

Cancerbehandling med CAR T celler

Pontus Blomberg
Verksamhetschef, Docent
Karolinska Centrum för Cellterapi
Karolinska Institutet
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
Stockholm



**Karolinska
Institutet**

KAROLINSKA
Universitetssjukhuset

Immunterapi vid cancer – CAR T celler

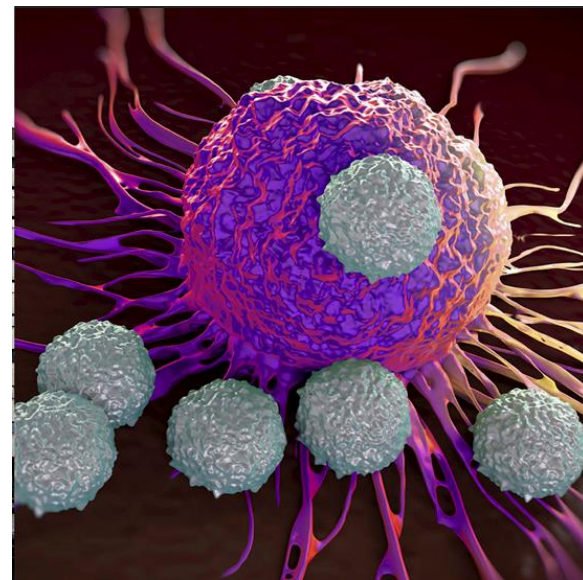
Näst efter sjukdom i cirkulationsorganen är cancer vanligaste orsaken till att svenskar dör

Immunterapi

- Teknik att förmå kroppens immunförsvar att angripa cancerceller
- Nobelpris 2018 (Allison och Honju)

Immunterapi med CAR T celler

- Genetiskt förändrade kroppsegna T-celler
- Angriper specifika cancerceller (B-cellscancer)



CAR T celler angriper cancercell. Från Gilead

ATMP - Advanced Therapy Medicinal Products/Läkemedel för avancerad terapi

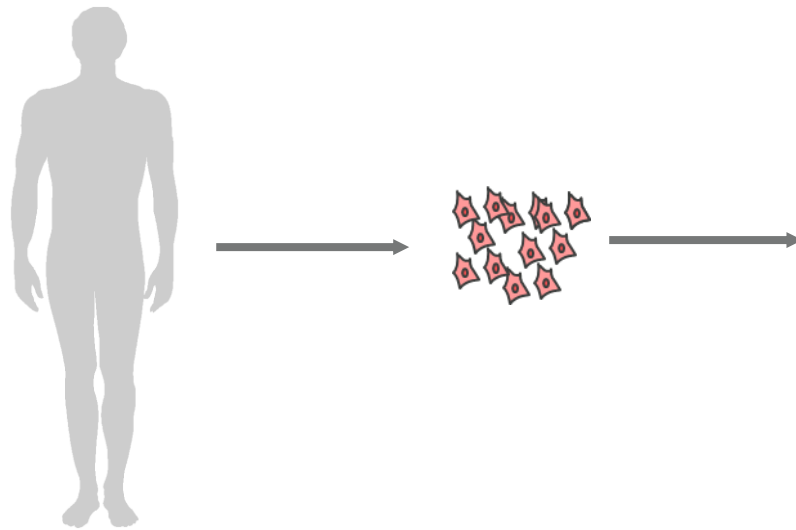
- Cellterapiprodukter
 - Ex. odlade celler
- Genterapiprodukter
 - Ex. genterapivektorer, genmodifierade celler; ex CAR T
- Vävnadstekniska produkter
 - Ex. vävnadsersättning vid ögonskada

The image shows a collage of screenshots from the Swedish Medicines Agency (Läkemedelsverket) website. The top right features the agency's logo and name: "LÄKEMEDELVERKET MEDICAL PRODUCTS AGENCY". Below this, there are several overlapping screenshots of the search interface. The first screenshot shows a search for "Strimvelis" by GlaxoSmithKline, an immunostimulating infusion solution. The second shows "Glybera" by Chiesi Farmaceutici, a lipid-modifying injection. The third shows "Spinraza" by Biogen Sweden, an injection for spinal muscular atrophy. The fourth shows "Holoclar 79 000-316 000 cells/cm2", a corneal epithelial cell replacement product. A photograph of a hand holding a vial is also visible. At the bottom, there is a photograph of three vials of Holoclar.

