

# ATT DRIVA SJUKVÅRD MED AVANCERAD CELLTERAPI - MEDICINENS FRAMTID

**Maria Brohlin, *PhD*, Universitetslektor med förenad  
anställning**

**Institutionen för klinisk mikrobiologi**

**Institutionen för Integrativ medicinsk biologi**

**Region Västerbotten, Vävnadsrådet, VOG Cell**



<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/122671/how-to-start-up-an-atmp-clinical-trial/>



UMEÅ UNIVERSITY

## Universitetslektor med förenad anställning

- Universitet
  - undervisning vid Biomedicinsk analytikerprogrammet
  - forskning
- Regionen – förenad anställning
  - nationellt uppdrag
  - Vävnadsrådet/SKR/Vävnadsområde Cell
    - nationell samordning kring frågor som rör cellterapiverksamhet inklusive läkemedel för avancerad terapi (ATMP) inom offentlig sjukvård
  - Verksamhetsrepresentant /sammankallande/ utbildning



- Vad är ATMP?
- Autolog vs Allogen
- Att framställa ATMP m GMP
- Exempel på ATMP
- Kliniska prövningar och regelverk
- Utmaningar
- Vad gör vi vid IMB\*?
- Sammanfattning
- Utbildning och andra aktörer

**Genterapi**

**Celler**

**Vävnader**

**Kombinerade  
ATMPs**



# Vad är ett läkemedel?

”varor med syfte att förebygga, påvisa, lindra eller bota sjukdom eller symtom på sjukdom eller att användas i likartat syfte” (SFS 1992:859)

## Olika typer av läkemedel:

*Kemiska läkemedel*

*Biologiska läkemedel*

*Radioaktiva läkemedel*

*Läkemedel för avancerad terapi*

*Växtbaserade läkemedel*

*Traditionella växtbaserade läkemedel*

*Naturläkemedel*

*Vissa utvärtes läkemedel*

*Homeopatiska läkemedel*



UMEÅ UNIVERSITY

## Advanced Therapy Medicinal Products

Läkemedel för avancerad terapi  
eller  
avancerade terapier

**Tre typer av biologiska läkemedel som indelas i fyra grupper:**

### **1. Gener**

Gener (DNA, RNA eller annan nukleinsyrasekvens)

### **2. Celler**

Celler som ”bearbetats väsentligt”

### **3. Vävnad**

Nybilda, reparera eller ersätta human vävnad

### **4. Kombinationsläkemedel**

Kombinerade ATMP, en cell- eller vävnadsdel samt en eller flera medicintekniska produkter

## Sjukdomar kan behandlas på helt nya sätt!

### Engångsbehandling,

- en slags reparation med bestående effekt.

### Långtidsöverlevnad

- för vissa cancerpatienter som inte svarat på andra behandlingsmöjligheter.

### Ärftliga sjukdomar

- där det i dag saknas effektiva behandlingsalternativ.

*En verktygslåda innehållande olika typer av behandlingar som får nya verktyg!*

*”Erbjuder banbrytande nya möjligheter för behandling av sjukdomar och skador”*



- Vad är ATMP?
- **Autolog vs Allogen**
- Att framställa ATMP m GMP
- Exempel på ATMP
- Kliniska prövningar och regelverk
- Utmaningar
- Vad gör vi vid IMB\*?
- Sammanfattning
- Utbildning och andra aktörer

**Genterapi**

**Celler**

**Vävnader**

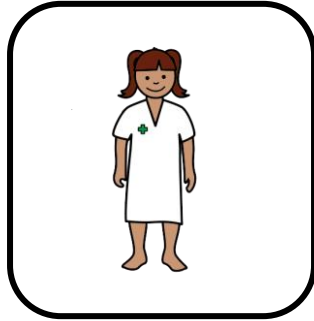
**Kombinerade  
ATMPs**



# Autolog terapi vs Allogen terapi

Autolog

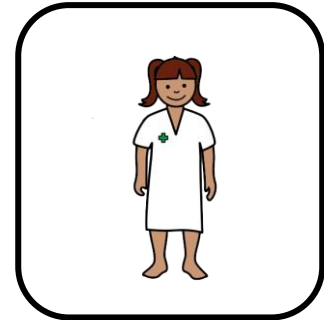
Insamling från patient



Bearbetning



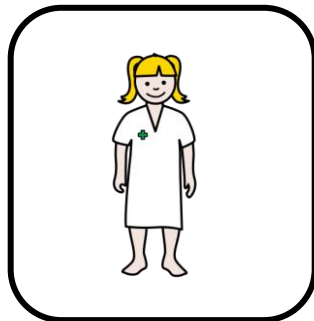
Administrering till samma patient



<https://papunet.net/en/node/126366>

Allogen

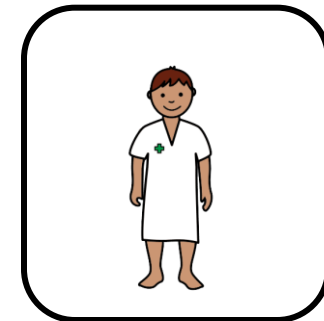
Insamling från en donator



Bearbetning



Administrering till en annan patient



<https://papunet.net/en/node/126366>



UMEÅ UNIVERSITY



- Vad är ATMP?
- Autolog vs Allogen
- **Att framställa ATMP med GMP**
- Exempel på ATMP
- Kliniska prövningar och regelverk
- Utmaningar
- Vad gör vi vid IMB\*?
- Utbildning och andra aktörer

**Genterapi**

**Celler**

**Vävnader**

**Kombinerade  
ATMPs**

GMP(Good Manufacturing Practice)	- God tillverkningssed 1960-talet
GLP (Good Laboratory Practice)	- God laboratoriesed 1970-talet
GCP(Good Clinical Practice)	- God klinisk sed 1980-talet

Patientens säkerhet! Patienten i fokus!

GMP-God tillverkningssed el ”**Generera Mer Papper**”

God tillverkningssed (GMP) innebär gedigen dokumentation av renhet/städ, apparatur, process validering, produktionkriterier för spårbarhet enligt regelverk.

*”Läkemedel ska tillverkas på ett konsekvent och kontrollerat sätt att vi varje gång får ett identiskt, effektivt och säkert läkemedel som inte ger biverkningar.”*

Spårbarhet - ledord

**” If it is not documented then it is a rumour”**

*Ronald F Tetzlaff, FDA inspektör*



- Vad är ATMP?
- Autolog vs Allogen
- Att framställa ATMP m GMP
- **Exempel på ATMP**
- Kliniska prövningar och regelverk
- Utmaningar
- Vad gör vi vid IMB\*?
- Sammanfattning
- Utbildning och andra aktörer

**Genterapi**

**Celler**

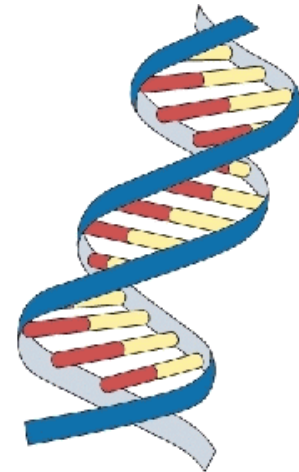
**Vävnader**

**Kombinerade  
ATMPs**

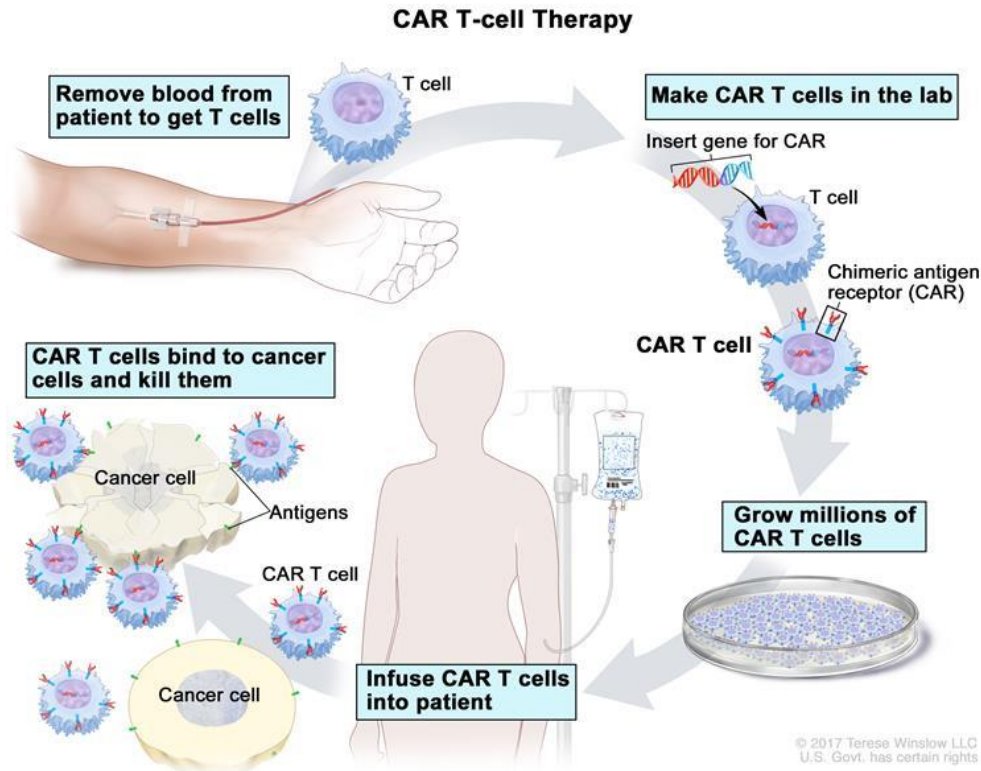
## Genterapier:

- innehåller gener (DNA, RNA eller annan nukleinsyrasekvens).
- används vanligen för att behandla en mängd olika sjukdomar inklusive genetiska störningar, cancer och långvariga sjukdomar genom att reglera, reparera, ersätta lägga till eller ta bort en genetisk sekvens.

