

Genterapi

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



**Karolinska
Institutet**

KAROLINSKA
Universitetssjukhuset

Agenda

- Lagstiftning
- Principer och tillämpningar
- Avancerade terapier i Sverige
 - Verksamheten vid Vecura, Karolinska

“Within the next 5 years cutting edge developments in medicine will transform the lives of patients. These are the 6 therapy areas set to make the biggest difference.”

 **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**

“Within the next 5 years cutting edge developments in medicine will transform the lives of patients. These are the 6 therapy areas set to make the biggest difference.”



Gene therapy - CAR-T – 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/Läkemedel för avancerad terapi

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

FASS Allmänhet

Läkemedel, substans

Sök

Strimvelis

GlaxoSmithKline

Infusionsvätska, dispersion
(Tillhandahålls för närvarande ej)
Färglös till rosa celledispersion
Immunstimulerande medel, övriga immunstimulerande medel

Aktiv substans:

CD34-positiva celler, genetiskt

modifierade för att uttrycka...

ATC-kod:

L03



LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY



FASS Allmänhet

Läkemedel, substans

Sök

Glybera

Chiesi Farmaceutici

Injektionsvätska, lösning 3 000 000 0 genomkopior/ml
Klar, till lätt opalescent, färglös lösning
Lipidmodifierande medel, övriga lipid medel.

Aktiv substans:

Alipogentiparvovek

Företaget omfattas av Läkemedelsför...

Bipacksedel

Lagerstatus

FASS Vårdpersonal

Läkemedel, substans, ATC

Sök

Spinraza

Biogen Sweden

Injektionsvätska, lösning 12 mg
klar och färglös

Övriga medel för sjukdomar i r...

Aktiv substans:

sen

it omfattas av Läkemed...

r viktig säkerhetsinfo

06: Viktig säkerhetsinfo

FASS Allmänhet

Läkemedel, substans

Sök

Holoclar 79 000-316 000 celler/cm2 levande vävnadsersättning.

Chiesi Farmaceutici

Levande vävnadsersättning

(Tillhandahålls för närvarande ej)

Levande vävnadsersättning. Transparent cirkelformat ark.

Medel mot ögonsjukdomar, övriga medel vid ögonsjukdomar

Aktiv substans:

korneala epitelceller, humana

autologa

Företaget omfattas av Läkemedelsförsäkringen

ATC-kod:

S01XA19



Lagstiftning – Avancerad terapi

- Nationell nivå
 - Läkemedelslagen SFS 1992:859
 - Cell och vävnadslagen SFS 2008:286
 - Förordning SFS 2008:414 (kompletterar SFS 2008:286)
- EU nivå
 - EU Förordning No 1394/2007 - ATMP
 - Ett antal EU direktiv
- Läkemedelsverket utövar tillsyn

ATMP Regulation 1394/2007/EC

10.12.2007

EN

Official Journal of the European Union

L 324/121

REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 13 November 2007

on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC
and Regulation (EC) No 726/2004

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty establishing the European Community, and in particular Article 95 thereof,

Having regard to the proposal from the Commission,

Having regard to the Opinion of the European Economic and Social Committee ⁽¹⁾,

After consulting the Committee of the Regions,

Acting in accordance with the procedure laid down in Article 251 of the Treaty ⁽²⁾,

been defined in Annex I to Directive 2001/83/EC, but a legal definition of tissue engineered products remains to be laid down. When products are based on viable cells or tissues, the pharmacological, immunological or metabolic action should be considered as the principal mode of action. It should also be clarified that products which do not meet the definition of a medicinal product, such as products made exclusively of non-viable materials which act primarily by physical means, cannot by definition be advanced therapy medicinal products.

- (4) According to Directive 2001/83/EC and the Medical Device Directives the basis for deciding which regulatory regime is applicable to combinations of medicinal products and medical devices is the principal mode of action of the combination product. However, the complexity of combined advanced therapy medicinal products containing viable cells or tissues requires a specific approach. For these products, whatever the role of the medical device, the

Under revision

Classification – ATMP



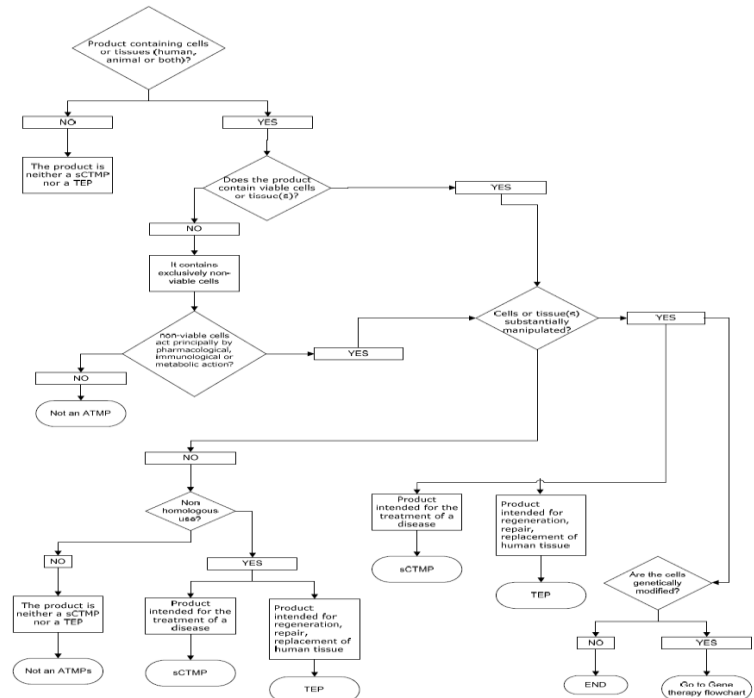
20 June 2014
EMA/CAT/600280/2010 Rev.1
Committee for Advanced Therapies (CAT)

Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products

Draft Agreed by CAT	June 2014
Adoption by CAT for release for consultation	20 June 2014
Start of public consultation	30 June 2014
End of consultation (deadline for comments)	31 October 2014
Draft Agreed by CAT	
Adoption by CAT	

260 **Figure 2. DECISION TREE FOR sCTMP and TEP**

261 The following questions can help applicants to classify their product:

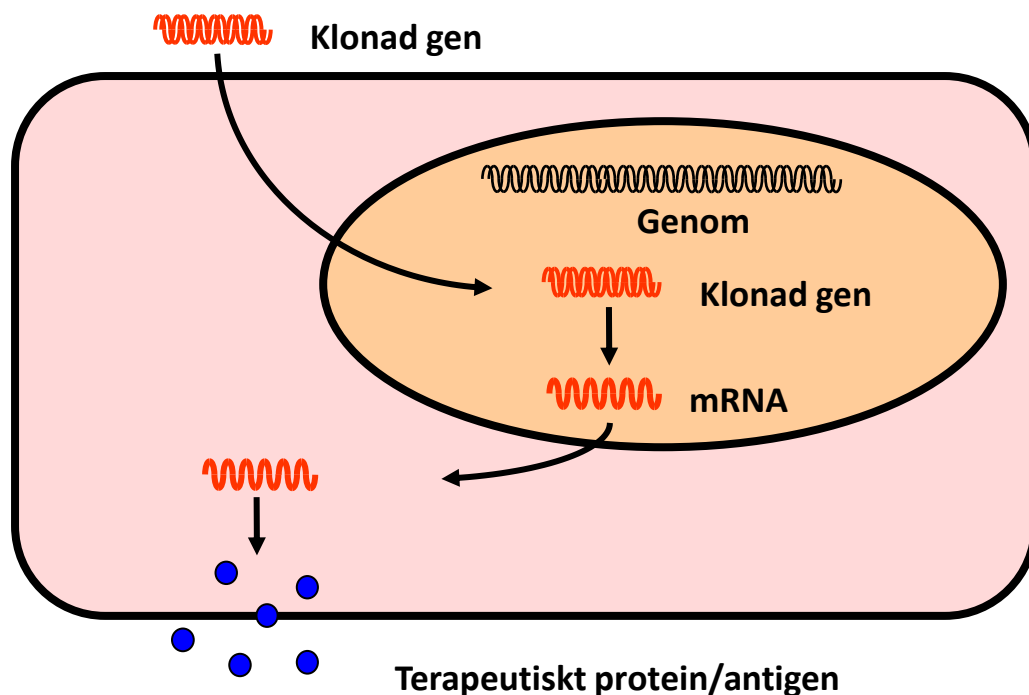


262

Committee for Advanced Therapies (CAT) at European Medicines Agency (EMA) may advise on classification

Vad är genterapi?