Strategier vid cellterapi - transplantation

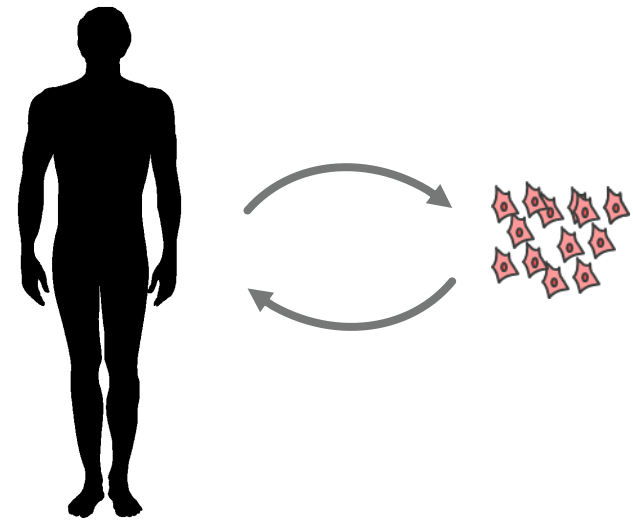
Allogen

Celler från donator



Autolog

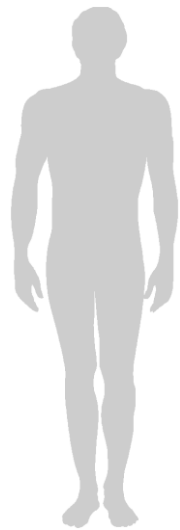
Patientens egna celler



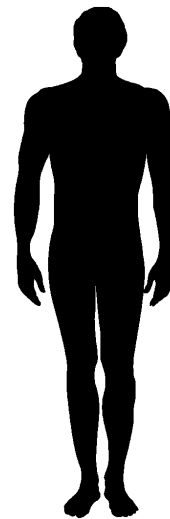
Strategier vid cellterapi - läkemedel

Allogen

Celler från donator



Omfattande bearbetning
e.g. odling



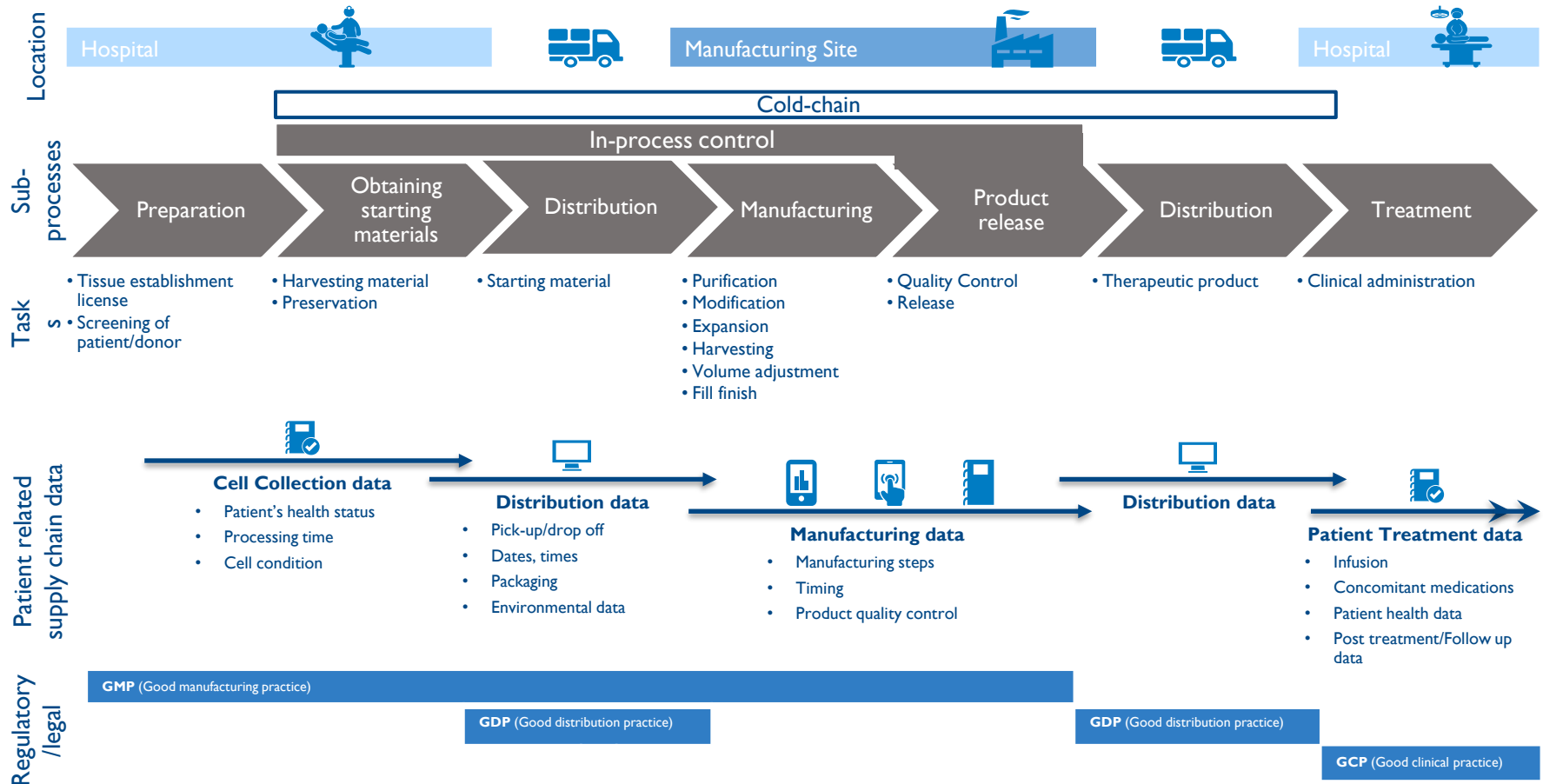
Autolog

Patientens egna celler



Omfattande bearbetning
e.g. aktivering, genetisk
förändring (CRISPR/Cas9)

Today's: Generic Cell and gene therapy supply chain



By: Josefine Persson, MSc Student in Bioentrepreneurship at Karolinska Institutet, February 2020

Godkända ATMP-läkemedel i EU

Table 2. Overview on ATMPs with past/present marketing authorisation.

Name	Authorisation holder	Indication	Authorisation number	Approval date	Status
Yescarta[®]	Kite Pharma	B-cell lymphoma	EMA/H/C/004480	08/2018	APPROVED
