LIFe-time.se

Nyheter och perspektiv om vården

1 | 2018

ANDERS BLANCK:
”Medicinsk revolution förändrar sjukvården”

Dags att.. SAMHÄLLET *blir redo för* FRAMTIDENS MEDICIN

Människans *egna celler* kan i framtiden bota diabetes

Genterapi: intensiv forskning ger hopp för blödarsjuka

Antikroppar kan bli viktigt vapen mot *resistenta bakterier*

Att kombinera läkemedel ger bättre vård inom cancer

Ett magasin från LIF – de forskande läkemedelsföretagen

Ett kunskapsunderlag om

Aldrig tidigare har den medicinska forskningen varit lika intensiv som idag. Nya behandlingar som i grunden kan förändra vårdens struktur och hur vi ser på sjukdomar finns inom räckhåll. Grunden lades bland annat av det globala HUGO-projektet, som för drygt tio år sedan hade kartlagt människans arvsmassa, och därefter har bland annat det svenska jätteprojektet The Human Protein Atlas tagit vid och kartlagt alla människans proteiner. Grundforskningen har öppnat upp för helt nya sätt att ta sig an svåra sjukdomar, och flera medicinska genombrott är inte långt borta.

LÄKEMEDELSBRANSCHENS EUROPEISKA paraplyorganisation EFPIA har med hjälp av branschens främsta experter gått igenom den forskning som företagen driver inom svåra sjukdomsområden som cancer, neurologiska sjukdomar, immunologiska sjukdomar, hjärt-kärlsjukdomar och infektionssjukdomar. Genomgången visar att under den kommande tioårsperioden är det troligt med omfattande medicinska genombrott som kan bli direkt livsavgörande för många svårt sjuka. EFPIA:s rapport får ses som den mest samlade genomgång som finns av företagens forskningsprioriteringar och så kallad ”horizon scanning” om framtiden. Materialet är av nödvändighet inte statiskt; uppdateringar kommer att göras där fler potentiella genombrott kan lyftas fram. Områden där forskningen har svårt att nå ända fram kan samtidigt komma att skjutas på framtiden.

Den här specialutgåvan av tryckta LIFe-time.se bygger på EFPIA:s genomgång och ägnas i sin helhet åt den medicinska utvecklingen och de forskningsgenombrott som är på gång inom 5-10 år. Vi lyfter fram sex områden där nya behandlingar har potential att i grunden förändra hälso- och sjukvården.

I DEN HÄR TIDNINGEN beskriver vi hur flera nya behandlingsprinciper, som genterapi och cellterapi, är inriktade på att helt bota allvarliga sjukdomar i stället för att behandla symtomen. Det kan exempelvis handla om att forska fram behandlingar som kan åtgärda en genförändring som orsakar sjukdom som vid olika cancersjukdomar, eller om att ersätta skadade eller helt saknade celler som vid diabetes. Det här är tekniker som oftast utgår från patienten, vars celler eller gener modifieras i laboratorier, förökas, och sedan förs tillbaka till patienten. När sådana framtidstekniker en dag blir reguljär sjukvård innebär detta enorma förändringar för såväl läkemedelsföretagen som för hälso- och sjukvården och dess struktur.

Läkemedelsbranschen har en mycket stor uppgift framför sig: att bidra till att hälso- och sjukvården och hela samhället kan bli redo för de innovationer som nu är på väg. Vi måste bidra till ökad kunskap, och inleda en konstruktiv diskussion med alla aktörer inom vårdsektorn om vilka förändringar som innovationerna kan bidra till men också ställa krav på.

Innehåll LIFe-time.se #1/2018

04-07 Cellterapi

08-11 Alzheimer

12-17 Genterapi

18-21 Antikroppar (mAb)

22-27 Kombinations behandling

28-31 Car-T-behandling

LIFe-time.se
Nyheter och perspektiv om vården

ANSVARIG UTGIVARE Anders Blanck, anders.blanck@lif.se
REDAKTÖR Kent Björkqvist, kent.bjorkqvist@lif.se
PRODUKTION Add Health Media AB, 08-648 49 00
GRAFISK FORM & REPRO Ersta Sthlm Media AB
TRYCK Forssa Print

ADRESS LIFe-time.se, Läkemedelsindustriföreningens Service AB, Box 17608, 118 92 Stockholm
E-POST info@lif.se
TELEFON 08-462 37 00

MILJÖMÄRKT 3041 0417
Tidningen LIFe-time.se är miljömärkt enligt svanen.

framtidens medicin

Det kan exempelvis handla om ett helt nytt sätt att finansiera en behandling som kan kräva en stor initial investering av ett landsting, medan stora samhällsvinster av en botande behandling kan komma decennier senare och i andra sektorer än sjukvården. Det kan också handla om strukturförändringar inom hälso- och sjukvården när dagens sätt att organisera vården ställs på ända av ett medicinskt genombrott.

INOM EXEMPELVIS GENTERAPI finns förhoppningar om att en engångsbehandling kan komma att helt bota personer med blödarsjuka. Magnituden av ett sådant genombrott kan knappast överskattas. Det handlar om decennier av längre överlevnad, minskat lidande, och stora samhällsekonomiska vinster. Andra exempel på stora genombrott som kan komma gäller cellterapi där forskarna tar sikte på bot mot diabetes, och inte minst effektiva behandlingar för personer med Alzheimers sjukdom.

DET ÄR LÄTT ATT INSE att utmaningarna för hela hälso- och sjukvårdssektorn kommer att vara betydande. Men jag är helt övertygad om att vi i Sverige kan lösa utmaningarna tillsammans. Och dessutom utifrån ett oerhört positivt perspektiv: Ett medicinskt genombrott utgör inget samhällsproblem – det är en chans för den enskilde patienten att vända förtvivlan till framtidshopp, och en möjlighet för samhället till en friskare befolkning.

Jag ser den här specialutgåvan som ett inledande kunskapsmaterial som jag hoppas att många aktörer inom hälso- och sjukvårdssektorn kan ha nytta av. Glöm inte att besöka LIFe-time.se. Där hittar du alla artiklar från det här magasinet i sin fulla längd. På LIFe-time.se kommer vi också att fortsätta diskussionen om framtidens medicinska behandlingar.

Jag önskar dig trevlig läsning.

Anders Blanck
VD LIF och ansvarig utgivare av LIFe-time.se

”Jag ser den här specialutgåvan som ett inledande kunskapsmaterial som jag hoppas att många aktörer inom hälso- och sjukvårdssektorn kan ha nytta av.”

FOTO: GUNILLA LUNDSTRÖM

Anders Blanck, vd på LIF:
Du håller i din hand en tidning som bevakar och debatterar läkemedelsrelaterade hälso- och sjukvårdsfrågor. Till vardags publicerar vi nyhetsartiklar dagligen på webbtidningen LIFe-time.se och i den här tidningen vill vi ge dig ett smakprov på artiklar som du hittar där.

EN REDAKTONELL MEDIEKANAL

LIFe-time.se är en redaktionell mediekanal som står för kunskap, fakta, olika perspektiv och fördjupning inom läkemedelsrelaterade hälso- och sjukvårdsfrågor. LIFe-time.se finansieras av Läkemedelsindustriföreningen, LIF, branschorganisation för de forskande läkemedelsföretagen i Sverige med ca 85 medlemsföretag.

Christian Honoré, forskare inom cellbiologi vid Novo Nordisk anläggning i Måløv utanför Köpenhamn.

När människans egna celler blir botemedel

Flera svåra cellnedbrytande sjukdomar saknar bra behandlingar. Cellterapi kan vara vägen till permanent bot för annars livslånga sjukdomar. Allt fler vetenskapliga hinder har överkommits – men logistiken, regleringen och affärsmodellerna är bara en del av det som återstår att lösa.

TEXT: **LISA KIRSEBOM**
lisa.kirsebom@gmail.com

Jacob Sten Petersen är corporate vice president och forskningsansvarig för diabetes- och stamcellsområdet på danska läkemedelsjätten Novo Nordisk, en av världsspelarna inom diabetesvård. Han konstaterar att cellterapi som forskningsfält växer mycket snabbt nu.

– Antalet kliniska studier har ökat på senare år. Tekniken har utvecklats enormt och nu kan man i princip ta en stamcell och få den att mogna fram till många olika celltyper. Då finns det chans att behandla Parkinsons sjukdom, ögonsjukdomar, ryggmärgsskador, diabetes, stroke och en rad andra allvarliga kroniska sjukdomar. Frågar du mig har vi bara sett toppen på isberget. Läkemedelsindustrin kommer lägga stora pengar på detta de närmaste decennierna, säger Jacob Sten Petersen.

Kristina Kannisto, projektledare vid Karolinska Centrum för Cellterapi, ser samma sak. Hon är på deltid projektledare för Konkurrenskraft inom cell- och genterapi, som drivs av innovationsprogrammet Swelife med finansiering från Vinnova. Projektets mål är att samla och sprida kunskap för att svenska företag, myndigheter och organisationer ska kunna arbeta med cell- och genterapier.

– Nu satsas det mycket på svåra sjukdomar som saknar adekvat behandling, för där är behovet störst. Men jag tror att det här fältet med tiden kommer att täcka in de flesta sjukdomar. Det handlar ju om att återuppbygga oss själva med kroppens egna byggstenar, därför ser jag inga begränsningar för användningsområdet, säger Kristina Kannisto.

FOTO: DANIEL PREMBÄCK

Kristina Kannisto, forskare inom regenerativ medicin vid Karolinska Institutet.

Svårt att säkra jämn kvalitet

Vid cellterapi behandlas patienter med levande celler för att byta ut eller reparera skadad vävnad, eller behandla exempelvis cancer eller diabetes. Det finns många olika metoder – från transplantation av mogna eller delvis mogna celler, till bearbetning och styrning av stamceller – och flera möjliga källor att hämta cellerna från. De kan utvinnas ur en annan person, vilket man gör vid så kallad allogen stamcellstransplantation. Då ges blodbildande celler av en frisk donator till en patient som genomgår cancerbehandling. Celler kan också utvinnas ur den egna kroppen, autolog transplantation, eller tas

Cellterapi är ett forskningsfält som växer snabbt. Tekniken handlar om att behandla sjukdomar med kroppens egna byggstenar – cellerna.

