

Nya möjligheter, nya utmaningar – läkemedel för bot och precision

Kristina Kannisto
Karolinska Centrum för Cellterapi
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
Stockholm



**Karolinska
Institutet**

KAROLINSKA
Universitetssjukhuset

“Over the next five years many more promising medicines are expected to become available”



CAR-T therapies – are T-cells that have been genetically modified to allow the T-cell to recognize and destroy tumor cells



Combination therapies – increasing quality and quantity of life by combining targeted cancer treatments to increase their effectiveness



Gene therapy – helping to replace defective or missing genes in cells through the introduction of DNA for the treatment of genetic diseases



Cell therapy – insertion of living cells into patients to replace or repair damaged tissue, in order to facilitate improved organ or tissue functionality



Antibacterial treatments – neutralize highly pathogenic bacterial surface proteins or secreted toxins and activate the immune system to directly kill the bacteria



Alzheimer's treatments – seek to breakdown or inhibit the formation of protein plaques helping to delay the onset and progression of Alzheimer's disease

“Over the next five years many more promising medicines are expected to become available”



CAR-T therapies – are T-cells that have been genetically modified to allow the T-cell to recognize and destroy tumor cells



Combination therapies – increasing quality and quantity of life by combining targeted cancer treatments to increase their effectiveness



Gene therapy – helping to replace defective or missing genes in cells through the introduction of DNA for the treatment of genetic diseases



Cell therapy – insertion of living cells into patients to replace or repair damaged tissue, in order to facilitate improved organ or tissue functionality



Antibacterial treatments – neutralize highly pathogenic bacterial surface proteins or secreted toxins and activate the immune system to directly kill the bacteria



Alzheimer's treatments – seek to breakdown or inhibit the formation of protein plaques helping to delay the onset and progression of Alzheimer's disease

ATMP - Advanced Therapy Medicinal Products

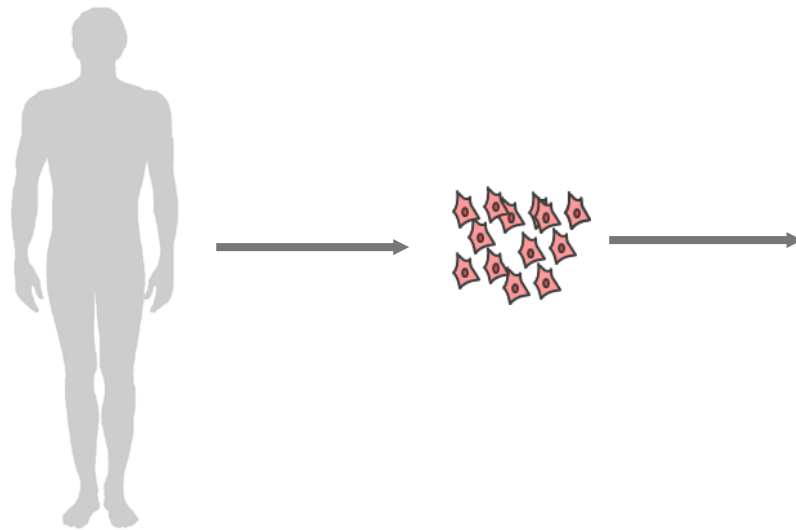
- Cellterapiprodukter
 - Ex. odlade celler
- Genterapiprodukter
 - Ex. genterapivektorer, oligonukleotider, CRISPR/Cas9, genmodifierade celler
- Vävnadstekniska produkter
 - *Celler för transplantation som ej genomgått omfattande manipulation*



