

CAR-T genterapi

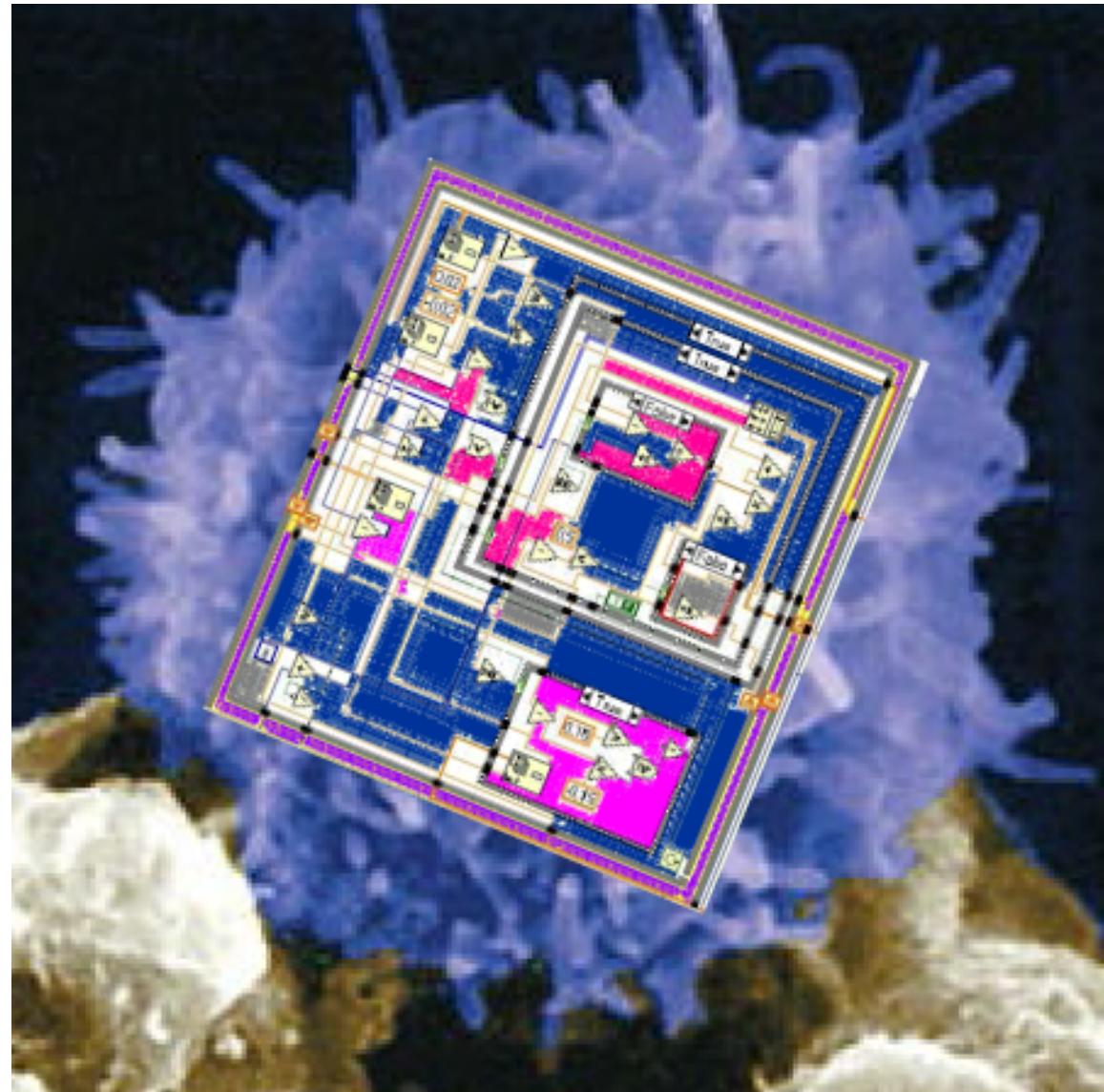
Hans Hagberg, docent, onkologkliniken
Akademiska sjukhuset Uppsala

CAR-T

Immunsystemet (T-cell) omprogrammeras

→ CD19 = angriper lymfom/leukemi





Barn och unga får Kymriah

CAR-T 19
ALL /5 pat /år

NT-rådet rekommenderar car T-cellsterapin Kymriah till barn och unga vuxna med svår akut lymfatisk B-cellsleukemi. Snart kommer även ett utlåtande om terapin vid aggressiva former av lymfom.

Publicerad: 2019-05-17 12:32

Maria Gustavsson

maria.gustavsson@dagensmedicin.se

CANCER

CAR-T19 aggressiva B-cellslymfom 20-40/år

Grönt ljus för Yescarta vid lymfom

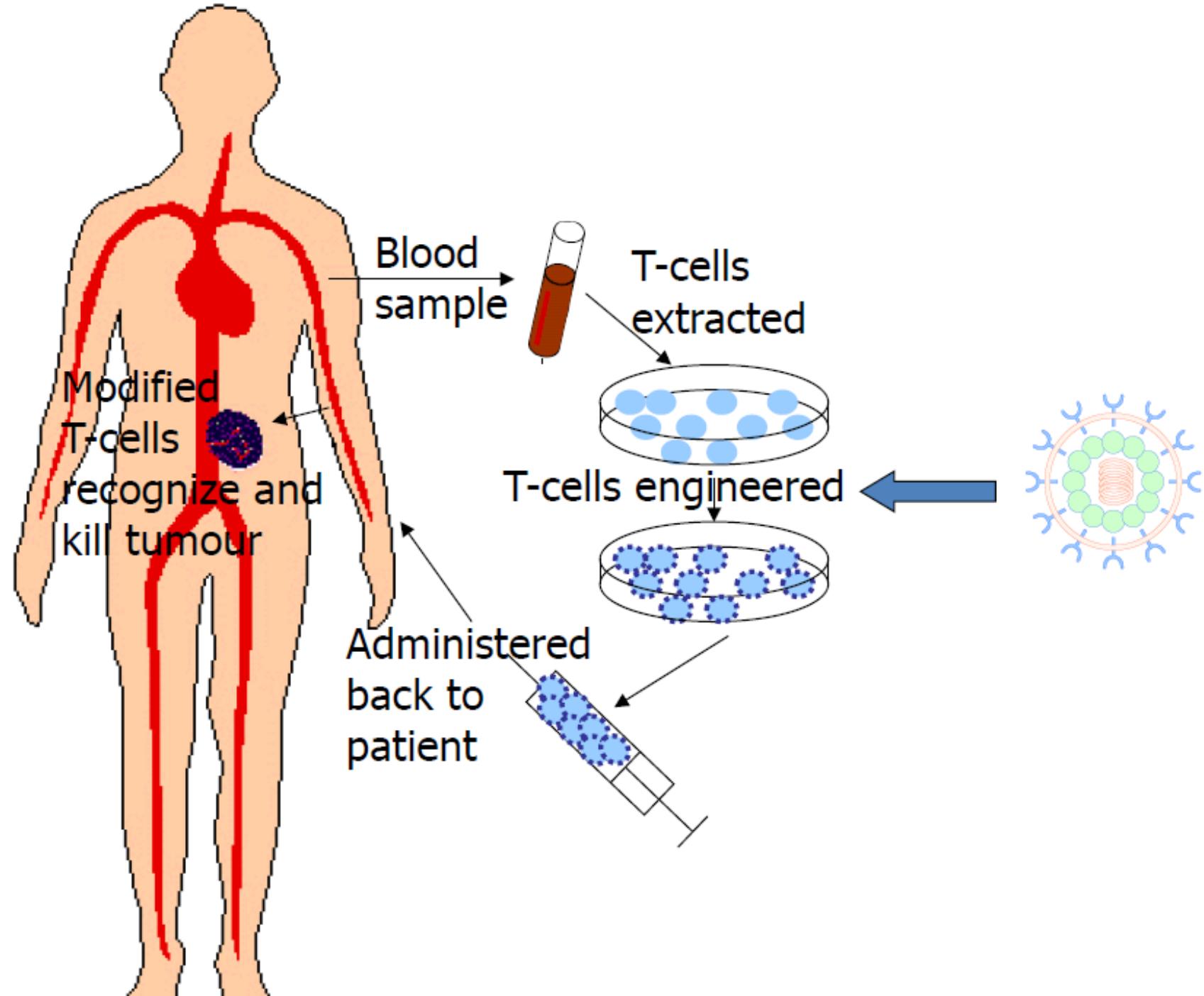
Nu rekommenderar NT-rådet car T-cellsterapin Yescarta vid aggressiva former av lymfom hos vuxna.