FOTO: NOVO NORDISK

från donerade embryon som blivit över efter IVF-behandlingar.

– Den stora vetenskapliga utmaningen ligger i att celler är en så heterogen produkt, rent farmakologiskt. Hur tar vi fram test- och produktionsmetoder som säkrar att vi får fram samma celler, med samma effekt, till varje ny injektion? En del kunskap kan vi få från produktionen av biologiska läkemedel. Men där utvinner man läkemedel ur en cell, medan vi istället vill använda hela cellen, säger Jacob Sten Petersen.

Ökat samarbete med vården krävs

Kristina Kannisto konstaterar att cellterapi kommer att ställa helt nya krav på läkemedelsföretag och vårdpersonal. När den färdiga produkten i praktiken består av mänsklig vävnad, kommer vården behöva vara mer involverad än när traditionella läkemedel används.

– Här kan inte företagen köra ett eget race. Det här är inga produkter som någonsin kommer att säljas på apotek. Celler och vävnader behöver bearbetas i komplexa processer, kanske på ett företag – men först måste materialet tas tillvara i vården, och sedan också återföras i samarbete med vården, säger Kristina Kannisto.

Hon får medhåll av Pontus Blomberg, verksamhetschef för Karolinska Centrum för Cellterapi vid Karolinska universitetssjukhuset och en av initiativtagarna till CAMP, Center for Advanced Medical Products, en satsning av Vetenskapsrådet och Vinnova på samarbeten inom cell- och genterapi.

– Det finns ett gemensamt intresse från akademi, industri och vård att få fram de här behandlingarna, och ingen kan dra hela lasset själv. I Sverige har vi bra förutsättningar: vi har bra forskning inom cellterapi, bra sjukvård och industri som varit framgångsrik – men vi har saknat den sammanhållande funktionen. Det är den vi vill åstadkomma med CAMP, säger Pontus Blomberg.

Genom att knyta samman många olika aktörer ska centret identifiera utmaningar och söka gemensamma lösningar. Ett exempel är logistiken kring cellprodukterna. Hur gör man med en produkt som måste tillverkas och ges färsk, om tillverkningen finns på ett ställe och patienten på ett annat?

Omoget regelverk

Kristina Kannisto lyfter också fram komplicerade och föränderliga regelverk. Behandlingar som tidigare klassats som transplantationer och därmed övervakats av Socialstyrelsen och Inspektionen för vård och omsorg, omklassas i många fall till läkemedel som regleras av annan »

FOTO: NOVO NORDISK

”Vi ser väldigt lovande resultat från kliniska studier kring flera sjukdomar. Det närmaste decenniet är cellterapi ready for prime time”

– Jacob Sten Petersen, Novo Nordisk

Jacob Sten Petersen, Corporate vice president och forsknings-ansvarig på Novo Nordisk.

lagstiftning. Det ställer andra krav på bland annat tillverkning, krav som vården inte alltid hunnit anpassa sig till och inte har någon erfarenhet av. Enligt Kristina Kannisto har övergången mellan de två systemen inte alltid varit så lätt. Ibland har olika instanser gett forskare och vårdpersonal motstridiga besked.

– Det är därför Karolinska har startat ett centrum för cellterapi. Det behövs en stödfunktion, någon man kan ringa till för att få hjälp med planering av behandling, forskningsprojekt, ansökningar till Läkemedelsverket och annat.

Även Jacob Sten Petersen betonar att mycket arbete återstår kring reglering och säkerhet.

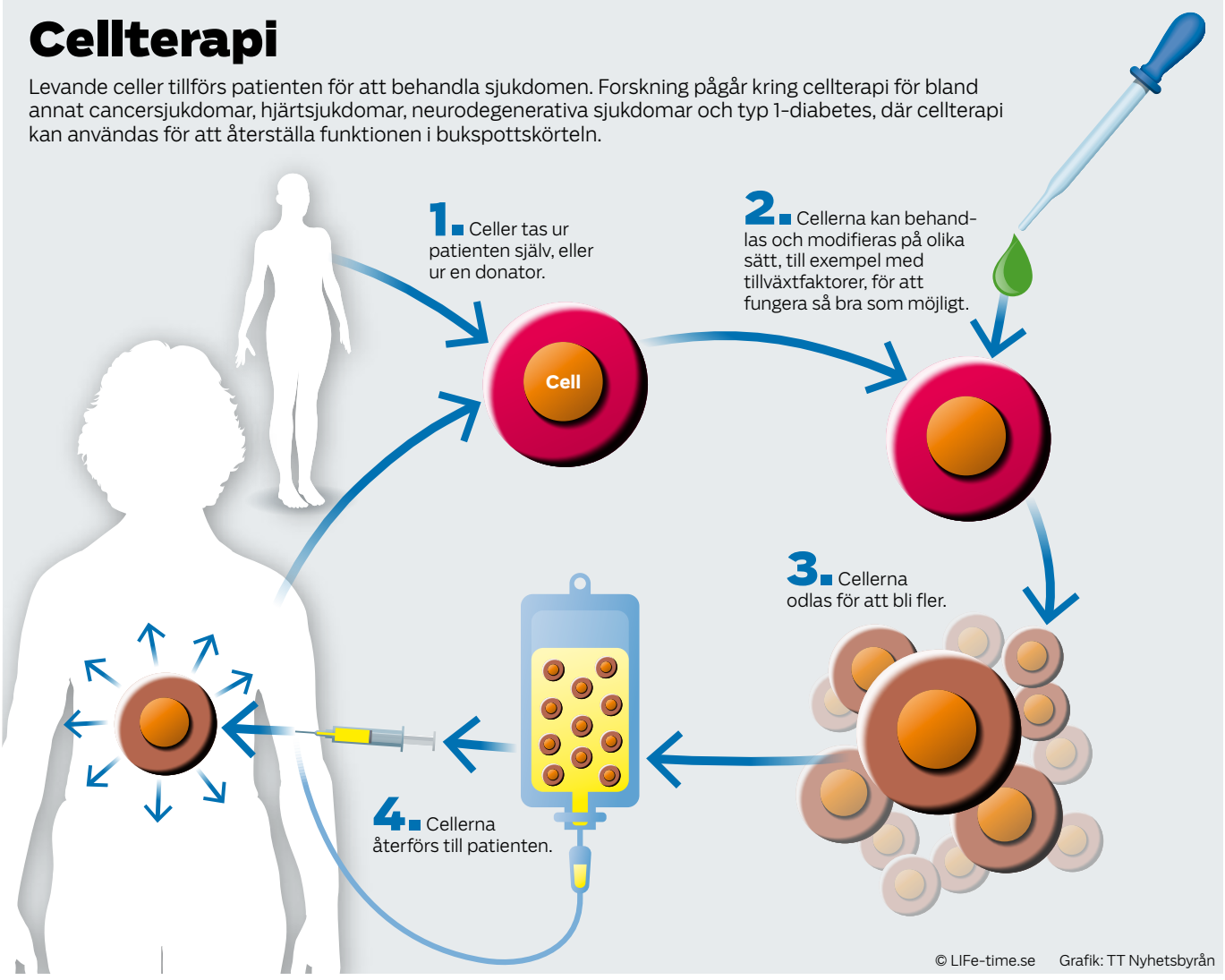
– Det regulatoriska området är väldigt omoget ännu. Hur genomför man kliniska studier, vad ska man ha för endpoints och hur hanterar man riskerna? Tidigt i en stamcells utveckling är den pluripotent. Den kan utvecklas till vad som helst och kan potentiellt förvandlas till en cancercell. Hur kontrollerar man det? Vid mycket svåra och livshotande sjukdomar finns en viss tolerans för risker, men om vi till exempel ska behandla barn med typ 1-diabetes, som redan har en välfungerande terapi, så är situationen annorlunda. Då blir säkerhetskraven mycket höga, säger Jacob Sten Petersen.

När cellterapier börjar komma ut på marknaden kommer det att kullkasta många av dagens sätt att sälja och betala ut ersättning.

Nya affärsmodeller blir nödvändigt

– Traditionellt har läkemedelsföretag sålt genom att kontakta läkare och förklara hur mycket bättre ens produkt är jämfört med konkurrenternas. Hela den affärsmodellen kommer att behöva förändras. Men exakt hur de nya modellerna ska se ut är för tidigt att säga. Vi vet till exempel inte hur effektiva cellterapierna kommer vara, om det kommer räcka med en behandling eller behövas flera. När vi vet mer om det, kommer affärs- och ersättningsmodeller ta form, säger Jacob Sten Petersen.

Han påpekar att det också kommer



spela roll för prissättningen att många processer som är del av behandlingen kommer att behöva utföras av sjukvården, inte av företagen. Pontus Blomberg konstaterar samma sak: de nya behandlingarna måste ges på platser med specialkompetens, kanske separata enheter inom sjukhusen. Då kommer vården till en början behöva ökade resurser för kompetensutveckling, och kanske för att öka antalet intensivvårdsplatser som står redo vid eventuella svåra biverkningar. Men på sikt kan kostnaden vändas till vinst.

Cellterapier snart på bred front

– Om behandlingen blir så effektiv att patienten kan lämna sjukhuset efter några dagar, botad, så får man ju mycket kortare vårdtider. Det blir en enorm kostnadsbesparing för både vården och samhället. Men till en början blir det här dyra terapier som kan vara svåra att hantera hälsoekonomiskt – särskilt när man inte vet om behandlingen kommer att vara verksam i tre eller trettio år, säger Pontus Blomberg.

En möjlighet han ser är att läkemedelsbolagen erbjuder garantier, så att betalaren får pengarna tillbaka om behandlingen inte fungerar. Eller att behandlingen betalas varje år den har effekt. Trots utmaningarna är Jacob Sten Petersen övertygad om att cellterapier kommer på bred front de kommande årtiondena.