Strategier vid cellterapi - transplantation

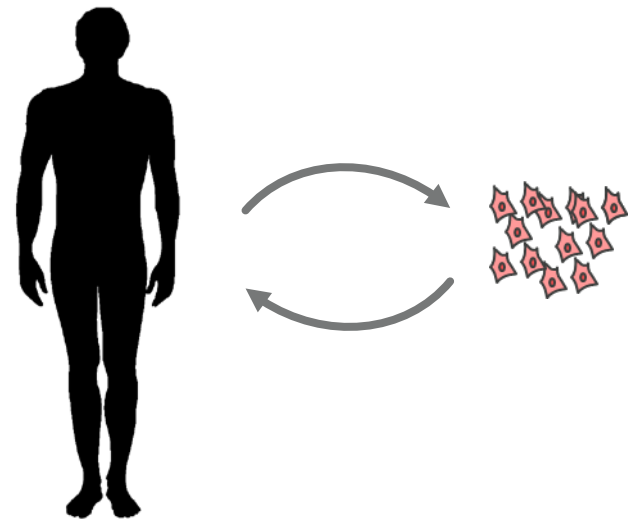
Allogen

Celler från donator



Autolog

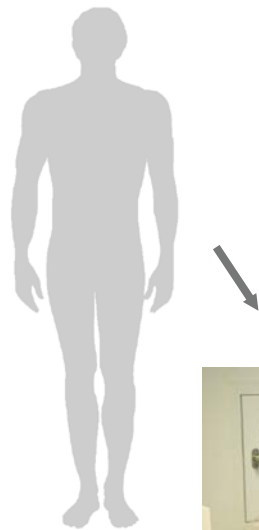
Patientens egna celler



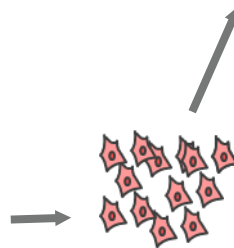
Strategier vid cellterapi - läkemedel

Allogen

Celler från donator



Omfattande bearbetning e.g.
odling



Autolog

Patientens egna celler



Omfattande bearbetning
e.g. aktivering



LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Cellterapibehandling med NK celler vid cancer

NK-celler vid leukemi
(Malmberg, Ljunggren, Björklund et al)

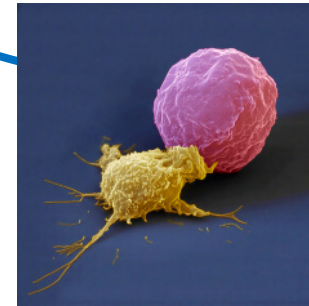
-18 patienter behandlade



Allogen
Celler från donator



**CliniMACS B/T cell
depletion + IL2**



NK cell



Cellterapibehandling med NK celler vid cancer

NK-celler vid leukemi

(P.I.Malmberg, Ljunggren, Björklund et al)

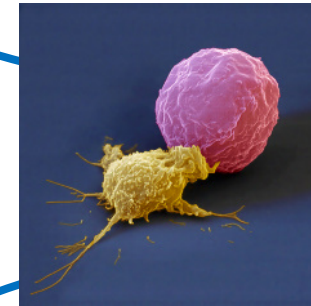
-18 patienter behandlade



Allogen
Celler från donator



CliniMACS B/T cell
depletion + IL2



NK cell



NK-celler vid multipelt myelom

(P.I. Nahe, Alici et al, Cell
Protect Nordic Pharmaceutical AB)

Autolog
Patienten egna
celler



Expansion i Xuri (GEHC)

-5 patienter behandlade

Strategier för genöverföring/genterapi

In Vivo

Direktinjektion av vektor i patienten

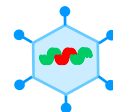
Ex Vivo

Celler tas ut från patienten
Genen överförs till cellerna
Cellerna förs tillbaka in i patienten

Vektor med terapeutisk gen
e.g. Retro, Adeno, AAV



Direkt injektion



Vektor med terapeutisk gen
e.g. Retro, Adeno, AAV

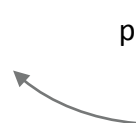
genöverföring



selektion



amplifiering



In vivo genterapi

Glybera (alipogene tiparvovec) – uniQure

- Behandling av lipoproteinlipasbrist
- AAV vektorbaserad i.m. genöverföring av genen för lipoproteinlipas
- Drabbar 1:1.000.000
- EMA godkänt 2012
- Pris: 1.000.000 Euro
- Tillhandahålls ej längre p g a låg efterfrågan