Kymriah[®]	Novartis	ALL, DLBCL	EMA/H/C/004090	08/2018	APPROVED
Alofisel[®]	TiGenix	Perianal fistulas in Crohn's disease	EMA/H/C/004258	03/2018	APPROVED
Spherox[®]	CO.DON	Cartilage defects in the knee joint	EU/1/17/1181	05/2017	APPROVED
Zalmoxis[®]	MolMed	Stem cell transplantation in high-risk blood cancer	EMA/H/C/002801	06/2016	APPROVED
Strimvelis[®]	GSK	ADA-SCID	EU/1/16/1097	04/2015	APPROVED
Imlygic[®]	Amgen	Melanoma	EU/1/15/1064	09/2015	APPROVED
Holoclar[®]	Chiesi	Severe limbal stem cell deficiency in the eye	EU/1/14/987	03/2015	APPROVED
Provenge[®]	Dendreon	Metastatic prostate cancer	EMA/H/C/002513	10/2013	withdrawn in 2015
MACI	Vericel	Cartilage defects in the knee joint	EU/1/13/847	07/2013	withdrawn in 2014
Glybera[®]	Uniqure	Lipoprotein Lipase Deficiency	EU/1/12/791/001	11/2012	withdrawn in 2017
Chondro Celect[®]	TiGenix	Cartilage defects	EMA/H/C/000878	11/2009	withdrawn in 2016