En teknik där man behandlar sjukdomar med hjälp av genetiskt material



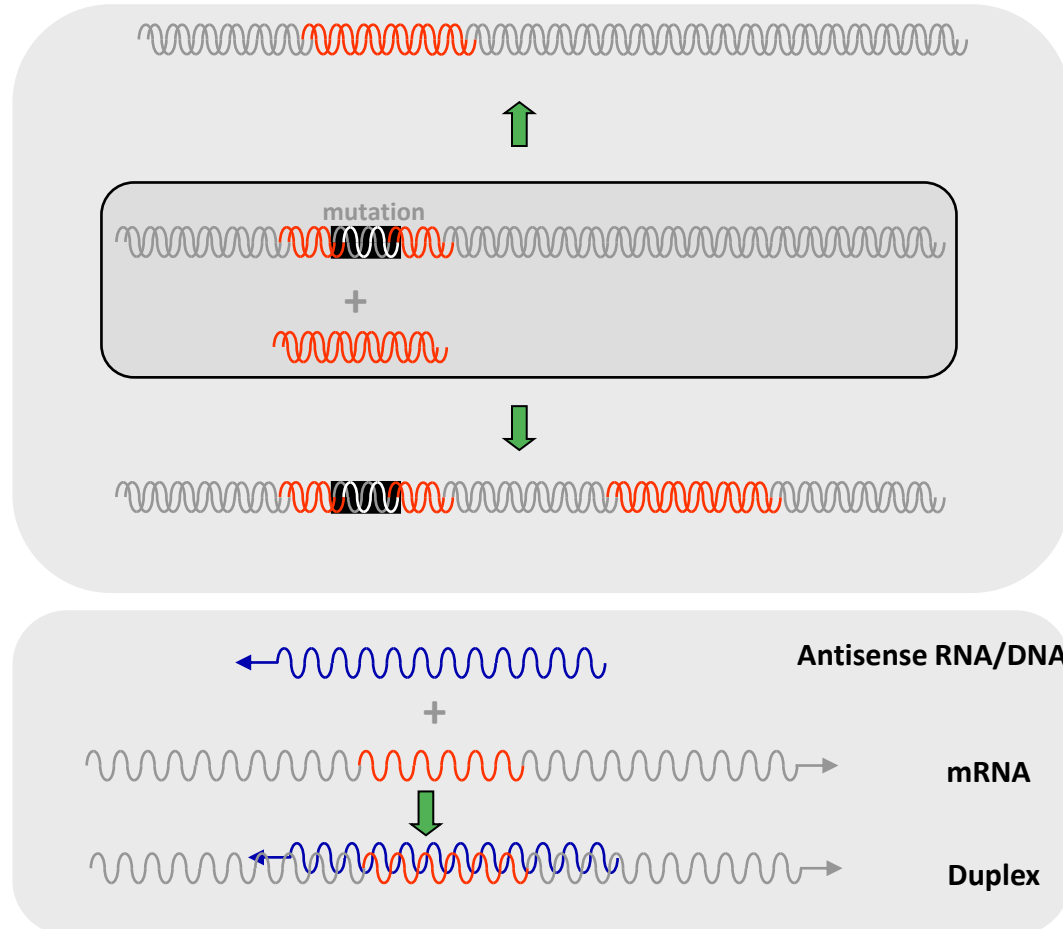
- Behandlingsmetoder saknas för många sjukdomar.
- Orsak istället för symptom
- Komplement till befintliga behandlingsmetoder
- Svårt att producera rekombinanta proteiner
- Upprepad behandling ej nödvändig

Strategier för genterapi

- Korrektion av muterad gen (e.g. CRISPR/Cas9)

- Komplementera den muterade alt. deleterade genen

- Blockera genuttryck (e.g. antisense-teknik, CRISPR/Cas9)



Hur kan genterapi användas?

- Korrigera ett medfött fel i cellens metabolism
- Ändra eller reparera en uppkommen genskada
- Att ge cellen en ny funktion

Punkter att beakta

- Effektivt överföringssystem
- Fungera en lång tid
- Risker

Måceller

Somatiska celler

- Nervceller - tumörer
- Hematopoetiska celler – ärftliga sjukdomar, HIV, tumörer
- Andningsorganen – Cystisk Fibros, tumörer
- Muskler - muskeldystrofi
- Hjärta - kärl

~~***Könsceller***~~

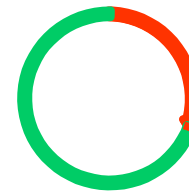
- ~~• Tekniskt svårt~~
- ~~• Oetiskt och olagligt~~

Läkemedel för genterapi

Vektorer - genbärare

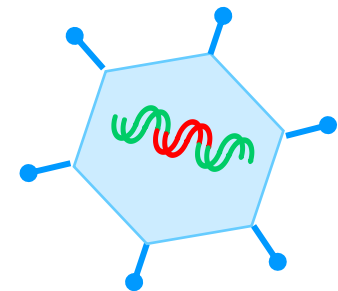
Plasmidvektorer

cirkulära DNA molekyler
som bär genetisk information



Virala vektorer

virus som manipulerats till att bära
främmande genetiskt material



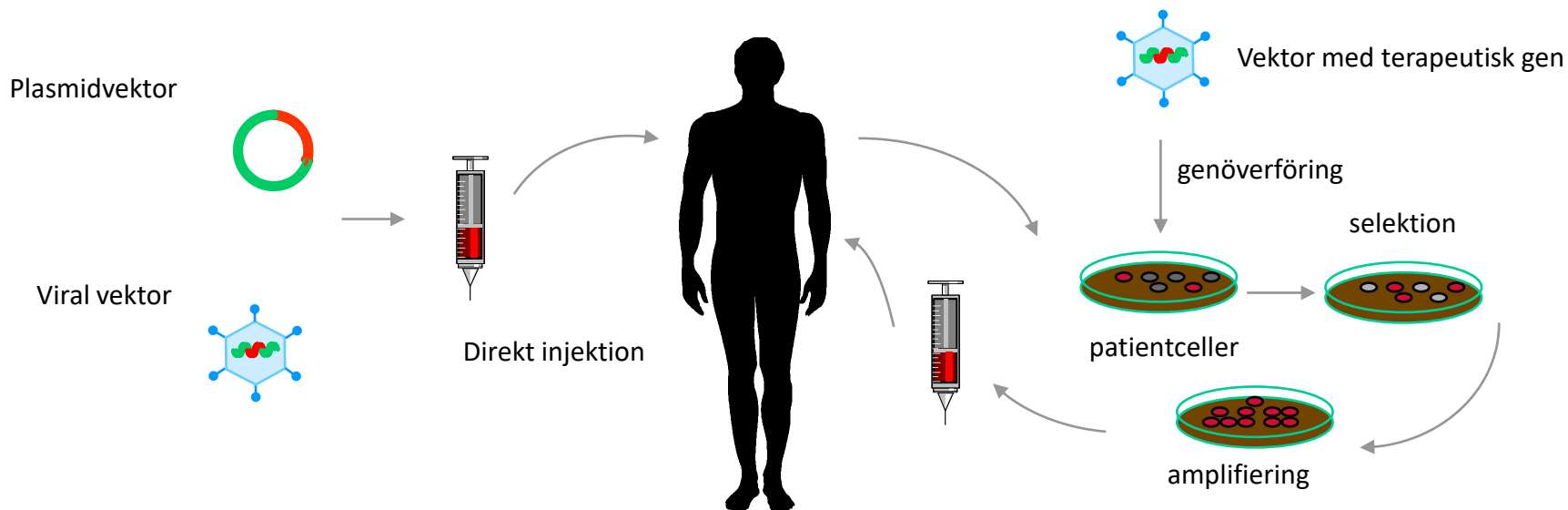
Strategier för genöverföring

In Vivo

Direktinjektion av vektor i patienten.