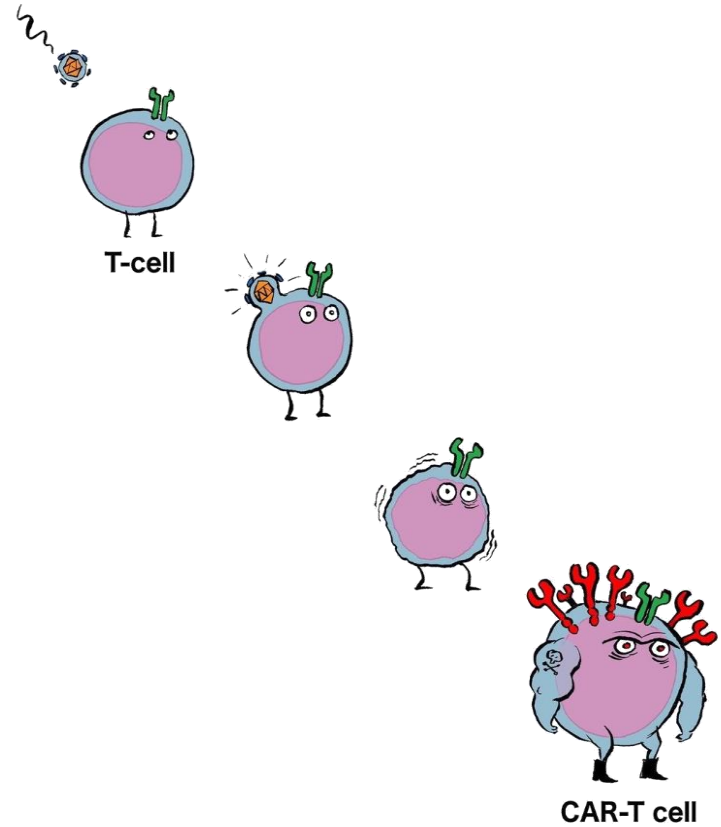
Exempel: CAR-T behandling



## CAR-T cells handling vid cancerbehandling



© 2017 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights

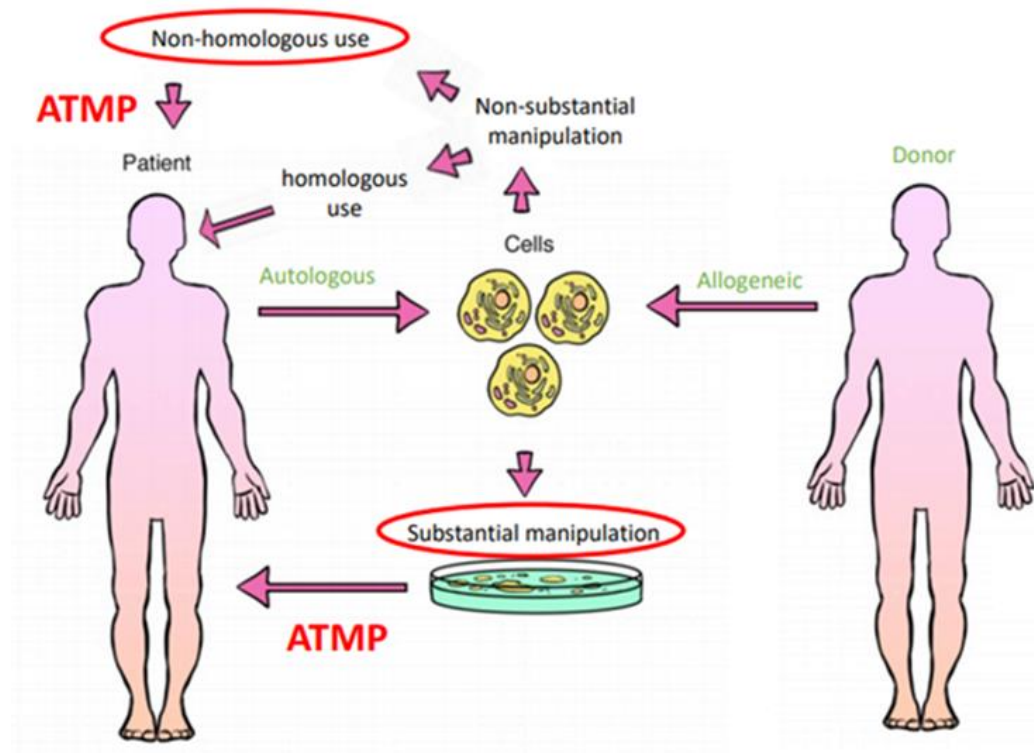


[cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/car-t-cell-therapy](https://cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/car-t-cell-therapy)  
[facebook.com/pedromics](https://facebook.com/pedromics)



## Celler

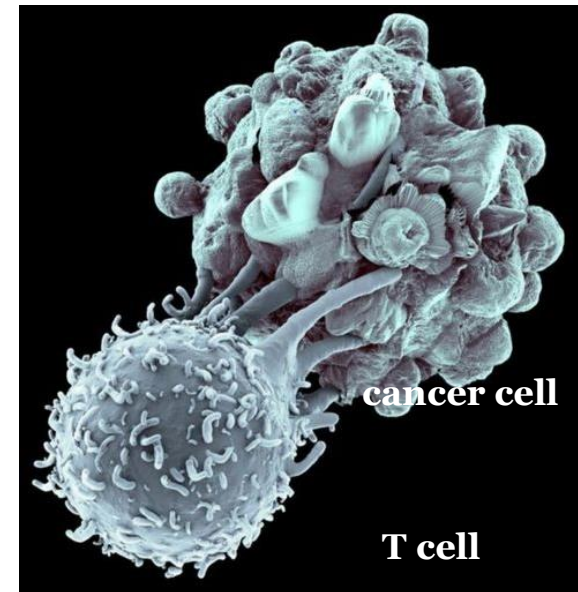
- *väsentligt manipulerade* celler vars biologiska egenskaper förändrats
- celler som är tänkta för en *annan funktion* än den ursprungliga dvs icke homolog användning.
- ges i syfte att behandla, förebygga eller diagnosticera en sjukdom genom sin effekt.



Exempel

## Tumörinfiltrerande lymfocyter (TILs)

- Ett flertal cancerformer har vita blodkroppar /lymfocyter som visar specificitet för autologa tumörceller vilka kallas tumörinfiltrerande lymfocyter (TILs).
- TILs kan extraheras från tumören, expanderas och återinjiceras och ser till att döda tumörcellerna med lovande kliniska resultat.



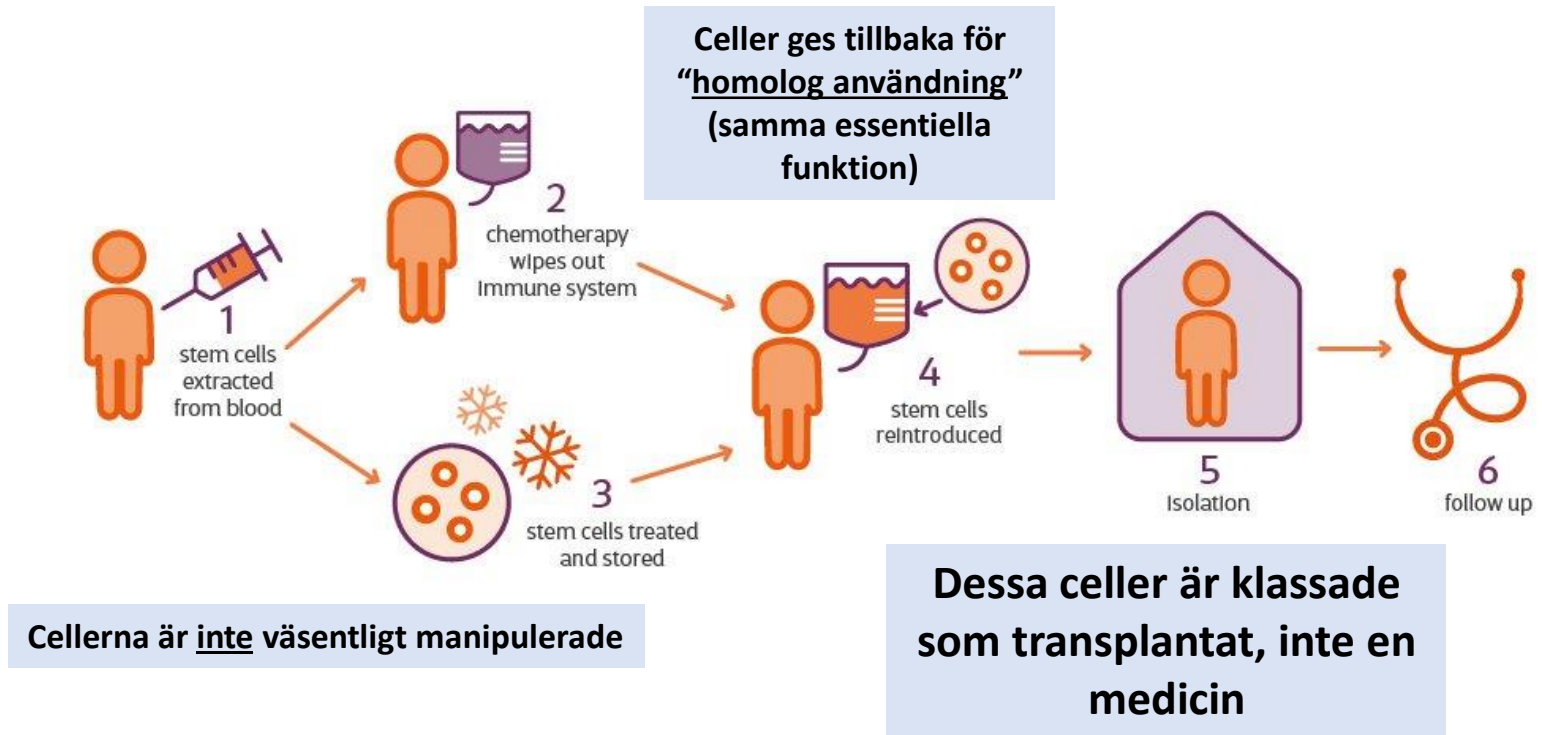
Coneyl Jay / Getty Images



UMEÅ UNIVERSITY

# När är det inte en ATMP?

## Text stamcellstransplantat





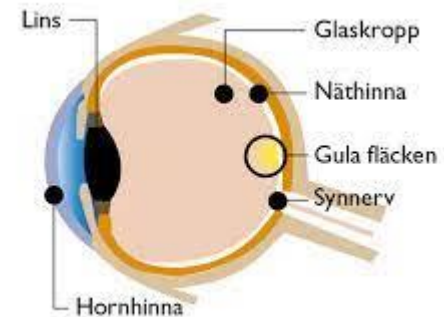
## Vävnad (Vävnadstekniska produkter):

- innehåller eller består av *celler eller vävnader som modifierats* så de kan användas för att reparera, regenerera eller ersätta mänsklig vävnad.