Publicerad: 2019-09-06 14:26

Maria Gustavsson

maria.gustavsson@dagensmedicin.se

CAR-T



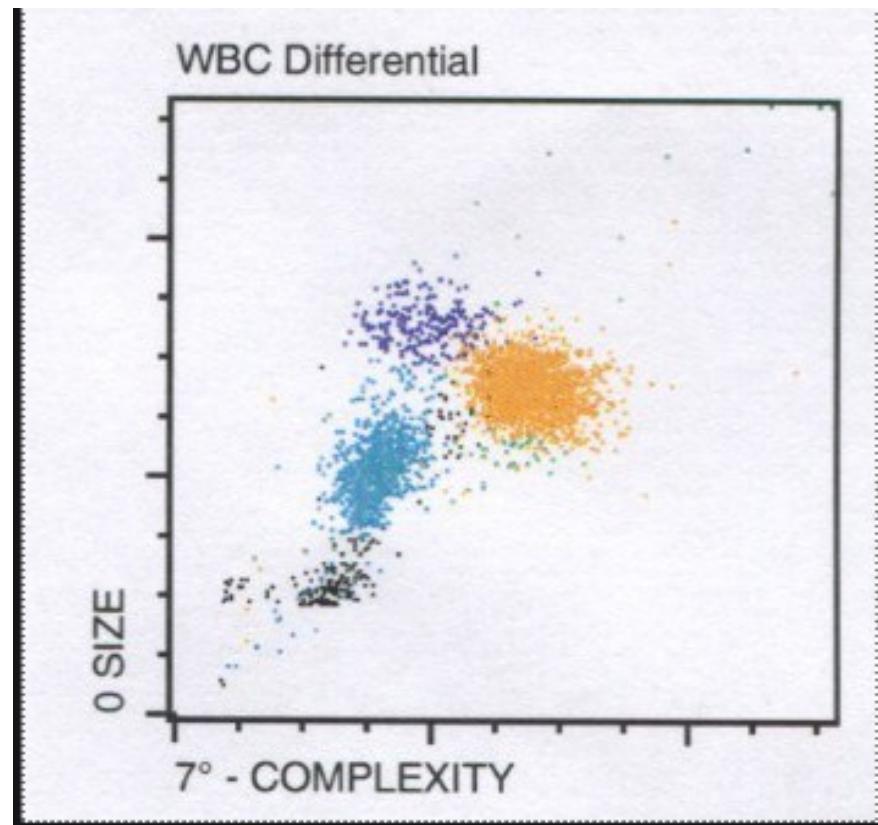
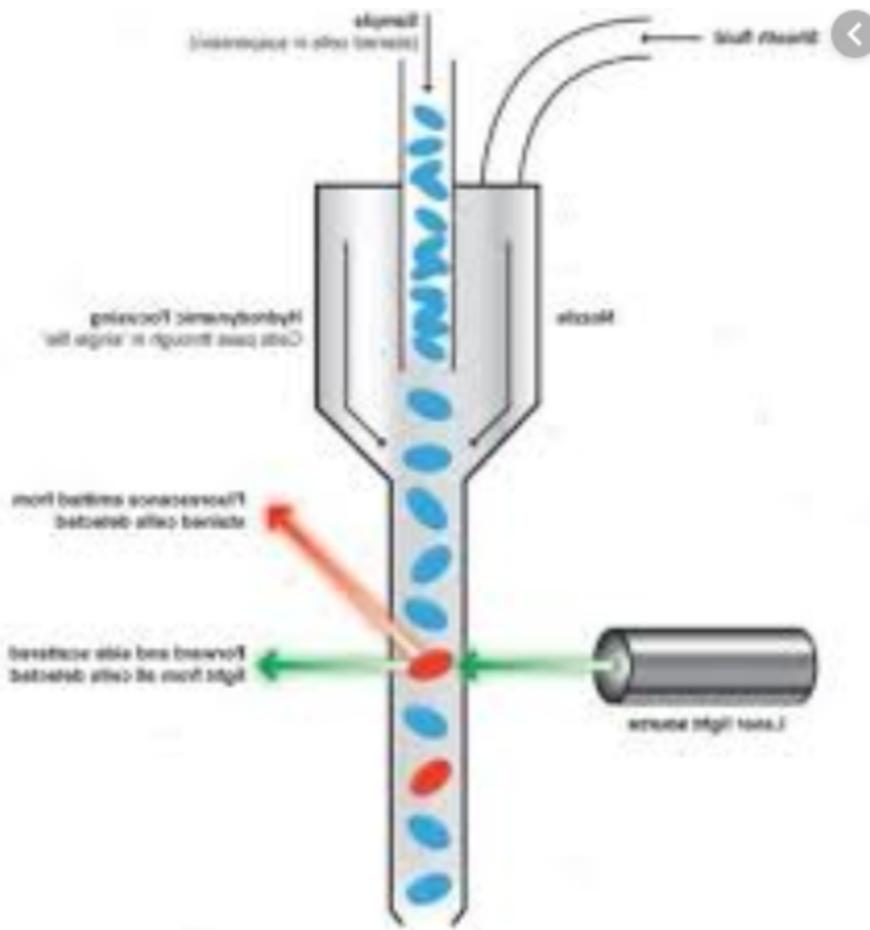
CAR-T-19