ALL ... Acute Lymphoblastic Leukaemia

DLBCL ... Diffuse Large B Cell Lymphoma

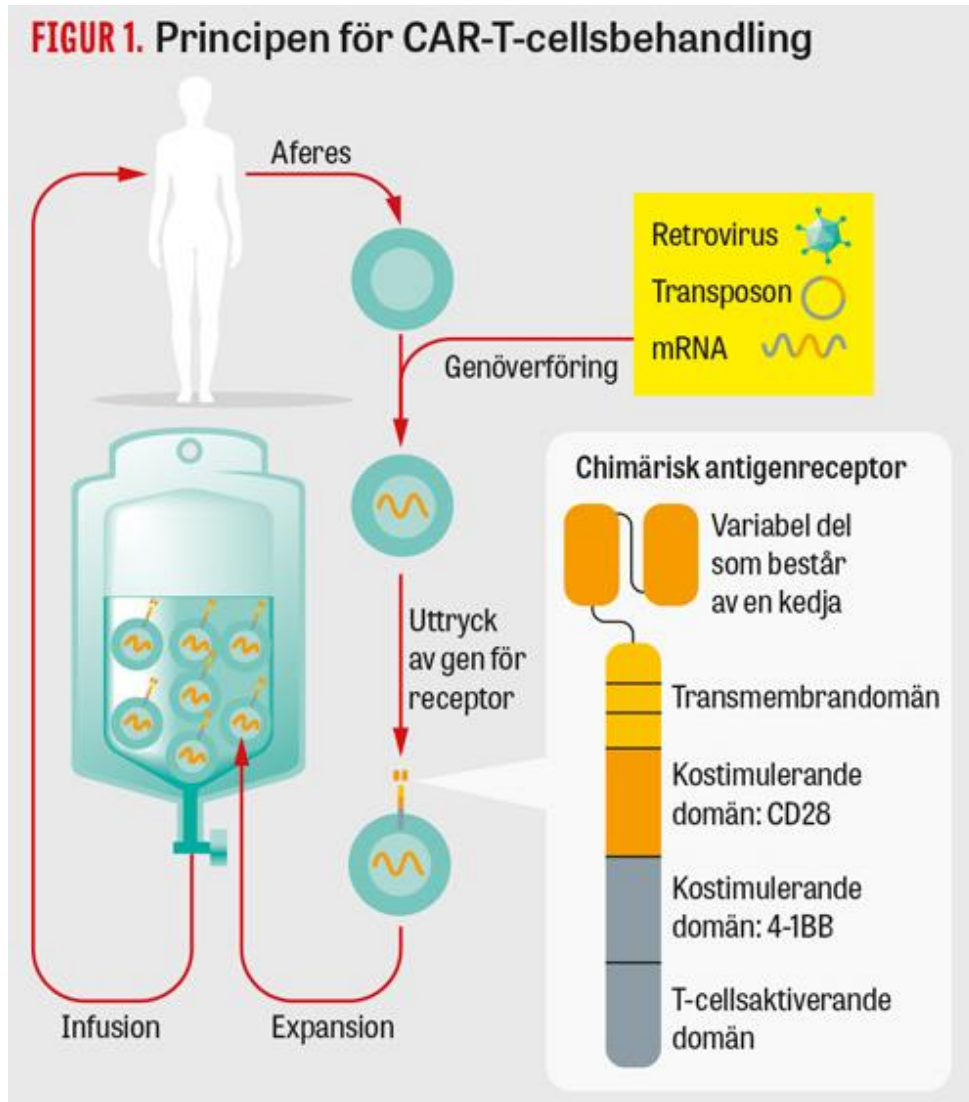
ADA-SCID ... Adenosine Deaminase Severe Combined Immunodeficiency

Från: Eder and Wild, Journal of Market Access & Health Policy (2019) Vol 7, 1600939

Ytterligare 32 behandlingar finns tillgängliga via det s k Sjukhusundantaget i olika medlemsstater.

CAR-T-cellsbehandling

FIGUR 1. Principen för CAR-T-cellsbehandling



- Behandling av cancer
- Genetiskt modifierade T-celler riktade mot B-lymphocyter
- Principen publicerad redan 1989
- De genmodifierade cellerna utgör läkemedlet

- **Kymriah** - Novartis



- Akut lymfatisk leukemi
 - FDA 2017, EMA 2018
 - 475 000 USD/behandling
- B-cellslymfom
 - 373 000 USD/behandling

- **Yescarta** - Kite/Gilead



- B-cellslymfom
 - FDA 2017, EMA 2018
 - 373 000 USD/behandling

Den globala läkemedelsindustrin investerar stort i CAR T

- **Gilead Sciences köper Kite Pharma (CAR-T vid cancer) för 11,9 miljarder USD**
- **Celgene köper Juno Therapeutics (CAR-T vid cancer) för ca 9 miljarder USD**

**New York Times
Gilead to Buy Kite,
Maker of Cancer Treatments,
for \$11.9 Billion**



 **REUTERS**



**Celgene to buy Juno for
\$9 billion to boost cancer
pipeline**

Michael Erman and Tamara
Mathias



FDA STATEMENT

Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D. and Peter Marks, M.D., Ph.D., Director of the Center for Biologics Evaluation and Research on new policies to advance development of safe and effective cell and gene therapies

For Immediate Release: January 15, 2019

Statement From: Commissioner of Food and Drugs - Food and Drug Administration Scott Gottlieb M.D.