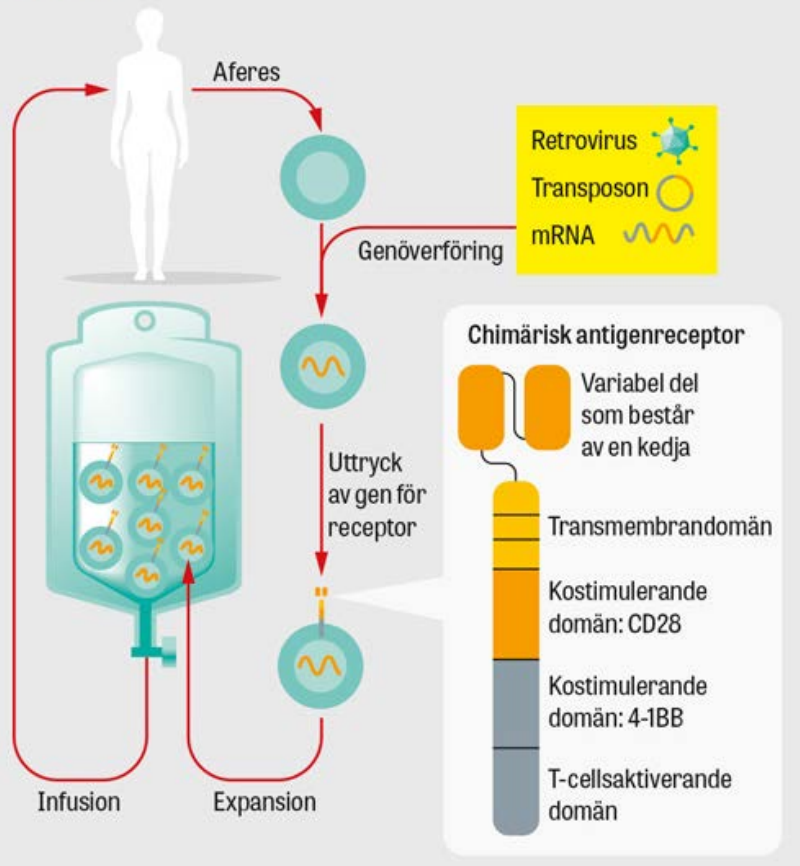
Luxturna (voretigene neparvovec) – Spark Therapeutics

- Behandling av medfödd blindhet
- AAV vektorbaserad genöverföring av RPE65 genen till ögats näthinna
- 1.000-2.000 patienter i USA
- FDA godkänt 2017
- Pris: 425.000 USD per öga