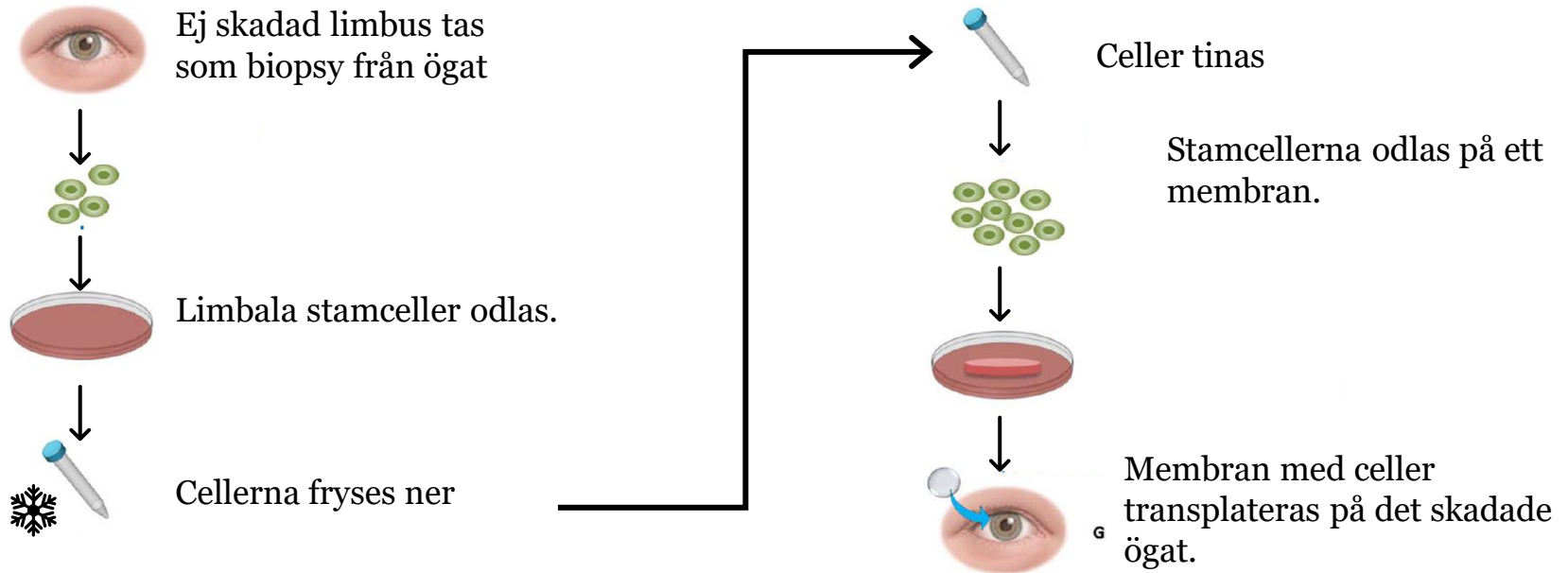
### Exempel

Brännskador, hudbiopsier eller keratinocyter

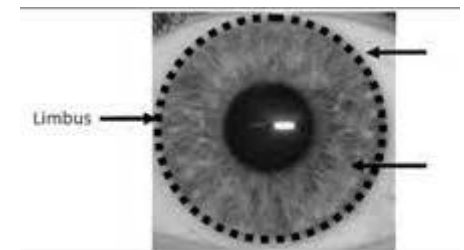
Holoclar: hornhinnebehandling



# Grupp 3



Adapted from Pellegrini *et al.* (2018) *Stem Cells Transl*



## Kombinationsläkemedel

-innehåller en eller flera medicintekniska produkter (t ex matris eller stödskonstruktioner) som en integrerad del av läkemedlet

Exempel:

*När celler inbäddade i en biologiskt nedbrytbar matris eller stödskonstruktion som t ex MACI: Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantat för broskskador*

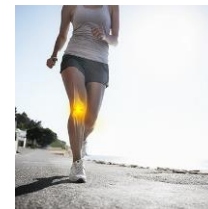
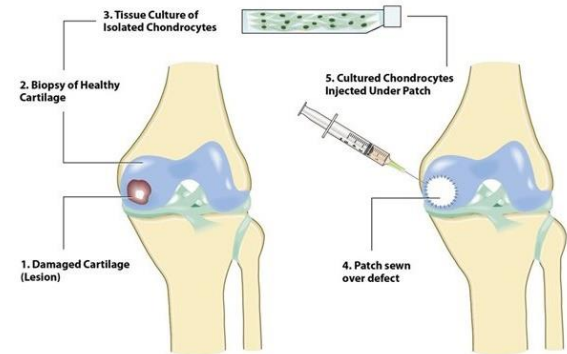


Photo credit: [www.maci.com](http://www.maci.com)



# Exempel på ATMP



CAR T: B cell maligniteter

Strimvelis: ADA-SCID

Gene terapi: Sickle cell

Gene terapi: EBA

Glybera: LPL brist



Alofisel: Crohn's

Provenge: Prostata cancer

TILs: Melanom



Holoclar:  
Hornhinneproblem

ACI: Broskskador



MACI: Broskskador

- Vad är ATMP?
- Autolog vs Allogen
- Att framställa ATMP m GMP
- Exempel på ATMP
- **Kliniska prövningar och regelverk**
- Utmaningar
- Vad gör vi vid IMB\*?
- Sammanfattning
- Utbildning och andra aktörer

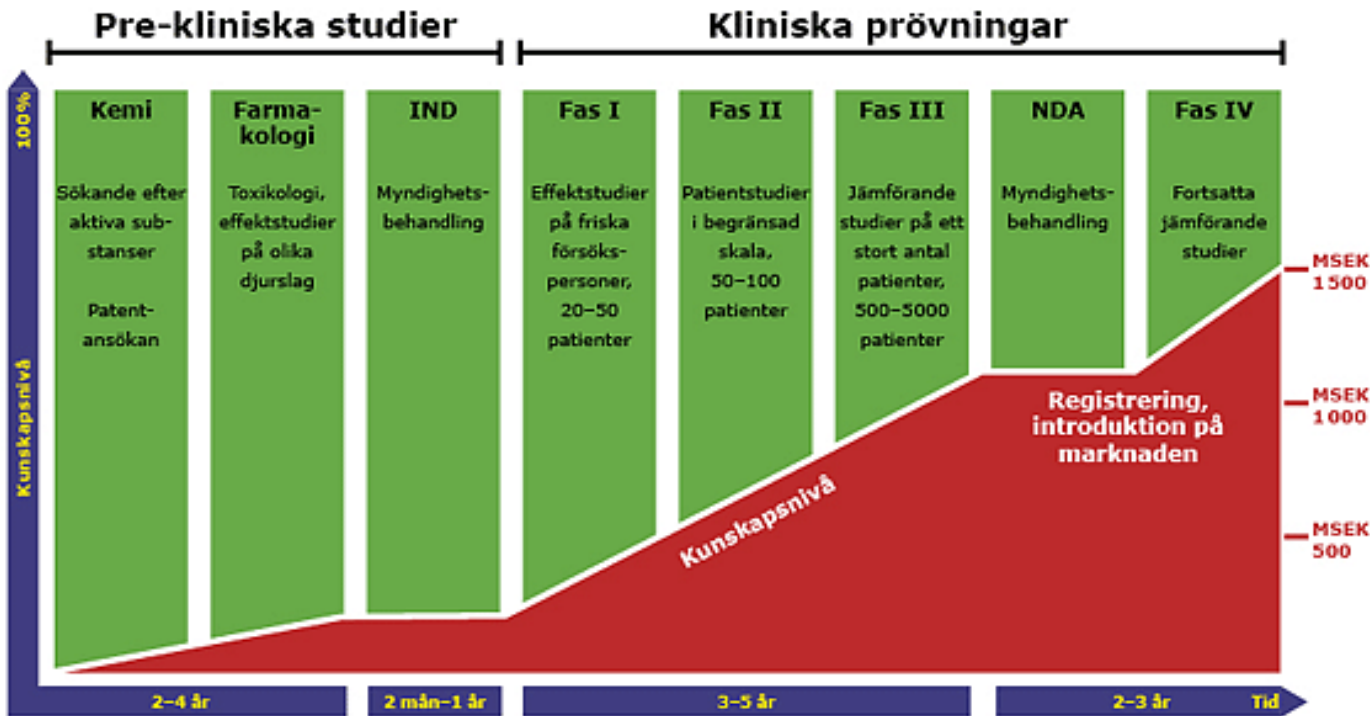
**Genterapi**

**Celler**

**Vävnader**

**Kombinerade  
ATMPs**

# Rigorösa krav och ekonomisk krävande



<http://www2.linnaeus.uu.se/online/lakemedel/lakemedelutveckling.html>

## Läkemedelsverket

### Kliniska prövningar

GMP

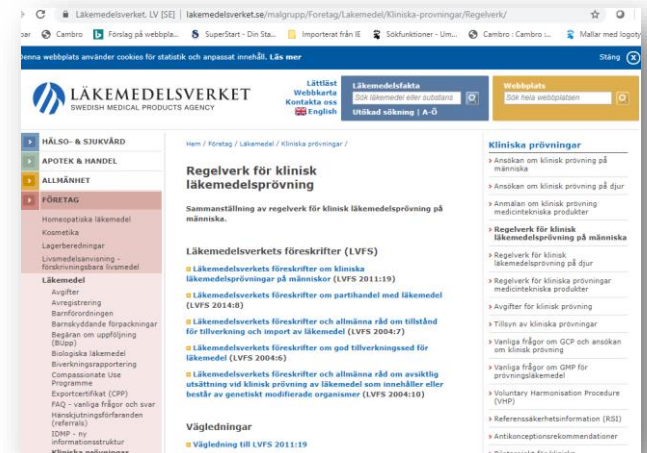
GCP

Helsingforsdeklarationen

Föreskrifter/förordningar/lagtext

Dyrt

-> spårbarhet och samma produkt varje gång



<https://kliniskastudier.se/>  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# ATMP godkända i Europa

