



Sepsis uppmärksammas internationellt

7 september, 2018

Den 13:e september infaller World Sepsis Day, sepsis är ett tillstånd som lätt kan misstas för influensa, men som årligen drabbar 31 miljoner människor i världen varav 6 miljoner dör. Trots detta saknas effektiva behandlingsalternativ. Svenska Aptahem kan dock vara på god väg att hitta nålen i höstacken med läkemedelskandidaten Apta-1, en substans med antiinflammatoriska, antikoagulerande och immunstimulerande effekter. En framtida lösning som åtminstone i teorin pekar på en perfekt matchning mot det kliniska behovet. BioStock kontaktade Ulf Björklund, programansvarig för bolagets prekliniska program.

Svårdiagnostiserat tillstånd med hög dödlighet

Den höga dödligheten i sepsis beror främst på den mycket snabba sjukdomsutvecklingen samt svårigheten att ställa korrekt diagnos. Symptomen är influensaliknande med hög feber, frossa, förvirring och snabb andning. Idag vårdas sepsispatienterna med understödjande behandlingar för att minska symptom och lindra bieffekter av inflammationen. Vanligtvis sker detta genom en inledande behandling med antibiotika för den bakteriella infektionen, följt av antikoagulerande läkemedel, adrenalin och vätska intravenöst för att motverka blodtrycksfall samt säkerställa syretillförsel till vitala organ.

Högre dödlighet än akut hjärtinfarkt

Man brukar säga att hjärt-kärlsjukdom är den absolut största folksjukdomen i vårt land och akut hjärtinfarkt är den vanligaste dödsorsaken i kategorin. För att förstå hur allvarligt tillståndet sepsis är kan därför en jämförelse med akuta hjärtinfarkter vara belysande. I Sverige drabbas över 28 000 människor per år av akut hjärtinfarkt medan uppåt 40 000 drabbas av sepsis. Den allvarligaste formen av tillståndet har en akut dödlighet (inom 28 dagar) på närmare 20 procent (2014) – motsvarande siffra för akut hjärtinfarkt är 7,5 procent. Risken för dödlighet i sepsis ökar dessutom med cirka 8 procent för

varje timme som behandlingen försenas. Sepsis kan således konstateras vara vanligare och dödligare än många tror.

Sepsis uppmärksammas brett och internationellt

September har på senare år utsetts till Sepsis Awareness Month av organisationen **Global Sepsis Alliance**. Som en del av detta, uppmärksammas kampen mot sjukdomen under benämningen **World Sepsis Day** nästa vecka (13:e september).

I samband med den ökade uppmärksamheten kring sepsis har BioStock pratat med **Aptahem** – Sveriges enda bolag som utvecklar läkemedel mot det dödliga tillståndet. Vi har försökt att gå på djupet för att förstå de studier, både regulatoriskt styrda prekliniska studier och andra prekliniska studier, som Aptahem nu genomför och planerar att genomföra.

Lovande prekliniska studieresultat banar vägen framåt

Aptahems prekliniska djurstudier har indikerat att läkemedelskandidaten Apta-1 har antiinflammatoriska, antikoagulerande och immunstimulerande effekter som adresserar den komplexa interaktionen mellan koagulation och inflammation i sepsis. Via oberoende kontraktslabb har man kunnat påvisa påtagligt förbättrad överlevnad hos försöksdjur i vedertagna sepsismodeller.

Bolaget har således kunnat konstatera att den multiverksamma profilen hos Apta-1 verkar matcha den kliniska situationen för sepsis väl. Det finns idag inga effektiva läkemedel mot den livshotande reaktionen som framkallas av sepsis.

Apta-1 kan därför komma att fylla ett viktigt behov, enligt Aptahem. Om ett läkemedel kan adressera den abnorma inflammatoriska respons som kroppen utsätts för samt de skador som uppstår vid sepsis kan det, i teorin, signifikant förbättra chansen för överlevnad hos patienter, samt minska risken för permanenta organskador. Detta skulle kunna minska de stora samhällsekonomiska kostnader som sepsis idag orsakar.

»Vi har tillfört Apta-1 i primat och råtta och funnit att högre doser kan ges än vad vi antog. Målsättningen är att finna maximaltolererbar dos. Det man helst vill se i denna fas är att man kan ge högre doser i säkerhetsstudierna än vad som krävs för att visa effekter i pre-kliniska studier«— Ulf Björklund, forskningsledare för Aptahems kliniska studier

Enbart i USA uppskattas samhällets kostnader att uppgå till 14,6 miljarder US-dollar årligen när beräkningen inkluderar stöd för de många sepsisöverlevare som vanligen lider av permanenta organskador, kognitiva nedsättningar och fysiska handikapp. Rationalen att utveckla Apta-1 för att möta detta marknadsbehov tycks med andra ord klart motiverad, både kliniskt och samhällsekonomiskt.

Ulf Björklund, programansvarig för Aptahems prekliniska toxikologiprogram, du har en central roll i att projektleda utformningen av utvecklingsplanen och förhandla med Aptahems underleverantörer. Vill du kortfattat berätta om din professionella bakgrund och dina erfarenheter av att driva prekliniska utvecklingsprogram?

