det via produkttillverkarens portal. Angivande av ett inköpsordernummer kan också krävas eller samtyckesblankett från patienten.

Beställning i respektive produkts portal kan göras av vårdpersonal som har fått utbildning från leverantören i systemet. Vanligtvis görs detta av apotekare, sjuksköterska eller läkare som är involverad i patientens behandling.

Slot-tid behöver vara godkänd och schemalagd i portalen före schemaläggning av leukaferes även om T-celler kan samlas in och lagras i förväg och skickas till tillverkaren i händelse av sjukdomsprogression.

Leukaferes

Sjukhusapoteket är inte involverad i leukaferes och är inte ansvariga för denna process, men bör ha kännedom om processen.

Leukaferes för anskaffning av ursprungsmaterial för CAR-T cellstillverkning måste följa vävnads- och celldirektiven i EU (EUR-Lex 2004, EUR-Lex 2006). Transport över gränser kräver aktuella resultat av serologiska och molekylära tester av markörer för infektionssjukdomar i enlighet med bestämmelser i både ursprungs- och destinationsländerna.

Aferes-/cellterapienheten behöver ett nationellt vävnadsinrättningstillstånd. Materialet förpackas sedan och skickas till tillverkaren. Ett exporttillstånd krävs om CAR-T cellstillverkningen utförs i ett annat land.

Den gemensamma ackrediteringskommittén ISCT-Europe och EBMT (JACIE) ackreditering

I de flesta EU-länder kräver ackreditering med JACIE att kliniken är ett CAR-T leveranscenter (14). JACIE-standarder, som nu inkluderar ett avsnitt om immuneffektorceller (IEC), ger minimiriktlinjer för program och faciliteter som utför cellterapi i syfte att förbättra patientresultaten. JACIE underlättar inspektioner och ackreditering och säkerställer att programmen följer säkerhets- och kvalitetsstandarder.

Det rekommenderas att sjukhusapoteket i samarbete med tillverkaren tillhandahåller klinisk vägledning för hantering av behandlingspreaferes (t.ex. tvättperioder) för att minimera biverkningar och bibehålla T-cellsfunktion. Rekommenderad tvättperiod mellan respektive behandlings avslut inför leukaferes finns angivet i tabell 1.

Tabell 1

Behandling	**Minsta rekommenderade tvättperiod efter behandlingsavslut**
Allogen stamcellstransplantation	90 dagar
Immunosuppressiv behandling*	4 veckor
Studieläkemedel*	4 veckor
Strålning (multipla lesioner)	4-6 veckor
Kemoterapi (lymphotoxisk)*	2 veckor
Kemoterapi (ej lymphotoxisk)*	7 dagar
Kortikosteroider motsvarande >20 mg prednisolon	7 dagar

*=Alternativ >3 t½ om detta överstiger rekommenderade tvättperiod (Abramson et al. 2020, Celgene Corporation 2017, Sehgal et al. 2022, Kamdar et al. 2022).

Tillverkning

Sjukhusapotek är inte involverade i tillverkningen av marknadsförda CAR-T produkter, eftersom marknadsförda CAR-T celler tillverkas utanför anläggningen. Den QP som används av tillverkaren har det övergripande ansvaret för frisläppandet av produkten och för de åtgärder som krävs vid en avvikelse.

Mottagande av produkt

Då produkterna måste förvaras i mycket låga temperaturer (< -150° C) tas CAR-T terapier rutinmässigt emot av stamcellslaboratorium eller annan part som har möjlighet till förvaring som krävs (se nedan). Det innebär i princip att sjukhusapoteket ersätter sjukhusets upphandlade apoteksleverantör, om en sådan finns. Några regioner har försörjningen helt i egen regi och då har de ingen upphandlad apoteksleverantör utan ansvarar själva för all läkemedelsförsörjning. Mottagande, förvaring och utlämnande blir då sjukhusapotekets ansvar. För att säkerställa produktens kvalitet (märkning och temperatur under transport) krävs en rutin för mottagande. Kravet på den farmaceutiska mottagningskontrollen avser utlämnande av läkemedlet, något som är ett krav från Läkemedelsverket. CAR-T produkter är undantagna från kontroll av säkerhetskod (e-verifiering).

Mottagningskontrollen kan göras av farmaceuter på plats, eller personal på stamcellslab. Om farmaceut inte är på plats kan kontroll göras i efterhand med hjälp av exempelvis foto på produkt.