ALL

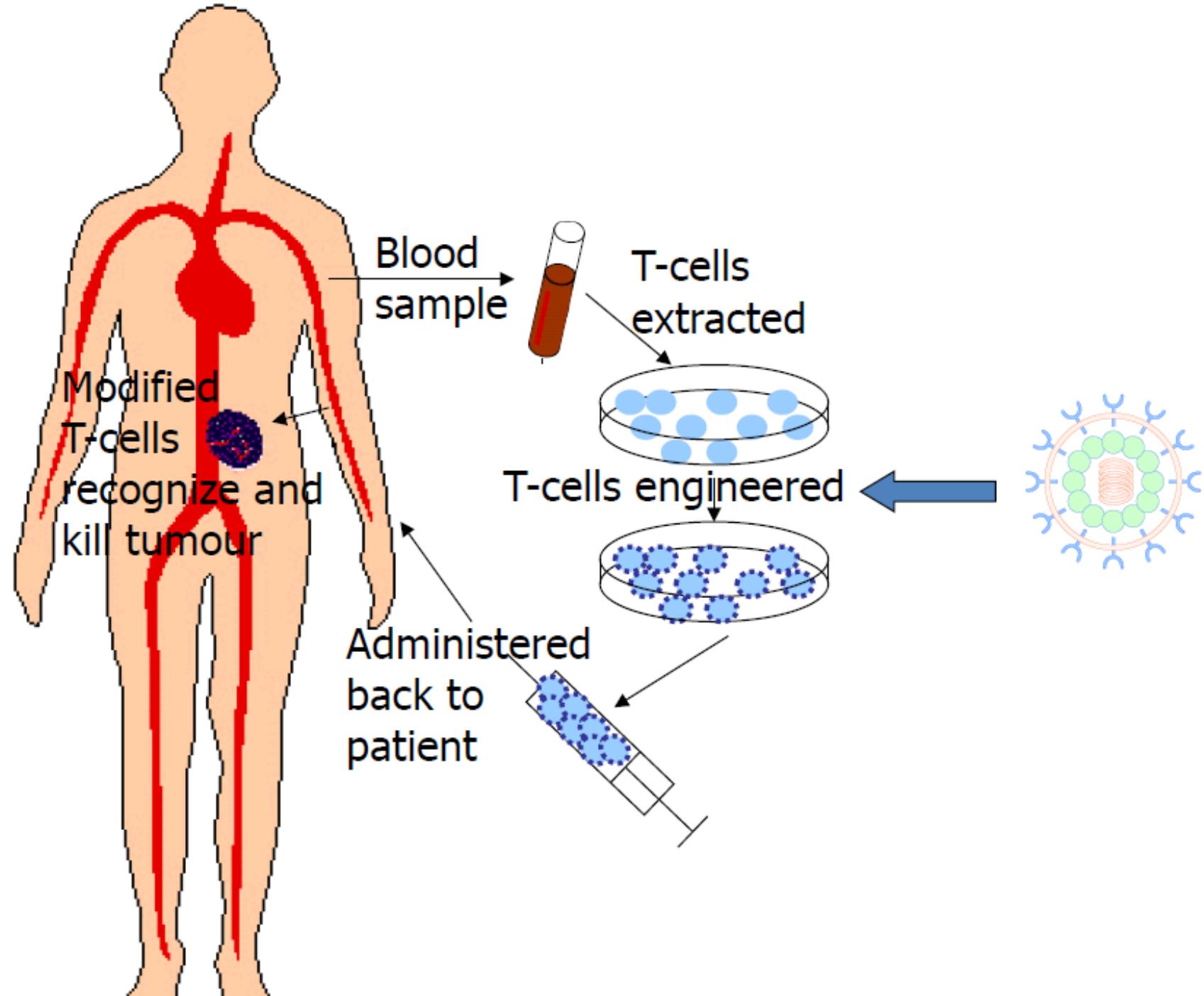
B-cellslymform



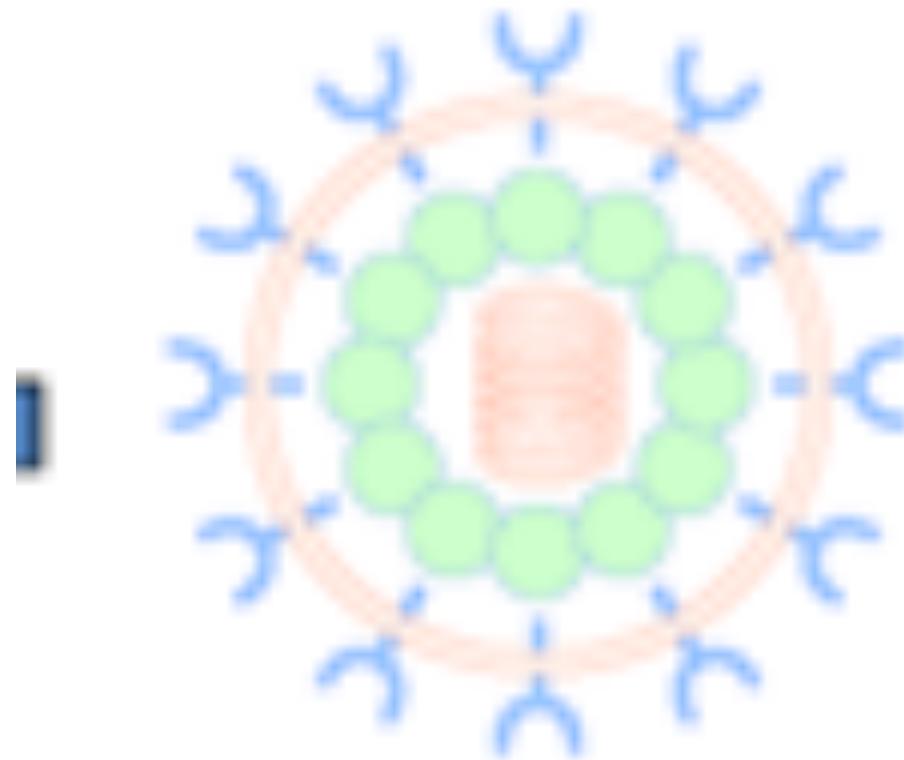
Sortera ut friska T-celler



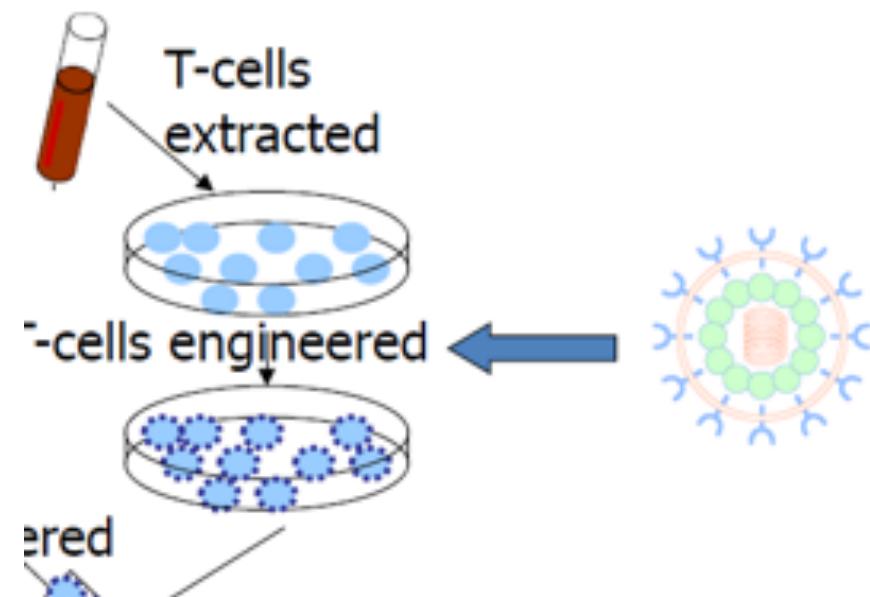
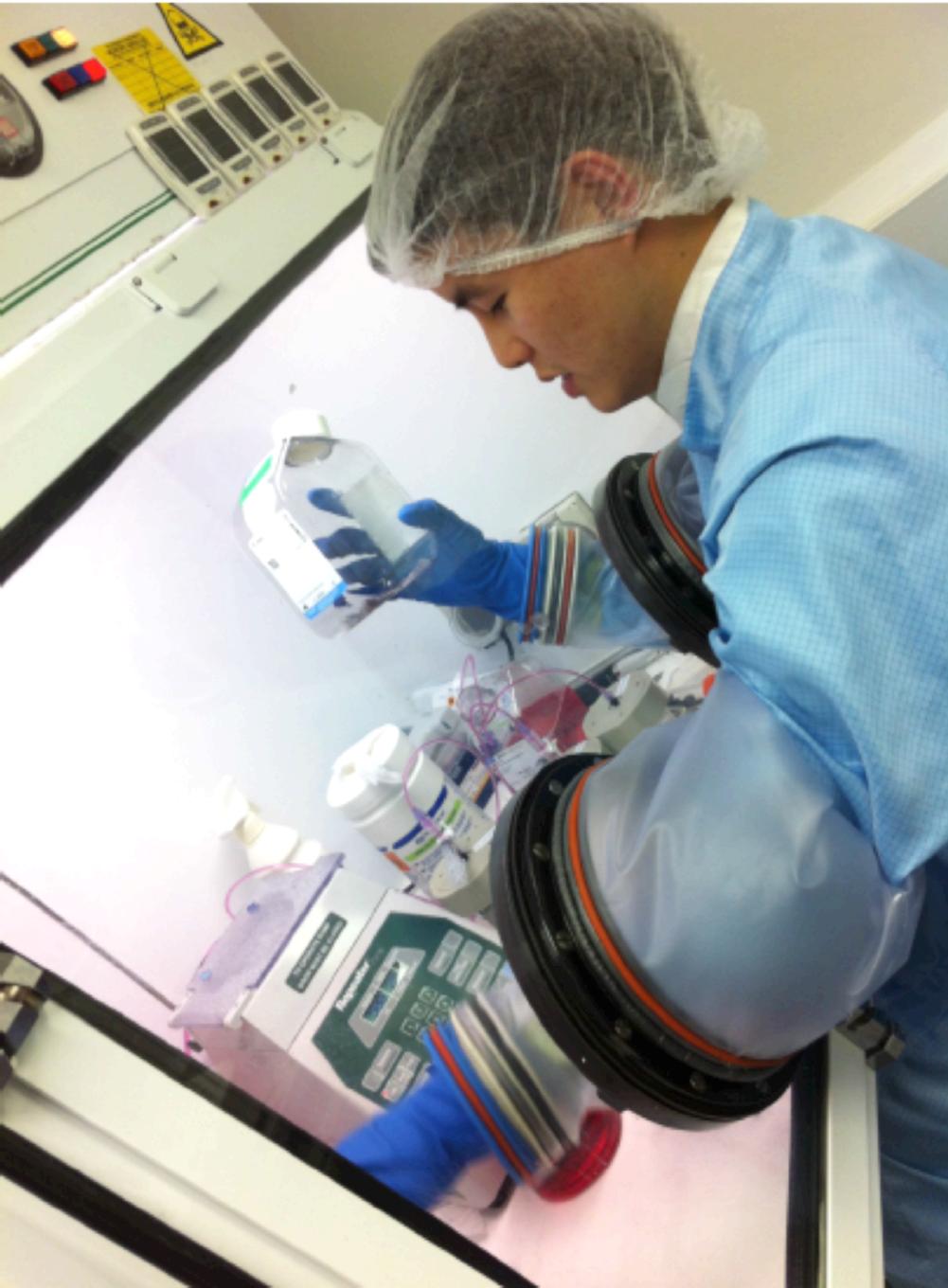
CAR-T

