

PUBLICERAD I NUMMER 3/2015
TEMAN

Utveckling av läkemedelsbehandlingar av cancer kräver en dialog inom hela sektorn

Tiia Talvitie, Päivi Ruokoniemi



Kimmo Porkka (foto: Kai Widell)

Målsökande läkemedel och individualisering leder småningom till en omvälvning inom läkemedelsbehandlingen av cancer. Professor Kimmo Porkka säger dock att en bestående förändring kräver diskussion om ändamålsenliga forskningsmål och skäliga priser.

Det finns i dag många effektiva cancerläkemedel på marknaden med vilka det är möjligt att behandla stora patientmängder relativt väl. Trots det finns det ännu patienter som inte får hjälp av sedvanliga behandlingar.

– För många med akut leukemi är dagens cancerbehandlingar till ganska liten nytta medan de oundvikligen orsakar avsevärda biverkningar. Vi har redan länge önskat få en ändring i detta, konstaterar överläkare **Kimmo Porkka** på HUCS hematologiska klinik.

Utöver läkarjobbet sköter Porkka även professuren i klinisk hematologi vid Helsingfors universitet. Han kan anses vara en av föregångarna inom individualiserad läkemedelsbehandling av cancer i Finland.

– I motsats till tiden för tio år sedan har vi idag verktyg med hjälp av vilka det kan vara möjligt för oss att i förväg identifiera de patienter som har nytta av behandlingen. Det är viktigt att utvecklingen som skett inom forskningen kan tillämpas inom klinisk praxis.

– Cytostatika ges till nästan alla cancerpatienter trots att man vet att det i flera sjukdomar är endast mindre än hälften av patienterna som har betydande nytta av behandlingen. Detta har vi varit tvungna att acceptera eftersom det inte har funnits något bättre alternativ.

Målsökande läkemedel inverkar endast på sjuka celler

Man hoppas att det i framtiden görs färre behandlingar i blindo eftersom allt fler målsökande läkemedel är föremål för forskning inom behandling av cancer. När man förstår bättre hur sjukdomen uppstår och utvecklas är det även möjligt att påverka cancercellerna på molekylnivå.

– Målsökande behandling förutsätter att sjukdomens viktigaste uppkomstmekanismer är kända. Grundforskningen letar efter avvikande egenskaper som är specifika för cancer, onkogener och tumörsuppressorgener samt avvikelser i den epigenetiska regleringen. Det är viktigt att hitta skillnaden mellan ett friskt och ett sjukt mål, berättar Porkka.

Effekten av målsökande läkemedel riktas till bestämda egenskaper hos cancercellerna och sträcker sig inte egentligen till friska celler och vävnader. Av den orsaken ger de i allmänhet upphov till lindrigare biverkningar än till exempel cytostatika.

Behandling med målsökande läkemedel är dock ännu sällsynt. Från och med början av 2000-talet har den varit tillgänglig för kronisk myeloisk leukemi. Senare har man funnit ett målsökande läkemedel även för molekyllavvikelser i några fasta cancerformer, till exempel BRAF-mutation i melanom, ALK-mutation i icke-småcellig lungcancer och KIT-mutation i gastrointestinal stromatumör.

– Det finns dock inte ett enda sådant läkemedel som skulle inverka endast på ett mål, påpekar Porkka.

Porkka anser att det i vissa situationer kan vara till fördel att spektrumet av verkningar inte är alltför smalt. Till exempel statiner som sänker blodets kolesterolhalt har observerats ha flera verkningsmekanismer trots att även de ursprungligen ansågs vara ett slags målsökande läkemedel. Som bäst undersöks användningen av statiner uttryckligen inom förebyggande av cancer.

Individualiserad behandling beaktar olika typer av patienter

Ett steg längre än målsökande behandling går individualiserad behandling som naturligtvis kan omfatta även målsökande läkemedel. Målsökande läkemedel lämpar sig ofta för en hel patientgrupp medan individualiserad läkemedelsbehandling, såsom namnet säger, är skraddarsydd för en enskild patients behov.