## Läkemedel för avancerad terapi som har beviljats försäljningstillstånd i EU

	Product	Company	Description/indication	MA granted
Gene therapy	Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel)	Kite Pharma (Gilead)	CAR T cell therapy for adults with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) or adults with primary mediastinal large B-cell lymphoma	23 Aug 2018
	Kymriah® (Tisagenlecleucel)	Novartis	CAR T cell therapy for children & young adults with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) or adults with DLBCL	23 Aug 2018
	Spinraza® (Nusinersen)	Ionis Pharmaceuticals	Intrathecal injection of antisense oligonucleotide targeted to the SMN2 gene for patients with 5q spinal muscular atrophy (SMA)	1 June 2017
	Strimvelis®	Orchard Therapeutics	<i>Ex vivo</i> gene therapy for severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency (ADA-SCID)	26 May 2016
	Imlygic® (talimogene laherparepvec; T-VEC)	Amgen	Live, attenuated HSV-1 genetically modified to express huGM-CSF, for melanoma	16 Dec 2015
	Glybera® (alipogene tiparvovec)	UniQure	<i>In vivo</i> gene therapy for adults with lipoprotein lipase deficiency with severe/multiple attacks of pancreatitis	25 Oct 2012 (ended Oct 2017)
Somatic cell therapy	Alofisel® (Darvadstrocel)	Takeda Pharma	Adipose-derived stem cells to treat complex perianal fistulas in Crohn's disease	23 March 2018
	Zalmoxis®	MolMed	Adjunctive treatment in haploidentical haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) of adult patients with high-risk haematological malignancies	18 August 2016
	Provenge® (Sipuleucel-T)	Dendreon	Immunotherapy "vaccine" for prostate cancer	6 Sept 2013 (withdrawn May 2015)
Tissue engineered	Chondrosphere® (Spherox)	CO.DON	Spheroids of autologous matrix-associated chondrocytes to repair knee cartilage	10 July 2017
	Holoclar®	Chiesi	Stem cell treatment to replace damaged cells in the cornea	17 Feb 2015
	ChondroCelect®	TiGenix	Autologous chondrocyte implant to repair cartilage defects in the knee	5 Oct 2009 (withdrawn July 2016)
cATMP	MACI®	Vericel	Matrix-induced autologous chondrocyte implant to repair cartilage defects in the knee	27 June 2013 (suspended Sept 2014)

**"I Sverige finns fem ATMP-läkemedel som har fått en positiv rekommendation. Det är Imlygic, Kymriah och Yescarta som är avsedda för flera olika cancersjukdomar samt Luxturna mot ögonsjukdomen hereditär retinal dystrofi och Zolgensma mot spinal muskeltrofi."**

<https://www.lakemedelsvarlden.se/raknar-med-mellan-50-och-60-atmp-ar-2030/>

Adapt fr: MW-ATTC-Introduction-to-advanced-therapies\_training-resource-for-healthcare-professionals

- Vad är ATMP?
- Autolog vs Allogen
- Att framställa ATMP m GMP
- Exempel på ATMP
- Kliniska prövningar och regelverk
- **Utmaningar**
- Vad gör vi vid IMB\*?
- Sammanfattning
- Utbildning och andra aktörer

**Genterapi**

**Celler**

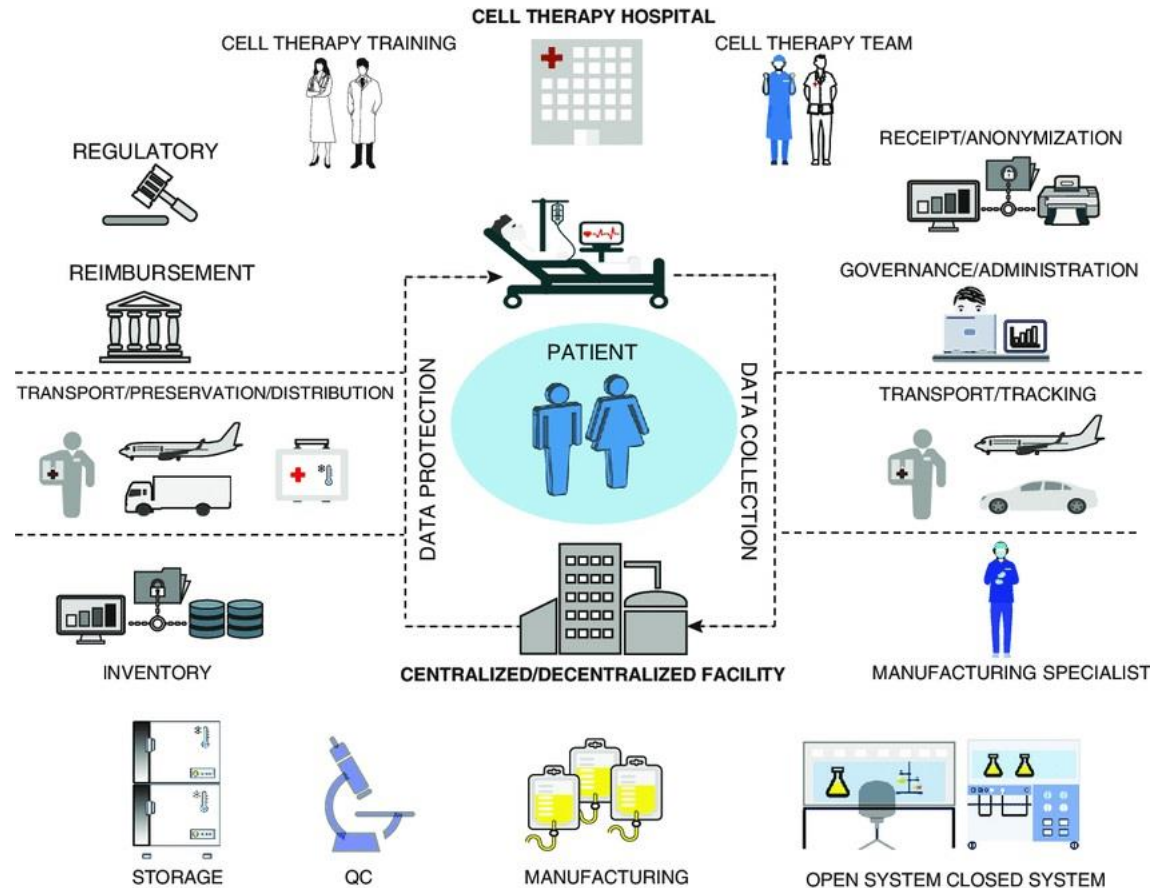
**Vävnader**

**Kombinerade  
ATMPs**



# Utmaningar

- Säkerhetsproblem i samband med vissa terapier
- Effekten efter lång tid har ännu inte fastställts för vissa behandlingar
- Patientrekrytering kan vara svårt – små patientgrupper
- Uppföljning – patienten kan behöva stanna nära behandlingscentret under en längre period
- Tveksamhet mot att hantera/ta emot genterapier
- Samarbete sjukvård-akademi-industri
- Ekonomi
- Lokaler, tillverkning, transporter, lagringsmöjligheter mm
- Variation av startmaterial, hållbarhet
- Ökad volym av kvalitetstester
- Regelverk mellan länder
- Samarbete med myndigheter
- Utbilda och behålla personal!



[https://www.researchgate.net/figure/ATMP-manufacturing-chain-and-challenges-The-chain-starts-with-the-cell-therapy-team\\_fig2\\_350465914/download](https://www.researchgate.net/figure/ATMP-manufacturing-chain-and-challenges-The-chain-starts-with-the-cell-therapy-team_fig2_350465914/download)



- Vad är ATMP?
- Autolog vs Allogen
- Att framställa ATMP m GMP
- Exempel på ATMP
- Kliniska prövningar och regelverk
- Utmaningar
- **Vad gör vi vid IMB\*?**
- Sammanfattning
- Utbildning och andra aktörer