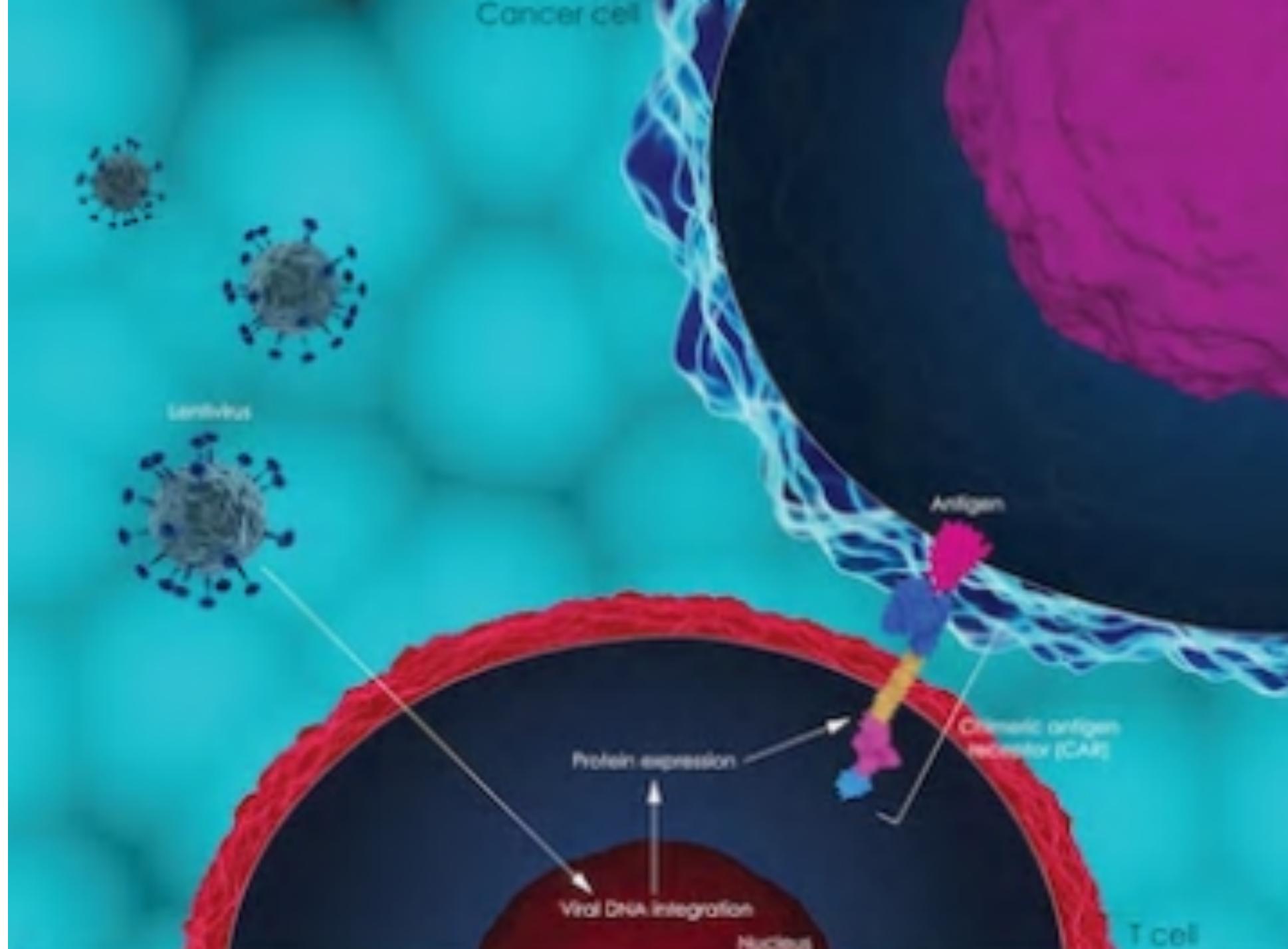


Vektor = retrovirus + DNA information



GMP production





3 dagar innan CAR-T

Cytostatika

Fludarabin Cyklofosfamid





CAR-T 19

2012





Tillfrisknandet kom omedelbart. Hon svarade
direkt på behandlingen med T-celler.

Emily Whitehead



Nu kan jag träffa kompisar, leka med
hunden och gå i skolan. Det är jättekul!



Den lever i patientens kropp
där den också förökar sig.