– Vi ser väldigt lovande resultat från kliniska studier kring flera sjukdomar. Det närmaste decenniet är cellterapi ready for prime time. Men sedan kommer behandlingarna fortsätta att förbättras under många år. Precis som att diabetesbehandlingar har gått igenom en mängd utvecklingssteg genom decennierna, så kommer cellterapier att göra det. Först har de en viss effekt, sedan kan vi förfina dem när vi lär vi oss mer. Men ”genombrottet” i laboratoriet, det har vi egentligen redan haft.

– Nu behöver industrin bara omsätta de lovande resultaten i något som hjälper människor med allvarliga sjukdomar, säger Jacob Sten Petersen. ■

Läkemedel mot Alzheimers – den stora utmaningen

Alzheimers sjukdom tillhör de mest angelägna områdena för nya effektiva läkemedel. Men hittills har utfallet av alla ansträngningar varit magert. En nyckel är att hitta biologiska markörer flera år innan sjukdomen ger symptom. En annan är att utveckla läkemedel som då kan sättas in för att hindra att sjukdomen bryter ut.

TEXT: **STEN ERIK JENSEN**
stenerik@jensen-ord.se

Av 1000 européer hade 12 individer diagnosen Alzheimer enligt data från 2013. Totalt lider mer än 10 miljoner européer av demenssjukdom, där Alzheimer är den dominerande diagnosen. Eftersom demens är åldersrelaterat och andelen personer över 65 år ökar snabbt beräknas antalet patienter med demens i Europa att nästan fördubblas till år 2050.

Demens orsakad av Alzheimers sjukdom förkortar livet, men framför allt försämras livskvaliteten för både patient och anhöriga under många år. Sjukdomen leder till en gradvis försämring av minnet, intellektet och kan även påverka den mentala stabiliteten och leda till aggressivt beteende, vanföreställningar och psykoser. Patienter behöver både vård och omsorg som i stor omfattning utförs av anhöriga. Inom EU beräknas den nuvarande årliga kostnaden för sjukvård och omsorg för Alzheimerpatienter till närmare 40 miljarder euro. Både direkta och indirekta kostnader beräknas öka kraftigt i framtiden. Dagens läkemedelsbehandlingar kan i bästa fall bromsa förloppet för vissa patienter, men det finns ett mycket stort behov av bättre behandlingar. Genom åren har många kandidatläkemedel mot Alzheimers demens presenterats men flertalet har misslyckats. Under perioden 1998–2014 avbröts eller bromsades 123 utvecklingsprojekt samtidigt som endast fyra nya läkemedel godkändes för behandling av sjukdomen. Med andra ord misslyckades 30 projekt för varje lyckat.

Ytterligare ett exempel på svårigheterna med läkemedelsutveckling inom demensområdet kom i januari 2018 då företaget Pfizer lägger ner sin utveckling av läkemedel mot Alzheimer enligt tidningen Wall Street Journal.

Begränsad broms

De läkemedel som används idag har en symptomatisk effekt och kan därmed bromsa försämringen, men oftast bara under en begränsad tid. Målet för läkemedelsutvecklingen är att dels skjuta upp sjukdomsdebuten hos personer i riskzonen, dels att fördröja försämringen hos dem som har fått sjukdomen. Därmed kan patienterna leva ett självständigt liv längre – för samhället är vinsten lägre kostnader för sjukvård och omsorg. I det korta perspektivet syns inga metoder att bota sjukdomen.

En utmaning för forskare inom både akademin och i läkemedelsföretagen är att de exakta mekanismerna som leder till Alzheimers demens inte är kända. En ledande hypotes kopplar bildning av plack av betaamyloid och förändrat tauprotein till demensutveckling. Båda förändringarna kan ses i hjärnan hos patienter, men det är inte klarlagt om dessa förändringar leder till demensutveckling eller om förändringarna uppstår som en konsekvens av sjukdomen.

– Det diskuteras fortfarande om vad som är hönan och vad som är ägget. Sam-

Forskare vid läkemedelsföretaget Lillys anläggning i San Diego, USA.

FOTO: LILLY

banden mellan amyloid och tau är inte heller helt utredd. En hypotes är att när amyloid ökar så kickas tau igång. I så fall är det inte farligt om bara tau finns i hjärnan. Ytterligare en faktor som påverkar är inflammatoriska processer. Det säger Agneta Nordberg, professor i klinisk neurovetenskap vid Karolinska Institutet. En intervju med henne publicerades i LIFe-time.se i maj 2017.

En förhoppning hos forskarna är att mätning av tau kan ge ett verktyg för tidig diagnostik och att vidare forskning kan leda till ett vaccin för att hjälpa kroppen att bryta ner skadligt tau. Från försök med vaccin mot amyloida plack har man dock lärt sig att man måste vaccinera i ett mycket tidigt stadium för att lyckas bromsa förloppet, kanske 5–6 år före uttalad sjukdom. Vaccin är inte aktuellt för personer med uttalad demens.

Det finns flera kandidatläkemedel inriktade mot amyloida plack som inte haft tillräcklig effekt och därför lagts ner.

”Korrekt diagnos är viktig eftersom patienter med annan typ av demens ska ha en annan behandling”

– Agneta Nordberg, Karolinska Intitutet

En hypotes är att misslyckandet mer eller mindre beror på att de satts in för sent i sjukdomsutvecklingen. Därför har läkemedelsutvecklingen skiftat fokus från behandling i milda till måttliga stadier till så tidig behandling som möjligt. Läkemedel mot amyloida plack tros ha störst effekt om de sätts in mycket tidigt, det vill säga innan personen har uttalade symptom.

Två stora studier pågår om en bättre tidig diagnos och kartläggning av amyloida plack. Den ena, IDEAS, Imaging Dementia-Evidence for Amyloid Scanning, undersöker hur kliniskt värdefullt det är med PET-kameraundersökningar för att kartlägga amyloida plack. I Europa arbetar konsortiet AMYPAD, Amyloid imaging to prevent Alzheimer’s disease, för att förbättra förståelsen, diagnos och behandling av Alzheimers sjukdom. Det senare är ett IMI-projekt som drivs i samarbete mellan EU och den europeiska branschföreningen Efpia.

– Det är inte alltid enkelt att ställa korrekt diagnos och skilja mellan demensformer – särskilt i tidiga skeden av sjukdomen. Vi har hos oss undersökt 200 patienter med oklar diagnos. Diagnosen har ändrats hos 40 procent av dem med hjälp av PET. Korrekt diagnos är viktig eftersom patienter med annan typ av demens ska ha en annan behandling, säger Agneta Nordberg.

Agneta Nordberg utesluter inte att det »

FOTO: ULF SIRBORN

Agneta Nordberg, professor i klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet.

negativa utfallet i gamla läkemedelsstudier delvis kan ha berott på att patienter som inte haft Alzheimers sjukdom ingått i studierna.

Minskar plackbildning

Aducanumab är en läkemedelskandidat från företaget Biogen som har visat sig minska plackbildning i tidiga stadier av sjukdomen. För närvarande pågår fas 3-studier. Läkemedlet ingår i den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA:s program för snabbare godkännande av läkemedel mot allvarlig sjukdom som idag saknar effektiva läkemedel.

– Antalet patienter som fått aducanumab är litet men det är positivt att det visat en dosrelaterad sänkning av amyloid och tecken på förbättrad kognition. Men vilka patienter kan komma ifråga, eftersom behandling ska ges på särskilda injektionscentrum. Även kring biverkningar och kostnader finns frågetecken, säger Agneta Nordberg.

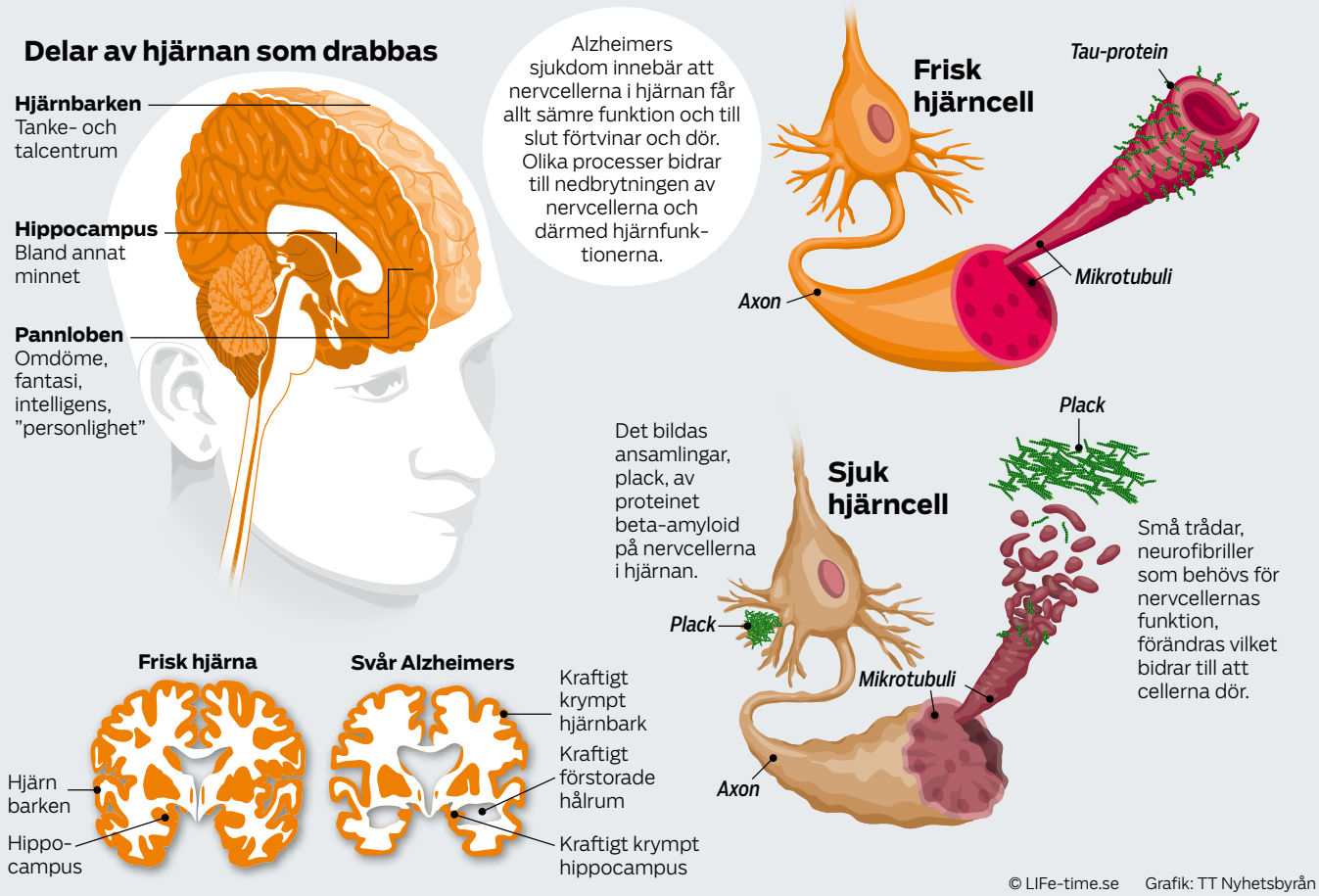
Tidig behandling av Alzheimers sjukdom kräver kunskaper om nya biomarkörer som kan peka ut blivande patienter flera år före sjukdomsutbrottet. Forskare vid Sahlgrenska Akademin i Göteborg har byggt en databas med all forskning om biomarkörer för Alzheimers sjukdom sedan 1984. Det finns kliniskt relevanta biomarkörer, till exempel T-tau och P-tau, som fungerar som tidiga varningsklockor för Alzheimers sjukdom. Men i dagsläget krävs prov på ryggmärgsvätska. Dagens analysmetoder av blodprov är inte tillräckligt känsliga.

