

REIJO SALONEN

Professor, docent, specialist i neurologi

Direktör, läkemedelsforskning och produktutveckling, Orion Oyj

LÄKEMEDELSUTVECKLINGEN i går, i dag och i morgon

En del av dem som följer med läkemedelsindustrin tror att dagens modell för läkemedelsutveckling är dömd till undergång. Vetenskapliga framsteg kan avsevärt ändra läkemedelsutvecklingens gång. Målet är större sannolikhet att lyckas, kortare utvecklingstid och mindre kostnader. Genom detta skulle det vara möjligt att få nya läkemedel även i framtiden.

Utvecklingen av ett läkemedel från testning av idén till ett försäljningstillstånd tar i allmänhet över 10 år och kostar hundratals miljoner euro. Under de senaste decennierna har kostnaderna för ett framgångsrikt utvecklingsprojekt blivit tiofaldigt större medan antalet nya läkemedel som årligen får försäljningstillstånd har förblivit oförändrat. Det är inte att undra över att många anser att den nuvarande utvecklingsmodellen är ohållbar och att det behövs förändringar.

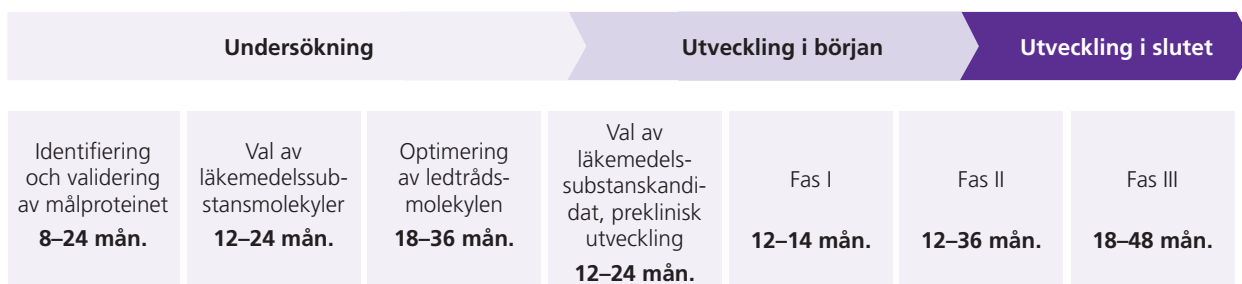
För några år sedan publicerades en av investeringsbankirer beställd analys som getts det fartyllsda namnet Exit Research – Create Value och som hade ett tydligt budskap till läkemedelsindustrin (Baum et al. 2010). Jag är själv mer optimistisk: jag tror att förutspående forskningsmodeller och nya teknologier och effektivare utnyttjande av resurser kommer att förbättra situationen.

Så här uppstår ett nytt läkemedel: den traditionella modellen

Läkemedelsutvecklingen inleds när man genom att förhindra eller stimulera funktionen hos ett protein (target) i organismen tror att man kan åstadkomma en biologisk händelsekedja som inverkar på förloppet av sjukdomen som är föremål för forskning (figur 1). Fenomenet utreds först med hjälp av verktygsmolekyler och om hypotesen får stöd, inleds det egentliga läkemedelsforskningsprojektet (discovery).

Molekyler modelleras med hjälp av en dator (*in silico*) och deras förbindning med målproteinet undersöks. Riktiga kemiska föreningar syntetiseras i laboratoriet av lämpliga molekyfamiljer bland vilka det förhoppningsvis hittas föreningar som inverkar på målproteinet (hits). Av dessa förädlas några ledtråds-molekyler (leads) som vi-

Figur 1. Faser i en traditionell modell för läkemedelsutveckling.



dare optimeras (lead optimisation) för att det sedan ska vara möjligt att välja den slutliga läkemedelssubstansen (candidate) för fortsatta undersökningar. Valen baserar sig på de undersökta molekylernas effekt i sjukdomsmodellerna och deras säkerhet och ADME-egenskaper (absorption, distribution, metabolism, excretion).

Den slutliga kandidaten till läkemedelssubstans undersöks ännu i första hand i säkerhetstest. Om inga problem framkommer, överförs molekylerna till att undersökas på människor (clinical development). I den prekliniska fasen används enkla läkemedelsberedningar som utvecklas vidare under den kliniska fasen så att den slutliga beredningen ska vara färdig innan undersökningarna i fas III som föregår ett försäljningstillstånd.

Den kliniska undersökningen uppdelas traditionellt i fyra faser. Undersökningarna i faserna I, II och III leder till försäljningstillstånd och undersökningarna i fas IV görs efter att försäljningstillståndet har beviljats. Undersökningarna i fas I utförs i allmänhet på frivilliga friska försökspersoner om läkemedelssubstansens egenskaper tillåter detta. Under fas II är syftet att bevisa läkemedlets effekt första gången på patienter och finna den bästa doseringen för vidare undersökningar genom att balansera biverkningar och effekt. Under fas III säkerställs slutligen fynden i allmänhet i två undersökningar i vilka det ofta kan delta till och med tusentals patienter. Dessa undersökningar bildar den kliniska grunden för en ansökan om försäljningstillstånd.