Ex Vivo

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



Genöverföringstekniker

Icke-biologiska metoder

In situ naket DNA injektion

Elektroporering

Genpistol (gene gun biolistics)

Liposomer (fettkulor)

Biologiska metoder

Transduktion (virusmedierad överföring)



Vektorer

Virala vektorer

Retrovirus

Adenovirus

AAV

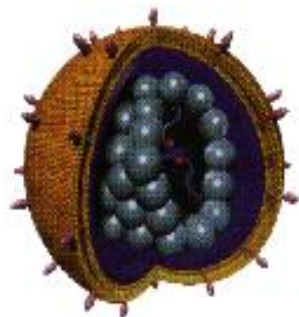
Lentivirus

Icke virala vektorer

Naket DNA

Liposomkomplex

Peptidöverföringssystem



Retroviruses



Adenoviruses



**Adeno
Associerat
Virus**



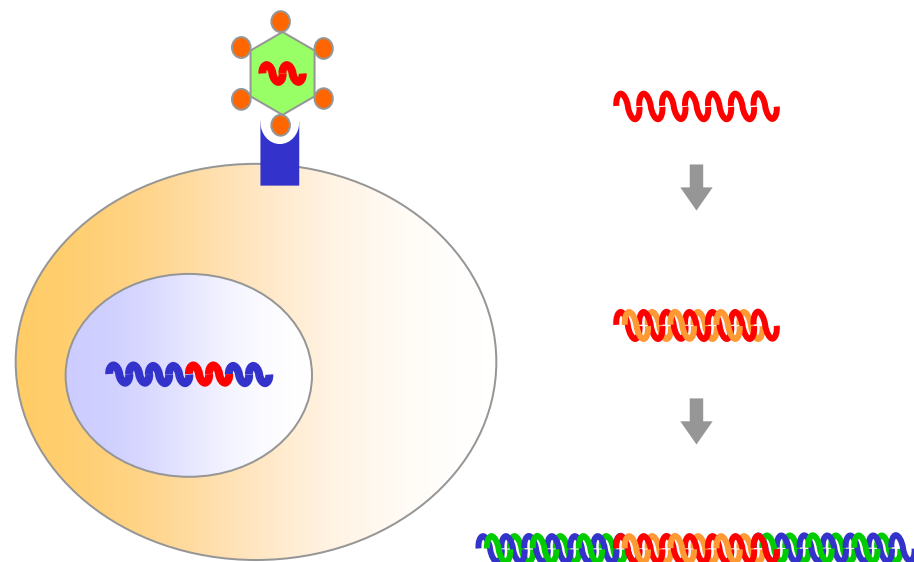
Liposomes



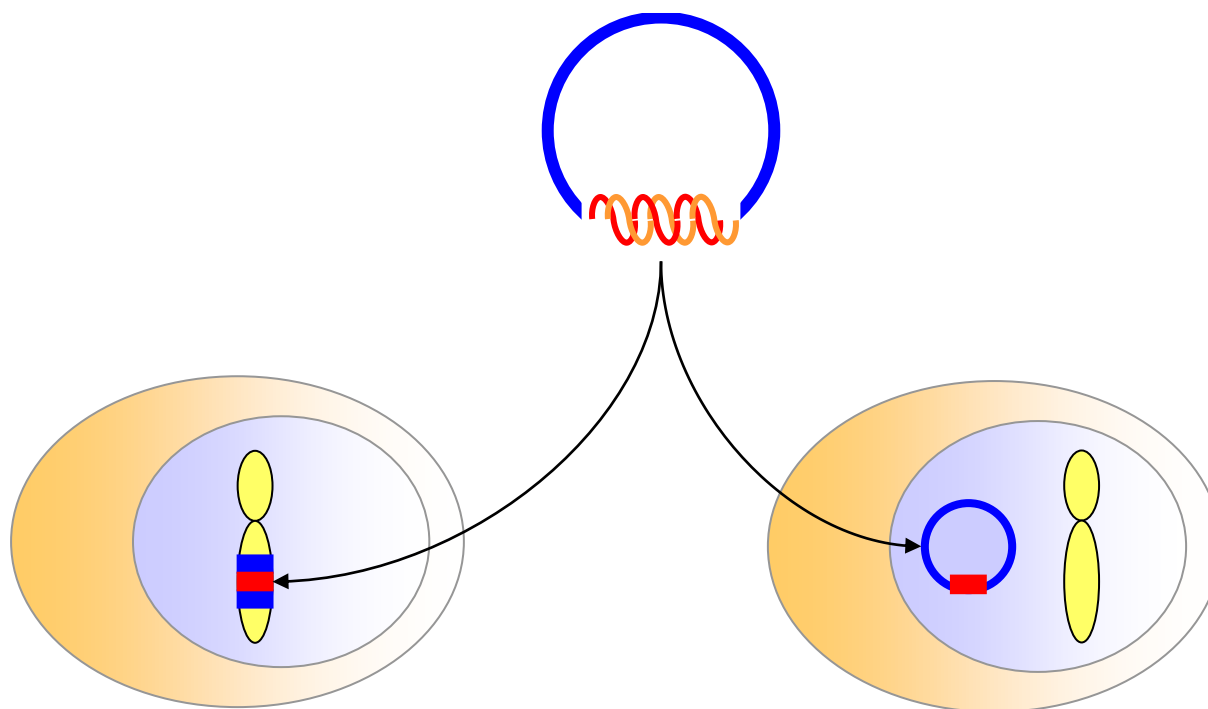
"Naked DNA"

Retrovirusvektor

- Slumpmässig kromosomal integrering
- Integration endast delande celler
- Begränsad genstorlek <7 kb
- Bred värdcellsspecificitet
- Känsligt för komplementsystemet



Långvarig effekt kräver integration



Integration

Episom

Adenovirusvektor

- Genens storlek >30 kb
- Episomal
- Kortvarigt genuttryck
- Bred värdcellsspecificitet
- Infekterar icke-delande celler
- Immunogen



Retrovirus v/s Adenovirus

<u>Virus</u>	<u>Integration</u>	<u>Egenskap</u>
Retrovirus	Ja	Infektar endast delande celler
Adenovirus	Nej	Infekterar delande och icke-delande celler

Lentivirusvektor – HIV-1 baserade

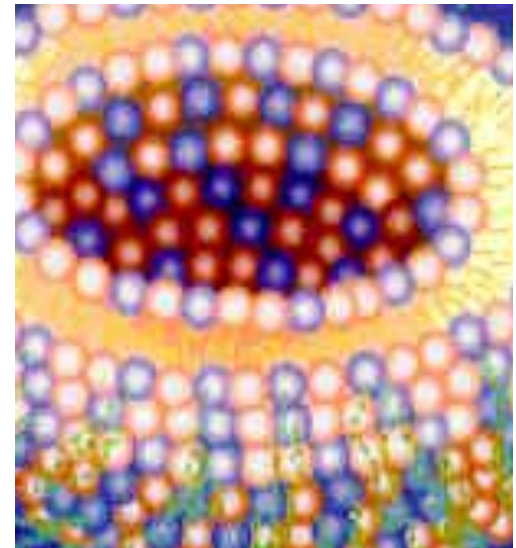
- Genens maximala storlek 7-8 kb
- Slumpmässig integration i genomet
- Integration i icke-delande celler
- Långvarigt genuttryck
- Godkända läkemedel

Begränsningar hos virala vektorer

- Insertets storlek
- Potentiell mutagenes (retro)
- Potentiell immunogent (adeno)
- Rekombination med endogena virus
- Kvalitetskontroll och tillverkning

Icke-viral genöverföring

- Naket DNA-plasmider
- Plasmid DNA/lipsomkomplex
- Egenskaper hos icke-virala system
 - Bred specificitet
 - Instabil in vivo
 - Episom - kortvarigt genuttryck
 - Genens storlek ej begränsande
 - Ineffektiva