Förvaring

CAR-T produkter kräver säker förvaring i en temperaturkontrollerad miljö. De levereras vanligtvis kryokonserverade (< -150° C), och måste förvaras i en kontrollerad miljö med hjälp av flytande kväve i ångfas fram till upptining, som utförs före infusion. Den här hanteringen kan vara komplex och utmanande för traditionella sjukhusapotek.

Sjukhus måste ha tillgång till validerade anläggningar och lämpligt utbildad personal för att säkert hantera dessa produkter i linje med deras förvaringskrav. Om sjukhusapoteket inte har lämpliga lagerutrymmen kan stamcellslaboratorium (eller motsvarande) inom samma sjukhus eller annan fysisk och juridisk person sköta lagerhållning. Oavsett lagringsplats måste sjukhusapoteket ha övergripande ansvar för hantering av CAR-T produkterna. Det kan regleras i en

rutin/överenskommelse/avtal, som tydligt definierar roller och ansvar för att säkerställa produktens kvalitet.

Sjukhusapoteket bör godkänna alla rutiner som rör hantering och användning av CAR-T celler.

Bridging behandling

Autologa CAR-T celler tillverkas på individuell patientbasis och det går vanligtvis minst några veckor mellan aferes och återkomst av CAR-T celler. Beroende på det kliniska tillståndet har många av dessa patienter aggressiva och/eller progressiva sjukdomar och kan därför behöva s.k. bridging behandling-kemoterapi mellan aferes och lymfocytdepleterande terapi. Bridging-behandling bör hanteras i linje med ordinarie processer för kemoterapi. Om CAR-T ges inom ramen för en studie följs studieprotokoll.

Det rekommenderas att klinisk apotekare i samarbete med övriga medlemmar i det kliniska teamet ger vägledning för hantering och tidpunkt för bridging-behandling i relation till CAR-T cellsbehandling för att minimera biverkningar och maximera responsen.

Lymfocytdepleterande konditionering och CAR-T cellsförskrivning

Lymfocytdepleterande konditionerande kemoterapi ges i form av fludarabin och cyklofosfoamid. Behandlingen administreras före CAR-T cellterapi och verkar för att öka CAR-T proliferationen genom att modulera cytokin- och immunvägar. Då denna behandling är riktad för att vara T-cellstoxisk är det viktigt att någon eller några behandlingsfria dagar innan CAR-T celler ges tillbaka till patienten.

Lymfocytdepleterande kemoterapi och CAR-T cellinfusion ordineras och hanteras i linje med sjukhusets ordinarie processer för kemoterapi och bör vara i linje med produktspecifika rekommendationer enligt produktresumén. Övriga läkemedel ordineras enligt ordinarie rutiner. Som för alla individuellt framställda läkemedel ansvarar sjukhusapoteket för rimlighetskontrollen (t.ex. indikation, doser, infusionstider, stödjande medicinering) vid lymfocytdepleterande kemoterapi.

Traditionellt förskrivs läkemedel i en fast dos, men det är viktigt att notera att för biologiska behandlingar som innehåller celler är detta inte möjligt på grund av variationen i mängden celler i CAR-T cellprodukter. Därför är det ibland nödvändigt att ordinera behandlingen i ett celldosintervall.

Transport av CAR-T celler till klinik, upptining och iordningställande för administrering

Marknadsförda CAR-T celler levereras för närvarande kryokonserverade och kräver därför upptining och förberedelse före infusion. Del IV EudraLex Volym 4 Good Manufacturing Practice specific to ATMPs (European Commission 2018) specificerar att aktiviteter såsom upptining och iordningställande som krävs före administrering inte anses vara tillverkning och kan därför utföras utifrån en kvalitetssäkrad process i ett apotekskontrollerat område, cellterapienhet eller vid patientens säng, beroende på produktkrav och faciliteter. Det är väsentligt att CAR-T celler endast hanteras av sjukvårdspersonal med dokumenterad kompetens att hantera celler och vävnader. Det rekommenderas därför att sjukhusapoteket arbetar i nära samarbete med dessa expertkollegor på sitt sjukhus och säkerställer att rutin finns.