Syftet med undersökningarna som leder till försäljningstillstånd är att bevisa att hypotesen är riktig. Av den anledningen eftersträvas så få variabler som möjligt och antalet exklusionskriterier är stort. På grund av denna vetenskapligt sunda princip ger undersökningarna inte en fullständig bild av patienterna i det verkliga livet. Därför försöker man under fas IV utreda vilken typ av patienter som får ut den största nyttan av läkemedlet och varför (real life studies).

När övergången till undersökningar på människor sker har det ofta förlöpt över 5 år och sannolikheten för att projektet är framgångsrikt är några procent. Sannolikheten stiger till 10–20 % när läkemedelssubstansens effekt på människor har bevisats för första gången. Endast omkring hälften av undersökningarna i fas III leder till ett försäljningstillstånd. Det är inte att undra på att en förändring till det bättre behövs!

En risk som kan delas är lättare att bära

Läkemedelsforskning baserar sig nuförtiden på allt bredare samarbete. Till exempel eftersträvar EU-kommissionens och den europeiska läkemedelsbransch-

organisationen EFPIA:s initiativ Innovative Medicines till att lösa problem inom läkemedelsutvecklingen genom samarbete mellan industrin och akademisk forskning (www.imi.europa.eu).

Läkemedelsföretagen samarbetar med varandra och med universitet och små företag i syfte att fördela risken. Identifieringen av nya målproteiner har till stor del lämnats åt universiteten men läkemedelsföretagen deltar i valideringsfasen. Detta är nödvändigt eftersom endast 10–25 % av den målproteinvalidering som universiteten utför kan upprepas inom industrin (Prinz et al. 2011, Begley och Ellis 2012).

I högriskforskning är det i varje fall skäl att utnyttja all globalt tillgänglig know-how. Även i detta fall är det endast de bästa som klarar sig.

Det är möjligt att förbättra den prekliniska forskningens prognosvärde

Translationell medicin är en gemensam benämning på en forskningsinriktning som eftersträvar att skapa en bro mellan prekliniska fynd och klinisk medicin. Den prekliniska läkemedelsforskningens prognosvärde kan förbättras med flera olika åtgärder.

Läkemedelsindustrins största problem är att projekten stagnerar i fas II på grund av bristande effekt eller biverkningar. I ett lyckat projekt har rätt målprotein, rätt läkemedelssubstans, rätt dos och rätt patient valts. Systemfarmakologin som utvecklas hela tiden försöker matematiskt göra modeller och simuleringar av läkemedelssubstansens beteende i den biologiska händelsekedjan i samband med sjukdomen (Vicini och van der Graaf 2013). För detta behövs utöver systembiologi även fysiologisk farmakokinetik (physiologically based pharmacokinetics, PBPK), det vill säga förståelse av hur läkemedels-substanser betar sig i olika organ och av följder av det. Det finns redan tecken som tyder på att man genom att tillämpa systemfarmakologi ökar den prekliniska translationen och finner rätt läkemedelsämne för rätt målprotein. Samtidigt får man en uppfattning om dosen.

Inom prognostisering av säkerheten kan man utnyttja ännu bättre inducerade pluripotenta stamceller (iPS) (Weltner ym. 2014). Det största hoppet är sannolikt att det skulle vara möjligt att av dessa celler utveckla ersättande behandlingar för degenerativa sjukdomar, men cellerna hjälper till redan långt tidigare att utreda vävnadsspecifika biverkningar. Till exempel i mänskliga perifera neuroner som odlats av bindvävnadsceller via stamceller är det möjligt att undersöka risken för neuropati i samband med läkemedlet. Förhoppningsvis kommer även de första undersökningarna som kartlägger ett



”Om läkemedelsutvecklingen misslyckas för någon molekyls del gäller det att misslyckas i ett så tidigt skede som möjligt.”

läkemedels effekt i människan i något skede att kunna utföras med *in vitro*-modeller.

Jag har även själv erfarenhet av undersökningar i fas III som misslyckades och över vilka vi var osäkra om läkemedlet överhuvudtaget nådde sitt verkningsställe i människan. Läkemedlet kan inverka endast om det når fram till målvävnaden där det binder sig vid målproteinet vilket leder till de önskade farmakologiska effekterna. Denna modell med tre pelare som ursprungligen togs i bruk av Pfizer representerar en del av systemfarmakologin och är ett exempel på hur en direkt förbindelse skapas från farmakokinetiken till farmakodynamiken (Vicini och van der Graaf 2013).

Den kliniska forskningen utvecklas

Stora kliv framåt tas på den prekliniska sidan i syfte att förbättra läkemedelsforskningens lönsamhet. Valet av en läkemedelskandidat till klinisk forskning är slutgiltigt och därefter är det inte möjligt att ändra själva molekylerna. Trots det kan den kliniska forskningen utvecklas.