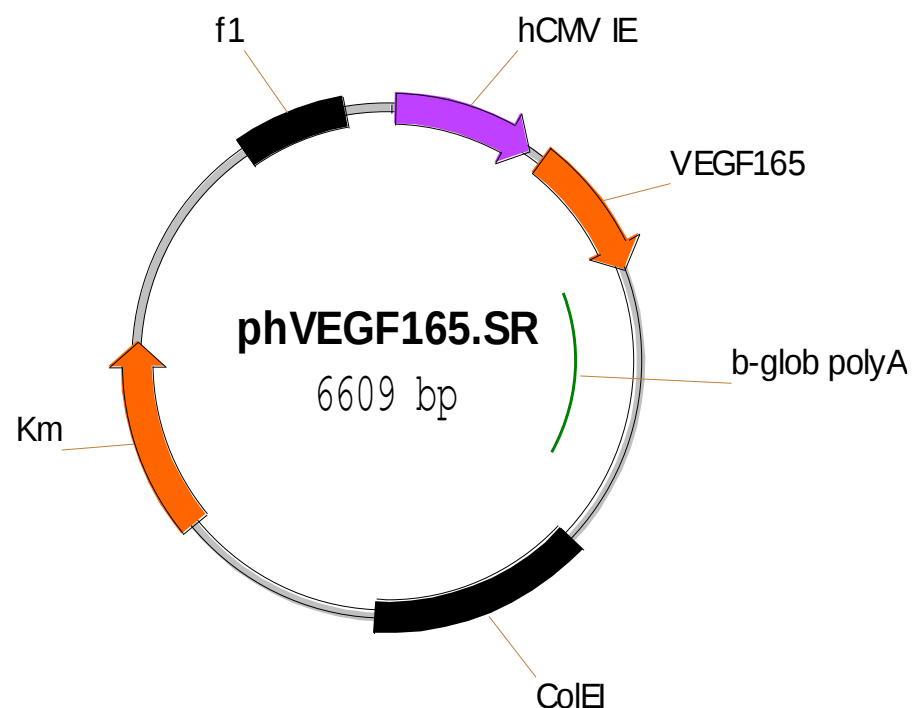


Icke-viral vektor

Prokaryot replikationsorigin
ColEI, pBR322, pUC, p15A

Prokaryot selektionsmarkör
Amp, Kan, Tet etc

Expressionskassett

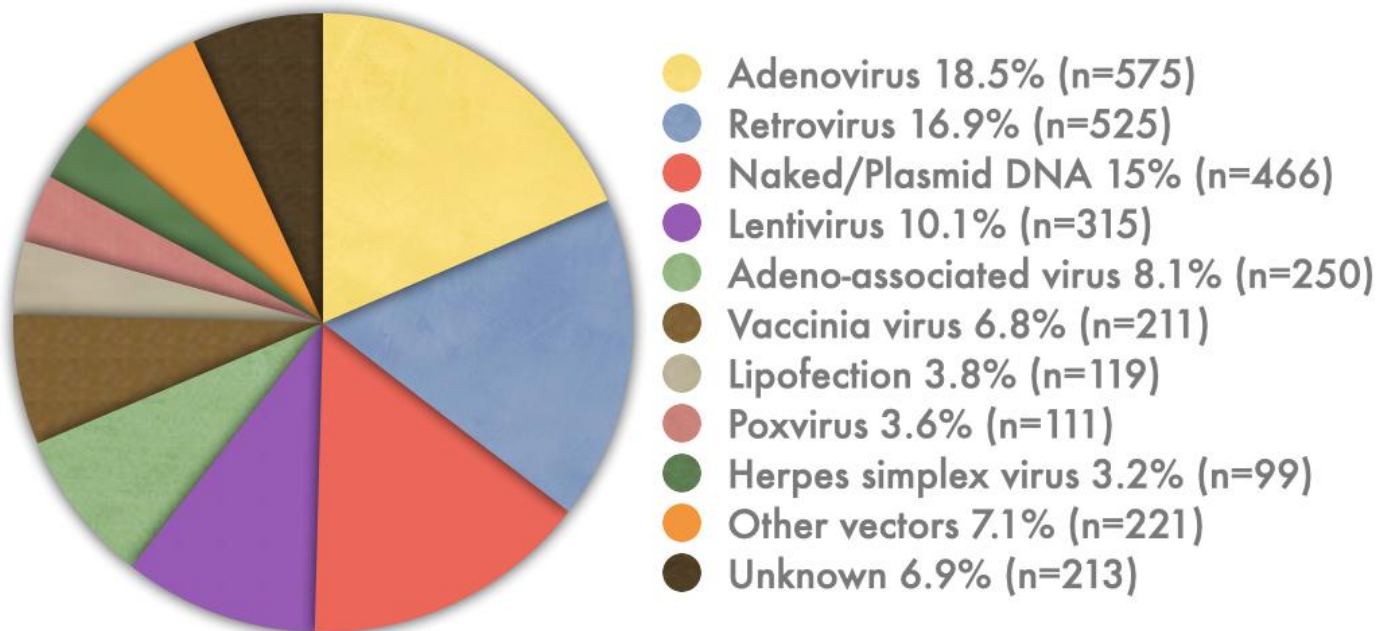


Det ideala överföringssystemet

- Leverera många och stora gener
- Det genetiska materialet får ej skadas
- Integrera
- Icke immunogent
- Lokal och systemisk administration
- Vävnads/-cellspezifisk
- Hög överföringseffektivitet

Vektorer i klinisk prövning

Vectors Used in Gene Therapy Clinical Trials

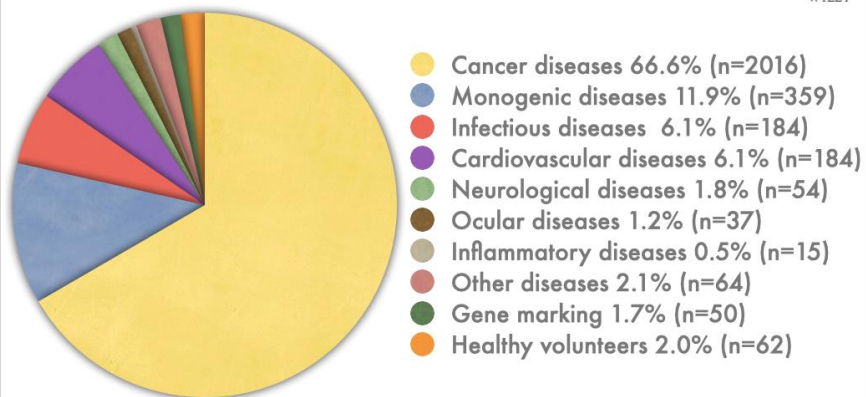


The Journal of Gene Medicine, © 2019 John Wiley and Sons Ltd

Kliniska prövningar - genterapi

År:	1990	1990-2000	1990-2019
Antal prövningar:	2	425	>3000

Indications Addressed by Gene Therapy Clinical Trials



The Journal of Gene Medicine, © 2019 John Wiley and Sons Ltd

Phases of Gene Therapy Clinical Trials



The Journal of Gene Medicine, © 2019 John Wiley and Sons Ltd

Ärftliga immunbristsjukdomar

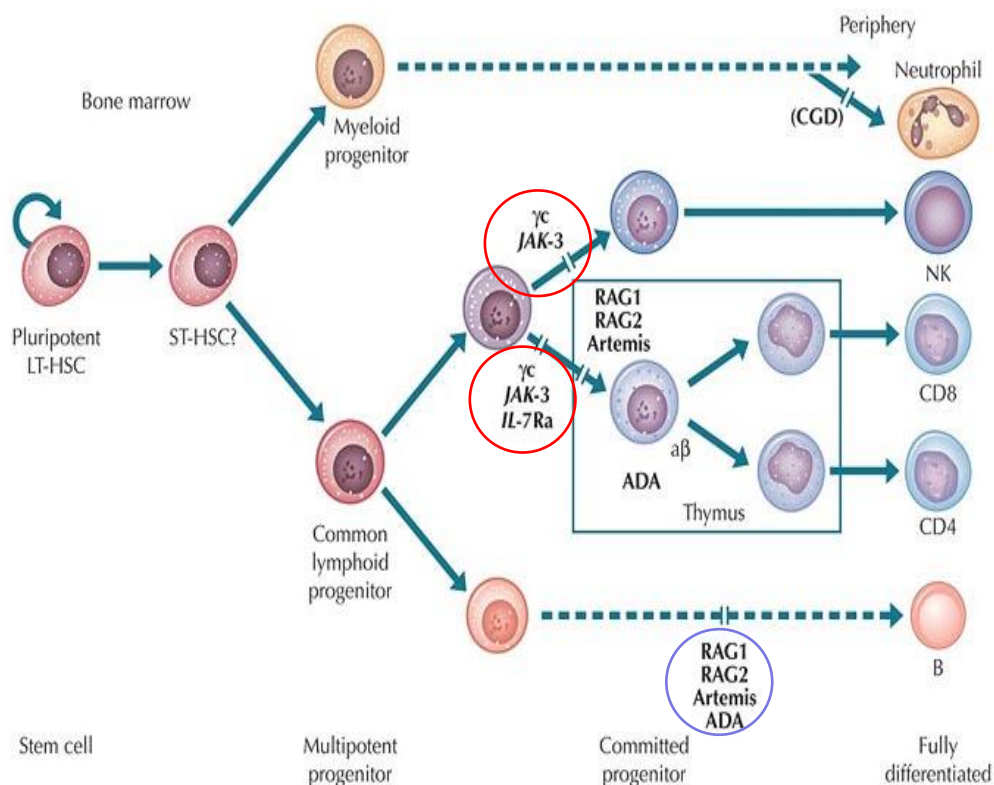
- **ADA-D adenosindeaminas defekt**
 - Block i B och T cellsbildning