Ex vivo genterapi - autolog CAR-T cellsbehandling

FIGUR 1. Principen för CAR-T-cellsbehandling



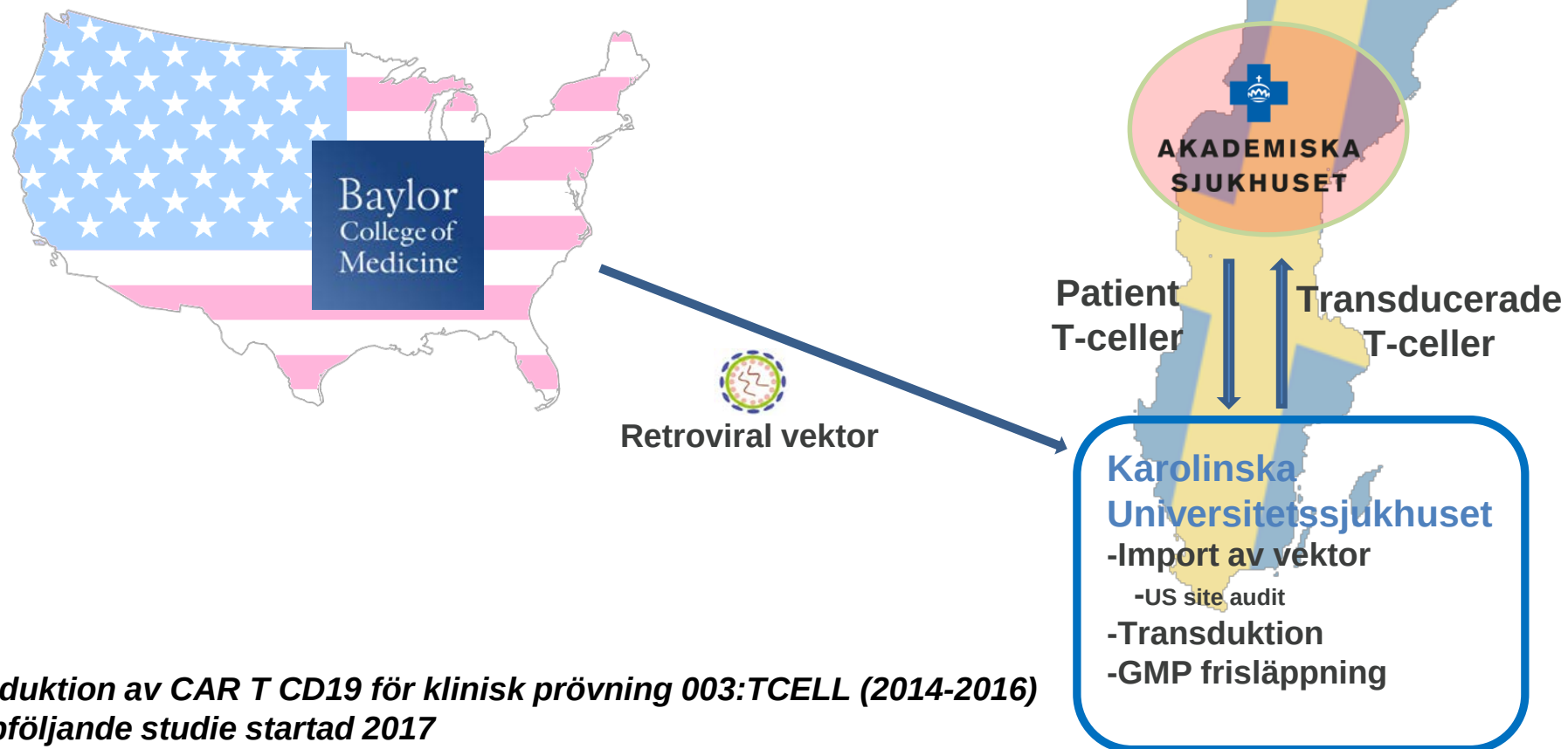
Smith och Blomberg, Läkartidningen, 2017

- Behandling av cancer
- Genetiskt modifierade T-celler riktade mot CD19 på B-celler
- Principen publicerad redan 1989
- De genmodifierade cellerna utgör läkemedlet
 - **Kymriah - Novartis**
 - Akut lymfatisk leukemi
 - FDA 2017, EMA 2018
 - 475,000 USD per behandling (USA)
 - B-cellslymfom
 - 373,000 USD per behandling (USA)
 - **Yescarta - Kite/Gilead**
 - B-cellslymfom
 - FDA 2017, EMA 2018
 - 373,000 USD per behandling (USA)

Behandling av lymfom och akut lymfatisk leukemi med genmodifierade autologa T-lymphocyter (CD19 CAR-T)

Sponsor: Uppsala Universitet (M. Essand)

P.I.: G. Enblad, Uppsala universitet/Akademiska sjukhuset



Genterapi baserad på oligonukleotider/siRNA

Spinraza (nusinersen) - Biogen

- Behandling av spinal muskelatrofi typ 1 och 2 i patienter under 18 år.
- Godkänt av FDA 2016 och EMA 2017
- Livslång behandling
- Pris: 4.800.000 SEK år 1 och sedan 2.400.000 SEK per år



apoteket Logga in

Meny Hitta produkt

/ Spinraza

**RECEPTBELAGD
PRODUKT**

Logga in för att se och handla dina recept.