**Genterapi**

**Celler**

**Vävnader**

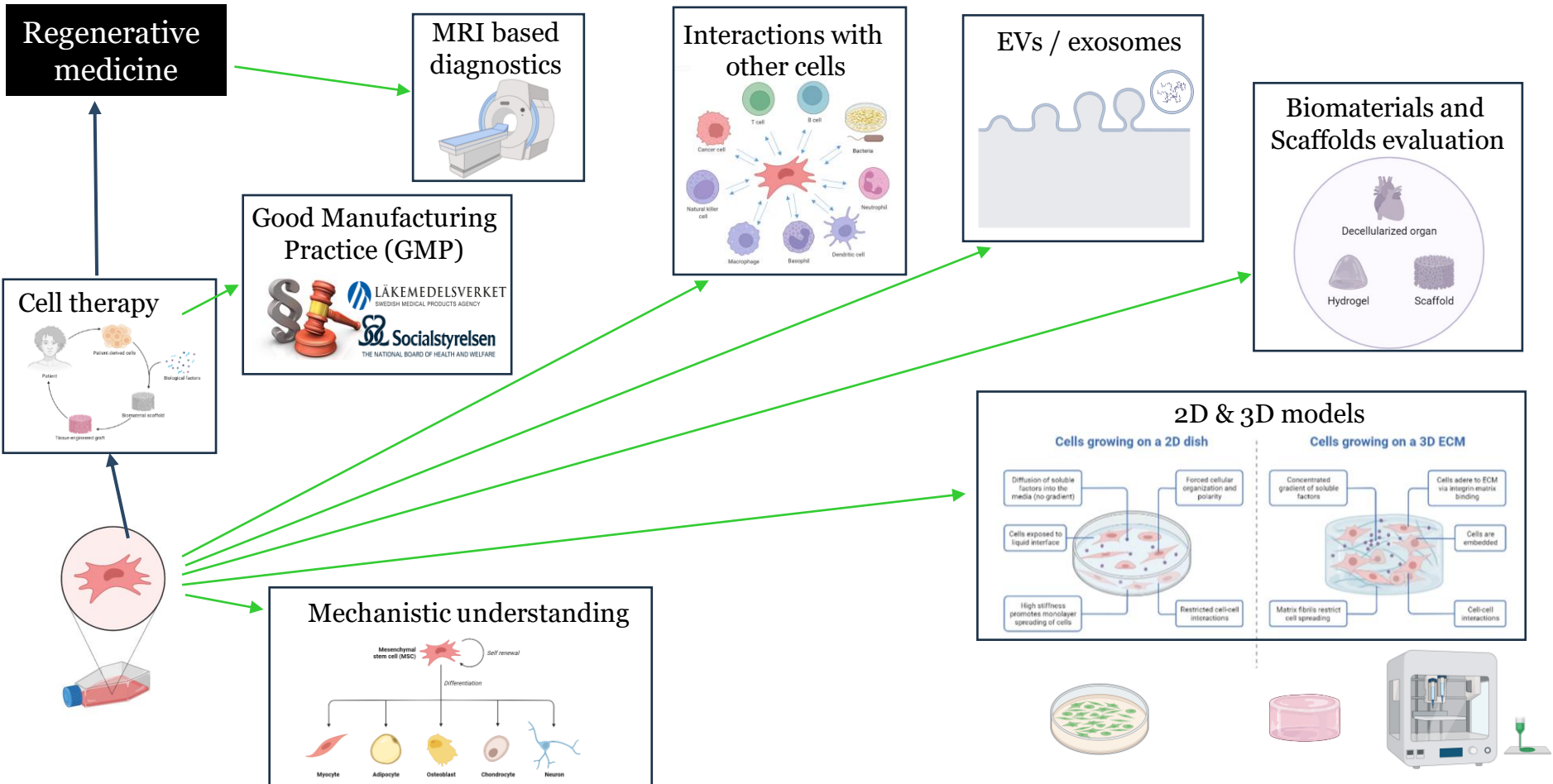
**Kombinerade  
ATMPs**



Forskning pågår



# Fokusområden vid NRCT

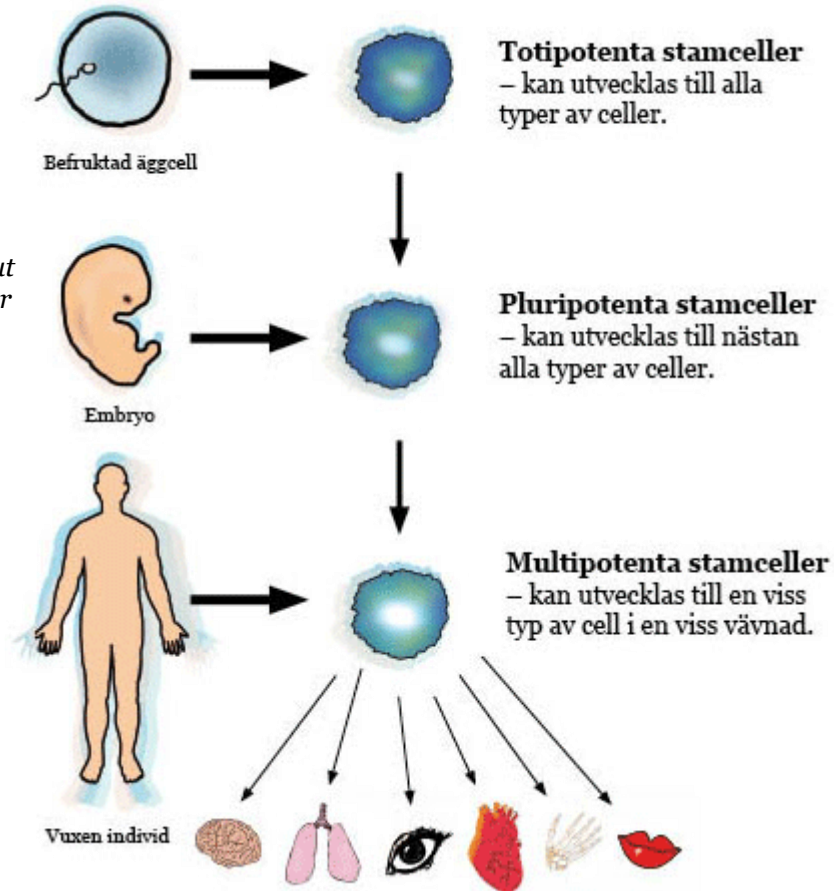


UMEÅ UNIVERSITY

\*Laboratory for Neural Repair and Cell Therapy (NRCT)

# Stamcellernas utveckling

*Embryonala stamceller tas ut under den första veckan efter att äggcellen befruktats*



**totipotens** (från latin totus 'hel', 'odelad', och potentia 'förmåga', 'kraft').

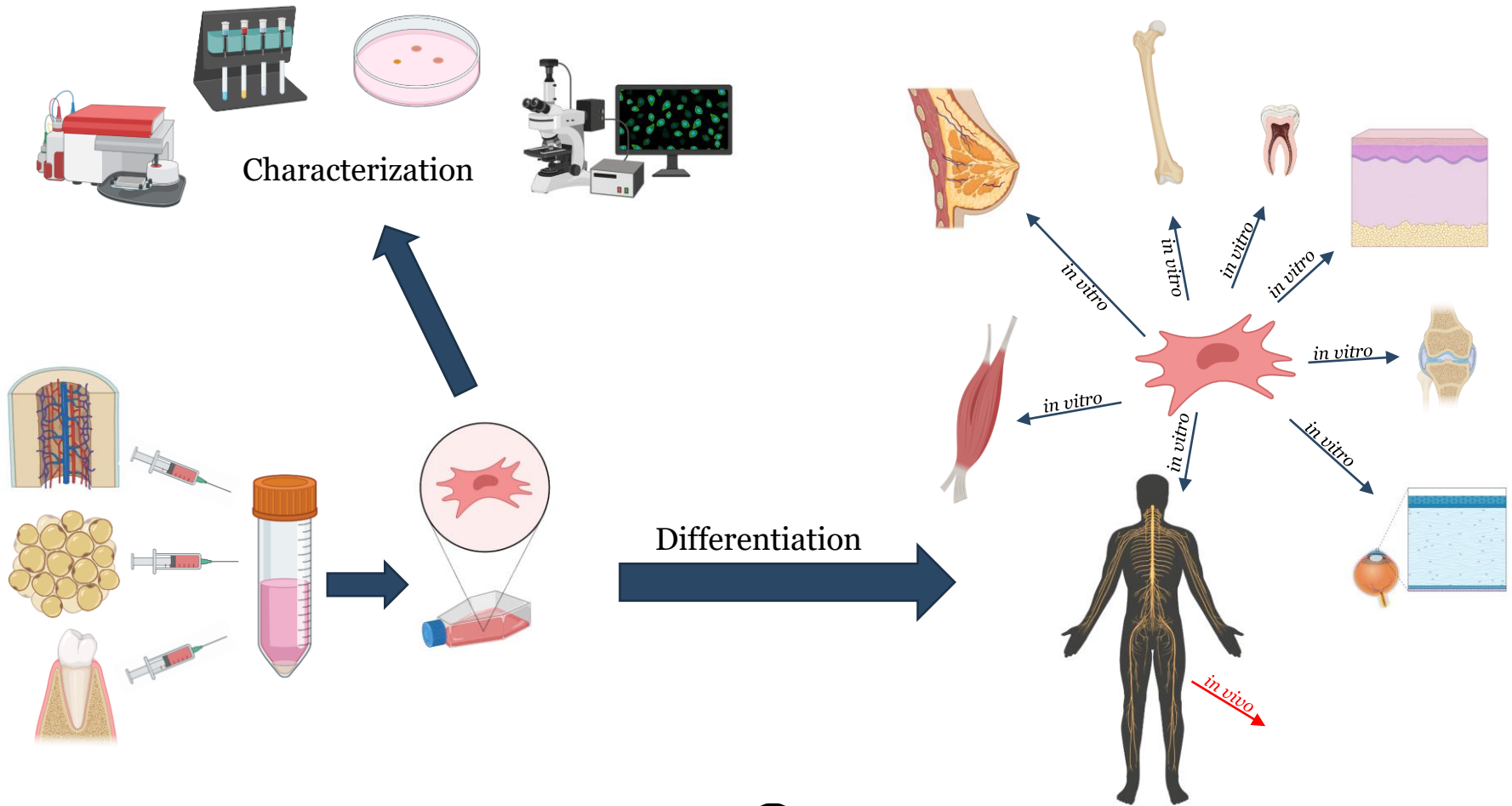
(plures 'flera')

Mesenkymala –  
”äldre”/mognare

•Det finns olika nivåer av stamceller. Ju tidigare i utvecklingen man tar ut dem, desto större potential har de. I en nybefruktad äggcell kan de utvecklas till vilken celltyp som helst.