- **Primära immunbristsjudomar**
 - Drabbar 1:50 000–100 000
 - Nedsatt immunförsvar
 - Behandling
 - Benmärgstransplantation
 - Enzymterapi
- **Genterapiläkemedel**
 - Retroviral vektor med
 - ADA-gen för SCID-ADA (Särläkemedel 2005, Registrerat läkemedel 2016)
 - γ c-gen för SCID-X1 (Särläkemedel 2001)

- **SCID-X1**

- Block i T och NK cellsbildning

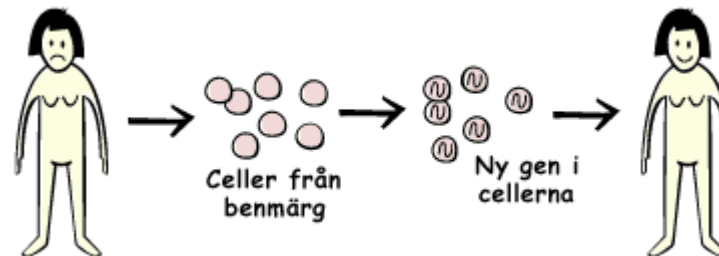


Första kliniska genterapistudien utfördes 1990 på ADA-D

- Två flickor erhöll retroviralt överförd ADA gen till T-celler
 - Signifikant förbättring av immunsystemet
 - Ökad livskvalitet

Framtid

*Genöverföring till stamceller nödvändig för att
åstadkomma bestående bot*



Genterapi för SCID X1A

A. Fischer, Science 2000; 288: 669-672

- Block i T och NK cell differentiering p g a mutation i gc subenheten i IL-2, 4, 7, 9, 15 and 21.
- CD34+ celler från 5 SCID patienter transducerades med en retroviral vektor bärande gc cDNA
- 4 patienter vid 10 månaders uppföljning visade:
 - Normala nivåer av fungerande T celler.
 - NK celler med cytotoxisk förmåga
 - Ingen ytterligare behandling
 - Inga biverkningar

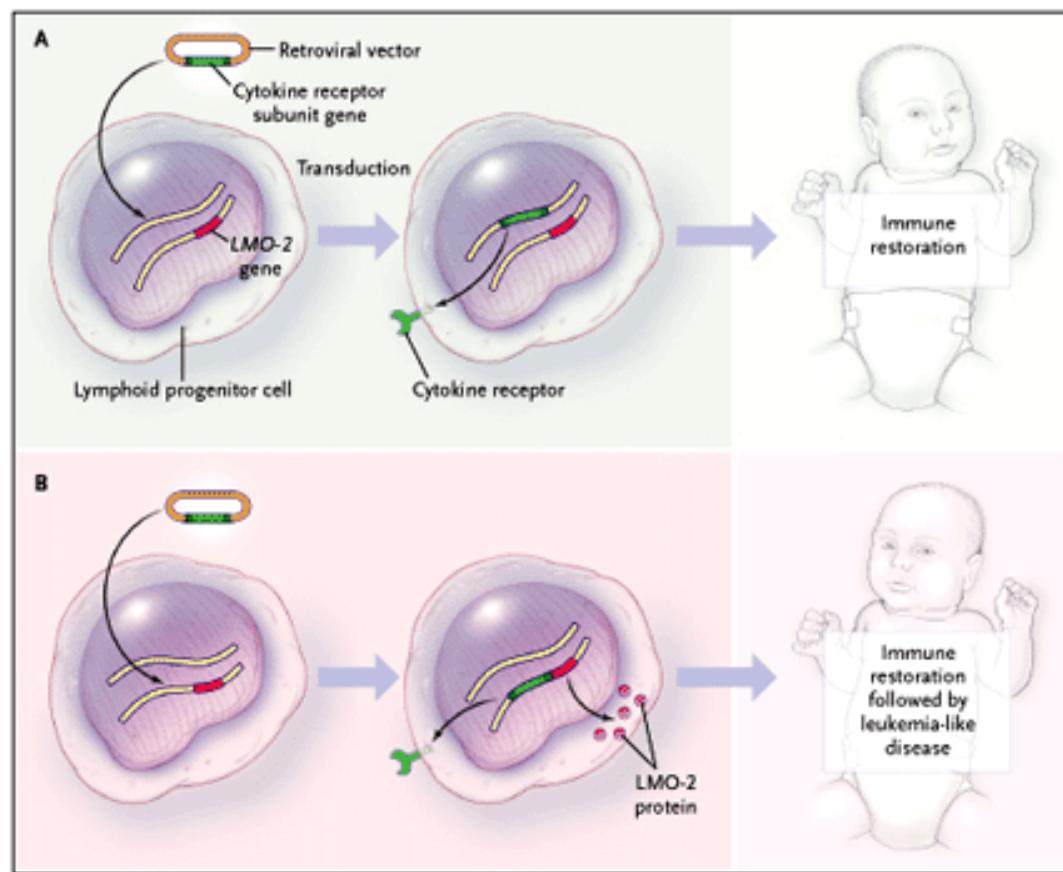
LÅNGTIDSUPPFÖLJNING NÖDVÄNDIG

UPPFÖLJNING

Genterapi för SCID X1A

NEJM January 16, 2003

- 30 månader
- T-cell leukemia i 2 av 11 patienter
- Vektorn integrerad i/nära LMO-2 genen.
- Överuttryck av LMO-2 genen associerat med T cell leukemia
- Remission efter behandling med kemoterapi



SCID Gene therapy

Hospital	Diagnosis	Treated	Cured	Dead
Paris	SCIDX1	10	6	2
London	SCIDX1	10	10	0
Milano	SCID ADA def	8	8	0
London	SCID ADA def	3	3	0
Totalt	SCID	31	27	2