Spinraza

Injektionsvätska, lösning 12 mg 1 x 5 milliliter
Injektionsflaska

- Läkemedel. Läs bipacksedel nogra före användning

800.757 kr
jämförpris: 160.151,40 kr / milliliter

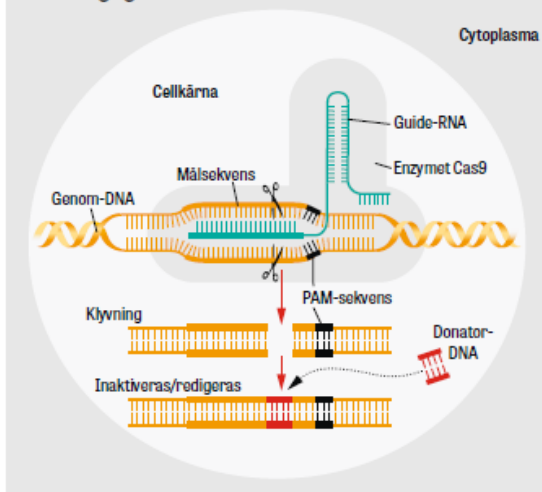
Onpattro (patisiran) - Alnylam

- Behandling av den ärftliga sjukdomen transtyretinamyloidos
- Blockerar bildandet av transtyretin i levern med siRNA
- Godkänt av FDA 2018, EMA 2018?
- Pris: 450.000 USD per år



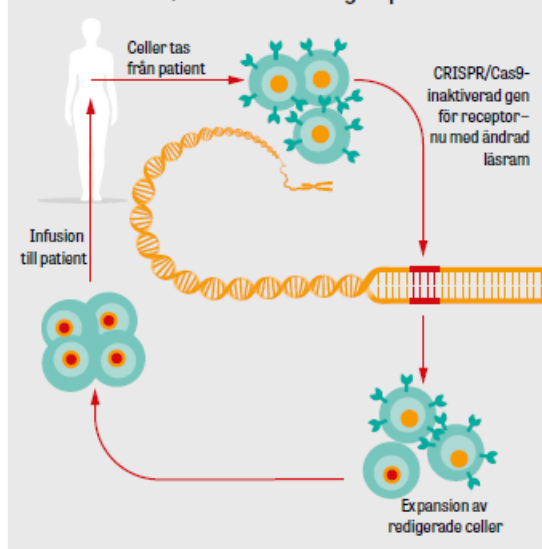
Genterapi - CRISPR/Cas9 - Gensaxen

FIGUR 2a. CRISPR/Cas9 – skräddarsydd redigering av mänskligt genom



- Riktad kontrollerad förändring av genom
- Klinisk användning
 - Kina - närmare 100 patienter behandlade
 - USA/EU – på gång
 - Beta-thalassemi
 - Cancer – multipelt myelom, sarkom, melanom

FIGUR 2b. CRISPR/Cas9 – överföring till patientens DNA



- Utmaningar
 - Specificitet - Off-target effekter?
 - Tillverkning för stora patientgrupper
 - Kostnad

Var sker utvecklingen av ATMP?

Sponsorskap vid klinisk prövning

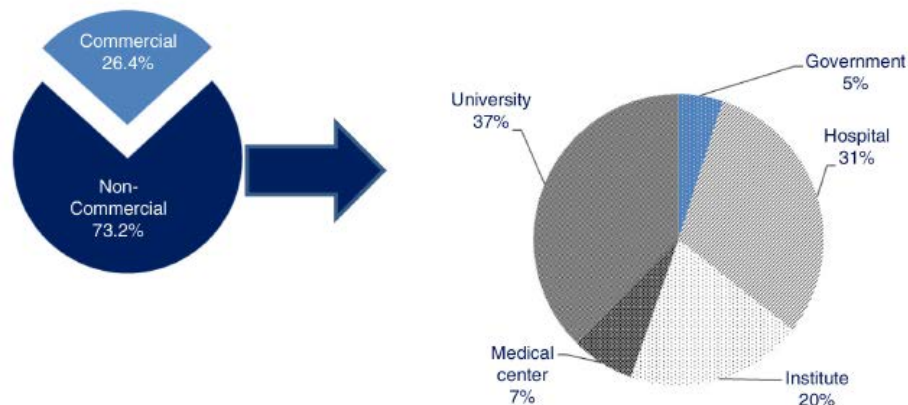


Table 3. Classification of trials by sponsor status and phase of development

	Phase I and I/II	Phase II and II/III	Phase III	Phase not specified	Total
Commercial	124 (20.5%)	85 (32.6%)	35 (53.8%)	4 (44.4%)	248 (26.4%)
Non-commercial	480 (79.5%)	174 (66.6%)	30 (46.2%)	3 (33.4%)	687 (73.2%)
Sponsor not specified		2 (0.8%)		2 (22.2%)	4 (0.4%)
Total	604 (64.3%)	261 (27.9%)	65 (6.9%)	9 (0.9%)	939 (100%)

Notes: The table shows the number of trials sponsored by a commercial and non-commercial sponsor and the sponsor status in each phase of development.