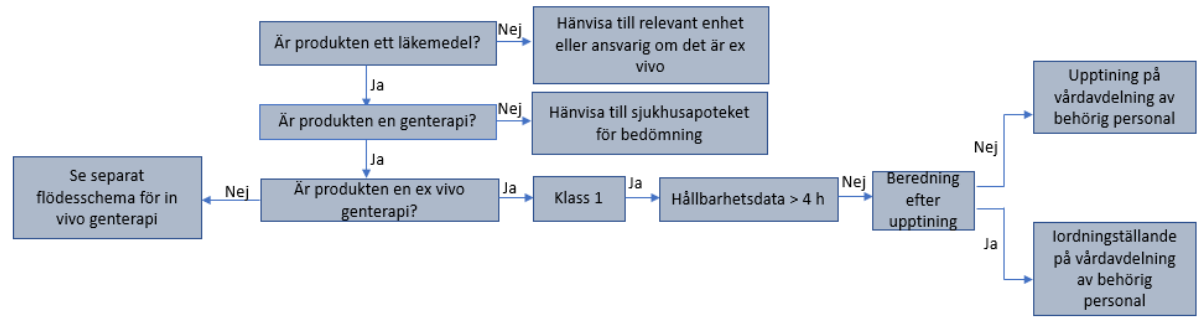
Transport av CAR-T celler till klinik görs normalt av utbildad personal från stamcellslab (eller motsvarande) då transporten kräver en särskild behållare med flytande kväve (en s.k dewar) eller torris.

Upptining genomförs på klinik av utbildad personal från stamcellslabb enligt produktspecifika krav som behöver finnas beskrivna i rutin. Om flera påsar/förpackningar levereras rekommenderas sekventiell upptining omedelbart före administrering, eftersom det kan vara begränsad hållbarhet efter upptining.

Iordningställande av dos kan ske av farmaceut eller sjuksköterska, farmaceuter bör dock ha tillsyn över processen. Sjukhusapoteket bör därför involveras i processen att ta fram rutin för att säkerställa att beredning och administrering utförs i linje med produktresumén och att det endast utförs av kvalificerad och kompetent personal. Nedan process kan användas som guide för beredning och hantering av ex vivo genterapier. För riskbedömning av beredning kan formulär framtaget av Specialist Pharmacy Service i Storbritannien användas Proforma-1-Preparation-risk-assessment-tool-for-cell-and-tissue-based-ATMPs.docx (Specialist Pharmacy Service 2024). Eftersom CAR-T celler innehåller genetiskt modifierade mikroorganismer behövs även riskbedömning utifrån Arbetsmiljöverkets författning AFS 2023:13 ”Risker vid vissa typer av arbeten, 9 kap Innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer” (Arbetsmiljöverket 2023) göras. En mer utförlig beskrivning av det arbetet finns i dokumentet Lakemedel-for-genterapier-styrning-och-beredning-v-1.0.pdf.

Beredning och hantering av Ex vivo genterapier

EX VIVO



Administrering

- Administreringen bör utföras av kompetent sjukvårdspersonal i enlighet med produktresumén.
- Premedicinering (paracetamol och antihistamin) för att minska risken att patienten reagerar på DMSO vid administrering av CAR-T celler.
- Ingen samtidig medicinering ska ges under CAR-T cellsinfusion.
- Övriga läkemedel som bör finnas tillgängliga:
    - I händelse av cyotkinfrisättningssyndrom (CRS) behöver Tocilizumab finnas tillgängligt. Den kliniska apotekaren har ofta ansvaret för att det finns på plats innan patienten läggs in (lämpligtvis förvaras en lämplig mängd tocilizumab-ampuller separat för den specifika patienten). Det finns krav från leverantören hur många doser tocilizumab som måste finnas tillgängligt för patienten innan administrering av CAR-T celler.
    - Kortikosterioder för eventuell biverkan ICANS (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome), ibland även anakinra.
    - Krampförebyggande behandling, exempelvis levetiracetam.

    - Tumörlysprofylax vid stor tumörbörda, allopurinol alt rasburikas samt hydrering.
- Efter infusion ska påsen och infusionssetet kasseras som biologiskt avfall i enlighet med GMO-klass.

Övervakning efter infusion och farmakovigilans

CAR-T celler har nya biverkningsprofiler och specifik övervakning av patienten krävs efter administrering.

För närvarande låter man patienter stanna på sjukhuset i upp till 10 dagar efter CAR-T cellinfusion, men detta kan förändras när mer erfarenhet av hantering av biverkningar erhålls, och nyare produkter med färre biverkningar kan bli tillgängliga. Därför bör de senaste produktrekommendationerna alltid följas. När patienterna har skrivits ut från sjukhus behöver de regelbunden uppföljning i öppenvård för att övervaka behandlingens effekt och eventuella fördröjda biverkningar.

Som med alla läkemedel bör biverkningar övervakas och rapporteras. EBMT-registret har skapat ett cellterapiformulär för att registrera och övervaka CAR-T mottagare som behandlas i EBMT-medlemscentra. Ändå är det viktigt att rapportera biverkningar och läkemedelsfel till de behöriga nationella myndigheterna i form av spontana rapporter inom ramen för säkerhetsövervakningen.

