



Det brådskar med en **NATIONELL**

Läkemedelsutvecklingen i världen går från stora industrisponsrade kliniska studier med stora randomiserade populationer mot alltmer individualiserad läkemedelsbehandling på alltmer minskande subpopulationer. Sverige ligger väl till med flera initiativ på området men den nationella samordning av den translationella kliniska läkemedelsforskningen som man börjat titta på bör inte fördröjas ytterligare, skriver här **Bengt Gustavsson**, nordisk medicinchef, Celgene AB. Om vi inte hinner i tid kan skadan ta väldigt lång tid att reparera, med svenska cancerpatienter och svensk cancerforskning som förlorare, skriver han.

Vi står på tröskeln till en lovande men utmanande tid vad gäller utveckling av nya läkemedelssubstanser mot cancersjukdomar. Den biomedicinska forsknings-explosionen har med en närmast exponentiell utveckling försett världen med förbättrade möjligheter till förståelse av underliggande molekyllärpatologiska mekanismer och diagnos av maligna sjukdomar i väldigt små och specifika patientpopulationer.

Dessa nya möjligheter gör också att man kan individualisera framtidens läkemedelsbehandling på ett helt annat sätt än vad som tidigare varit möjligt. Redan existerande preparat kan riktas till de patienter som verkligen drar nytta av läkemedlet och nya mediciner kan designas mot en specifik genetik aberration eller specifika nyckelproteiner i mer pleiotropa signalsystem av vikt för tumören.

oss på stora och randomiserade fas III-studier med hundratal eller tusentals patienter, eller kommer den typen av mer klassisk läkemedelsutveckling att bli för tidskrävande och för kostsam?

I dag kanske utvecklingen av ett nytt läkemedel tar runt 12 år. Kommer detta att kunna genomföras på väldigt sällsynta indikationer eller kommer sådan forskning i praktiken att bli omöjlig att genomföra? Kommer vi att ha råd och tid att bedriva sådan forskning om det i stället skulle ta den dubbla tiden – ett kvarts sekel – att ta fram ett nytt och verkligt preparat mot någon speciell tumörform?

Vi har redan sett under ett flertal år att mindre länder som Sverige tappat i internationell konkurrenskraft vad gäller de industrisponsrade kliniska läkemedelsstudierna. Det är svårt att hävda sig gentemot länder med stor befolkning, lägre

samordning av den translationella **LÄKEMEDELSFORSKNINGEN**

Nya kombinationer av preparat kan efter genetiska analyser och *in vitro*-screeningar av enskilda patienters tumör- och stromaceller bli tänkbara behandlingsalternativ, och med en förändring av vissa sjukdomars naturlförlopp från akut livshotande till kroniska tillstånd kommer diskussionen kring så kallad "minimal residual disease" att alltmer påverka hanteringen av patienter såväl i forskningsstudier som i klinisk rutin.

De nya läkemedlen kan i sig också komma att ställa nya krav på omgivningen. En del kommer att vara mer eller mindre specifika och lättadministrerade småmolekyler, medan andra kommer att vara mer komplexa nukleinsyror, proteiner som monoklonala och chimeriska antikroppar, genterapivektorer av olika slag, stamceller och andra preparat av mer biologisk natur.

Kostnaderna för administrering och uppföljning av individanpassade och kanske mer komplicerade, men också för patienterna mer värdefulla läkemedel kan också komma att se annorlunda ut i framtiden. Det grundarbete som i dag görs för att ta fram strukturer för ordnat införande av nya cancermediciner i Sverige kommer att vara viktigt för hur patienter i framtiden får access till dem.

FRAMTIDEN STÄLLER NYA KRAV

En förväntad framtid med mer eller mindre komplexa nya cancerläkemedel till små och sällsynta patientpopulationer kommer också att ställa andra och helt nya krav på den kliniska läkemedelsutvecklingen av dessa preparat. Kommer vi för registrering av dessa mediciner att kunna förlita

kostnader och ett stort medicinskt behov av nya terapier, men i en framtid där man studerar subpopulationer av subpopulationer kanske det inte ens kommer att räcka med ett stort befolkningsunderlag för att inom realistisk tid kunna genomföra dessa större fas III-studier. Man kanske måste diskutera nya typer av kliniska läkemedelsstudier. Kanske måste de bli mindre och kanske måste man fundera över nya och alternativa effektmått.

Samtidigt skall också sägas att läkemedelsmyndigheter inte alls blundar för den framtid som redan är här. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har under våren offentliggjort ett nytt pilotprojekt för stegvis godkännande ("adaptive licensing") av nya läkemedel, och möjligtvis är detta något som kan komma att användas för att under ordnade former och i samarbete mellan olika aktörer ta fram nya läkemedel till små patientpopulationer.

Detta torde kunna innefatta bland annat en kontinuerlig medicinsk analys och diskussion rörande läkemedlet, analys av olika biomarkörer, "compassionate use"-system för tillhandahållande av medicinen, väl utbyggda system för riskhantering och farmakovigilans, men också realtidsdatabaser för att följa effekt, säkerhet och kanske molekyllärpatologiska markörer över tiden i prospektiva register.

På samma vis har man under en rad år diskuterat liknande processer i USA, något som ofta luftats i paneldiskussioner mellan industriföreträdare, den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA, cancerläkare och patientorganisationer på den årligt förekommande amerikanska cancerkongressen, ASCO (American Society of Clinical Oncology).

Stegvis godkännande av nya läkemedel kräver naturligtvis först och främst en god regulatorisk organisation, såväl inom landets regulatoriska myndighet som på regulatorisk EU-nivå och inom de forskande läkemedelsbolagen. Detta kräver också en god och utbyggd struktur inom landets gränser, innefattande såväl landstingen som akademien.