Emily – livshotande biverkningar

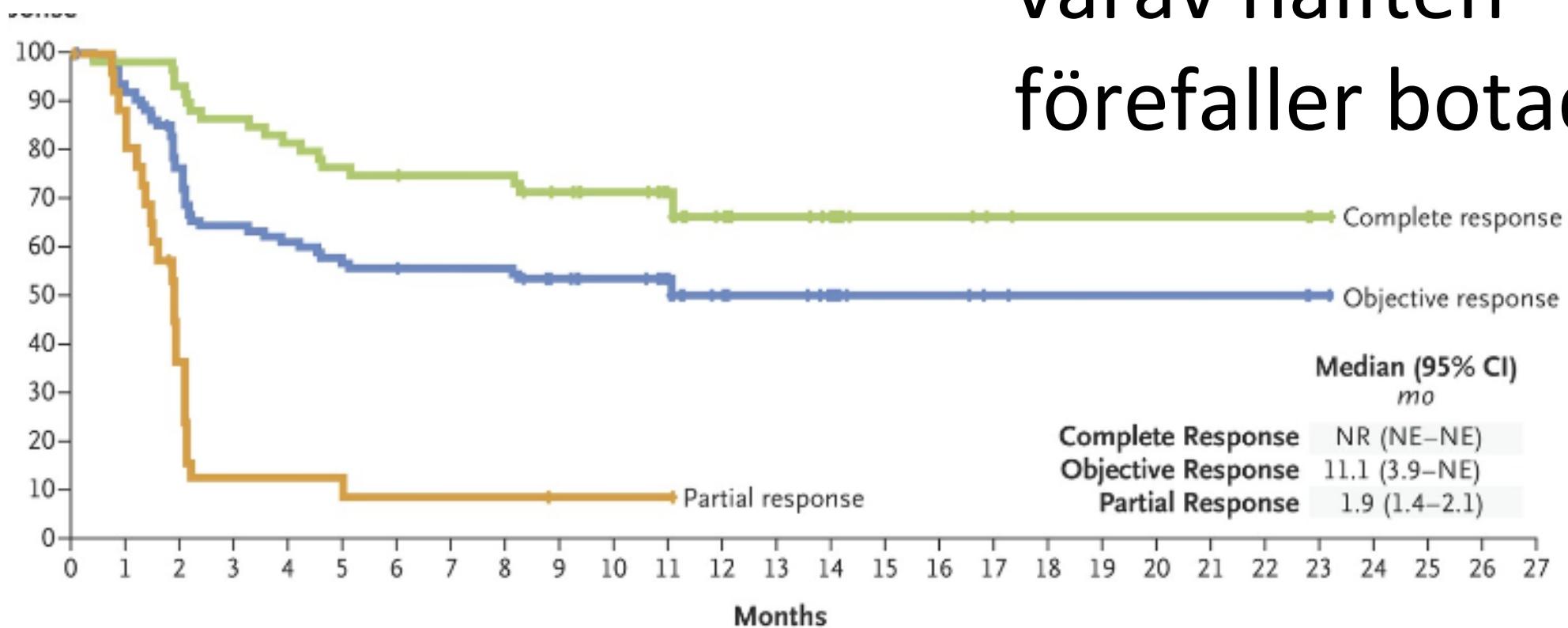
- ”Cytokine release syndrome” - ”mega-influenta”
- Multiorgansvikt
- Svårt att hålla blodtryck
- Antikropp mot interleukin 6 var räddningen

Akut lymfatisk leukemi - CAR T 19

- 85% komplett remission varav många (75%) kvarstod efter 6 mån

Iymphom – CAR T 19

50-60% bra svar
varav hälften
förefaller botade



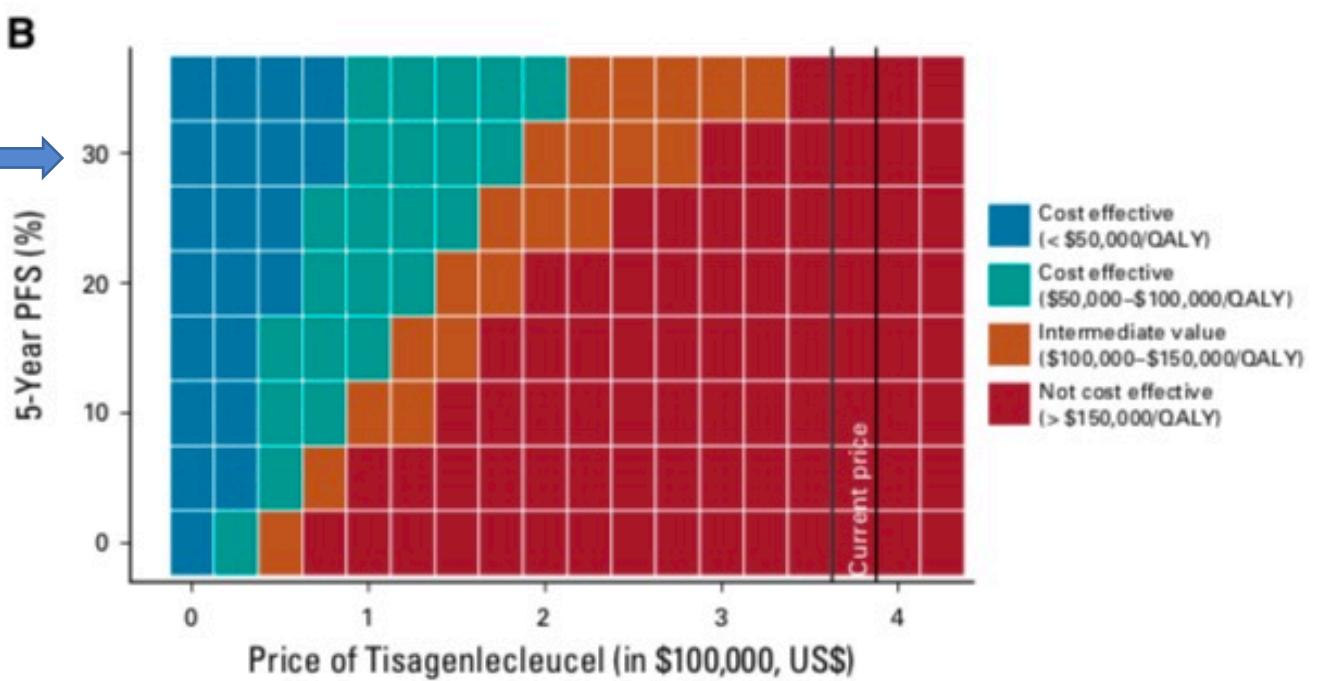
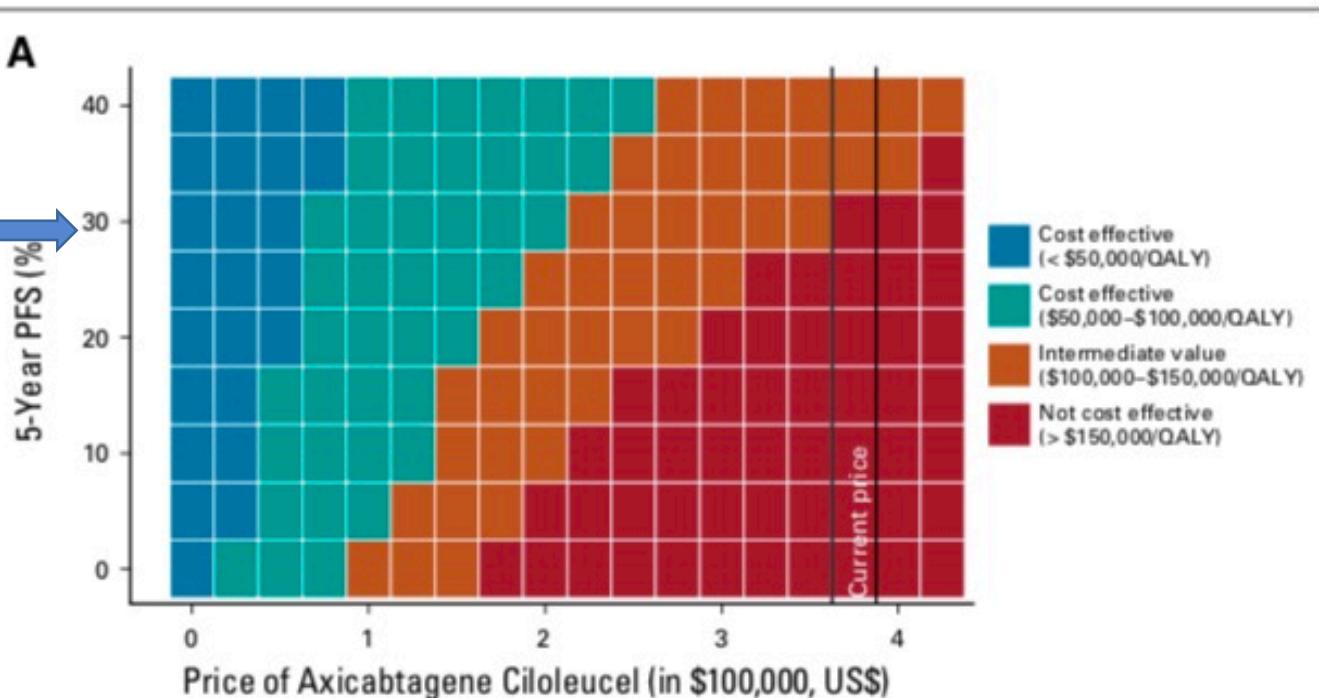
Aggressiva lymfom