TABELL 1. Godkända genterapiläkemedel

Varunamn (generiskt namn)	Typ av läkemedel	Indikation	Marknadsgodkännande
● Vitravene (fomivirsen)	Oligonukleotid	Retinal cytomegalovirusinfektion	1998/FDA ³ , 1999/EMA ⁴
● Gendicine (rAd-p53)	Human gen i ADV ¹ -vektor	Cancer	2003/SFDA ⁵
● Macugen (pegaptanib)	Oligonukleotid	Åldersrelaterad makuladegeneration	2004/FDA
● Oncorine (rAd5-H101)	Human gen i ADV-vektor	Cancer	2005/CFDA
● Rexin-G (Mx-dnG1)	Human gen i retrovirusvektor	Cancer	2007/FFDA ⁶ , 2010/FDA
● Glybera (alipogen-tiparvovek)	Human gen i AAV ² -vektor	Lipoproteinlipasbrist	2012/EMA
● Neovaculgen (PI-VEGF165)	Human gen i plasmid	Perifer arteriell sjukdom	2012/FSSH ⁷
● Kynamro (mipomersen)	Oligonukleotid	Familjär hyperkolesterolemi	2013/FDA
● Spinraza (nusinersen)	Oligonukleotid	Spinal muskeltrof	2016/FDA, 2017/EMA ⁸
● Strimvelis (GSK-2696273)	Genmodifierade celler	ADA-SCID	2016/EMA
● Zalmoxis (allogea T-celler med LNGFR och HSV-TK)	Genmodifierade celler	Graft versus host-sjukdom	2016/EMA
● Exondys 51 (eteplirsen)	Oligonukleotid	Duchennes muskeldystrofi	2016/FDA
● Imlygic (talimogen-laherparepvek)	Onkolytiskt virus	Melanom	2015/EMA ⁸ , FDA
● Defitelio (defibrotid)	Oligonukleotid	Veno-ocklusiv sjukdom	2016/EMA ⁸ , FDA
● Yescarta (axikabtagen-ciloleucel)	Genmodifierade celler	Lymfom	2017/FDA, 2018/EMA ⁸
● Luxturna (voretigen-neparvovek)	Human gen i AAV-vektor	Retinal dystrofi	2017/FDA, 2018/EMA
● Kymriah (tisagenlecleucel)	Genmodifierade celler	Leukemi och lymfom	2017/FDA, 2018/EMA ⁸
● Invossa (tissue gene-C)	Genmodifierade celler	Artros	2017/MFDS ⁹
● Onpattro (patisiran)	Oligonukleotid	Transtyretinamyloidos	2018/EMA ⁸ , FDA
● Tegsedi (inotersen)	Oligonukleotid	Transtyretinamyloidos	2018/EMA ⁸ , FDA
● Zynteglo (autologa CD34-positiva celler med beta-A-T87Q-globingen)	Genmodifierade celler	Beta-talasemi	2019/EMA ¹⁰
● Waylivra (volanesorsen)	Oligonukleotid	Familjär kylomikronemi	2019/EMA
● Zolgensma (onasemnogen-abeparvovek-xioi)	Human gen i AAV-vektor	Spinal muskeldystrofi	2019/FDA, 2020/EMA
● Collategen (bepreminogen perplasmid)	Human gen i plasmid	Perifer arteriell sjukdom	2019/PMDA ¹¹
● Givlaari (givosiran)	Oligonukleotid	Akut hepatisk porfyri	2019/FDA, 2020/EMA
● Vyondys 53 (golodirsen)	Oligonukleotid	Duchennes muskeldystrofi	2019/FDA
● Oxlumo (lumasiran)	Oligonukleotid	Hyperoxaluri	2020/FDA
● Viltepso (viltolarsen)	Oligonukleotid	Duchennes muskeldystrofi	2020/FDA
● Leqvio (inclisiran)	Oligonukleotid	Primär hyperkolesterolemi	2020/EMA
● Libmeldy (OTL-200)	Genmodifierade celler	Metakromatisk leukodystrofi	2020/EMA
● Tecartus (brexukabtagen-autoleucel)	Genmodifierade celler	Mantelcellslymfom	2020/EMA ⁸ , FDA
● Breyanzi (lisokabtagen-maraleucel)	Genmodifierade celler	Diffust storcelligt B-cellslymfom	2021/FDA
● Abecma (idekabtagen-vikleucel)	Genmodifierade celler	Multipelt myelom	2021/FDA
● Amondys 45 (casimersen)	Oligonukleotid	Duchennes muskeldystrofi	2021/FDA

1) Adenovirus. 2) Adenoassocierat virus. 3) Food and Drug Administration, USA. 4) European Medicines Agency, EU. 5) State Food and Drug Administration, Kina. 6) Food and Drug Administration, Filippinerna. 7) Federal Service for Surveillance in Healthcare, Ryssland. 8) Tillhandahålls i Sverige, enligt FASS. 9) Ministry of Food and Drug Safety, Sydkorea. 10) Zynteglo är under utredning för möjlig biverkan. 11) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan.

Glybera – första genterapiläkemedlet som godkänts i västvärlden

- Godkändes för förskrivning inom EU den 2 november 2012
- Används vid lipoproteinlipasbrist
 - Kan ej metabolisera fettpartiklar i blodet
 - Inflammation i bukspottskörteln
 - Drabbar 1:1.000.000
- Verksam substans - alipogene tiparvovec
 - AAV-vektor med lipoproteinlipasgen
- Sprutas in i benens muskler
- Uniqure (Holland)
- Kostnad 11 MSEK



Immunterapi vid cancer – CAR T celler

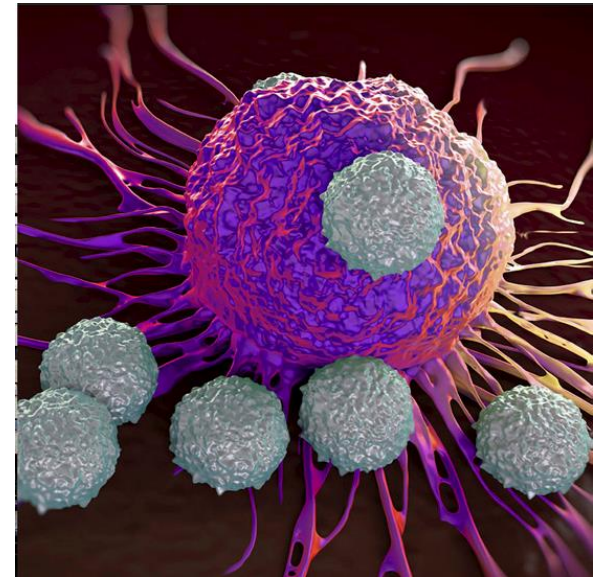
Näst efter sjukdom i cirkulationsorganen är cancer vanligaste orsaken till att svenskar dör

Immunterapi

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

Immunterapi med CAR T celler

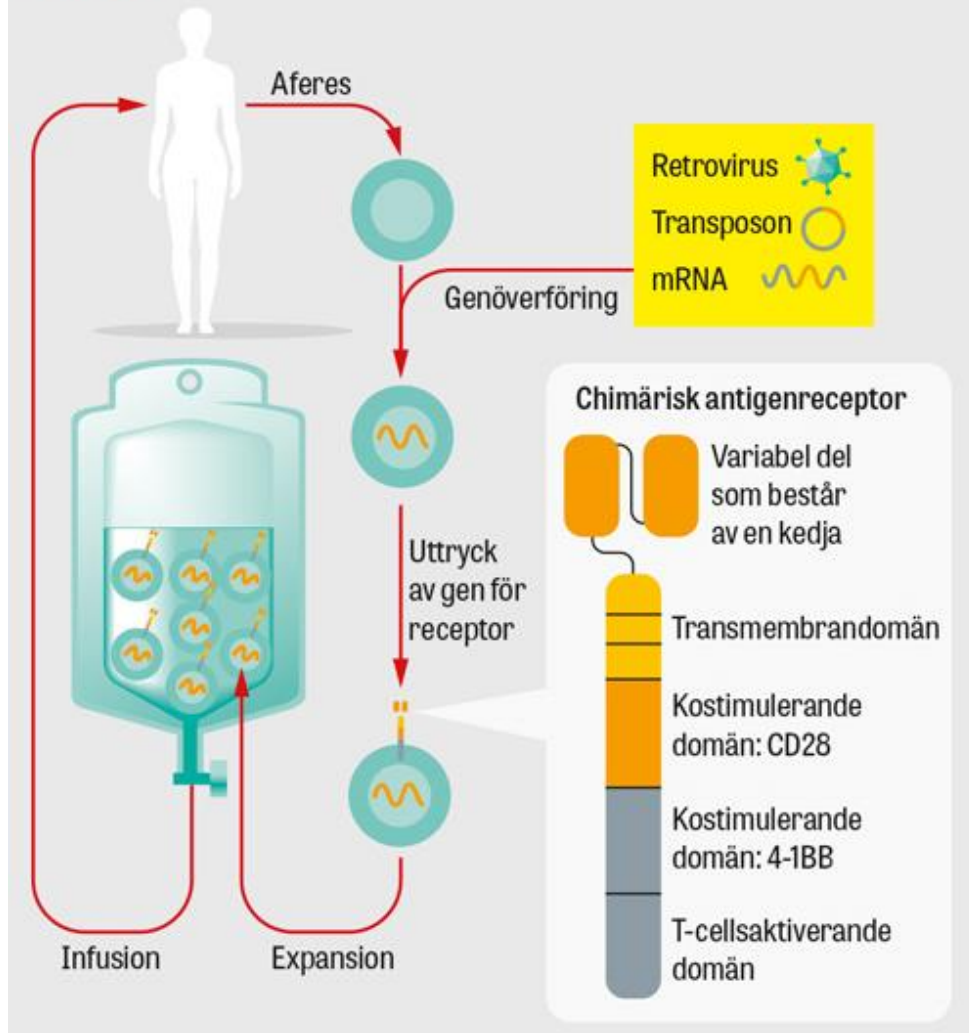
- Genetiskt förändrade kroppsegna T-celler
- Angriper specifika cancerceller (B-cellscancer)