Målsökande läkemedel lämpar sig ofta för en hel patientgrupp medan individualiserad läkemedelsbehandling är skraddarsydd för en enskild patients behov.

– Särskilt i fråga om fasta tumörer och framskriden blodcancer förekommer ibland mycket stora variationer mellan patienterna. Leukemier har i genomsnitt 3–5 mutationer som driver cancer, fasta tumörer ofta fler. Trots det finns de ofta i olika gener även hos personer som lider av samma cancer, berättar Porkka.

Man ser sällan direkt på mutationer vilket läkemedel som det lönar sig att ge till patienten.

Porkkas forskningsgrupp har provat på ett nytt sätt

att närma sig frågan i samarbete med Institutet för molekylärmedicin i Finland (Institute for Molecular Medicine Finland, FIMM).

– Vi tar cancerceller från patienter och testar med en odlingsskål funktionen hos mer än 400 läkemedel. När vi får ett bra läkemedelssvar kan vi börja utreda vad det beror på. Det är ofta en snabbare väg än att först börja utreda generna och sedan fundera på det rätta läkemedlet.

I många fall är dock de läkemedel som verkar vara effektivast inte ännu tillgängliga. Merparten av läkemedlen som testas befinner sig först i undersökningsfasen, och även om den rätta doseringen redan har fastställts kan läkemedlen inte användas på patienterna innan försäljningstillstånd har beviljats.

I det här skedet kan man säga att det man inte vet, det lider man inte av. Tidigare avled patienter för att man inte hittade effektiva behandlingar – nu vet man att sådana finns, men de kan inte användas.

Användning i strid med produktresumén ska vara ett undantag

Tills vidare finns individualiserad läkemedelsbehandling tillgänglig endast för enskilda patienter i samband med läkemedelsundersökningar. Undersökningsmetoderna och speciellt behandlingarna är dyra eftersom man eftersträvar att ge kombinationer av läkemedel som redan i sig är dyra.

Preparaten som används omfattas inte alltid av FPA-ersättning vilket är en ytterligare orsak som höjer behandlingskostnaderna. Det är typiskt för individualiserad behandling att läkemedel används så att säga off label för ett annat syfte än det som nämns i preparatsammandraget.

- Vi konstaterade i en undersökning att det finns ett läkemedel för njurcancer som överraskande har en effekt på en bestämd leukemipatientgrupps genetiska resistens. Hos oss kan man efter en omsorgsfull bedömning ge av njurcancerläkemedlet till leukemipatienter. Detta är inte möjligt i alla länder i Europa, berättar Porkka.
- Under fem år har omkring femton patienter behandlats på detta sätt och en internationell undersökning i fas II ska inledas om planen.
- Det är dock helt klart att off label-användning inte får vara en regel. Den måste absolut vara ett undantag.

Internationellt samarbete för utvecklingen framåt

När samma egenskap finns endast i några patienters cancer är det svårt att bevisa effekten hos individualiserad behandling med omfattande undersökningar. De tydligaste resultaten uppnås genom att undersöka en patientgrupp vars prognos är dålig och för vilken det inte finns en etablerad läkemedelsbehandling.

- Vårt finländsk-amerikanska forskarsamfund har fokuserat på förnyad akut leukemi som har en mycket dålig prognos. Det finns få patienter, men med hjälp av internationellt samarbete är det möjligt att undersöka en större grupp, berättar Porkka.

Forskargruppen hoppas att några stora läkemedelsföretag också ska delta varvid det skulle vara möjligt att ge patienterna molekyler i ett tidigt utvecklingsskede. Det skulle vara möjligt att välja den lämpligaste behandlingen genom att testa i ett provrör vilken effekt olika läkemedel har på patientens cancerceller.

- Det är enligt min mening det ända sättet att formellt testa individuell läkemedelsbehandling: undersöka vilka molekyler som ger resultat i en patientgrupp för vilken det i praktiken saknas en effektiv behandlingsform.