Viktigt klarlägga samband

Läkemedelsföretaget Lilly har flera pågående utvecklingsprojekt kring Alzheimerbehandling. Vibeke Porsdal, medicinsk rådgivare på Lilly Biomedicine, säger att förståelse av samband mellan tau-signalering och kognitiva försämringar hos patienter är viktiga för förståelsen av sjukdomsmekanismerna. Att bota Alzheimers sjukdom ligger långt fram i tiden och det kan komma att krävas kombinationer av flera läkemedel.

Alzheimers sjukdom

Forskningsutmaningen är enorm inom Alzheimers och i dag finns få effektiva behandlingar. Ett stort antal forskningsprojekt kring beta-amyloid-immunterapier pågår, som är inriktade på att fördröja debut och sjukdomens utveckling.
Det forskas även mycket kring att försöka hitta biomarkörer som kan identifiera patienter redan före sjukdomsdebuten.



– Vi hoppas att det inom 5–10 år finns behandlingar som modifierar sjukdomen men då behövs både ökad användning av biomarkörer och bättre diagnostiska metoder så att vi får en tidig och tillförlitlig Alzheimerdiagnos, säger Vibeke Porsdal.

Eftersom utmaningarna är så stora är det nödvändigt med ett brett samarbete i forskningen mellan företag, universitet och högskolor, forskningsfinansiärer med flera.

– Vi behöver både samverkan med andra företag och samarbeten mellan privata och offentliga aktörer. Vi har till exempel ett samarbete med AstraZeneca för att gemensamt utveckla och kommersialisera både en så kallad BACE-inhibitor som kan bromsa bildande av betaamyloid och en antikropp mot betaamyloid.

BACE-inhibitorn lanabecestat är en tänkbar framtida behandling för personer med mild demens. I fas 1-studier har läkemedlet minskat halterna av betaamyloid i ryggmärgsvätska hos både Alzheimerpatienter och friska försökspersoner. Det lär dröja kring fem år innan det eventuellt kan bli tillgängligt som godkänt läkemedel.

Behandling före symptom

Lillys forskningsfokus inriktas främst mot läkemedel som riktas mot de underliggande orsakerna till Alzheimers sjukdomen. Därför inriktas flesta projekten mot betaamyloid och tau i kombination med tidig diagnostik.

Lilly stöder också forskning kring behandling av betaamyloid hos personer med icke symptomgivande Alzheimer vid University of Southern California. Ett annat samarbete gäller att utveckla bättre radiologiska bilder av betaamyloid hos personer med kognitiva försämringar.

Som nämnts ovan är de historiska resultaten i utvecklingen av demensläkemedel nedslående. Men trots det har studierna gett viktig kunskap att bygga vidare på. Idag kan forskare och läkemedelsutvecklare tack vare avancerad bildteknik följa effekten av läkemedelskandidater i patienters hjärnor över tid. ■

Snabb utveckling inom genterapi pekar mot stort genombrott

I flera decennier har hoppet levt om genterapin. Ett sätt att göra den svårt sjuka helt frisk, kanske genom en enda behandling. Hittills har framgångarna varit begränsade – men nu verkar ett större genombrott nära.

TEXT: **LISA KIRSEBOM**
lisa.kirsebom@gmail.com

Philip Ramsey, forskare vid företaget Bayers forskningsanläggning i San Francisco, USA.

FOTO: BAYER

Johan Richter, överläkare vid avdelningen för molekylärmedicin och genterapi vid Lunds universitet.

FOTO: PER LINDSTRÖM

Försöken med genterapi går ända tillbaka till 1990-talet. Så länge har forskare försökt föra in friska gener i celler, med hopp om att kunna bota sjukdomar som beror på genmutationer. Gång på gång har fältet drabbats av bakslag, och tekniken har visat sig svårare att använda än man trott.

Men nu verkar mångårigt arbete bära frukt. Sammantaget har över 2 000 patientstudier gjorts världen över med olika typer av genterapier. Härom året godkändes en terapi mot ärftligt förhöjda blodfetter. Det finns behandling mot vissa immunbrist- och ögonsjukdomar, och kliniska studier pågår kring bland annat blodproppshämmare för patienter med svår njursjukdom. Nyligen kom också positiva besked från en fas III-studie för en genterapi, i form av dropp, för den så kallade Skelleftesjukan. Sjukdomen beror på en mutation som gör att ett visst protein får fel form, vilket ger skador på nerver och muskulatur.

Framtidens industri levererar annat än piller

Det finns i dag ett antal olika tekniker för genterapi (se exempel). Life Science-företaget Bayer arbetar med flera av dem, i projekt som de driver med partners.

– Med genterapi kommer vi att gå från att behandla sjukdomar, till att faktiskt bota dem. Det betyder att industrin måste ha en mycket bredare vision. Jag tror att vi kommer se en utveckling där vi allt mer går från att producera piller, till att leverera annat. Det kan handla om behandlingen som en tjänst, eller övervakning av hälsan, säger Alexander Mata, vetenskaplig rådgivare inom hjärt-kärlsjukdomar hos Bayer.

Den äldsta formen av genterapi bygger på att en trasig gen ersätts med en fungerande kopia, som förs in med hjälp av ett ofarligt virus. Numera finns det även teknik för att laga den trasiga genen, och för att föra in molekyler som påverkar produktionen av protein från en trasig gen. Men oavsett hur man gör så fungerar genterapi bara på sjukdomar som utlöses av en enda gen, eller ett fåtal.

– Mer komplexa sjukdomar som beror av många gener är vi inte ens nära att lösa än. Men det finns mycket att göra kring de monogena sjukdomarna, säger Alexander Mata.

Han konstaterar att det fortfarande finns flera utmaningar. Genen måste föras in med tillräcklig precision, så att den inte hamnar någonstans där den blir overksam eller påverkar andra geners verksamhet. Och när »

FOTO: BAYER

Alexander Mata, vetenskaplig rådgivare inom hjärt-kärlsjukdomar, företaget Bayer.

den väl hamnat på rätt plats, är nästa fråga hur länge de behandlade cellerna lever.

– Om det till exempel handlar om en celltyp som byts ut relativt fort, så skulle vi behöva upprepa behandlingen, säger Alexander Mata.

Liten förbättring stor skillnad för blödarsjuka

En allvarlig blodsjukdom ligger just nu nära till hands för behandling med genteknik. Flera företag driver studier med inriktning mot hemofili, ofta kallat blödarsjuka. Hemofili beror på genmutationer som gör att kroppen saknar förmåga att producera koagulationsfaktorer, proteiner som gör så att blodet tjocknar vid skador. Resultatet kan bli svåra och smärtsamma inre blödningar, och stor blodförlust vid skador.

Johan Richter, överläkare vid avdelningen för molekylärmedicin och genterapi vid Lunds universitet, konstaterar att hemofili lämpar sig väl för genterapi. Sjukdomen beror på förändringar i enstaka eller ett fåtal gener, patientgruppen är relativt stor, och symtomen är allvarliga.

– De som är svårast sjuka behöver få injektioner med koagulationsfaktorer flera gånger i veckan. Det har verkligen funnits ett behov av att hitta en mer permanent lösning för dem, och nu går området hemofili väldigt snabbt framåt, säger Johan Richter.

Steg för steg har forskningen löst problem på vägen. Det har bland annat handlat om att välja en lämplig virustyp för att föra in generna, och att hitta ett sätt att hindra immunreaktioner som kan slå ut de förändrade cellerna. Hos blödarsjuka är det inte nödvändigt att uppnå någon fullständig bot. En person som bara producerar 1 procent av den normala mängden koagulationsfaktor, kan behandlas så att den producerar 10 procent av det normala.

”Med genterapi kommer vi att gå från att behandla sjukdomar, till att faktiskt bota dem.”

– Alexander Mata, Bayer

– Det räcker att lyfta de här patienterna en liten bit, så har du dramatiskt förbättrat deras livskvalitet, säger Johan Richter.