“...by 2025, we predict that the FDA will be approving 10 to 20 cell and gene therapy products a year based on an assessment of the current pipeline and the clinical success rates of these products”.

Var sker utvecklingen av ATMP?

Sponsorskap vid klinisk prövning

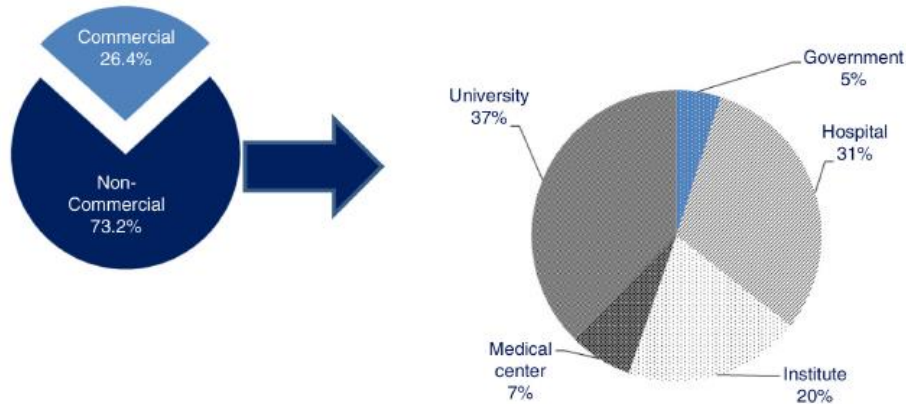


Table 3. Classification of trials by sponsor status and phase of development

	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.

Karolinska Centrum för Cellterapi - KCC

Inrättades den 1 januari 2017 vid FoU-staben på Karolinska Universitetssjukhuset.

Uppdrag

Verksamheten ska tillhandahålla stöd till forskare och kliniker som har för avsikt att ta nya cellbaserade behandlingar och avancerade terapier (ATMP) till patient.

-Tillverkning av ATMP-läkemedel för kliniskt bruk (sedan 1996)

-Regulatoriskt stöd

-Rekommendationer till medicinskt ansvariga i vården



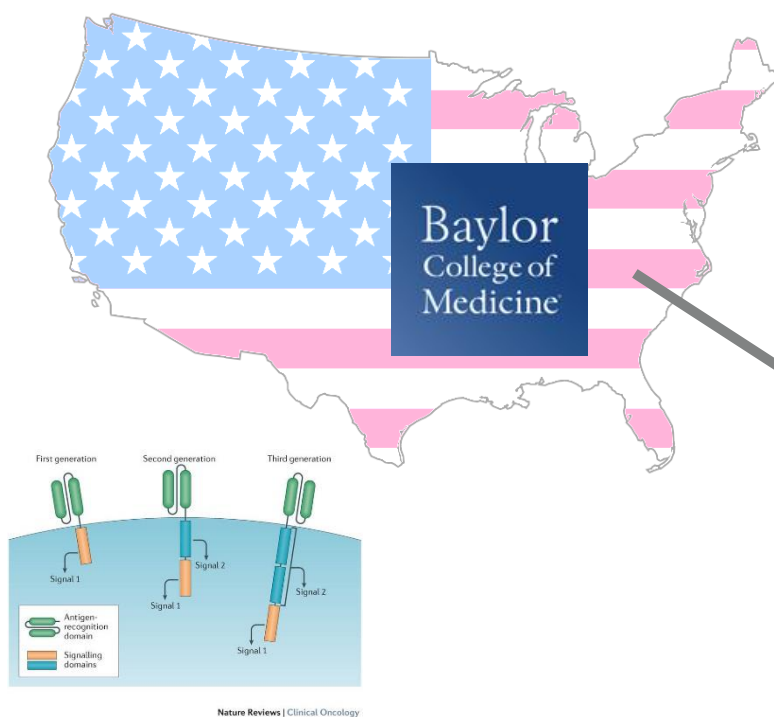
Budget på 15-20 miljoner som till 100 % är finansierad av anslag sökta i konkurrens samt brukaravgifter.

