



Säkrad storskalig tillverkning viktig milstolpe för Aptahem

Publicerat 23 februari 2018

Malmöbaserade bioteknikföretaget Aptahem är specialiserade på aptamerbaserade, makromolekylära läkemedel för behandling av livshotande tillstånd där koagulation och inflammation samverkar i sjukdomsprocessen. Dess primära läkemedelskandidat Apta-1 utvecklas med inriktning mot akut sepsis eller blodförgiftning, som orsakar miljontals dödsfall varje år världen över. På tisdagen meddelade bolaget att man framgångsrikt har kunnat framställa Apta-1 i stor skala – en avgörande milstolpe inför kommande kliniska studier och framtida kommersialisering.

Aptahems primära läkemedelskandidat **Apta-1** är en RNA-baserad molekyl, en så kallad aptamer, som består av strängar av oligonukleotider. Aptamerer är syntetiskt konstruerade nukleinsyrapolymerer och en aptamer består av antingen enkelsträngade DNA- eller RNA-molekyler som kan binda till redan utvalda mål, inklusive proteiner och peptider, med hög affinitet och specificitet.

I lekmannatermer innebär detta att aptamererna blockerar bindningen mellan infekterade röda blodkroppar och andra celler och kan därigenom stoppa händelser som leder till allvarliga sjukdomar. Aptamererna i Apta-1 består av enkelsträngade RNA-kedjor (ribonukleinsyra) som bildar stabila tredimensionella strukturer, som i sin tur kan påverka vissa biologiska funktioner.

Starka prekliniska studieresultat mot dödlig sepsis

Sjukdomstillståndet sepsis är följden av ett infektionsutlöst systemiskt inflammationsförsvar som kan leda

till organsvikt. Förloppet går snabbt och dödligheten till följd av sepsis är hög. Enligt världshälsoorganisationen WHO orsakar sepsis omkring 6 miljoner dödsfall årligen. Prekliniska studier har visat att Apta-1 har både antikoagulantia och anti-inflammatoriska effekter, och i vedertagna sepsismodeller har man sett påtagligt förbättrad överlevnad hos försöksdjur efter behandling med Apta-1. Den multiverksamma profilen hos Apta-1 är en perfekt matchning med det kliniska behovet inom sepsis, då det idag saknas effektiva läkemedel mot den livshotande samverkan mellan koagulations- och inflammations-systemet som sepsis framkallar.

Komplicerad tillverkningsprocess kunde effektiviseras

Tidigare i veckan meddelade Aptahem att bolagets samarbete med oligonukleotid-specialisten BioSpring har resulterat i att man lyckats skala upp tillverkningen av Apta-1 till kostnadseffektiva, kommersiella volymer. Genom en helt nyframtagen och unik syntesväg, utan licensbelagda processer

eller byggstenar, för tillverkningsprocessen kunde man erhålla ungefär dubbel volym av Apta-1 jämfört med prognosen, vilket innebär ett antal fördelar; färre processteg för samma mängd av likvärdig kvalitet, mindre mängder av restprodukter och inte minst lägre tillverkningskostnader.

Lyckad uppskalning av tillverkning viktig milstolpe

Aptamerer med specifika egenskaper skapas vanligen genom att extrahera dem från en stor slumpmässig sekvenspool där den önskade exempelvis, hämmar effekten, erhålls genom att aptameren formas runt den receptor man vill hämma, men naturliga aptamerer finns också i segment av RNA-molekyler. Produktionen av aptamerer är en komplicerad historia, och i ljuset av de strikta regulatoriska föreskrifter som säger att läkemedelsframställning måste uppfylla s.k. GMP, good manufacturing practice, är det därför en viktig – för att inte säga helt avgörande – milstolpe för Aptahem att man har lyckats säkerställa förutsättningar för en storskalig tillverkning och dessutom mer effektivt.

BioStock har kontaktat vd Mikael Lindstam för att få en kommentar till bolagets framsteg.

Det låter som att det är mycket komplext att ta fram aptamerer. Kan du berätta mer om vilka krav som ställs och varför ni har valt att samarbeta med just BioSpring för att utveckla processer för produktion av Apta-1?

– När det gäller aptamerer av den storlek som Apta-1 är, så är det större utmaningar. Det är lite som att bygga ett torn av klossar, ju högre desto svårare att få stabilitet. Dessutom är aptamerbranschen fortfarande i sin linda när det kommer till mer komplexa aptamerer och de har länge tillverkats genom gamla, vedertagna och ibland licensbelagda syntessteg – vilket nu Biospring kringgått genom att utarbeta nya grundmaterial och syntesvägar. Kraven från vår sida

har varit uppskalning av tillverkningen och samtidigt göra tillverkningen billigare vilket Biospring lyckats med över förväntan.