CAR T celler angriper cancercell. Från Gilead

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

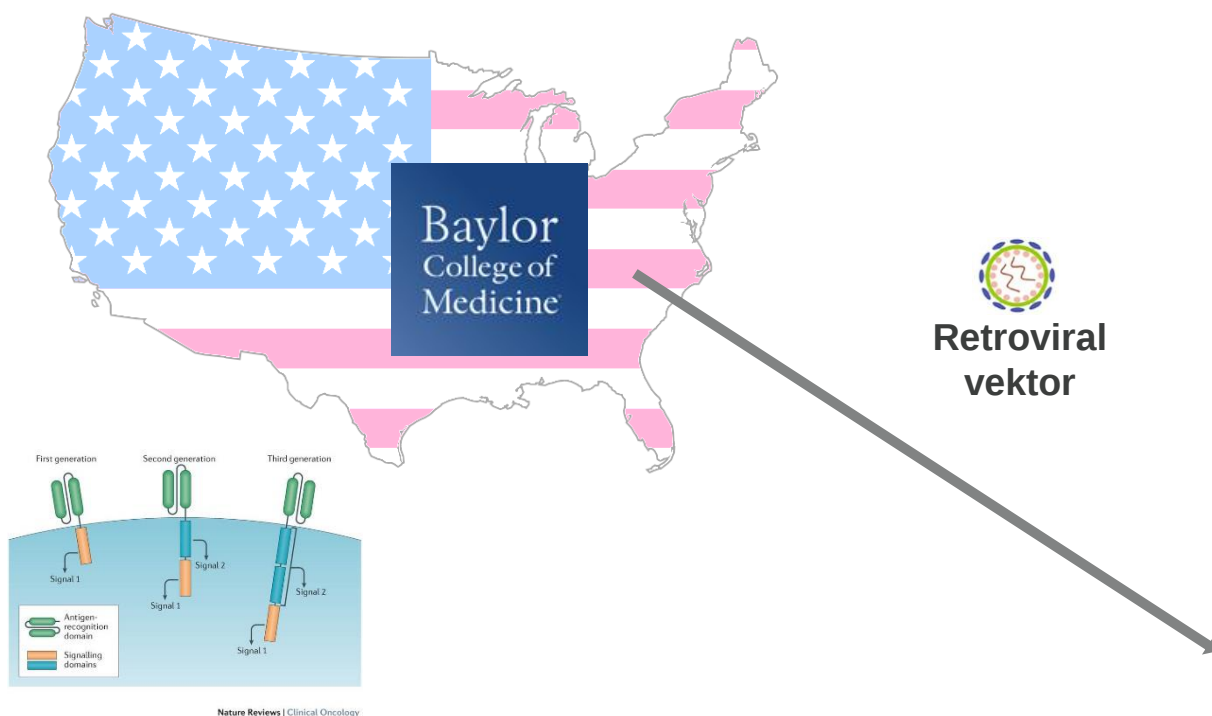


Behandling med CAR T celler vid B-cellslymfom

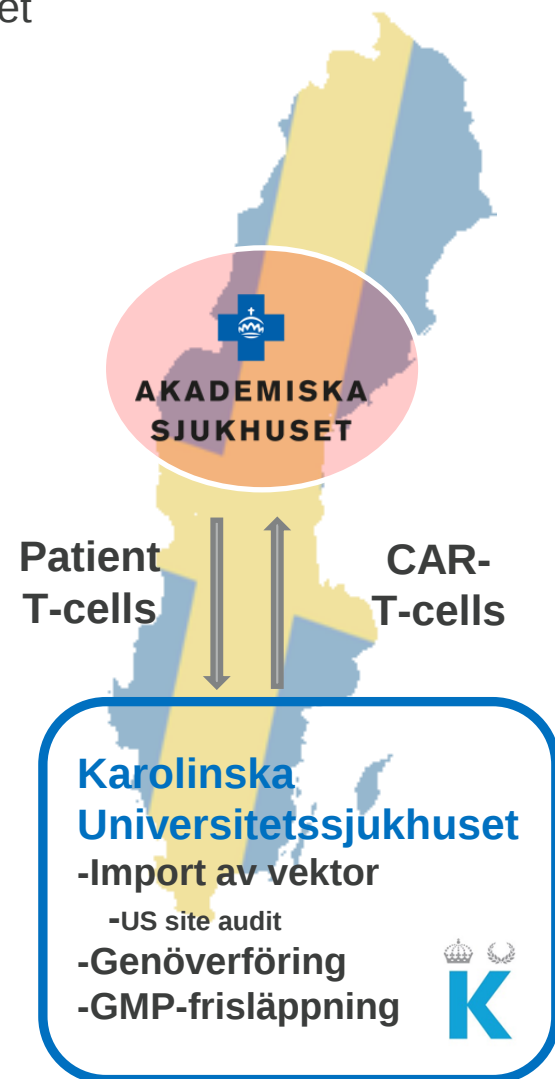
Sponsor: Uppsala Universitet (M. Essand)