Bra läkemedel går förlorade till följd av dåligt lämpade undersökningar

Porkka uppmanar läkemedelsföretagen och -myndigheterna att tillsammans fundera på vad som kan anses vara tillräckliga forskningsbevis på effekten hos individualiserad behandling. På vilket sätt ska läkemedel över huvud taget utvecklas när läkemedelsbehandlingen av cancer förändras? Nya, kreativa approacher och flexibilitet krävs av såväl forskarna som myndigheterna.

*På vilket sätt ska läkemedel
utvecklas när*

läkemedelsbehandlingen av cancer förändras? Nya, kreativa approcher och flexibilitet krävs av såväl forskarna som myndigheterna.

– Till vissa delar väntar man fortfarande på ett sådant underverk att ett läkemedel ska hittas som har en effekt på alla patienter i en viss patientgrupp. Det är en orealistisk tanke.

– Är det tillräckligt att man kan behandla två patienter – eller ens en? Vi känner till exempel till ett alldeles specifikt, exakt läkemedel för en mycket sällsynt patientgrupp. Det finns dock inget

hopp om att vi ska kunna samla till exempel en serie om 50 patienter som bevis. Eller kanske det är möjligt, men det tar 50 år.

Porkka anser att det är nödvändigt att kritiskt betrakta det nuvarande sättet att utveckla läkemedel. Det händer ofta att utvecklingen av ett lovande läkemedel avbryts, om det ser ut att vara till nytta endast för en liten del av patienterna. Det kan dock vara fråga om ett läkemedel som skulle vara exceptionellt effektivt just för dem.

– Vi går miste om många bra läkemedel när studier utförs enligt den traditionella formeln.

Det lönar sig inte att använda ett obegränsat patientmaterial i studierna, istället ska lämpliga personer fastställas utifrån biomarkörer. Enligt Porkka är utvecklingen redan på väg i denna riktning.

– Minst lika viktigt som att undersöka själva ämnet är det att undersöka vilka de biologiska faktorer är som bidrar till dess effekt.

Det finns utrymme för utveckling även i testningen av kombinationsbehandlingar eftersom behandlingen av de flesta cancerpatienter i praktiken kräver mer än ett preparat.

– Det finns naturligtvis inga företag vars sortiment omfattar alla läkemedel och då är det nödvändigt att ge patienten flera olika företags preparat. Detta har tills vidare varit sällsynt i forskningsplanerna.

– Läkemedelsföretagen måste börja samarbeta även i ett tidigt stadium av läkemedelsutvecklingen för att det ska vara möjligt att testa kombinationsbehandlingar tillräckligt tidigt. Forskningen måste utgå från en idé och ett behov och inte från läkemedelsföretagets portfölj, betonar Porkka.

Får ett läkemedel kosta hur mycket som helst?

Kimmo Porkka uppmuntrar läkemedelsföretagen, forskarna och läkemedelsmyndigheterna att föra en dialog. Tillsammans är det möjligt att finna handlingssätt med hjälp av vilka nya, verksamma läkemedel kan tas fram så snabbt som möjligt till patienter som är i behov av dem.

Porkka anser att även priserna kräver en mer omfattande och öppen diskussion.

– Det är möjligt att det krävs även en offentlig diskussion gällande frågan om läkemedel får kosta hur mycket som helst. Det är förståeligt att företagen eftersträvar att maximera sin vinst. Detta kan dock i något skede överskrida smärtgränsen vilket de facto redan har inträffat beträffande vissa läkemedel.

Enligt Porkka är företagen tveksamma över att utveckla läkemedel för små målgrupper eftersom de är rädda för att inkomsterna ska sjunka dramatiskt.

– Det är dock nödvändigt att sköta alla cancerpatienter på något sätt. Företagen skulle i alla fall få samma intäkter även om de skulle bestå av betydligt mindre flöden, säger han.

Den dyraste behandlingen är en onödig behandling

Ett läkemedel som är alltför dyrt kan i värsta fall leda till att det blir omöjligt att behandla en del av patienterna. I så fall blir priset ett etiskt problem. På grund av den åldrande befolkningen kan Finland bli ett av de första länderna i Europa som måste överväga vem man har råd att behandla med vilket cancerläkemedel.