Han har följt genterapins utveckling under flera decennier och sett både framgångarna och bakslagen.

– Under första halvan av 1990-talet lyckades man få in genetiskt material i odlade celler, och i djur. Då väcktes hoppet om att kunna åstadkomma en livslång genetisk förändring hos patienter. Tyvärr visade det sig vara för optimistiskt.

En bestående förändring kräver att de friska generna förs in i stamceller, som har förmåga att fortsätta producera nya celler under lång tid. Men för tjugofem år sedan fanns inga bra experimentella system för att testa stamceller, så försöken hade gjorts på mer mogna celler. Det visade sig vara mycket svårare att få tekniken att fungera i stamceller.

– När patienter fick infusioner med genförändrade blodceller, så levde cellerna bara några veckor, eller i

Tre typer av genterapi

- Ofarliga virus kan användas för att föra in genetiskt material, till exempel en frisk gen i sjuka celler.
- ”Genome editing”, genredigering, är ett mer exakt sätt att förändra generna. Man använder ett enzym, till exempel CRISPR/Cas9, som klipper upp arvsmassan och ändrar något i den.
- Antisense-teknologi. Kan användas när en förändrad gen i kroppen producerar ett skadligt protein. En molekyl införs som matchar den mRNA-sträng som bildas när den skadliga genen blir avläst. Den matchande molekylen binder till cellens mRNA, och hindrar proteinet från att bildas. En handfull antisense-behandlingar är godkända i USA, bland annat för ärftligt höjda blodfetter och svåra muskelsjukdomar. Nyligen genomfördes fas III-studier på en behandling för Skelleftesjukan.

bästa fall månader. Virusen som användes för införandet var inte tillräckligt effektiva, och generna trängde inte in i de celler som krävdes, säger Johan Richter.

Med tiden hittade forskare mer effektiva virustyper. Omkring millennieskiftet behandlades flera barn med svår immunbristsjukdom med genförändrade stamceller, och tillfrisknade tack vare att de förändrade stamcellerna levde kvar i kroppen och fortsatte producera friska celler. Men efter några år kom nästa bakslag: en del av barnen fick leukemi, blodcancer.

Även om mycket fortfarande är oklart kring de mekanismer som gjorde att terapierna ledde till cancersjukdom, så fann forskarna sätt att kontrollera risken. 2016 godkändes för första gången i Europa en genterapeutisk behandling just för en svår immunbristsjukdom. Vid den utvinns celler ur patientens kropp och får en frisk gen införd med hjälp av ett så kallat gammaretrovirus.

Johan Richter konstaterar att framtidens tekniker kommer att vara betydligt mer exakta än både dagens och gårdagens.

– Att ersätta en trasig gen med en fungerande som förs in på en slumpmässig plats... Någon sa att det är som att ha en bil med fel på tändstiftet och fixa det genom att sätta en ny motor i baksätet. De helt nya teknikerna, CRISPR/Cas9 och liknande, har i de flesta fall inte kommit tillräckligt långt ännu för att användas i patienter. Men med dem ändrar man verkligen i generna – det blir mer som att faktiskt byta tändstiftet.

När forskningen lyckats, återstår andra utmaningar

Att genterapier till sist är på väg att få sitt genombrott påverkar inte bara patienterna. Vårdgivare, myndigheter, läkemedelsföretag och betalare står i en helt ny situation.

”De här terapierna kan bli en total gamechanger för medicinen. Men dagens lagstiftning ligger efter.”

– Kristina Kannisto, Karolinska Institutet

– Var utmaningarna ligger? Överallt!

Det säger Kristina Kannisto, forskare inom regenerativ medicin vid Karolinska Institutet. Hon är på deltid projektledare för Konkurrenskraft cell- och genterapi, som drivs av innovationsprogrammet Swelife, finansierat av myndigheten Vinnova. Projektet ska samla och sprida kunskap som svenska företag, myndigheter och organisationer behöver för att kunna arbeta med cell- och genterapier.

– De här terapierna kan bli en total game changer för medicinen. Men dagens lagstiftning ligger efter och behöver anpassas, säger Kristina Kannisto.

Nära samarbeten mellan företag och vård

Hon konstaterar också att varken sjukvården eller företagen kan arbeta på egen hand i utvecklingen. Företagen kan inte ta fram cell- och genterapier utan ett nära samarbete med sjukvården, eftersom materialet till behandlingen ofta kommer antingen från patienten själv, eller från donatorer i vården. Men sjukvården, å sin sida, har inte kapacitet att utveckla marknadsgodkända läkemedel.

Alexander Mata på Bayer håller med om att det »

FOTO: BAYER

Mamle Quarmyme, forskare vid Bayers anläggning i San Francisco, USA.

kommer att krävas både nya affärsmodeller och nya arbetssätt.

– Till en början tror jag inte att behandlingarna kommer att kunna göras på vanliga sjukhus. Man kan tänka sig något slags excellence centers runtom i landet, dit patienterna kommer för att behandlas – den typen av service skulle kunna erbjudas av företag. Kanske kan vi driva centren själva, eller tillsammans med en lokal partner eller med sjukhus i regionen. Definitivt får vi se fler nära samarbeten i framtiden. På sikt kommer behandlingarna flytta in i sjukhusen, säger Alexander Mata.

Men han ser för sig att företagen även då kan behöva vara på plats, på samma sätt som medicinteknikföretag ibland har företrädare med under en operation för att sköta eller ge råd om utrustningen.

– Vi behöver erbjuda mer och annat än bara en behandling. Troligen kommer många genterapier behöva upprepas, eftersom de förändrade cellerna bara överlever en viss tid, säger Alexander Mata.

Betalning anpassad efter en ny sorts behandling

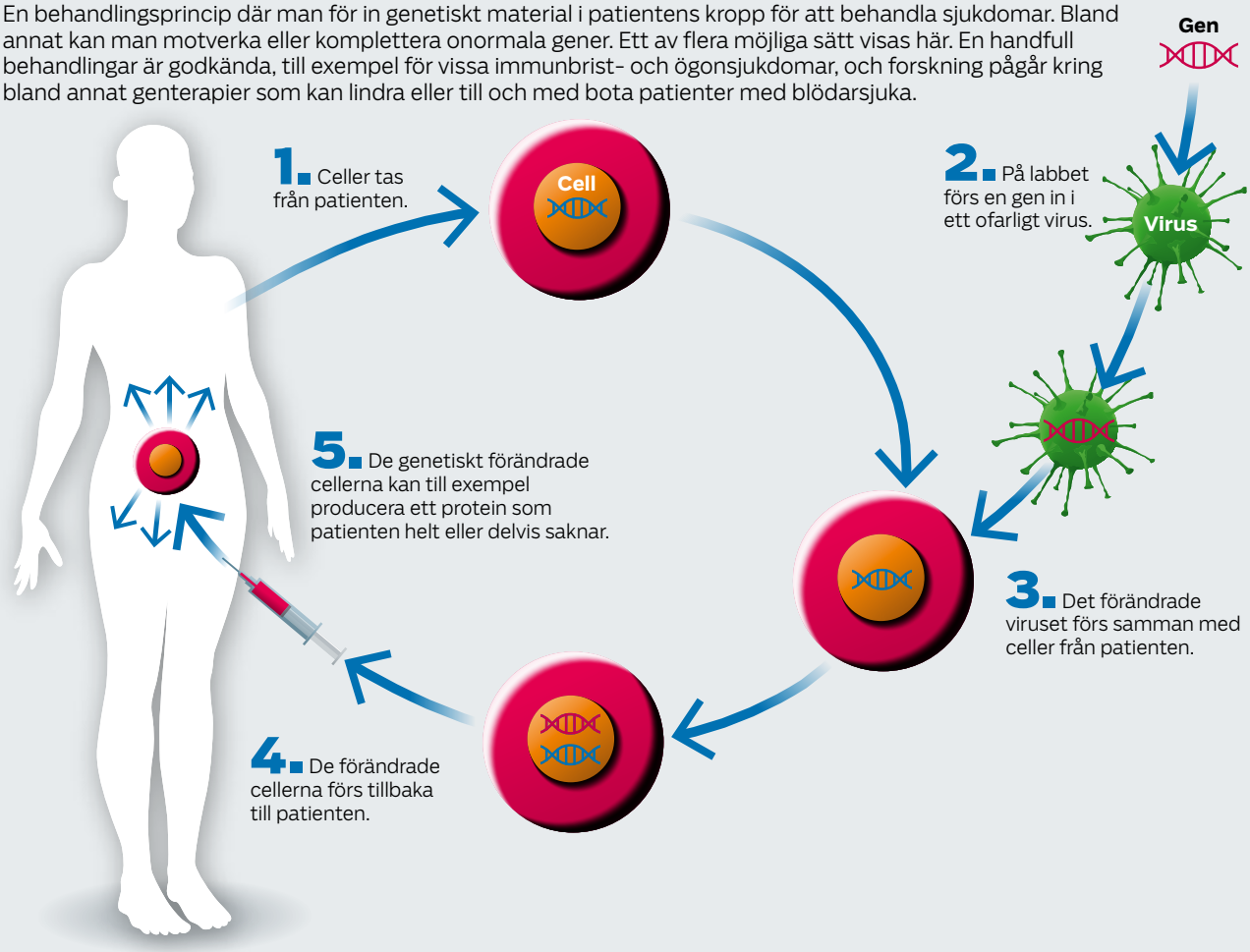
Kostnaden är en annan stor utmaning. En livslång behandling som kanske utförs varje vecka eller ännu oftare, kan potentiellt bytas mot en som utförs ett fåtal gånger. Hur mycket kan företagen ta betalt? Om den som utvecklat behandlingen vill ha ersättning som motsvarar kostanden för ett livs behandling – hur ska vårdens budgetsystem klara det?

Johan Richter vid Lunds universitet konstaterar att det behövs nya ersättningssystem.