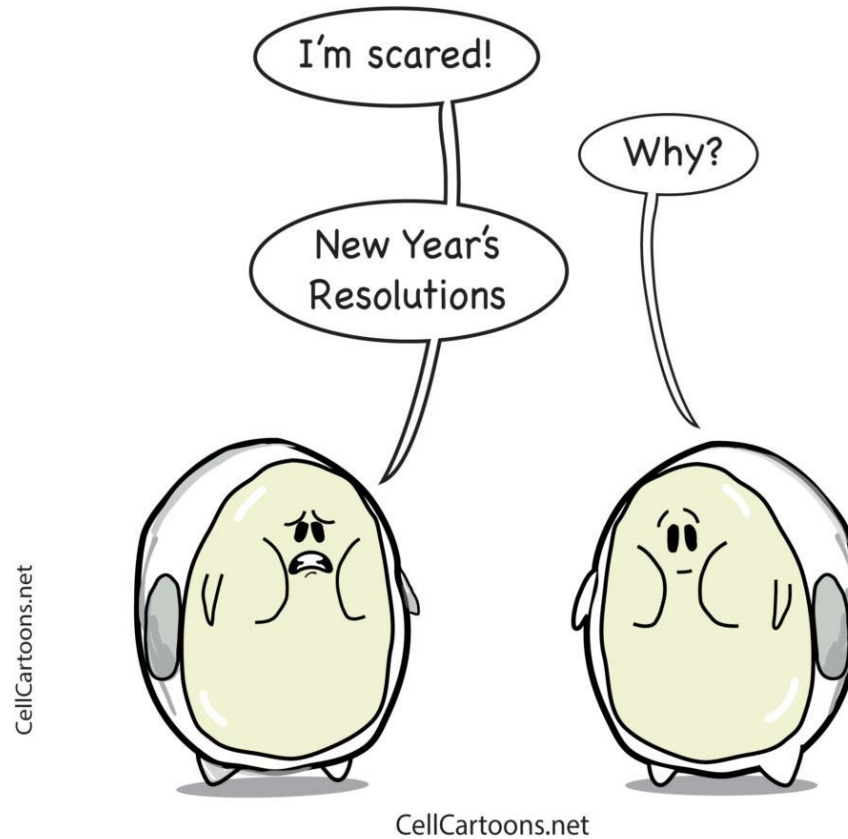


# Mesenkymala stamceller (MSC)

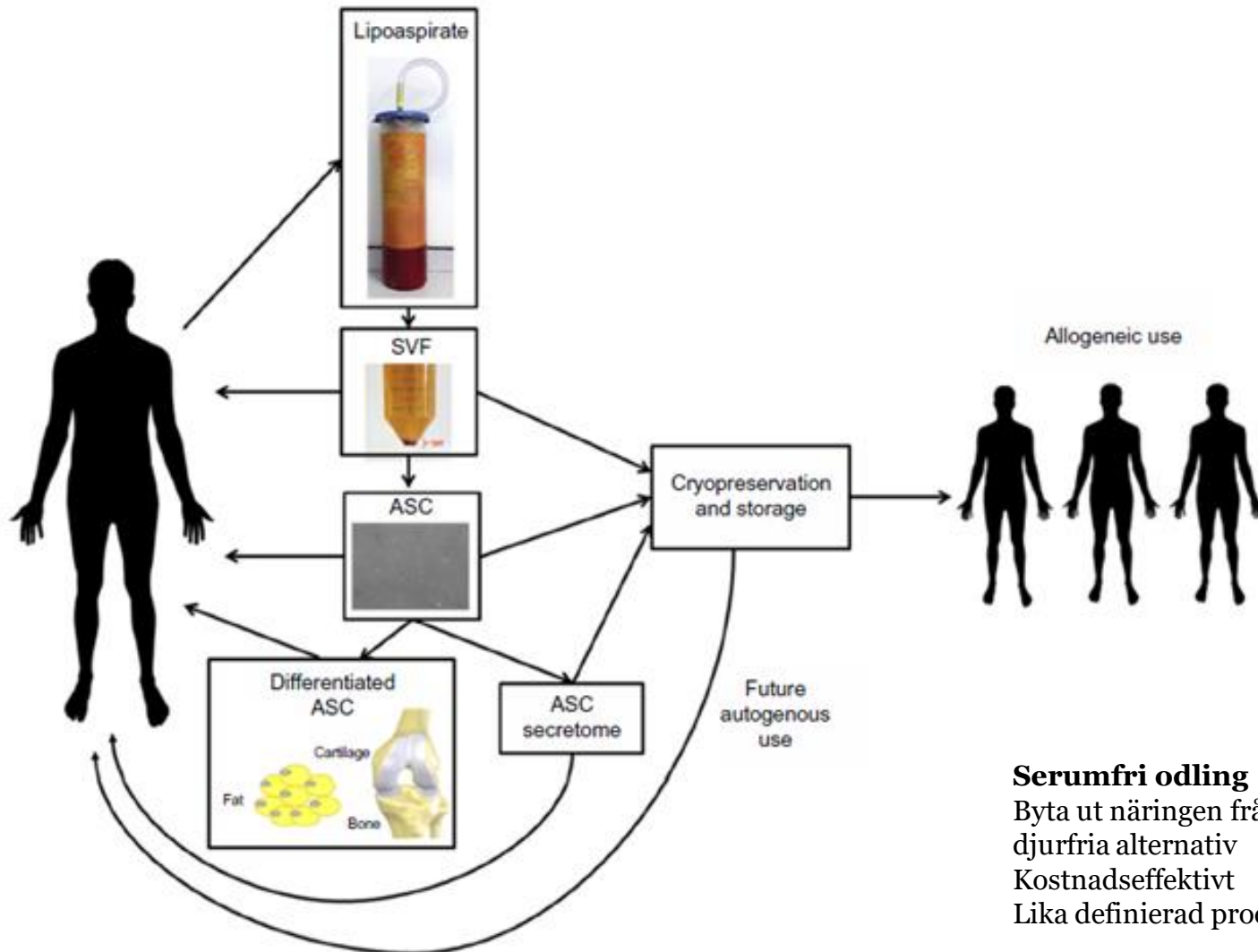


# Mesenkymala stamceller (MSC) från fettväv

- kan användas i behandling för till exempel nervskador och mjukdelskirurgi



# Mesenkymala stamceller från fettväv (ASC)



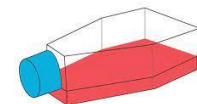
## Serumfri odling

- Byta ut näringen från serum till djurfria alternativ
- Kostnadseffektivt
- Lika definierad produkt varje gång

<https://medium.com/@markawettler/is-the-secret-in-the-stem-cell-secretome-8173cfd7a2b5>



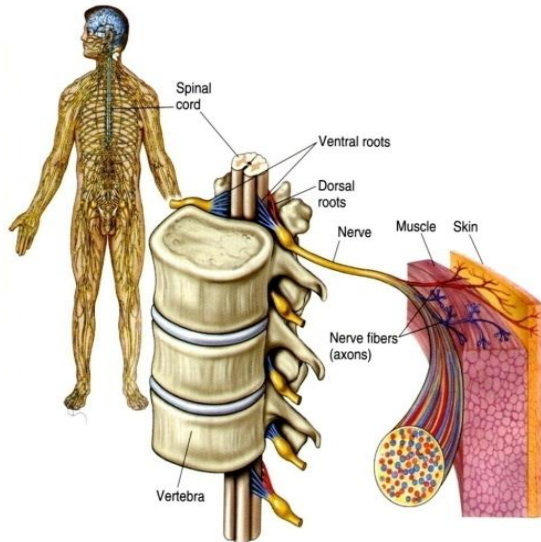
UMEÅ UNIVERSITY





## Centrala nervsystemet (CNS)

- Hjärnan och ryggraden

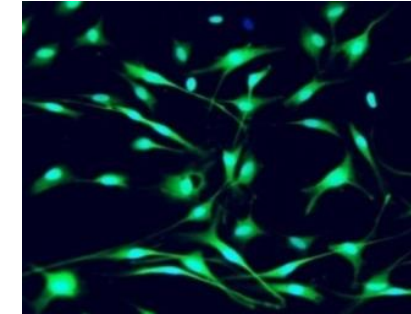
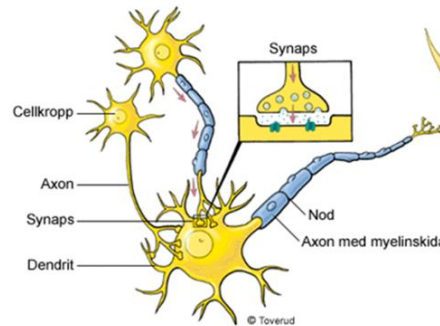
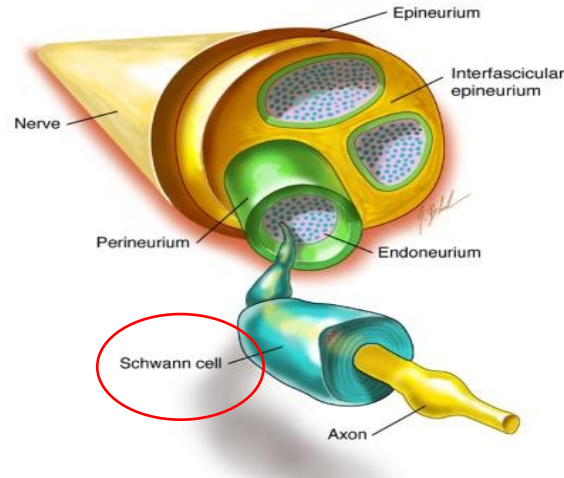


## Perifera nervsystemet (PNS)

- perifera nerver och dess ganglia (nervcellskroppar)

PNS sammanför CNS med extremiteter och organ

- Koordinera kroppsrörelser
- Erhålla externa stimuli (smärta)



## Schwannceller

Myelin bildning, stödjeceller

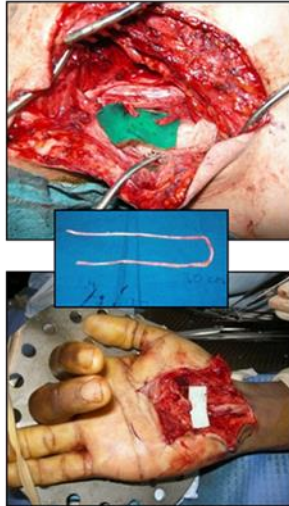
Nödvändiga för nervregeneration –

producerar extra cellulära matrix molekyler, integriner och tillväxtfaktorer efter skada för regenererade axoner.