Behandling med CAR T celler vid B-cellslymfom

Sponsor: Uppsala Universitet (M. Essand)

Prövare: G. Enblad, Uppsala universitet/Akademiska sjukhuset

Tillverkare: av CAR-T-läkemedel: Vecura, KCC, Karolinska



Patient T-cells

CAR-T-cells

Karolinska
Universitetssjukhuset

-Import av vektor

-US site audit

-Genöverföring

-GMP-frisläppning



- Tillverkning av CAR-T-CD19 för klinisk prövning (2014-2020)
- En av de första CAR-T-prövningarna utanför USA
- Kostnad för läkemedlet ca 250 000 SEK.

Behandling med CAR T celler i Sverige

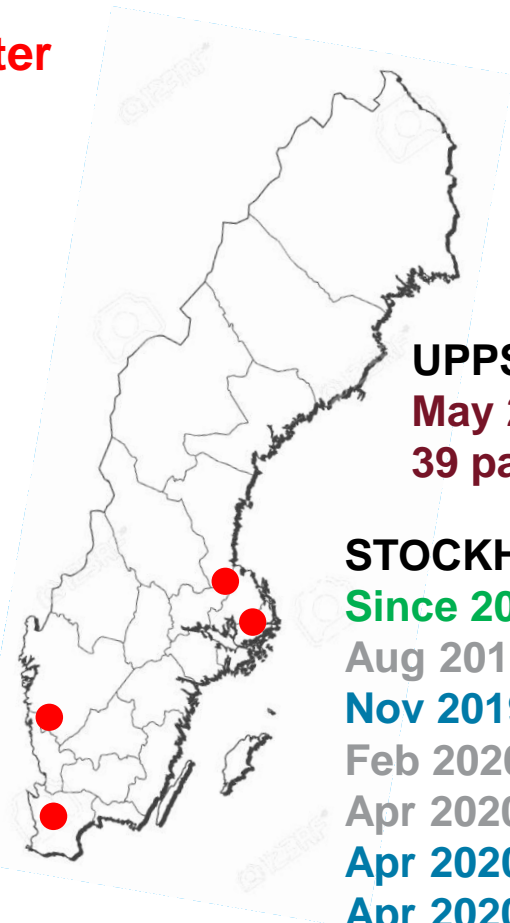
● CAR T Treatment Center

Standard of Care