– Biospring är världsledande på området och vi har tidigare erfarenhet av att arbeta med dem så vi visste att det inte var många som kunde ta sig an den utmaning vi nu framgångsrikt har löst. Dessutom är Biospring fullt GMP-certifierade och har lång erfarenhet av leveranser till flera pharma-, biotechbolag och forskningsinstitut världen över.

Hur förhåller sig de framsteg ni nu gjort, tillsammans med BioSpring, till era förväntningar kring storskalig produktion av Apta-1?

– Framstegen vi har gjort tillsammans översteg det förväntade. All utveckling och uppskalning har skett i kommersiella tillverkningssystem, d.v.s. i system som man normalt använder för att skapa batcher till försäljning. Så med detta i åtanke har vi skalat upp för normal tillverkning mot marknad, vilket flyttar fram vår position inför framtida kommersialisering betydligt. Biospring kommer fortsatt förfina olika tillverkningsparametrar så vi förväntar oss något bättre optimerat resultat framöver, men nästa viktiga milstolpe är förstås vårt GMP-certifikat som inte har med tillverkningen per se att göra utan den strikta dokumentering kring detta som krävs.

Vad innebär framstegen för Aptahem, utöver att ni nu vet att er huvudkandidat går att producera i kommersiella volymer?

– Det är ju ett starkt säljargument mot eventuella partners och intressenter att vi redan har en kommersiell process. Förhandlingsläget blir betydligt sämre om man som litet bolag förväntar sig att den andra parten ska lösa den typen av utmaningar.

Bakgrunden till detta är att uppskalad tillverkning av nya molekyler ofta är en utmaning som kan ta tid att lösa. Uppskalning är en komplicerad process och innebär för det mesta inte ett linjärt förhållande mellan mängden ingående komponenter och utgående resultat. Våra nya metoder och know-how kring tillverkningen kommer också att vara viktiga för framtida tillverkning av våra andra aptamerer när vi väljer att expandera vår befintliga pipeline.

Är tillverkning en diskussionspunkt som brukar komma upp i dialogen med en möjliga tagare?

– Det är tydligt från våra diskussioner med potentiella samarbetspartners att det här är en viktig värdehöjare. Anledningen till detta är att diskussionen kring marknadspotential kan göras mycket mer konkret när motparten kan beräkna sina förväntade produktmarginaler och framtida vinst. Vana affärsutvecklare använder på så sätt informationen för att beräkna nuvärdet för Apta-1.

Tillverkningspatent kan utgöra ett värdefullt tillskott till ett bioteknikbolags IP-portfolio. Är de tillverkningsmetoder Aptahem och BioSpring nu har utvecklat möjliga att skydda?

– Det är för tidigt att säga. Vi behöver utvärdera det noggrant, men det är troligt med tanke på de positiva och nya utvecklingsteg som tagits. Kunskapen vi nu sitter på är värdefull och vi måste fatta beslut tillsammans med Biospring huruvida den skyddas bäst via IP-rättigheter eller som företagshemlighet.

I ett nyhetsbrev avslöjade ni nyligen att ni kontaktats av ett av världens 10 största läkemedelsbolag, som visat intresse för er läkemedelskandidat som en möjlig akutbehandling mot bl.a. sepsis. Kan du berätta något mer om den kontakten – har ni t.ex. kommunicerat tillverkningsre-

sultaten till intressenten ifråga?

– Vi kan inte avslöja vem det är men de har följt våra framsteg genom återkommande möten. Denna gången kallade de på oss för ett fördjupande möte där mer information växlats angående Apta-1. Dialogen kommer nu att fortsätta och det var ett starkt kvitto på att de studier vi utfört hittills och beslutet om den nya kliniska utvecklingen har varit helt rätt. Våra diskussioner berörde tillverkningsresultaten och vi kunde redan då nämna att utbytet såg mycket bra ut, men eftersom mötet inföll innan vi hade slutresultatet kommer vi att kunna diskutera det här mer på djupet i vårt nästa möte.

Ni har tidigare kommunicerat att er målsättning är att ingå ett framgångsrikt partnerskap eller licensavtal kring Apta-1 i tidig klinisk utveckling. Enligt din bedömning, hur påverkar resultaten dessa planer?

– Dessa resultat hjälper ju givetvis till att stärka vårt case. Resultaten påvisar att vi har löst något som ofta är en tung utmaning och vi kan fokusera våra krafter och resurser på att leverera studier som tydliggör Apta-1:s verkningsmekanismer, utförliga säkerhetsstudier och godkännande att gå i klinik. I slutänden handlar allt om att ha rätt och tydlig data för att en intressent ska kunna bedöma i vår favör, och vi är på god väg.