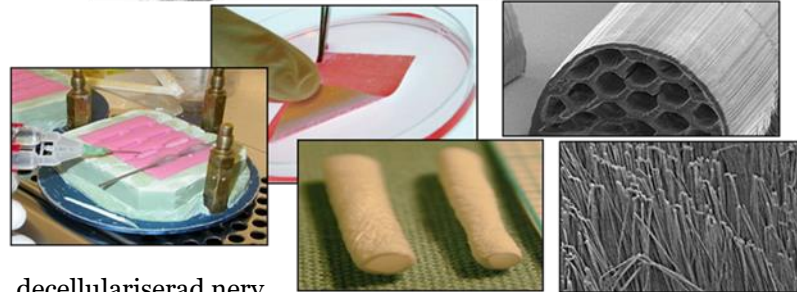
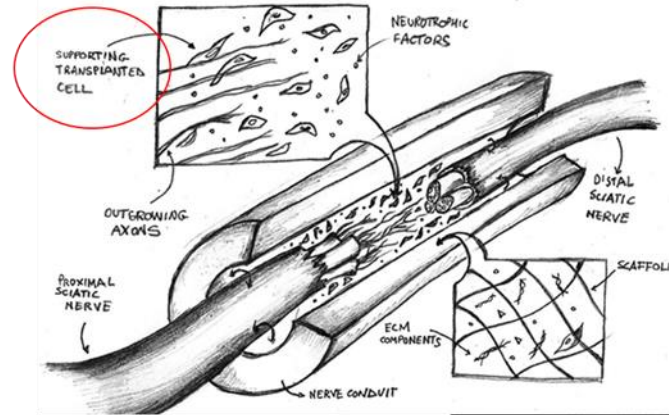


# Skador i nervsystemet

## Perifera nervskador

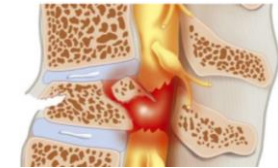


## Boostrar intrinsisk axonregeneration



decellulariserad nerv  
vävnad; hydrogels

## Ryggradsskador



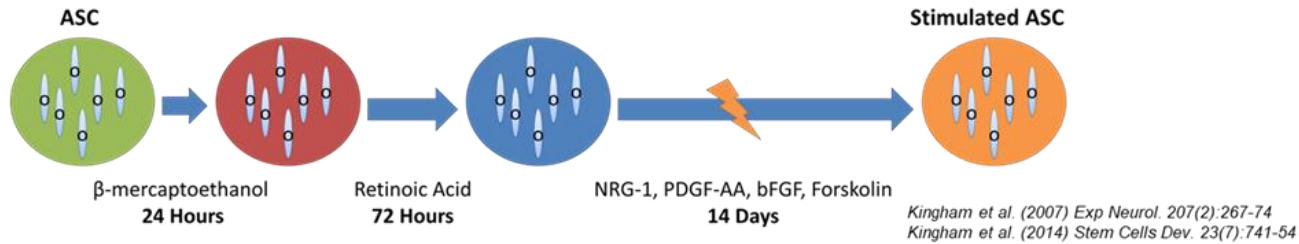
Överlista glial ärrvävnad,  
immunreaktioner,  
och begränsad regeneration

➔ Kombinationsläkemedel

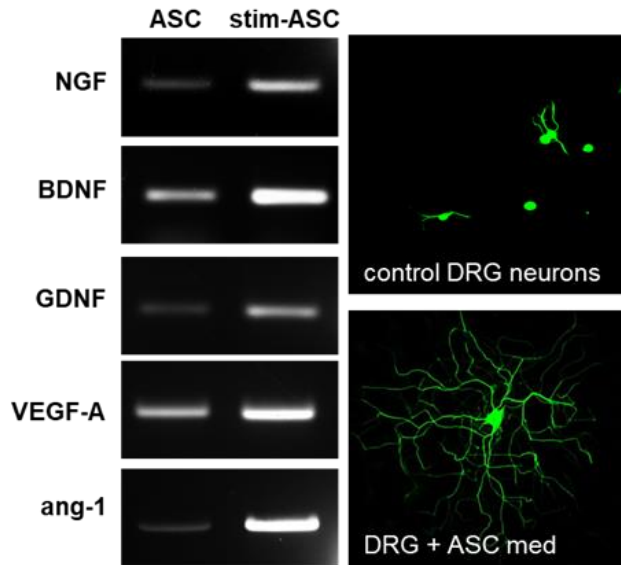


UMEÅ UNIVERSITY

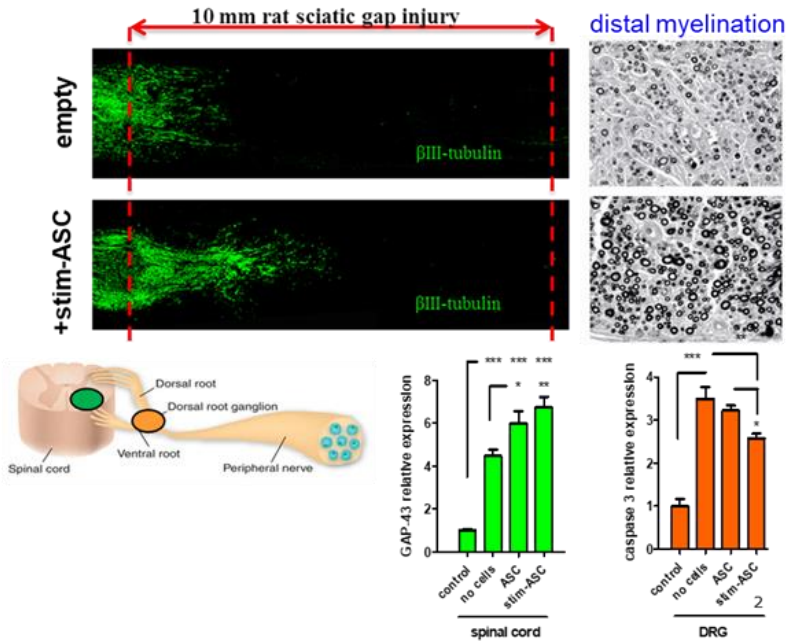
# Stamceller gynnar nervregeneration i PNS



## Induced growth factors and *in vitro* neurite outgrowth



## *In vivo* nerve regeneration and survival

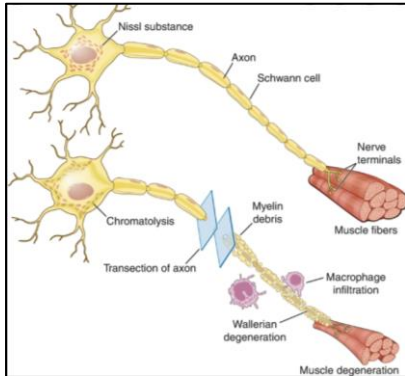


**Begränsningar:**

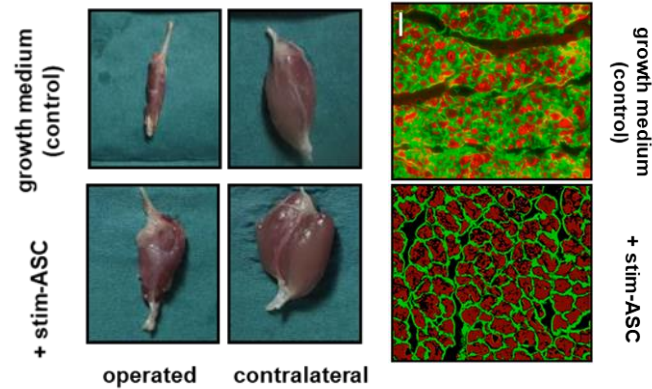
Långtidsstudier saknas



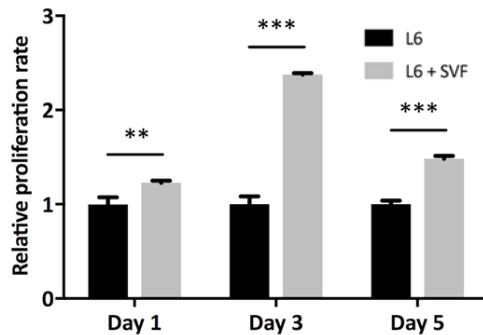
# Stamceller hindrar degeneration av muskler



Intramuscular stem cell injections



Improved histology, wet weights and hind-limb paw placement

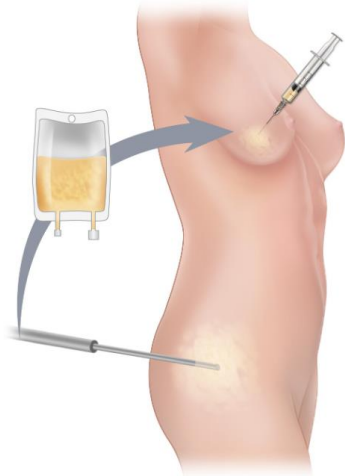


Stamcellsfaktorer ökar myoblast proliferation och minskar cellöd.