Qualy (dollar)

grönt 50.000-100.000

Orange 100 -150.000

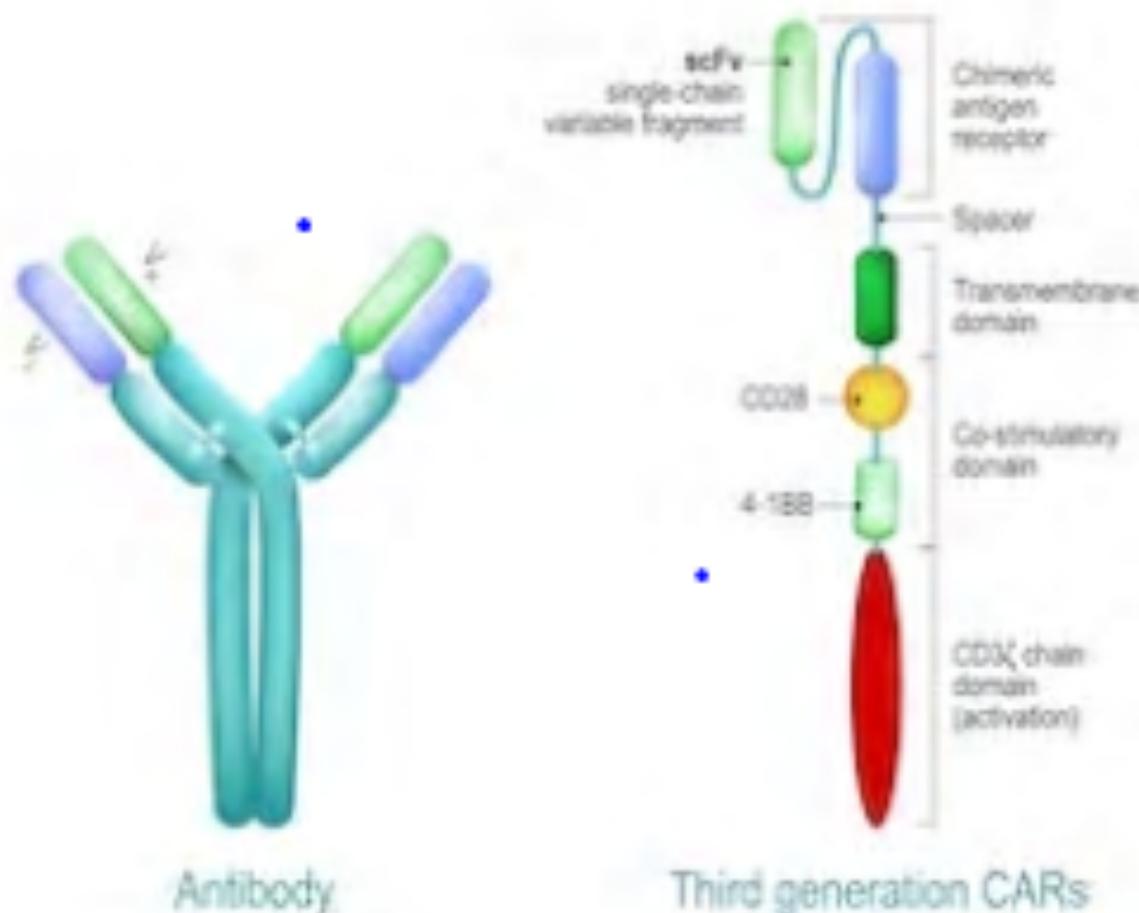
Rött > 150.000



Vilken CAR-T 19 cell är bäst ?

- framtagning av T-celler
- Vektorn = DNA sekvensen
- behandlingar innan infusion av CAR-T
- patientselektion

Chimeric antigen receptor T cell



Utveckling - kostnad av gen-terapi ?

30.000 kr



Hans G Forsberg, direktör på Ingenjörsvetenskapsakademien, pratar i en Ericsson Hotline 900 pocket.
Foto från tidigt 1980-tal.

3000 kr



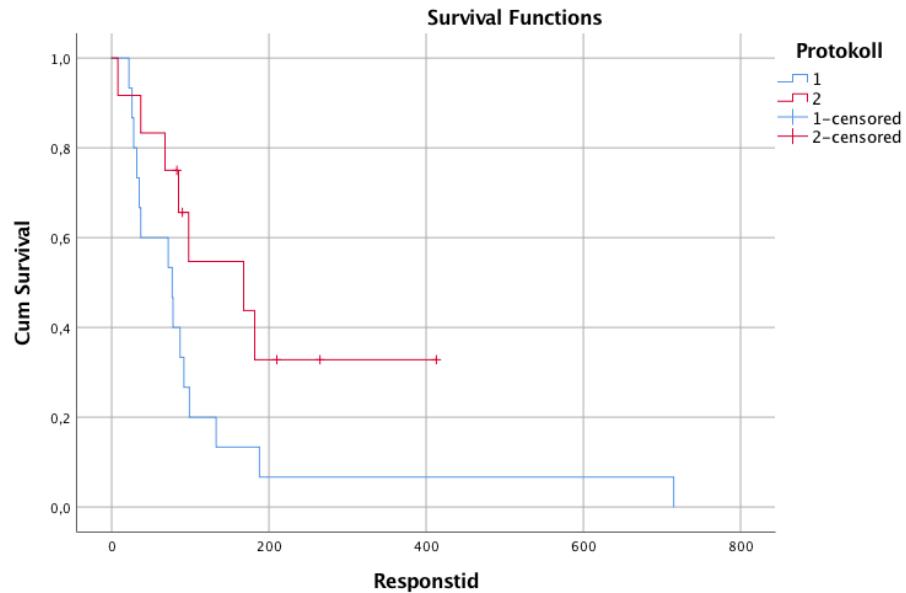
Uppsala – CAR-T19

35 pat fr.a lymfom

start 2014

samarbete Houston

300.000 kr



Gunilla Enblad

Angelica Loskog



Logistik komplicerad

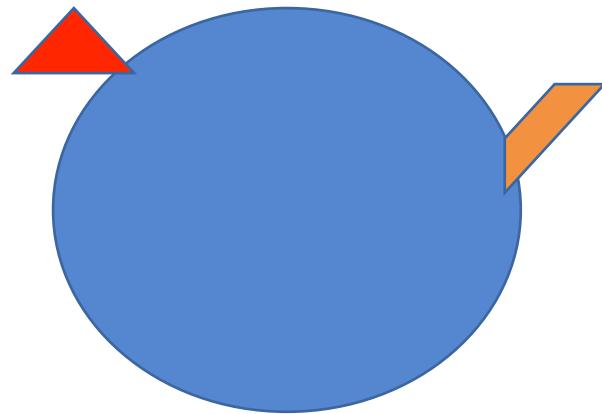
- Skördas
- tillväxt under 3-4 veckor
- → beställaren
- Infusion
- Ta hand om biverkningar

Mål för CAR-T

- CD19 akut lymfatisk leukemi, lymfom
- BMCA myelom
- CD 22 ALL, B-cellslymfom
- CD 30 Hodgkin, T-cellslymfom
- CD33 akut leukemi

Kombinera ?