Den detaljerade kliniska hanteringen av patienter ligger utanför ramen för detta dokument. Sjukhus måste se till att kliniska ledningsriktlinjer finns på plats för hur de ska hantera dessa biverkningar som är i linje med produktresumén och nationella och internationella kliniska riktlinjer för att säkerställa den mest uppdaterade kliniska behandlingen av CAR-T patienter.

Innan patienten skrivs ut måste ett produktspecifikt patientkort lämnas ut till patienten. Det ska visas upp om patienten behöver besöka sjukhuset eller någon annan läkare än den behandlande läkaren.

Utbildnings- och kompetenskrav

För att ett sjukhus ska kunna leverera CAR-T behandling måste all inblandad personal ha relevant dokumenterad utbildning.

Det är också viktigt att dokumentera omskolning om någon del av processen har förändrats.

Sjukhusapoteket bör bidra till utvecklingen av rutiner för användning av CAR-T behandling och utbildning av personal där så är tillämpligt.

Sammanfattning

Användningen av CAR-T celler är komplex och detta vägledningsdokument skapades av en arbetsgrupp i Nätverket för sjukhusapoteksfunktionen ATMP av sjukhusapotekare för att underlätta implementeringen av CAR-T behandling i Sverige. Framöver kommer troligtvis nya produkter att finnas tillgängliga som inte behöver hanteras på det sätt som beskrivs ovan. Det kan vara produkter som levereras ofrysta eller som har andra biverkningsprofiler. Ambitionen är att detta dokument ska uppdateras när nya uppgifter finns.

Referenslista:

1. Abramson, JS., Lia Palomba, M., Gordon, LI., Lunning, MA., Wang, M., Arnason, J., Amitkumar, M., Enkhtsetseg, P., Maloney, DG., Andreadis, Charalambos., Sehgal, A., Solomon, SR., Ghosh, N., Albertson, TM., Garcia, J., Kostic, A., Mallaney, M., Ogasawara, K., Newhall, K., Kim, Y., Li, D., Siddiqi, T. (2020). Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study - The Lancet.
2. Arbetsmiljöverket (2023). *Innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer (AFS 2023:13), föreskrifter.* Risker vid vissa typer av arbeten (AFS 2023:13), föreskrifter - Arbetsmiljöverket. (Hämtad 2025-06-09).
3. Celgene Corporation (2017). CENTER TRIAL TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF JCAR017 IN ADULT SUBJECTS WITH AGGRESSIVE B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (TRANSCEND WORLD). Prot_SAP_000.pdf.
4. EUR-Lex (2004). *Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.* https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0023. (Hämtad 2025-06-09).
5. EUR-Lex (2006). *Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.* eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0017. (Hämtad 2025-06-09).
6. EUR-Lex (2006). *Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells***.** eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0086. (Hämtad 2025-06-09).
7. European Commission (2018). *EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice.* ad33d9dd-03f0-4bef-af53-21308ce2187d_en. (Hämtad 2025-06-09).
8. Kamdar, M., Solomon, SR., Arnason, J., Johnston, PB., Glass, B., Bachanova, V., Ibrahimi, S., Mielke, S., Mutsaers P., Hernandez-Ilizaliturri, F., Izutsu, K., Morschhauser, F., Lunning, M., Maloney, DG., Crotta, A., Montheard, S., Previtali, A., Stepan, L., Ogasawara, K., Mack, T., Abramson, JS. (2022). *The Lancet*. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial - The Lancet.
9. Läkemedelsverket (2012). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2012:8) om sjukhusens läkemedelsförsörjning.* Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2012:8) om sjukhusens läkemedelsförsörjning; | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se). (Hämtad 2025-06-08).
10. Sehgal, A., Hoda, D., Riedell, PA., Ghosh, N., Hamadani, M., Hildebrandt, GC., Godwin, JE., Reagan, PM., Wagner-Johnston, N., Essell, J., Nath, Rajneesh., Solomon, SR., Champion, R.,

Licitra, E., Fanning, S., Gupta, N., Dubowy, R., D'Andrea, Aleco., Wang, Lei., Ogasawara, K., Thorpe, J., Gordon, LI. (2022). Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study - ClinicalKey.

11. Specialist Pharmacy Service (2024). *How to perform preparation risk assessments for ATMPs.* How to perform preparation risk assessments for ATMPs – SPS - Specialist Pharmacy Service – The first stop for professional medicines advice**.** (Hämtad 2025-06-09).