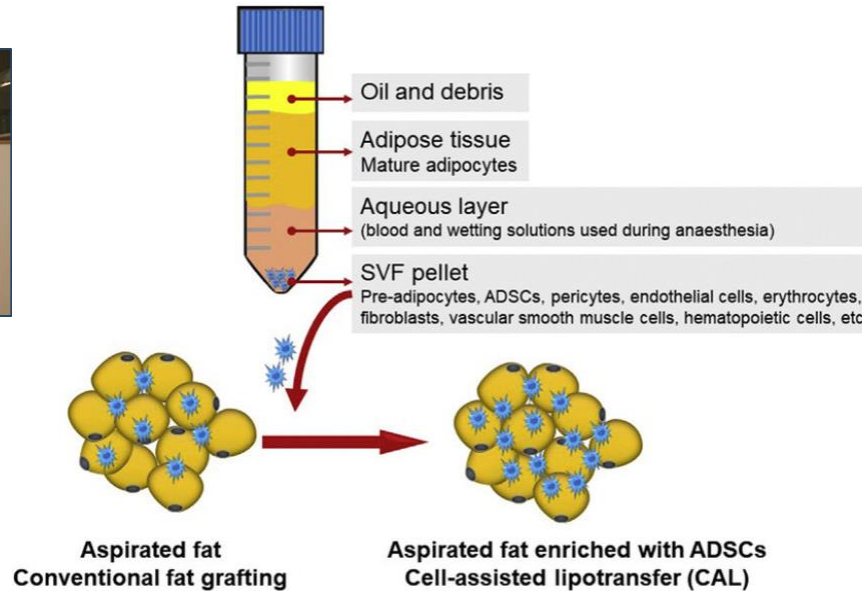
➔ Cellterapi



# Stamceller från fettväv i rekonstruktiv kirurgi

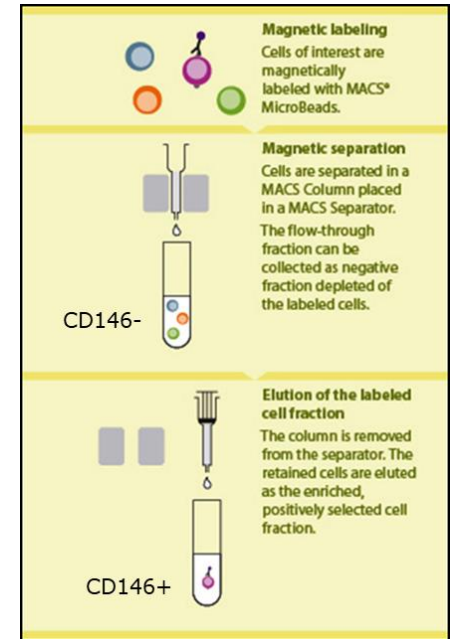


Fett transplantaion



## cell-assisted lipotransfer

Graft survival highly variable



## Isolering och expansion av specifika cellpopulationer

➔ Cellterapi



UMEÅ UNIVERSITY

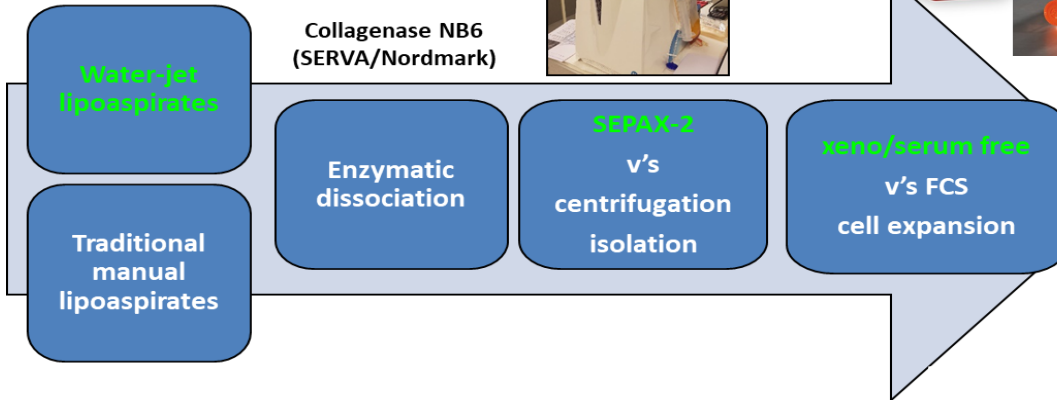
# Kvalitetskontroll och produktion av stamceller/"produkter" till kliniska prövningar



automated closed processing system



- ❖ PRIME-XV®-MSC expansion XFSM medium
- ❖ Cellbind™ plasticware
- ❖ Recombinant trypsin: TrypLE-select
- ❖ Synth-Freeze xeno-free cryopreservative

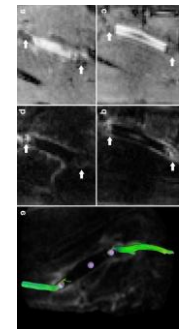


Etablera biologisk plausibilitet (MOA)  
Cells v's Extracellular Vesiklar?

Identifiera biologiska nivåer på rätt dos- Skala upp verksamheten

Etablera parametrar för att utveckla klinisk monitorering. (DTI Teknik)

God tillverkningssed (GMP) innebär gedigen dokumentation av renhet, apparatur, process validering, produktionkriterier för spårbarhet enligt regelverk.



- Vad är ATMP?
- Autolog vs Allogen
- Att framställa ATMP m GMP
- Exempel på ATMP
- Kliniska prövningar och regelverk
- Utmaningar
- Vad gör vi vid IMB\*?
- **Sammanfattning**
- **Utbildning och andra aktörer**

**Genterapi**

**Celler**

**Vävnader**

**Kombinerade  
ATMPs**



# Sammanfattning

- ATMP betyder läkemedel för avancerad terapi och innebär att sjukdomar kan behandlas på helt nya sätt
- Kompetent personal saknas
- Stort utbildningsbehov
- Utmaningar i "ekosystemet" - lokaler, regelverk, ekonomi, samarbete med myndigheter, sjukvård, industri och akademi





# Vill du veta mer!



<https://www.lakemedelsvarlden.se/ny-rapport-om-hur-avancerade-terapi-er-kan-na-patienter/>

- **Introduktion kurs till avancerade terapi-er/ATMP (atmpsweden.se)**

<https://atmpsweden.se/about-atmps/what-are-atmps/vad-ar-atmps/>

- **Introduktion till avancerade terapi-er – ATMPkurs (lakemedelsakademin.se)**

<https://www.lakemedelsakademin.se/produkt/e-kurs-introduktion-till-avancerade-terapi-er-atmp/>

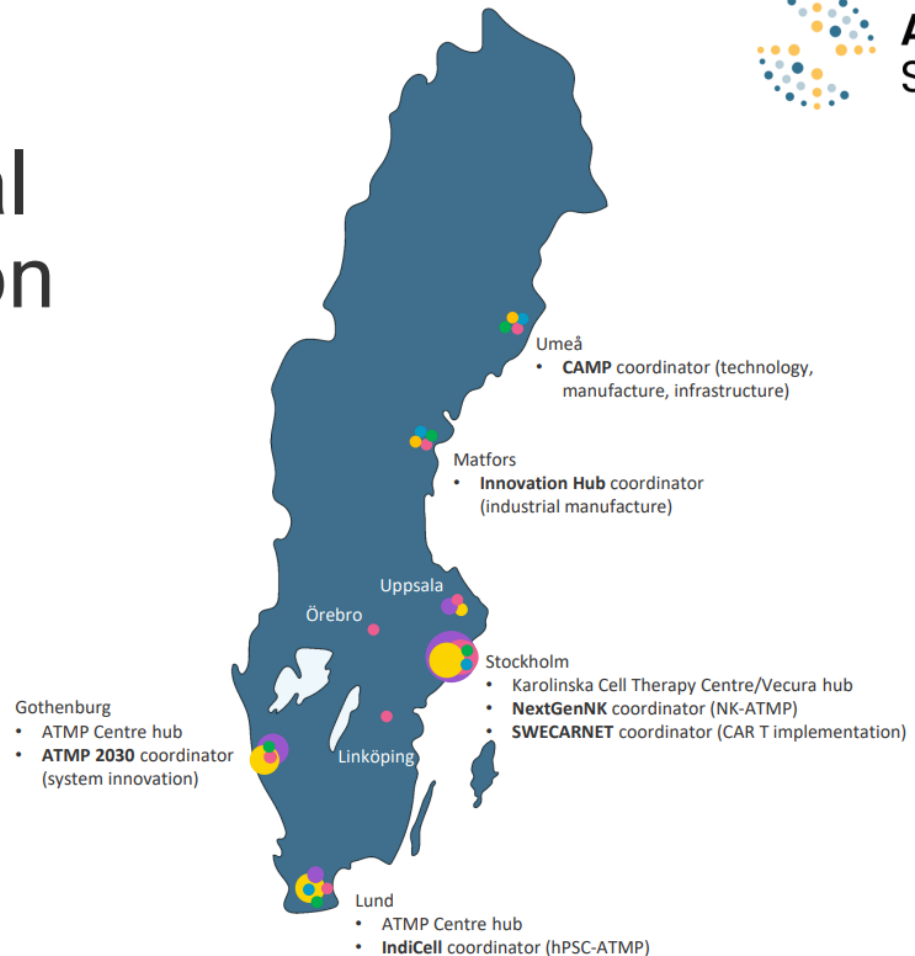
- **VOG Cell Vävnadsrådet (vavnad.se)**
- **ATMP Sweden (atmpsweden.se)**
- **Kliniska studier (kliniskastudier.se)**
- **Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)**
- [https://atmpsweden.se/wp-content/uploads/2022/02/Sweliflife\\_ATMP\\_Tillampningsprojekt\\_2021.pdf](https://atmpsweden.se/wp-content/uploads/2022/02/Sweliflife_ATMP_Tillampningsprojekt_2021.pdf)



UMEÅ UNIVERSITY

## Swedish National ATMP distribution

- ATMP companies
- Clean rooms/manufacture
- Treating clinicians
- National initiative
- ATMP hub for implementation



## Centre for advanced medical products (CAMP):

- Centrum inom Vinnovas program Biologiska läkemedel (2018-2023)
- FoU-projekt kring bioprocessing, produktion och logistik

## Swelife-ATMP:

- Strategiskt projekt inom Swelife (2017-2021)
- Projekt kring systemutmaningar (regelverk, hälsoekonomi, etik, ...)

## Sverige ledande inom avancerade terapier 2030:

- Projekt inom Vinnovas program Visionsdriven Hälsa (2019-2024)
- Aktiviteter och insatser för att lösa hinder och fylla gap i det nationella innovationssystemet kring ATMP

## Samordning via gemensam styrgrupp och operativa nyckelpersoner



[www.atmpsweden.se](http://www.atmpsweden.se)

# Tack för att du lyssnat!



## NRCT\*-gruppen

Mikael Wiberg  
Paul Kingham  
Lev Novikov  
Liudmila Novikova  
Peyman Kelk  
Gustav Andersson  
Maria Brohlin  
Rebecca Wiberg

Anna-Karin Olofsson  
Mona M Lindström

Mallappa Kolar  
Amar Karalija  
Vijay Kumar Kuna  
Anne Therese Lauvrud  
Luis Oliveros Anerillas  
Rosanna Ching  
Sergio Perez Diaz

## Samarbetspartners

Patrik Danielson  
Ludvig Backman  
Roine El-Habta

Mikko Lammi

Leif Carlsson  
Iwan Jones

Nelly Romani Vestman  
Olena Rakhimova

Folke Sjöberg (LiU)  
Ahmed Elserafy

Members of the Blond McIndoe labs  
(UM, UK)

## Bidragsgivare



Vetenskapsrådet



region  
västerbotten  
Percy Falks Stiftelse

Cancerforskningsfonden i Norrland



EUROPEAN UNION  
European Regional  
Development Fund



Insamlingsstiftelsen  
MEDICINSK  
FORSKNING

CAMP  
Guiding ATPs to patients

ATMP  
Sweden

www.atmpsweden.se

Forskarlyftet

Vävnadsrådet  
Nationella rådet för organ, vävnader, celler och blod

maria.brohlin@umu.se

\*Laboratory for Neural Repair and Cell Therapy  
(NRCT)



UMEÅ UNIVERSITY

# ATT DRIVA SJUKVÅRD MED AVANCERAD CELLTERAPI: MEDICINENS FRAMTID

ATMP innebär läkemedel för avancerad terapi som baseras på celler, vävnader och gener.

De kan ge oss helt nya möjligheter att på ett effektivare sätt behandla ett flertal olika sjukdomar.

Utveckling och användning av ATMP innebär dock en hel del regulatoriska, hälsoekonomiska och logistiska utmaningar.

I denna presentation lyfts begreppet ATMP samt även hur stamceller från fett kan användas i behandling för till exempel nervskador.

tisdag 1 november kl. 15.15 – 16.



UMEÅ UNIVERSITY