Klinisk forskning som utförs dåligt kan leda till att en bra molekyl förkastas eller en molekyl som misslyckas i ett senare skede ger hopp i onödan. Om läkemedelsutvecklingen misslyckas för någon molekyls del gäller det

att misslyckas i ett så tidigt skede som möjligt antingen prekliniskt eller senast i den första undersökningen av effekt (proof-of-concept), det vill säga före slutet av den experimentella fasen (exploratory development). De sista undersökningarna av den kliniska utvecklingen kallas för den bekräftande fasen (confirmatory development) i vilken rätt dosering av läkemedlet fastställs och resultatet upprepas på ett stort antal patienter.

Om rätt mål och rätt molekyl har hittats i den prekliniska forskningen ska den kliniska forskningen hitta rätt dos och rätt patient. En så kallad adaptiv forskningsplanering kan tillämpas för att effektivisera sökandet efter rätt dos.

Vid adaptiv klinisk forskning ändras forskningsplaneringen genom att utnyttja forskningsdata som samlas men dock så att resultaten behåller sin validitet och förblir hela. På detta sätt är det till exempel möjligt att slå samman undersökningarna i faserna IIb och III till en undersökning. I början av den undersöks olika dosnivåer av vilka utväljs en eller två bästa doser utifrån på förhand bestämda kriterier till den andra fasen utan att undersökningen avbryts eller blindningen riskeras. På detta sätt är det möjligt att göra den kliniska forskningen snabbare, sänka kostnaderna och utsätta färre patienter

Mera svensk- språkiga artiklar på *sic.fimea.fi*

för placeboläkemedel eller för små eller för stora doser av det experimentella läkemedlet (Orloff och Stanski 2011). Adaptivitet kommer att börja tillämpas även inom försäljningstillståndsförfaranden för läkemedel varvid det blir möjligt att ta i bruk innovativa läkemedel i begränsad skala snabbare än idag.

Många bra saker har åstadkommit med hjälp av läkemedel men fortfarande är det alltför många patienter som blir utan läkemedelsvar eller utsätts för biverkningar. Om vi kunde hitta flera lämpliga patienter för ett läkemedel skulle vi behöva färre patienter i de kliniska undersökningarna varvid kostnaderna skulle bli mindre. En lösning är personlig medicin inom vilken patienterna väljs ut rationellt med hjälp av biomarkörer. Detta görs redan ofta inom behandlingen av cancer.

Gemensamma kriterier är nödvändiga för utvärdering av läkemedlets behandlingsmässiga värde

Efter att läkemedlet har registrerats ska utöver dess effekt och säkerhet även dess värde för samhället och patienten bevisas. Vikten av effektmått med anknytning till patienten (patient-related outcomes) och analyser av kostnads-effektorna kommer att betonas. I egenskap av läkare och skattebetalare tycker jag att detta är riktigt bra.

Det förekommer problem även inom fastställandet av det terapeutiska värdet. Försäljningstillståndet utvär-

deras på europeisk nivå men därefter har varje stat (och i vissa stater även landskapen) egna kriterier för värdet som inte är transparenta och ibland verkar vara inriktade endast på kostnadsbesparingar.

Det finns utrymme för många förbättringar inom detta område. Jag önskar att man kommer överens om gemensamma spelregler för läkemedlets värde som iaktas överallt. Kriterierna bör betona patientens bästa. Förbättringen kommer inte att ske genom läkemedelsindustrins åtgärder utan den kräver politisk vilja.

Läkemedelsutveckling kräver kunskap, kunnande och stora mängder tur

Jag hoppas att de nya vindar inom läkemedelsutvecklingen som jag nämnde (**figur 2**) leder till att läkemedelsutvecklingen inte längre kommer att vara lika beroende av god tur. Patienterna och samhället behöver nya läkemedel. Om sannolikheten för att lyckas skulle vara lite större skulle mitt drömyrke inom läkemedelsutveckling och produktutveckling vara ännu närmare idealet. ■

Litteratur

Baum A, et al. *Exit Research – Create Value. Morgan Stanley Research Report 2010, s. 1–55.*

Begley G, Ellis L. *Raise standards for preclinical drug research. Nature 2012; 483: 531–3.*

Orloff F, Stanski D. *Innovative approaches to clinical development and trial design. Ann Ist Super Sanita 2011; 47(1): 8–13.*

Prinze F, et al. *Believe or not – how much can we rely on published data on potential drug targets. Nat Rev Drug Discov 2011; 10: 712–3.*

Vicini P, van der Graaf P. *Systems pharmacology for drug discovery and development. Clin Pharmacol Ther 2013; 93: 379–81.*

Weltner J, et al. *Indusoidut pluripotentit kantasolut lääketieteellisessä tutkimuksessa. Duodecim 2014; 130: 785–92.*

Figur 2. Läkemedelsutvecklingen i framtiden.