Prövare: G. Enblad, Uppsala universitet/Akademiska sjukhuset

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

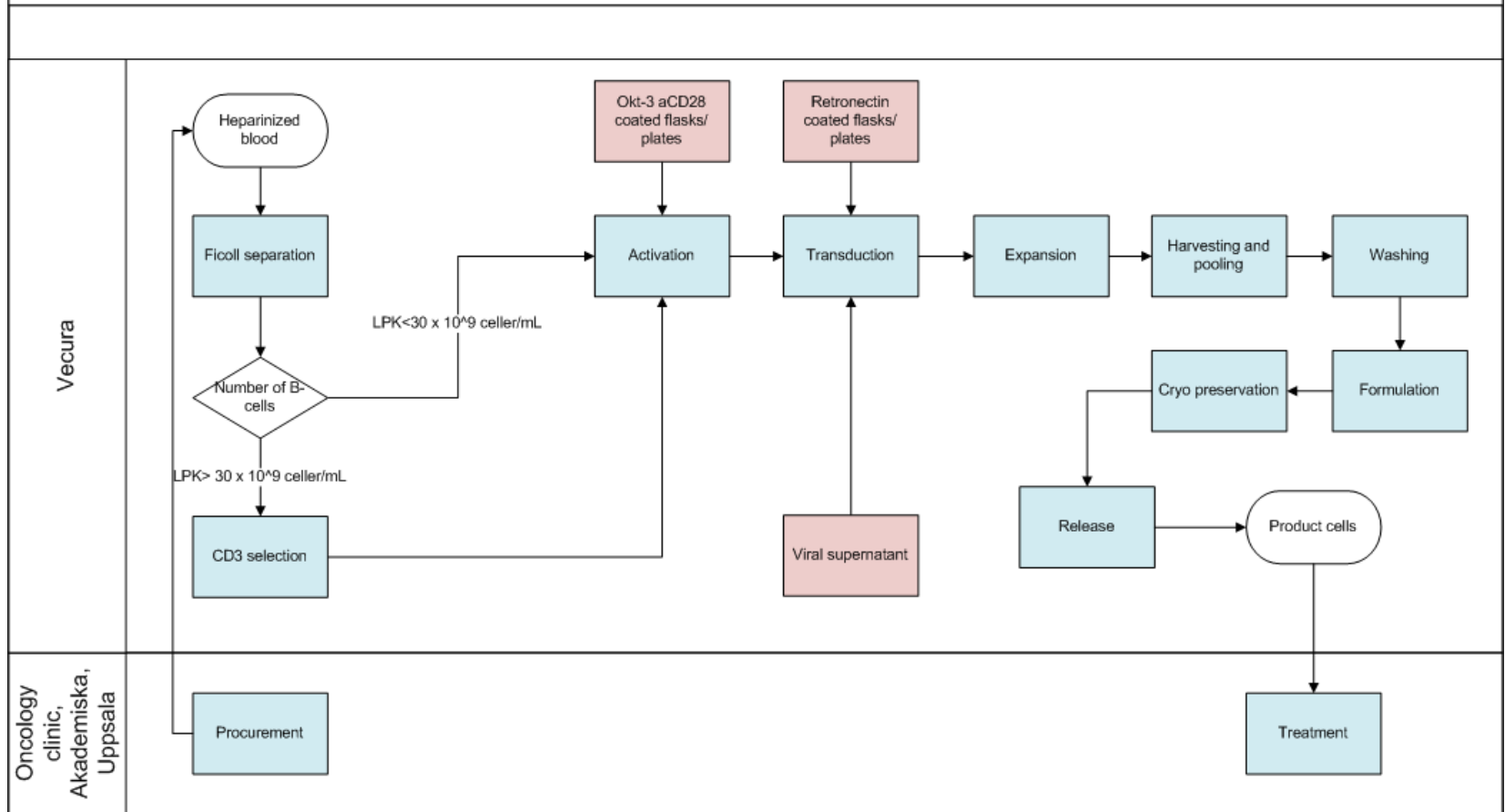


- Tillverkning av CAR-T-CD19 för klinisk prövning (2014-2020)
- En av de första CAR-T-prövningarna utanför USA
- Kostnad för läkemedlet ca 250 000 SEK.



Flow Chart CAR T CD19 GMP Manufacturing

Method 151:2 3rd CARα19 Flow chart of process steps 2016-12-08



CAR T CD19 Product Specification

Analysis	Method	Limit
Sterility	Ph Eur 2.6.1	sterile
Endotoxin	Ph Eur 2.6.14	<5,0 EU/kg
Mycoplasma	Ph Eur 2.6.7 qPCR	Not detectable (<10 cfu/mL)
Viability	Method 28, NC-200	> 60,0% (cryo preserved and thawed cells)
Transgene expression	FLC-CAR Method 157	>10%
Autonomous growth	Method 171, cell proliferation $\pm$ IL-2	No proliferation in absence of IL-2
Cell number	Method 28, NC-200	Enough for dose and QC

Dose level 1: 2×10^7 /m²

Dose level 2: 1×10^8 /m²

Dose level 3: 2×10^8 /m²

Timelines CAR T CD19 Project

- Initiation 2012
- 2012-03 Audit at Baylor
- 2012-08 – 2013-12 Technology transfer and validation of production protocols and analysis methods
- 2014-04 Clinical trial approved by MPA
- 2014-05 Initiation of clinical trial
- 2016-04 15 patients treated

Behandling med CAR T celler i Sverige

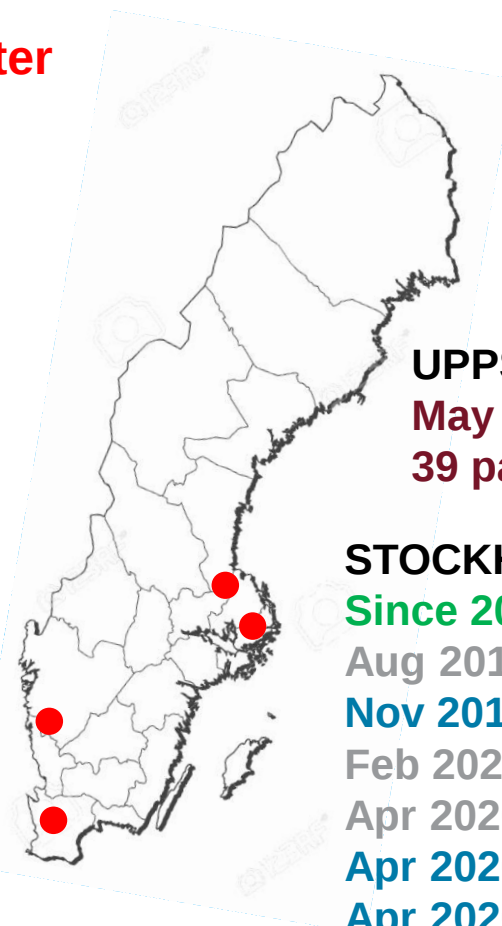
● CAR T Treatment Center

Standard of Care

Academic Trial

Industry-driven trial

GMP-Production



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)

GOTHENBURG

LUND

Jan 2020 Yescarta DLBCL

Mar 2020 Yescarta DLBCL

Data from Stephan Mielke, Karolinska

Var sker utvecklingen av ATMP?

Sponsorskap vid klinisk prövning

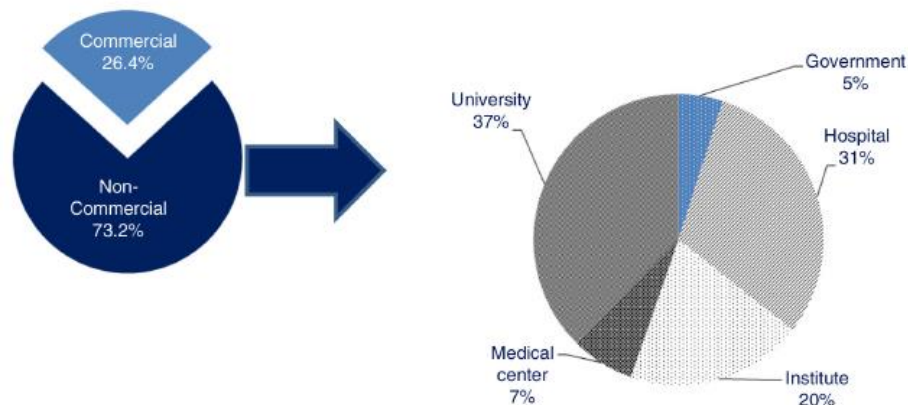


Table 3. Classification of trials by sponsor status and phase of development

	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

-18 anställda



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



Brief History of Vecura GMP Facility and KCC

- 1996 Inauguration
- 1998 1st Swedish gene therapy GMP products
(HIV and cardiovascular disease) in trials
- 2003 Implementation of cell therapy
- 2007 Rebuilding/expansion of facility
- 2008 1st Swedish cell based GMP product
(Alzheimers disease)
- 2012 Completion of clean room for scaled-out cell expansion
- 2014 First CAR-T product in clinical trial
- 2017 Establishment of Karolinska Cell Therapy Center



GMP Products and Clients



- **Manufactured more than 50 cell and gene therapy products (including DNA vaccines) for phase I/II clinical trials.**
- **Clients in Sweden, Denmark, Finland, The Netherlands, Great Britain, Italy, France, Austria and Poland.**
- **More than 700 patients have been treated with produced products.**
- **At present 15 ongoing projects**

Ongoing projects

Produkt/celltyp	Uppdragsgivare	Status
Fetala mesenkymala stamceller	Götherström, Karolinska	Validation
Mesenkymala stromaceller	LeBlanc, Karolinska	Validation
Human embryonic stem celler	Lanner, Karolinska/BioLamina	Manufacturing
Induced pluripotenta stem celles	Falk, Karolinska/BioLamina	Manufacturing
Orala epitelcellsark	Nilsson, Karolinska/CellSeed, Japan	Process development
NK-celler vid AML	Malmberg/Björklund, Karolinska	Planning phase
Amniotiska epitelceller	Strom, Karolinska	Planning phase
NK-celler vid MM	Karolinska/CellProtect AB	Processoptimering
HIVIS DNA Vaccin	Penta Foundation, Italien	Dispensing of product
TILs för malignt melanom	Kiessling, Karolinska	Ongoing clinical trial
CD 19 CAR-T B-cellslymfom	Essand/Enblad, Uppsala	Ongoing clinical trial
Intuvax (dentritiska celler)	Immunicum AB	Distribution
Lymfactin (Adenovirusvektor)	Herantis Pharma	Ongoing clinical trial
Adenovirusvektor för tumörinjektion	LOKON (Loskog) Uppsala universitet/Akademiska Sjukhuset	Ongoing clinical trial
AdVince (Adenovirusvektor)	Essand, Uppsala universitet/ Akademiska Sjukhuset	Ongoing clinical trial

Sammanfattning

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

Systemförändrande, disruptiva

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



Information och kontakt

www.karolinska.se/kcc