– Vi här i Västeuropa befinner oss på sätt och vis i en privilegierad ställning eftersom vi har ett utbud av cancerbehandlingar och även en möjlighet att föra en diskussion av den här typen. Det förekommer stora skillnader i konstellationerna även inom Europa, påpekar Porkka.

Vi kan till exempel vända blickarna mot Danmark för att hitta en modell för kontroll av kostnaderna.

– Där finns det till exempel bestämda cancerläkemedel som endast de patienter som har nytta av dem betalar för. I så fall ska läkemedlet användas i minst ett år.

– En idé kunde vara att läkemedelsföretaget börjar fakturera för ett läkemedel först sedan när till exempel 20 patienter i hela Europa har behandlats med det och man har sett på vilka patienter det har en effekt.

De nya immunoterapierna som är avsedda för behandling av cancer innebär en stor utmaning och Porkka förutspår att de kommer att vara exceptionellt dyra. Höga förväntningar riktas på immunoterapierna eftersom de förväntas fungera oberoende av de individuella egenskaperna hos cancer. Det finns dock inte ännu starka bevis på deras universella effekt.

– Det skulle ju vara idealiskt om vi får ett läkemedel som passar för en bredare grupp. Det skulle underlätta många saker.

Porkka anser det vara viktigt att nya cancerläkemedel kan riktas exakt till de patienter som har den största nyttan av dem. När allt kommer omkring är en behandling som inte fungerar allra dyrast: läkemedlet kostar även om det inte ger någon hjälp.



Tiia Talvitie

FM
Informatör, Fimea



Päivi Ruokoniemi

Med.dr, specialistläkare i klinisk farmakologi och läkemedelsbehandling
Överläkare, Fimea

MER OM ÄMNET

Personomiken inverkar på hur lyckad läkemedelsbehandlingen är

(<http://sic.fimea.fi/web/sv/arkisto/2015/3-2015/cancerlakemedel/personomiken-inverkar-pa-hur-lyckad-lakemedelsbehandlingen-ar>)

Utveckling av läkemedelsbehandlingar av cancer kräver en dialog inom hela sektorn

(<http://sic.fimea.fi/web/sv/arkisto/2015/3-2015/cancerlakemedel/utveckling-av-lakemedelsbehandlingar-av-cancer-kraver-en-dialog-inom-hela-sektorn>)

Den livliga utvecklingen av nya cancerläkemedel utmanar även utvärderingen av försäljningstillstånd till att utvecklas

(<http://sic.fimea.fi/web/sv/arkisto/2015/3-2015/cancerlakemedel/den-livliga-utvecklingen-av-nya-cancerlakemedel-utmanar-aven-utvarderingen-av-forsaljningstillstand-till-att-utvecklas>)

BRA ATT VETA

Kimmo Porkka

- f. 1962
- Med. lic. 1989, med. dr 1991, docent i invärtesmedicin 1995, specialistläkare i invärtessjukdomar 1997, specialistläkare i klinisk hematologi 1999
- Arbetar som överläkare på hematologiska kliniken vid HUCS och professor i klinisk hematologi vid Helsingfors universitet. Är även ordförande för Hematologföreningen i Finland.
- De viktigaste forskningsområdena är grundforskning av cancer och anpassad och individualiserad behandling av maligna blodsjukdomar.

BRA ATT VETA

Koll på termerna

(Källor: Vetenskapstermbanken i Finland, Helsingfors universitet)

- Målsökande läkemedel

Ett läkemedel som har en exakt verkan i kroppen på önskat sätt och ställe.

- Individualiserad (individuell) läkemedelsbehandling

Målet är att ge rätt läkemedelsbehandling till rätt patient vid rätt tidpunkt och med rätt dosering.

- Biomarkör

Faktor eller egenskap som ger uttryck för en förändring i miljöns eller en organisms biologiska status.