– Kanske kan man tänka sig något slags avbetalningsmodeller, där patienten kommer på regelbundna kontroller och så får vården betala till företaget under

Genterapi

En behandlingsprincip där man för in genetiskt material i patientens kropp för att behandla sjukdomar. Bland annat kan man motverka eller komplettera onormala gener. Ett av flera möjliga sätt visas här. En handfull behandlingar är godkända, till exempel för vissa immunbrist- och ögonsjukdomar, och forskning pågår kring bland annat genterapier som kan lindra eller till och med bota patienter med blödarsjuka.



© LIFe-time.se Grafik: TT Nyhetsbyrån

”Kanske kan man tänka sig en av-betalningsmodell, där vården betalar till företaget varje år som patienten mår bra”

– Johan Richter, Lunds universitet

varje år som patienten mår bra. För i vården är vi väldigt fixerade vid våra årliga läkemedelsbudgetar. Man kan också tänka sig att om terapin inte ger de tänkta resultaten, så är det ”payback time” för bolagen. Som ett slags garanti, säger Johan Richter.

Alexander Mata pekar på möjligheten med offentlig-privat samverkan, där risk och vinst delas mellan företag och stat eller region.

Men han ser också för sig liknande scenarion som de Johan Richter beskriver.

– Det här ser vi redan inom vissa behandlingar, att olika patienter svarar olika bra och att ersättningen anpassas efter det. Sjukvården betalar för framgång. Och egentligen, varför inte? Så är det ju med andra produkter, om de inte fungerar har man rätt att reklamera dem. Men hur mycket behandlingen är värd är en intressant diskussion. Kanske kommer man att vilja ta hänsyn till hur gammal patienten är, hur många arbetsföra år den har kvar... Det är svåra frågor, också rent etiskt. De här behandlingarna blir dyra. I slutänden återstår det att se vilka patienter som alls får tillgång till dem. ■

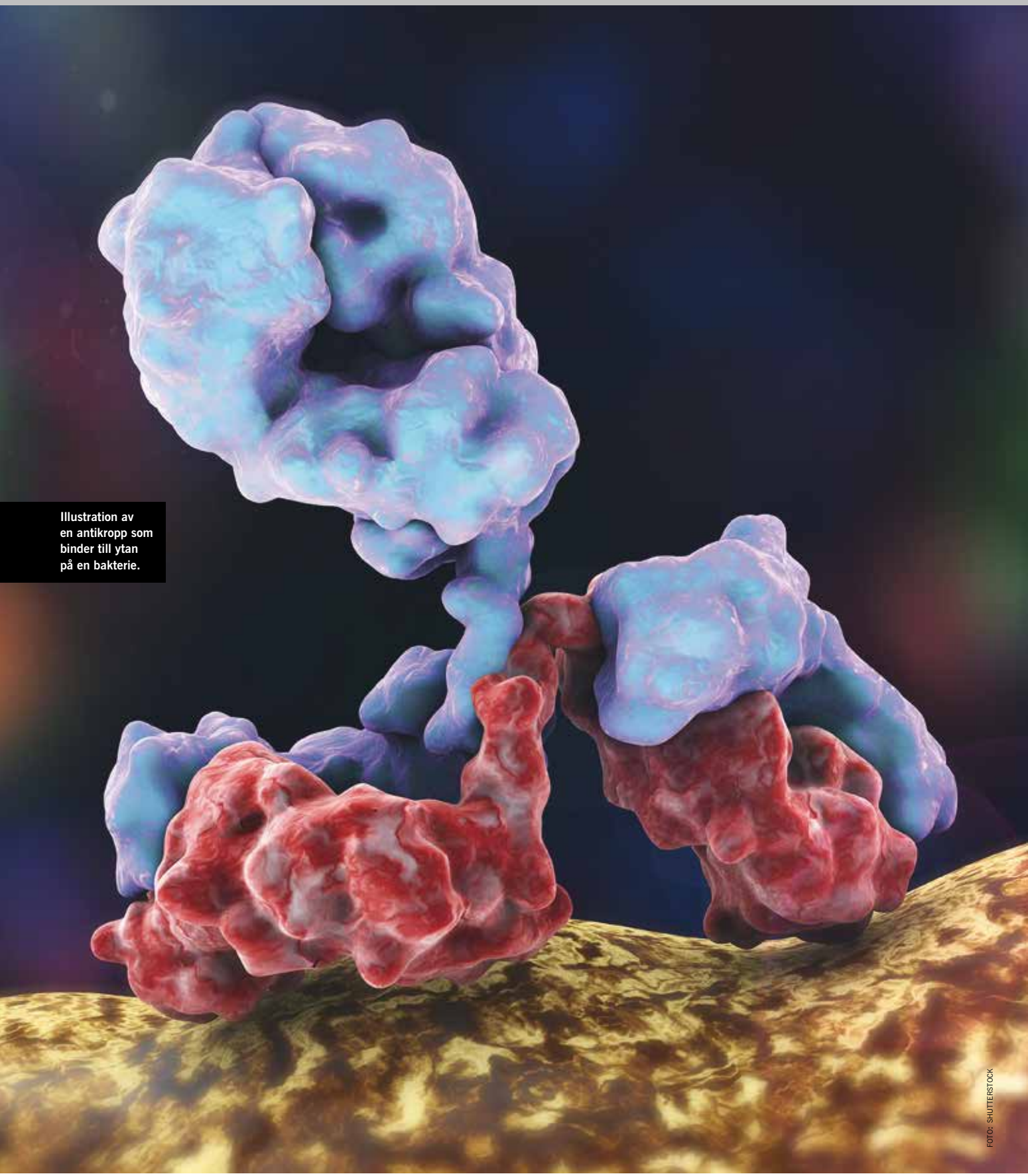


Illustration av en antikropp som binder till ytan på en bakterie.

FOTO: SHUTTERSTOCK

Antikroppar kan bli viktigt vapen mot resistenta bakterier

Redan dör omkring 700 000 människor i världen av infektioner som inte kan behandlas. Antibiotikaresistens är ett av de största hoten mot liv och hälsa. Antikroppar mot bakterier eller bakteriegifter kan bli del av lösningen – men mycket forskning återstår innan behandlingen kan få större genomslag.

TEXT: **LISA KIRSEBOM**
lisa.kirsebom@gmail.com

Det allra första Nobelpriset i medicin eller fysiologi gick till den tyske läkaren och professorn Emil von Behring för hans forskning om serumterapi. von Behring hade upptäckt att han kunde behandla difteripatienter med serum från smittade hästar, tack vare vad han kallade ”antitoxiner” i hästarnas blod. Med tiden kom antitoxinerna att istället kallas antikroppar och serumbehandlingar började används mot bland annat stelkramp och scharlakansfeber. Sedan kom antibiotikan, och serumbehandlingarna tycktes onödiga. Fram till i dag.

När resistensen mot antibiotika ökar explosionsartat och har antikropparna åter blivit intressanta. Särskilt som de i dag kan produceras storskaligt i bioreaktorer.

– Det behövs alternativ till antibiotika. Genom att tillföra färdigproducerade antikroppar kan man antingen behandla sjukdom, eller förebygga den. Antikroppar har lång halveringstid och skulle till exempel kunna ges till patienter med nedsatt immunförsvar vid cancerbehandlingar eller transplantationer. Dessutom kan antikroppar kombineras med antibiotika. Då förstärker behandlingarna varandras effekt, säger Sandra Bark.

Hon är medicinskt ansvarig för infektionspreparat på läkemedelsbolaget MSD, som lanserat en av de första moderna antikroppsbehandlingarna riktade mot bakterier: en monoklonal antikropp som ska användas mot Clostridium difficile. Bakterien bildar sporer som lätt sprids i vårdmiljöer. Hos friska människor behöver Clostridium difficile inte ge problem, men hos en patient som genomgår antibiotikabehandling och har rubbad bakterieflora kan bakterien ge svåra diarréer och skador på tarmen.

Antikroppar skonar tarmfloran

Att antikroppar är monoklonala betyder att de har sitt ursprung i en enda cell, som med bioteknik odlats upp till många celler som alla tillverkar identiska antikroppar. Polyklonala antikroppar kallas de som finns naturligt i serum och som har producerats av flera olika immunceller i kroppen.

Den monoklonala antikroppen mot Clostridium difficile binder till och oskadliggör det toxin som bakterien utsöndrar. Toxinbildande bakterier orsaka ofta skada just genom att deras gift påverkar kroppen även om bakterien själv bekämpas. Skadan kan till och med förvärras av en antibiotikabehandling, eftersom en sådan leder till att bakterierna går sönder och släpper ut sitt gift.

Men monoklonala antikroppar kan ha andra mål. De kan riktas mot bakterien själv, genom att fästa på proteiner på bakteriens yta och hindra bakterien från att fästa i vävnaden. De kan också fungera som en liten flagga som lockar dit kroppens immunceller för att förstöra eller ”äta upp” bakterien.

– Antikroppar påverkar inte kroppens normala bakterieflora, och det är en av de främsta fördelarna. Det är en viktig skillnad mot antibiotika som alltid ger viss ”collateral damage”. I värsta fall kan en antibiotikabehandling rubba tarmfloran så mycket att andra sjukdomsbakterier tar tillfället i akt, och en ny infektion utvecklas, säger Sandra Bark.

Mycket pekar också på att antibakteriella antikroppar är relativt säkra substanser, som inte interagerar med andra läkemedel.

Forskning kan ge effektiva antikroppar

Vid Lunds universitet pågår forskning om hur antikroppar samverkar med proteiner på bakteriers yta. Forskningsföremålet är bakterier av typen grupp A-streptokocker, GAS. De olika antikroppar som kroppen bildar mot GAS är inte alla lika effektiva. Forskarna i Lund utvecklar nu metoder för att studera hur antikropparna binder till bakterien.