Academic Trial

Industry-driven trial

GMP-Production



GOTHENBURG

LUND

Jan 2020 Yescarta DLBCL
Mar 2020 Yescarta DLBCL

UPPSALA

May 2014 3rd generation CD19 CAR
39 patients

STOCKHOLM/KAROLINSKA

Since 2014 3rd generation CD19 CAR

Aug 2019 JCAR17 PMBCL

Nov 2019 Kymriah ALL

Feb 2020 JCAR17 PMBCL

Apr 2020 JCAR17 PMBCL

Apr 2020 Kymriah ALL

Apr 2020 Kymriah ALL

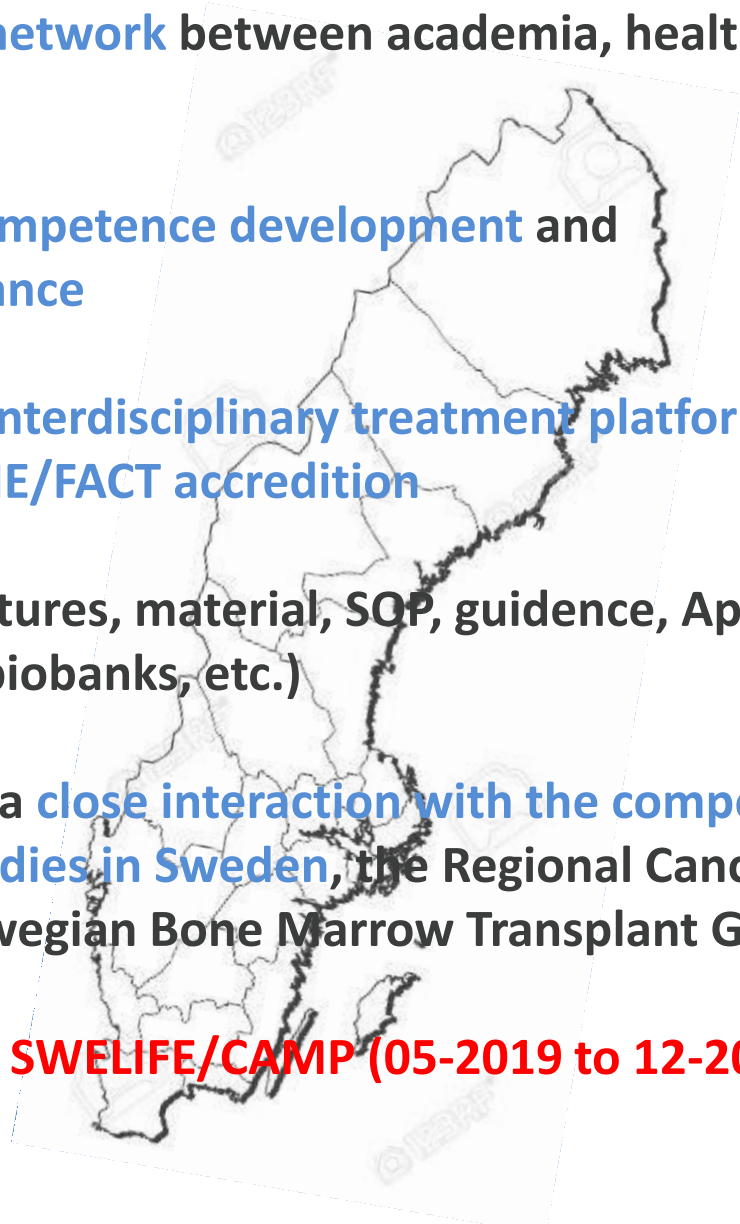
Aug 2020 Kymriah ALL (scheduled)

Sep 2020 Kymriah ALL (scheduled)

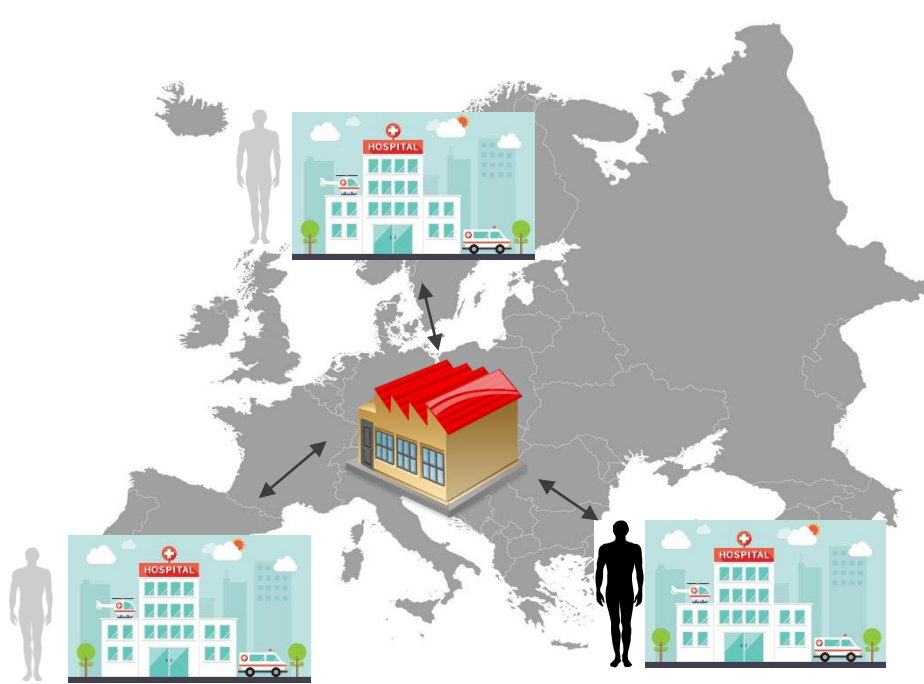
Data from Stephan Mielke, Karolinska

Sweden's CAR T Cell Competence Network (SWEARNET)