Sjukhusundantaget

Läkemedel för avancerad terapi för vård av enskild patient:

- bereds icke- rutinmässigt, enligt särskilda kvalitetsnormer (GMP)
- **som används**
- på ett sjukhus i samma medlemsstat
- under en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar

Lagrum

- Tillståndspliktig verksamhet
- EU Förordning 1394/2007, LVFS 2011:3

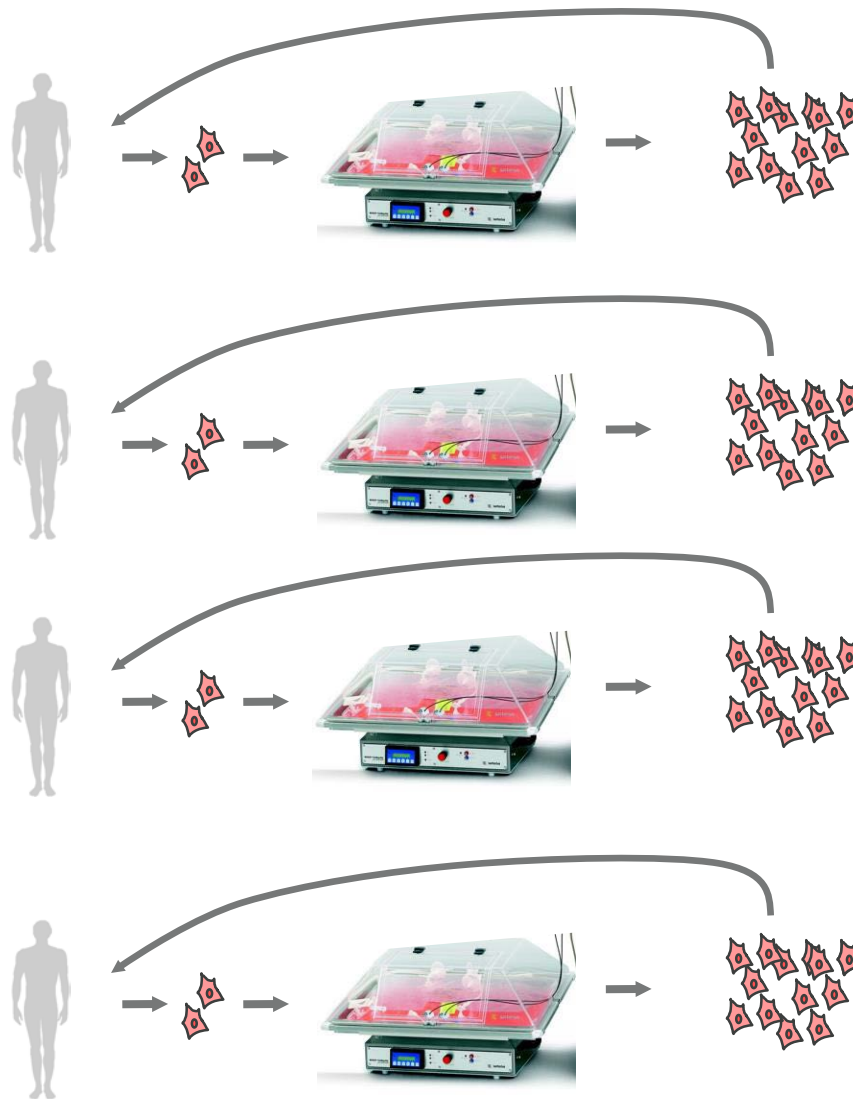
Tillämpning och oklarheter

- Fåtal patienter
- Försäkringsfrågan
- Olika tolkningar i olika EU länder
- Ett fåtal behandlingar i Sverige (e.g. Brännskador, rikssjukvård)

Varför är läkemedel för avancerad terapi så dyra?