– När man i dag talar om en persons »

”Vi har ibland inte tillräcklig kunskap om vad antikropparna behöver slå mot. Där krävs mer forskning”

– Sandra Bark, MSD

FOTO: RAGNHILD AHLGREN

Sandra Bark, ansvarig för infektionspreparat på läkemedelsbolaget MSD.

antikroppssvar på en infektion, handlar det om effekten av den stora massan antikroppar. Men varje antikropp är ett protein, och de fungerar inte alla likadant. Det här är ett otroligt outforskat område, säger Johan Malmström vid avdelningen för infektionsmedicin, som leder forskargruppen.

Metoderna gruppen tar fram kan senare användas på andra sjukdomsbakterier och visa hur en maximalt effektiv antikropp ser ut. När man vet det, skulle sådana antikroppar kunna produceras monoklonalt och användas i behandlingar.

Men det räcker inte att antikroppen binder till någon struktur på bakterien. För att den ska fungera effektivt måste den också aktivera delar av immunförsvaret. Olika antikroppar skiljer i förmåga till aktivering, visar Johan Malmströms forskning.

Enligt Sandra Bark händer det också att en sjukdomsbild är så komplex så att man behöver rikta antikroppar mot flera strukturer på en bakterie.

Johan Malmström leder en forskargrupp vid avdelningen för infektionsmedicin, Lunds Universitet.

– Det är en stor svårighet att vi ibland inte har tillräcklig kunskap om vad antikropparna behöver slå mot. Där krävs mer forskning, säger Sandra Bark.

Hon påpekar också att antikroppar är stora molekyler som kan ha svårt att tränga ut ur blodkärlen och genom vävnaden för att nå till andra mål i kroppen. De kan inte heller passera blod-hjärn-barriären för att behandla infektioner i hjärnan.

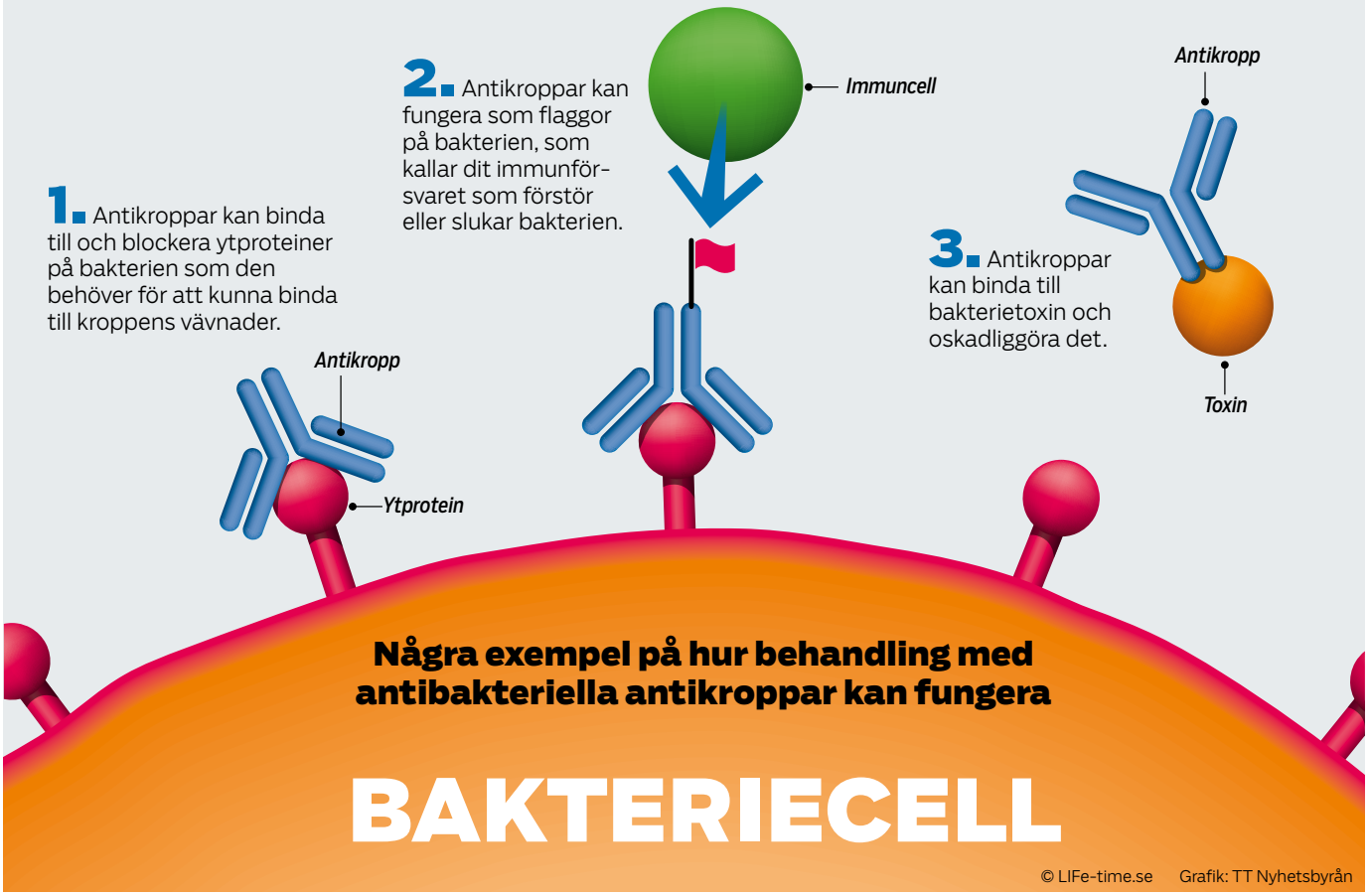
Specifika antikroppar inte bara en fördel

Antikropparnas stora fördel, att de binder så specifikt till sitt mål, är dessutom även en nackdel.

– För att man ska kunna behandla med antikroppar krävs att man vet exakt vad patienten infekterats av, och i dag har vi

Antibakteriella monoklonala antikroppar (mAb)

Antibiotikaresistens är ett av de absolut största hälsohoten. Varje år avlider omkring 700 000 personer globalt till följd av resistenta bakterieinfektioner. Nu inriktas stora forskningsresurser mot mAb för att bekämpa svårbehandlade bakteriella infektioner. Detta kan vara ett sätt att minska spridningen av resistenta bakterier inom sjukvården.



© LIFe-time.se Grafik: TT Nyhetsbyrån

inte tillräckligt bra och snabb diagnostik för det.

En del antikroppar är dessutom så specifika att de riktar sig mot ytproteiner som bara finns på vissa undergrupper av en bakterieart – då är det en utmaning att utveckla behandlingar. Om målgruppen är väldigt liten är det svårt att få ihop tillräckligt många patienter för kliniska studier, och svårt för industrin att satsa, säger Sandra Bark.

Även om produktionsmetoderna utvecklats mycket på senare år är antikroppar fortfarande dyrare att tillverka än många andra läkemedel.

– Det kostar så pass mycket så jag har svårt att se att det skulle bli en bred behandling för många. Men jag kan tänka mig att det blir ett bra komplement till antibiotika, säger Johan Malmström.

> **”Jag kan tänka mig att det blir ett bra komplement till antibiotika.”**
>
> – Johan Malmström, Lunds Universitet

Sandra Bark konstaterar att marknaden är tuff för den som vill utveckla ett nytt läkemedel mot bakterier, vare sig det är ett antibiotikum eller något annat. De flesta antibiotika som används i dag är många år gamla och inte längre patentskyddade. De är billiga, och det finns ingen vana i vården vid att behöva betala dyrt för bakteriebekämpning.

– Det gäller att hitta alternativ till dagens finansieringsformer. Något annat än att få betalt per förpackning. Till exempel en market entry reward, en större engångssumma när en ny behandling når marknaden. Nyligen fick Folkhälsomyndigheten i uppdrag av regeringen att utforska nya incitament för läkemedelsbolag att utveckla antibiotika. Det är otroligt positivt. Sverige är redan ett föregångsland i arbetet med resistensfrågor. Jag tror att vi kan fungera som ett flaggskepp även på det här området, och visa andra länder vad som går att göra, säger Sandra Bark. ■

Allt fler patienter lever i flera år med sin lungcancer – vilket är en dramatisk förbättring på kort tid. Nya läkemedelskombinationer och bättre kartläggning av tumörernas genetiska egenskaper har stor del i denna framgång.

TEXT: **STEN ERIK JENSEN**
stenerik@jensen-ord.se

Fler kombinations-behandlingar lyfter lungcancervården

Anders Vikström, överläkare vid Universitetssjukhuset i Linköping.

FOTO: STAFFAN GUSTAVSSON

”I dag ser vi att hälften av patienterna med ALK-translokerad adenocancer förväntas leva i minst fem år efter diagnosen”

Forskningen kring cancer och utveckling av nya läkemedel har länge varit stark. Under ett par decennier har det lanserats nya behandlingar på område efter område. Flera olika antikroppar mot olika cancerdrivande mutationer har lanserats liksom immunförsvarsstärkande läkemedel. Det finns en lång tradition av att kombinera läkemedel mot tumörsjukdomar, som lungcancer. »

Anders Vikström, överläkare vid Universitetssjukhuset i Linköping.

– På 1980- och 1990-talet hade vi bara tillgång till cytostatika men efterhand lärde vi oss att det var bäst att kombinera ett platinumpreparat med ett tumörläkemedel ur en annan grupp av substanser, säger Anders Vikström, överläkare vid Universitetssjukhuset i Linköping.

Utvecklingen under dessa år ägnades åt att hitta olika cytostatika som var mer effektiva och samtidigt mindre toxiska (gav lindrigare biverkningar), än de få man hade tillgång till. Men även om man provade kombinationer med mer än två preparat lyckades man aldrig öka effekten utan att biverkningarna blev oacceptabelt höga. Därför blev en så kallad platinumdublett standardbehandling vid lungcancer. Målriktade substanser används för att påverka signalvägar så att tumörceller antingen dör eller att de inte längre kan tillväxa och dela sig. Immunterapier består av substanser som stimulerar och förstärker patientens eget immunsystems förmåga att angripa tumörcellerna. Forskning visar att man genom att angripa en tumör från dessa olika håll kan man lättare oskadliggöra den.