- CAR-T 19 + CAR-T 20 förefaller bättre än bara CAR-T 19



270 företag utvecklar CAR-T mot 120
målstrukturer (juli 2019)

FDA/EMA godkända gen-terapier (viktiga)

- 2017 - CAR-T 19 för akut leukemi och lymfom
- 2018 - ärftlig blindhet
- 2019 – beta thalassemi
- 2019 - spinal muskel atrofi (SMA) hos barn < 2 år

Zolgensma

Nu Spinraza
(enzym)
2 milj SEK/år

4-6 pat/år
I Sverige

FREDAG 30 AUGUSTI 2019 ■ BAGENS NYHETER

Placerande nyhetsskriften. Karl Nyblom, Karin Olofsson. Reportagechef Marita Jansson; Peter Larsson, Åke Grönqvist
Världens Första Nyhetsbyrå. Ekonomin Mikael Sandesson. Telefon 08-738 10 00 E-post: nyhetsbyrån@se

NYHETER

Sjukvård.

Medicin för 20 miljoner per dos utmaning för samhället

Hur mycket får en sjukdom kostat? Den frågan kommer att ställas på sin spets allt oftare när nya läkemedel som kan revolutionera patienternas liv blir allt dyrare och samhället tvängas prioritera.

Redan i år kan flera läkemedel som kostar många miljoner kronor bli möjliga att använda i Sverige.

• Nyligen godkändes vad som kallas världens dyraste läkemedel i USA. Prisnivån: 2,1 miljoner dollar, eller omkring 20 miljoner kronor, för en dos Zolgensma, som läkemedel heter, är en så kallad genterapi mot den medfödda spinalespondylosis med muskelatrof.

Sjukdomen innebär att musklerna förlorar sin vilka ledar till problem med att sätta sig upp och sätta sig ned. Den försämrar i olika vidgångsgrad, där patienterna med de lindriga och mellanlära formerna får olika typer av funktionshinder. Utan behandling drabbas patienterna med den endast formen och får sin rörelsebeteckning.

Tidigare fanns ingenting att göra för barn med den svåraste formen, utan familjerna och likarna fick sakta se barnet bli sämre. Sedan nyligen är det nu läkemedlet Spinraza.

—Jag har arbetat med spinal muskulotrof i 25 år och Spinraza har helt ändrat livet för de här patienterna. Fint att nu inte längre finns några för patienterna, nu har vi en behandling som i störder visar god effekt. Detta patienter visar betydligt bättre rörelse och kan också ha en del mer normalitet i sin rörelsefunktion, säger Mikl Tulloch, professor och överläkare vid Drottning Silvias barnsjukhus, en del av

forstärkande salutans läkemedelsråd, säger Mikl Tulloch.

Läkemedlet är ännu inte godkänt i EU, men den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, väntas komma med ett beslut i året. Det finns andra generärapier som redan är godkända i EU för en ögonsjukdom och för en blodsjukdom, och så är på väg.

Även i Sverige läkemedlet är godkänt i EU innanför den tio årsgränsen, och det kommer att användas i Sverige. Precis som i andra EU-länderna behövs ett nationellt kartor om detta läkemedel för att rekommenderas effekten och om priset överlämnas till den svenska läkemedelsförbundet som har hittills i 400 länderna till denna syn. Läkemedelsföretaget berögt att de har fått en pris från Cell och generärapierna får i regel mycket högre priser jämfört med traditionella läkemedel.

Medan Tandvårds- och läkemedelsförvaltningen, TLV, beslutat om nya läkemedel som förlämnas på recept ska ingå i helsektorns aktuella prislista, NT:s läkemedelsrekommendations för de läkemedel som används i sjukskrift.

—Vi upptog från en helsekonsultansk analys att TLV givit låt om, att den rekommenderade prisgraden och tillämpningsvis regelvis sätts i världens kostnadslägsta läkemedel för att få en god pris för att det ska vara en bra handikapp. Detta är en del av senaste åren och vi har inte fått marginer, säger Mikl Tulloch.

NT:s läkemedelsrekommendation har gått upp de senaste åren och vi har inte fått marginer, säger Mikl Tulloch.

Behandlingspriset för Zolgensma är 20 miljoner kronor och det är en del av kostnaden för behandlandet av patienten, och

Fakta: Läkemedlets vikt till patienterna

1 Läkemedelsföretaget gör olika studier och studier inom forskande om godkännande för ett läkemedel till europeiska Läkemedelsmyndigheten EMA.

2 EMA gör igenom dokumentation för säkerhet och effekt. Om mytan med läkemedlet överstiger riktlinjer rekommenderas godkändande.

3 EU-kommissionen godkänner läkemedlet.

4 Sveriges helsektörer och läkemedelsförvaltningen ska ingå i helsektorns aktuella prislista. Det är förtäget som sätter bestämmer priset och ansvarar om man vill att läkemedlet ska ingå i helsektorns aktuella prislista.

5 NT:s läkemedelsrekommendation till regioner och landstingsförbund om hur sjukskriftens ska använda nya tjukhusläkemedlet.

EMAs godkänta läkemedel är dyrare med ostarkt underlag. Det gör att vi får allt svårare att värdera den faktiska mytan med de här läkemedlen.

Dessutom kan de ytterligare insatser som att introducera generärapier i Sverige:

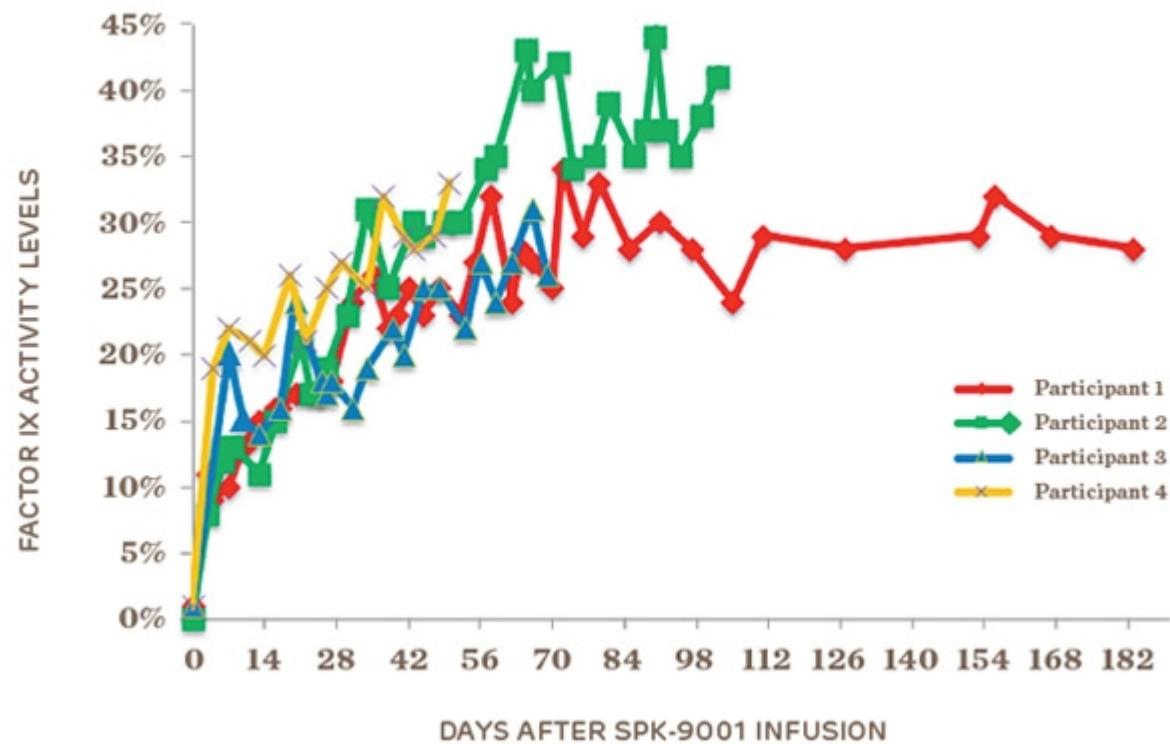
- Gilti- och generärapier ställer

DN 30/8 2019

Beta-Thalassemi

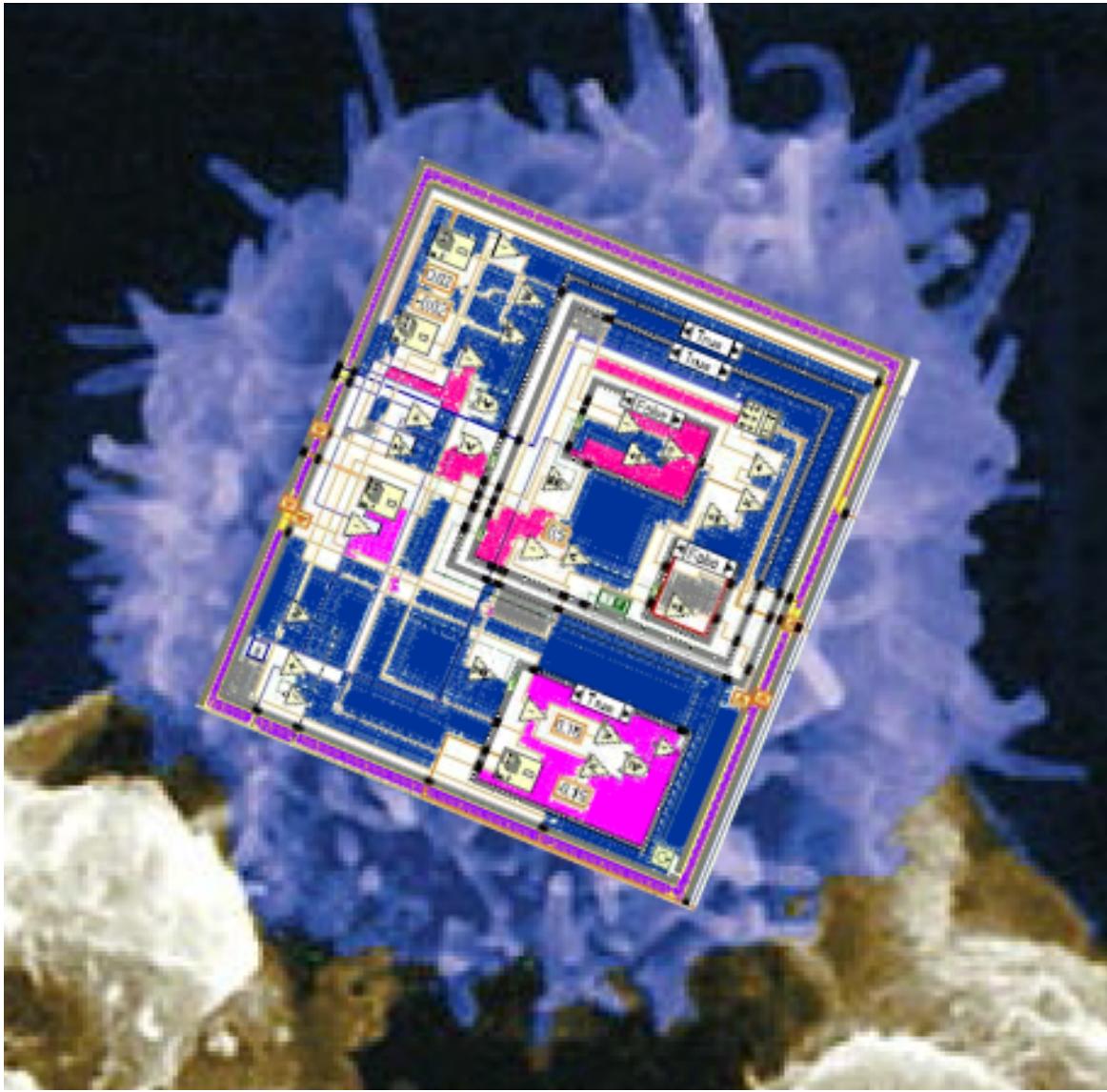
- Zytoglo
- 1,8 miljoner Euro
- 100 pat i Sverige med svår form

Beta Hemofili



Framtid

- Komma bort från virus tex CRISP-teknik
- Använda celler från hyllan
- Profylaktisk behandling mot biverkningar



Programmera om DNA via:

Retrovirus

Icke-virus tex: CRISP

Emmanuella Charpentiere

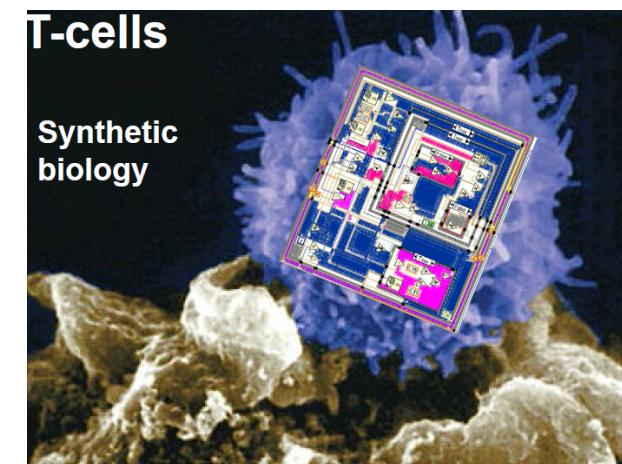
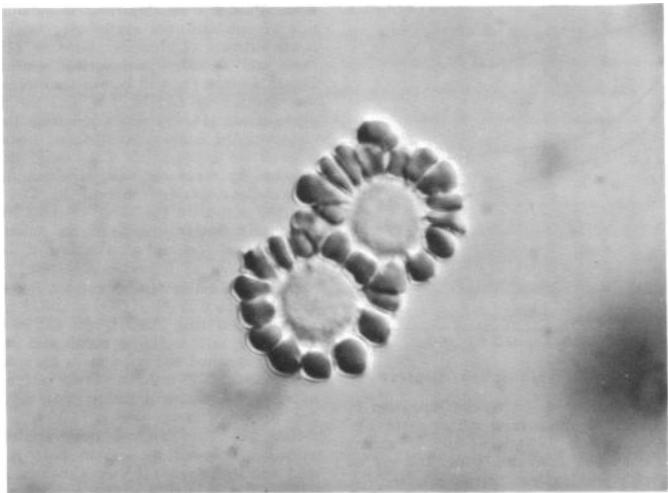
“CRISP – queen”



Sammanfattning

- Snabb utveckling CAR-T
- Ekonomisk utmaning = betalning vid ett tillfälle – tidigare uppdelat
- Kommer bli billigare men ändå dyrt

CAR-T





1,5 miljarder → 2,7 miljarder (6 år)

Felbyggda duschrum i prestigebygget

NYHETER

Legionella upptäckt – flytt på
Akademiska uppskjuten



Framtagning av läkemedel

- Kina –arsenik och malariamedel
- Ryssland – dopingmedel o nervgaser



Tu Youyou
Nobelpris 2015

AVERAGE CAR-T COST OF TREATMENT: USD110,000



Jingdu Children's Hospital
Beijing, China

It is the largest children blood tumor center in China, with 10 functional zones—3 general hematology wards, 2 hematopoietic stem cell transplantation wards, blood diagnostic laboratories, hematological tumor clinics and PICC clinics. With the completion of immunotherapy laboratory, the center realized advanced technologies like immunotherapy of different types of

AVERAGE CAR-T COST OF TREATMENT: USD80,000



The Chaim Sheba Medical Center, Israel

CAR-T therapy in Israel is used only in the Chaim Sheba Medical Center. This is one of the few centers in the world where this treatment is applied and further researches are carried out in terms of the development of this technology. According to statistics, patients not responding to standard treatment protocols, 90% (children) and