- Nya koncept för patientbehandling
- Stor risk
- Höga utvecklingskostnader
- Komplicerade behandlingar
- Ofta individspecifika
- Små patientgrupper
- Höga tillverkningskostnader

Tillverkning av autologa celler för cellterapi



Uppskalning av tillverkning av cellterapiprodukter

Karolinska Centrum för Cellterapi

Samarbete med GE Healthcare



- Samarbete inom det Vinnova-finansierade projektet Cell Health
- Odling av T-celler i bioreaktorer
- Särskilt laboratorium inrättat



Partner i AdBIOPRO, kompetenscenter vid KTH delfinansierat av VINNOVA

- Uppskalning av GMP-tillverkning av lymfocyter (NK-celler)

Upprättande av Pre-GMP facilitet vid KI

- Processutveckling och GMP-anpassning
- 500 m²
- Driftsatt Q4/Q1, 2018/2019

Vilka utmaningar står vi inför?

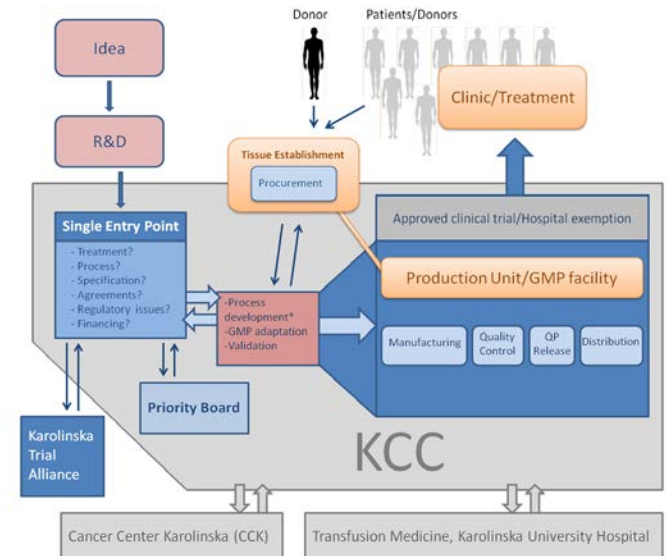
- **Hur ska vi få ner kostnaderna?**
- **Avsaknad av diagnostiska verktyg**
 - Vem kommer svara på behandlingen?
 - Vem kommer drabbas av biverkningar?
- **Vem ska utveckla och tillhandahålla ATMP?**
 - SME
 - Big pharma
 - Sjukhus
- **Lagstiftning**
 - Läkemedelslagen, Cell- och vävnadslagen, EU Förordning 1394/2007 om ATMP, Etikprövningslagen, Biobankslagen, Lagen om genetisk integritet m fl

Initiativ för att stimulera utvecklingen av ATMP 2017/2018

- **Lokal nivå**

- **Karolinska Universitetssjukhuset/KI**

- Karolinska Centrum för Cellterapi
 - Utvärdering av nya ATMP projekt
 - Regulatorisk stöd
 - GMP tillverkning av ATMP
 - 15 anställda
 - Laboratorium för processutveckling



- **Nationell nivå**

- Program för satsningar på biologiska läkemedel (stöd från Vinnova och Vetenskapsrådet)
 - **Center for Advanced Medical Products (CAMP)**
 - **SWE life – Konkurrenskraft cell- och genterapi (ATMP)**
 - **AdBIOPRO – Kompetenscenter för tillverkning av biologiska läkemedel**
 - **CellNova - Centre for development and production of next generation biological drugs**

Sammanfattning

- ATMP finns idag på marknaden och kommer på bred front; framtiden är här.
- Långa utvecklingstider – ofta 25-30 år.
- Vårdintensiva behandlingar – kan ställa krav på särskild kompetens för användning av produkterna.
- Kräver samarbeten mellan specialiserade enheter och ibland komplicerad logistik.
- Kotsamma produkter och behandlingar
- Stor del av utvecklingen sker inom sjukvård/akademi, ibland utan kommersiellt fokus.
- Kräver troligtvis nya betalningsmodeller som sprider kostnad över tid.