– Jag har jobbat med läkemedelsutveckling i över 30 år och då främst med klinisk forskning, där även preklinisk utveckling ingår som en viktig del. Sedan 2002, då jag tillträdde som vd för OxyPharma, har



Ulf Björklund, M.Sc, farmaceut och programansvarig Aptahems prekliniska studier

jag på olika nivåer varit specifikt involverad i prekliniska program. Jag trivs mycket bra med utmaningen och möjligheten med att arbeta i små utvecklingsbolag eftersom att man ständigt har kontakt med flertalet underleverantörer som förmedlar diverse tjänster. Man fungerar som spindeln i nätet där allt måste spinnas rätt för att nätet (det prekliniska programmet) ska bli ordentligt byggt.

Kan du beskriva de olika studier som just nu genomförs i Aptahems prekliniska utvecklingsprogram för Apta-1 samt dess status?

– Först och främst skulle jag vilja klargöra skillnaden mellan två verksamheter som båda många gånger rubriceras 'preklinisk forskning'. Den ena verksamheten benämns korrekt som icke-kliniska säkerhetsprogram, alternativt toxikologi-program. Verksamheten syftar på studier som utförs på ett potentiellt blivande läkemedel innan det får testas på människor.

– Dessa icke-kliniska säkerhetsstudier är regulatoriskt styrda och utförs oftast i två djurslag, gnagare (mus, rått) och ett annat djurslag (hund, primat, minigris). Målet är dels att bestämma vilka doser som får ges till människa samt att få en fingervisning om eventuella biverkningar.

– I "paketet" icke-kliniska säkerhetsstudier ingår också studier där eventuella effekter på andning, hjärta och centrala nervsystemet studeras. Studierna grundar sig på regulatoriska krav som ställs på läkemedelsutveckling och kallas för Good Laboratory Practice (GLP). GLP-studierna föregås av icke-GLP studier vars syfte är finna de doser som senare kommer att tillföras djuren i GLP-studierna.

– Den andra verksamheten som benämns preklinisk forskning, är inte regulatoriskt styrd utan främst efterfrågad i diskussioner med läkemedelsbolag för att se mer evidens. Här är målet att förstå hur substansen fungerar och det eventuellt blivande läkemedlets effekter studerade i olika sjukdomsmodeller. Då ingår bland annat den pågående studien i Non-Human Primate (NHP), som vi nyligen meddelade har utökats.

– Det är den tidigare verksamheten, den icke-kliniska säkerhetsstudien eller toxikologi-programmet, som jag ansvarar för. Denna verksamhet är pågående.

Ni släppte nyligen ett PM där ni förklarade att era studier krävde ett ökat substansbehov till följd av Apta-1s goda säkerhetsprofil. Vad innebär det att säkerhetsprofilen för ett läkemedel är god i detta stadiet?

– Ja, det är korrekt. Vi har tillfört Apta-1 i primat och rått och funnit att högre doser kan ges än vad vi antog. Målsättningen är att finna maximal tolererbar dos. Det man helst vill se i denna fas är att man kan ge högre doser i säkerhetsstudierna än vad som krävs för att visa effekter i pre-kliniska studier.

Hur förbereds de aktiviteter som ni nu utför inför en ansökan till myndigheterna för att få börja studier i människa?

– För att ansöka om att påbörja studier i människa krävs att det icke-kliniska säkerhetsprogrammet har genomförts. Studiernas data är det underlag som ligger till grund för huruvida en ansökan kan godkännas om att få inleda kliniska studier. Man måste också tillverka substansen och göra en beredning på ett säkert sätt, vilket går under namnet Good Manufacturing Practice (GMP). Man sätter upp krav, så kallade specifikationer, som måste uppfyllas. Exempel på sådana specifikationer är bland annat substansens renhet, sterilitet och stabilitet. Först när dessa steg är genomförda och dokumentationen är färdigställd så kan ansökan lämnas in.

Hur kommer det sig att ni valt att samarbeta med underleverantörer för t.ex. tillverkning och genomförande av studierna istället för att själva genomföra det?

– Det korta svaret är tid och pengar. Det tar väldigt lång tid och mycket resurser för att starta och driva en produktionsanläggning. Detsamma gäller de icke-kliniska säkerhetsstudierna, vilka kräver dyra lokaler och många specialistkunskaper. Tilläggas kan att samarbete med underleverantörer är det normala arbetssätt för mindre utvecklingsbolag inom industrin.

Om vi ritar ut en tidslinje över era utvecklingsspår och för utvecklingen av Apta-1, vad kan vi se framemot för uppdateringar kring projektet under de kommande 12 månaderna?

– Som meddelat så krävs ytterligare substans för att slutföra det icke-kliniska säkerhetsprogrammet, vilka sedan ska slutföras och rapporteras. Vidare pågår ett utvecklingsarbete för att tillverka GMP-material som måste uppfylla de kvalitetskrav som fastslagits i specifikationerna. Dessa två aktiviteter är de jag bedömer som viktigast fram till att vi kan ansöka om att få starta en studie i friska frivilliga försökspersoner och alltså inleda klinisk fas-1 studie.

Innehållet i Biostocks nyheter och analyser är oberoende men Biostocks verksamhet är i viss mån finansierad av bolag i branschen. Detta inlägg avser ett bolag som BioStock erhållit finansiering från.

Innehållet i Biostocks nyheter och analyser är oberoende men Biostocks verksamhet är i viss mån finansierad av bolag i branschen. Detta inlägg avser ett bolag som BioStock erhållit finansiering från.