- Cooperative network between academia, health care providers and the industry
- Education, competence development and quality assurance
- Institutional interdisciplinary treatment platforms based on JACIE/FACT accreditation
- Meetings, lectures, material, SOP, guidance, App, (data bases, biobanks, etc.)
- "Establishing a close interaction with the competent authorities and regulatory bodies in Sweden, the Regional Cancer Center (RCC) and the Swedish Norwegian Bone Marrow Transplant Group (SNBMTG)."
- Supported by SWELIFE/CAMP (05-2019 to 12-2020)

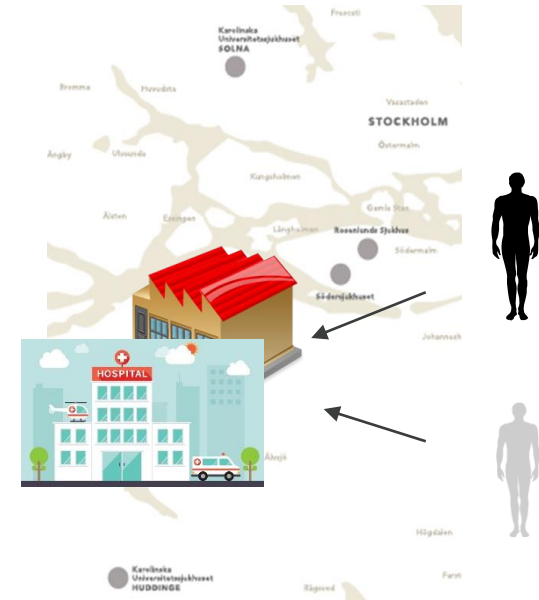


Tillverkning av cellbaserade ATMP - modeller



Centraliserad tillverkning

- Samordningsfördelar
- Kräver avancerad logistik
- Underlättas om produkten kan frysas



Lokal tillverkning – "Point of care manufacturing"

- Tillverkning vid sjukhus nära patienten
- Lämpar sig för instabila produkter
- Sjukhus blir tillverkare av läkemedel
- Kräver teknikutveckling av utrustning om rutinproduktion ska kunna upprättas

Uppskalning av tillverkning av ATMP

Utökning av tillverkningskapacitet

Program för processutveckling
mellan Karolinska och KTH
(Vinnovastöd).



*Pre-GMP-ANA Futura,
Inst f. Labmed – Invigt 2019*
Laboratorium för process- och
metodutveckling vid KI i
samarbete med KCC.



KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Vilka utmaningar står vi inför?

- Hur ska vi få ner kostnaderna?
- Vem ska utveckla och tillhandahålla ATMP?
 - Små biotechbolag
 - Big pharma
 - Sjukhus
- Lagstiftning
 - Läkemedelslagen, Cell- och vävnadslagen, EU Förordning 1394/2007 om ATMP, Etikprövningslagen, Biobankslagen, Lagen om genetisk integritet m fl



Centre for Advanced Medical Products

Nationellt center för utveckling av ATMP i Sverige stöttat av VR/Vinnova (Karolinska största bidragstagare).

Produktion av ATMP

- Processutveckling***
- Infrastruktur för tillverkning***
- Logistik***

Systemutmaningar (SWElife program)

- Lagstiftning, regulatoriska frågor, hälsoekonomi mm***

Total budget (2018 - 2023) ca 170 MSEK

Nationell uppslutning kring ATMP

Industri – SME



Industri – stora bolag



Sjukvård



Akademi



Globala samarbeten



The European University Hospital Alliance (EUHA) CAR T Proposal

Working groups

1. Regulatory, legal, IP, business plans

2. Preclinical, manufacturing, clinical (short & medium term projects oriented)

3. GMP production harmonisation working group



Sammanfattning

- **Botande ATMP-läkemedel för livshotande sjukdomar finns idag på marknaden och kommer på bred front e.g. CAR T**
- **Kostsamma produkter och vårdintensiva behandlingar - påverkan på läkemedelsbudget**
- **Patienten och sjukvården blir en del av produkten respektive tillverkningsprocessen**

Systemförändrande, disruptiva

Vad behöver Sverige för att vara konkurrenskraftigt?

- Nationell samordning och kraftsamling, samt ökad internationell närvaro
- Ökad förmåga för industriell utveckling och tillverkning i Sverige
- Ökad och snabbare tillgänglighet till kliniska studier
- Nationell samsyn och samverkan för effektiv implementering av marknadsgodkända och kostnadseffektiva ATMP i sjukvården

Information och kontakt

www.karolinska.se/kcc