”Om vi inte hinner i tid kan skadan ta väldigt lång tid att reparera, med svenska cancerpatienter och svensk cancerforskning som förlorare.”

FRAMTIDENS FORSKNING I SVERIGE

Måhända är det just här vi har vår stora chans inför framtidens forskning kring cancerläkemedel i Sverige. Mycket av den högspecialiserade vården i landet är koncentrerad till universitetssjukhusen där det också finns medicinska universitetsfakulteter med högteknologisk cancerforskning som i många fall håller världsklass. Vi har en nationell cancerstrategi och sex regionala cancercenter (RCC) som tillsammans med landstingen kan samordna cancervården i landet.

I Sverige finns också en god tradition med de olika existerande nationella registren, som till exempel cancerregistret, dödsorsaksregistret, läkemedelsregistret, men även en hel del indikationsspecifika sjukdomsregister. Dessutom har vi en god och väl fungerande organisation för Sveriges biobanker där det varje år sätts in miljontals prover för såväl utredningar och behandlingar som forskning.

Denna struktur för vård och forskning är inte unik för Sverige, men det finns få andra länder som har så pass gynnsamma förutsättningar eftersom det i många fall saknas nationella register och biobanker och eftersom det i många fall finns flera olika typer av vårdgivare som inte nödvändigtvis är samordnade på samma sätt som cancervården är i Sverige.

De fördelar av här nämnda slag som vi har, parat med det faktum att den kliniska läkemedelsutvecklingen inom till exempel onkologi och hematologi ser ut att gå mot en framtid med studier i fas II med integrerade translationella forskningsfrågeställningar, borde kunna sätta ett land som Sverige i en internationellt sett gynnsam sits för framtida klinisk cancerläkemedelsforskning.

Trots dessa uppenbara fördelar nås vi av alarmerande rapporter om ojämlikheter i vården och en nedgång i den kliniska läkemedelsforskningen sedan flera år. Det finns något av en paradox i det faktum att ett land som Sverige med en minskning av antalet anställda i läkemedelsindustrin fortfarande kan hålla sig så pass långt framme i den internationella prekliniska cancerforskningen. Detta kan dock vara en schimär – om intresset för biovetenskapliga utbildningar skulle minska på grund av en minskad arbetsmarknad skulle det naturligtvis få konsekvenser även för grundforskningen på sikt.

MÅNGA ANDRA LÄNDER ”RUSTAR”

Tiden är dessutom knapp. Många andra länder ”rustar” och bygger upp nationella register och biobanker, samt bygger upp strukturer för nationell och/eller regional samordning av patientprover och hantering av informationen från dessa register, såväl i behandlings- som i forskningssyfte. Det finns flera exempel på strukturer för frivillig genetisk rutinscreening av cancerpatienter där informationen används dels i grundforskningssyfte, dels för att identifiera enskilda patienter till ”rätt” klinisk läkemedelsprövning, dels för att utgöra beslutsstöd för läkarens val av terapi till den enskilde patienten.

Det finns goda initiativ även i Sverige inom området. U-CAN i Uppsala/Umeå är ett exempel där man nu drar igång biobanking av patientprover (efter informerat samtycke) vid ett urval av maligna indikationer, och där målet är att få full täckning i dessa båda regioner. Man avser dessutom att följa patienterna i en prospektiv realtidsdatabas som skall kunna ge kompletterande beslutsstöd och kunna länka information in till INCA-databasen. Andra mycket intressanta initiativ är STRATCAN vid Karolinska institutet i Stockholm och Sci-LifeLab som engagerar Karolinska institutet, Stockholms universitet, Kungliga Tekniska Högskolan och Uppsala universitet.

Ett mycket lovande exempel är ”Personalized Medicine inom Cancer” med bas på Lunds universitet. Detta initiativ har på kort tid glädjande nog kommit väldigt långt med samordning över landstingsgränser i hela landet och är baserat på ett samarbete mellan SKL, olika landsting, RCC, biobanker, universitetsinstitutioner och läkemedelsföretag inom Läke-medelsindustriföreningen (LIF).

Liknande initiativ som bygger på att flera olika aktörer samarbetar finns i flera andra länder, men väldigt få har förutsättningarna och möjligheterna som de svenska initiativen att byggas upp kring en populationsbas från ett helt land.

Det som hittills har saknats i Sverige har varit en nationell samordning. Förslag och initiativ saknas alltså inte, och vi bör sätta stor tillit till de exempel som nämns i texten. Den dagen vi lyckas samordna på ett nationellt plan kan man säkerligen förvänta sig stort intresse från industrisponsorer. För oss i den forskande läkemedelsindustrin som dagligen propagerar för Sverige och Norden i en intern kompetitiv miljö där flera länder slåss om att få vara med i de kliniska utvecklingsprogrammen av nya läkemedel är detta en mycket viktig fråga. Frågan är dock bara om vi kommer att lyckas med denna samordning innan andra länder har hunnit före.

Man får heller inte glömma att det kanske egentligen är ännu större och multinationella initiativ som krävs, till exempel på EU-nivå, men lyckas vi till en början lokalt kan klinisk läkemedelsforskning säkerligen gå en ny och ”translationell” väg till mötes i Sverige. Om vi inte hinner i tid kan skadan ta väldigt lång tid att reparera, med svenska cancerpatienter och svensk cancerforskning som förlorare.

BENGT GUSTAVSSON, NORDISK MEDICINCHIEF,
CELGENE AB, BGUSTAVSSON@CELGENE.COM