”För läkare som behandlar patienter med lungcancer har det hänt väldigt mycket på kort tid”

– Anders Vikström, Universitetssjukhuset i Linköping

Många nya alternativ

– Kombinationer av immunoterapier och målstyrda läkemedel prövas och har prövats men hittills utan stor

FOTO: STAFFAN GUSTAVSSON

framgång. Mer lovande är istället att kombinera cytostatika med immunoterapi. Andra kombinationer som provas är till exempel strålbehandling och immunoterapi. För läkare som behandlar patienter med lungcancer har det hänt väldigt mycket på kort tid, konstaterar Anders Vikström.

Hur ska behandlingen läggas upp?

De senaste årens landvinningar har lett till flera stora utmaningar. Förr räckte det med ett cell- eller vävnadsprov för att ta ställning till om tumören var av icke småcellig typ eller ej. Idag måste fler egenskaper hos tumören kartläggas, som förekomst av genetiska avvikelser och receptoruttryck, innan man kan ta ställning till vilken behandling som ska föreslås. Anders Wikström hoppas på enklare analysmetoder på urin- och blodprov i framtiden, så att det inte alltid behövs invasiv provtagning för att fastställa mutationsstatus hos tumören.

Nästa stora utmaning är hur man som lungcancerläkare ska planera behandlingen i flera steg – och ta ställning till i vilken ordning olika läkemedel och kombinationer ska ges till den enskilde patienten.

– Ska en patient först få cytostatika eller immunterapi eller ska vi välja en målstyrd behandling mot en viss mutation? Även om det pågår mycket forskning behöver vi veta mer om hur effektiva och säkra de olika kombinationerna är. Ett läkemedel kan ha en långvarig effekt men driver resistens hos tumören, säger Anders Vikström.

Ett angeläget ämne för forskning är att ta reda på varför bara en del av patienterna med en viss mutation svarar bra på målstyrd behandling riktad mot just den mutationen.

Det räcker inte att kartlägga genetiska varianter utan det behövs även kartläggning av vad olika kombinationer av genetiska varianter betyder för hur väl behandlingen lyckas. För att öka kunskaperna om detta är uppbyggnaden av biobanker mycket viktigt.

– Vi har fått en stor donation från Sjöbergstiftelsen för att bygga upp infrastrukturen för en sådan biobank för lungcancer. Men det kostar mångmiljonbelopp om året, något som landstingen måste skjuta till, för att driva den och lägga in nytt material från hela landet, säger Anders Vikström.

Patientens preferenser

En viktig faktor i behandlingen är hur patienten mår och vilka frågor som är viktiga för denne.

– Vi vill undvika behandlingar som sänker patienten. Det är viktigt att patienten orkar med behandlingen. Vissa kan önska att slippa cytostatika som gör att man tappar håret, medan det inte är lika viktigt för andra.

Att få diagnosen lungcancer har länge varit en av dystraste med tanke på att patienternas återstående liv var så kort. Men på de senaste åren har det skett en dramatisk förlängning av långtidsöverlevnaden.

– Idag ser vi att hälften av patienterna i en undergrupp, patienter med så kallad ALK-translokerad adenocancer, förväntas leva i minst fem år efter diagnosen. Och det finns andra goda tecken. Vi ser till exempel att patienters eget immunsystem fortsätter att krympa tumörer även när läkemedlet satts ut, säger Anders Vikström.

Att fler patienter får fler behandlingar och att de lever längre innebär ett ökat tryck på klinikerna som behandlar patienterna. Men inom överskådlig tid ser Anders Vikström inte att primärvården skulle kunna ta över underhållsbehandling. Snarare ser han att en ytterligare centralisering av lungcancersjukvården är nödvändig. Ju fler patienter en enhet har och ju större erfarenhet man har att ställa diagnos, hantera biverkningar och ta ställning till nya steg desto bättre blir resultaten, anser Anders Vikström. ■

Stort antal nya kombinations-behandlingar är på gång

Läkemedelsföretagen lanserar i snabb takt nya läkemedel och kombinationsbehandlingar mot cancer, och den intensiva forskningen inom cancerområdet kommer att ge ett stort antal nya behandlingar de kommande fem åren. Men systemen för utvärdering och prissättning har inte hängt med vilket kan drabba patienterna, anser läkemedelsföretagen.

TEXT: **STEN ERIK JENSEN**

FOTO: ROCHE

Helena Anderin, ansvarig för samhällskontakter på Roche.

En lärdom från kampen mot hiv/aids var upptäckten att effekten blev större när man kombinerade flera läkemedel som på olika sätt angrep sjukdomen. Den insikten växer starkt även inom cancervården. Och de första fasta kombinationerna av målstyrda läkemedel och immunterapi har godkänts av myndigheterna.

Utvecklingen inom cancerområdet är stark inom läkemedelsföretagen. En omfattande forskningsgenomgång från den europeiska branschorganisationen Efpia visar att de kommande fem åren kommer ett stort antal nya kombinationsbehandlingar lanseras.

Enbart läkemedelsföretaget Roche har 22 nya läkemedel mot cancersjukdomar under utveckling. Till detta kan ett stort antal potentiella kombinationer mellan minst två läkemedel läggas.

Inom allt fler cancerområden talar man om cancer som en kronisk sjukdom, det vill säga en sjukdom att leva med. Resultaten i en vård med tillgång till en snabbt ökande uppsättning av nya läkemedel och läkemedelskombinationer blir allt bättre.

– Vi talar om förlängd överlevnad och i vissa fall hopp om bot för en del tumörsjukdomar och det är mycket tack vare kombinationsbehandlingar och framstegen inom immunonkologin. Vi närmar oss en situation där tumörens egenskaper kartläggs och att patienten får en behandlingscocktail som är anpassad för just den tumören – då kan vi verkligen tala om skräddarsydd behandling, säger Helena Anderin, ansvarig för samhällskontakter på Roche.

Kombinationsbehandling ställer nya krav på läkemedelsutvecklingen. När man testar en kombination ökar komplexiteten i att kartlägga effekter och biverkningar. Bland annat nya biverkningar som kan vara svåra att förutse kan uppstå. Ökad komplexitet ställer också ökade krav på beslutsfattandet i vården. Det är betydligt större datamängder som ska värderas och analyseras i vårdsituationen.

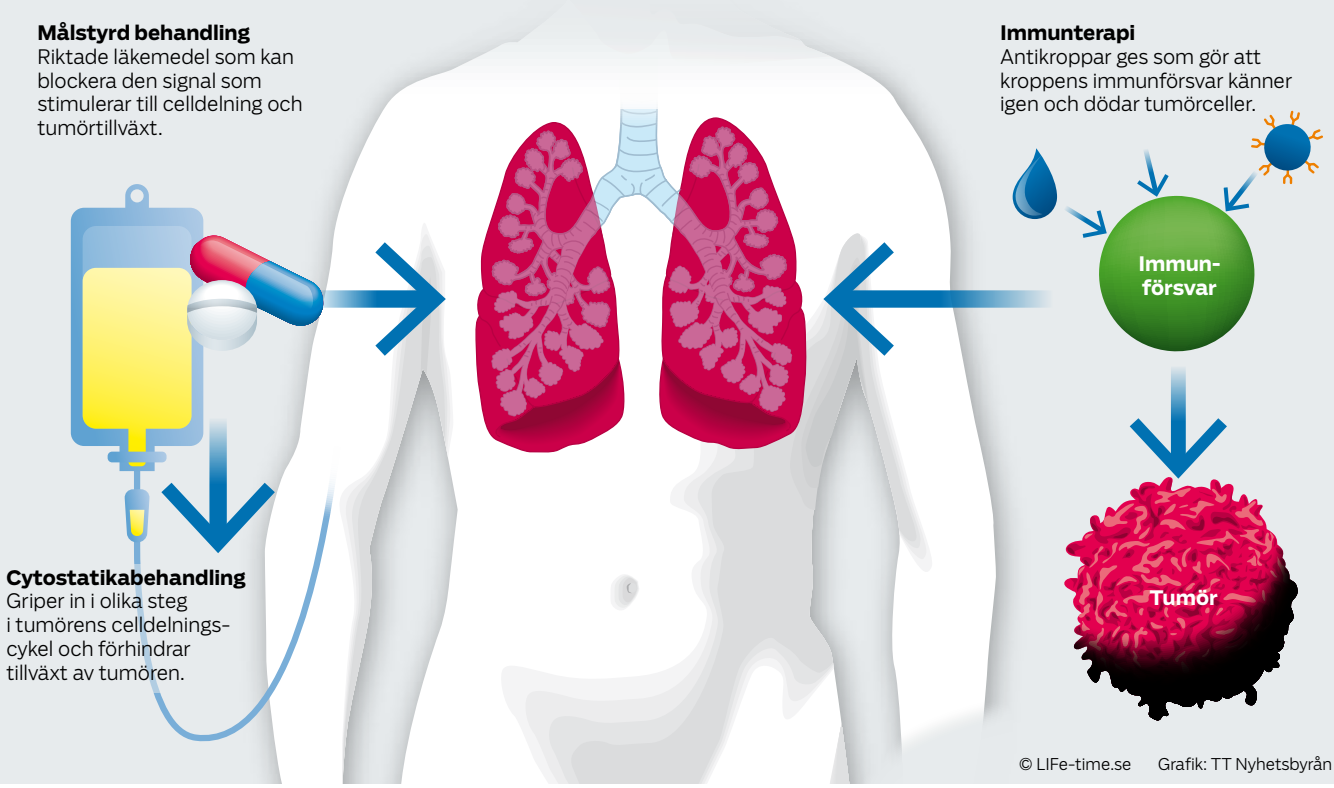
Ny kurs för läkemedelutvecklare

Traditionellt har utvecklingen av nya läkemedel inriktats mot olika organs tumörer: lungcancer, tarmcancer, pro-

Kombinationsbehandling

Forskning pågår inom cancerområdet kring sätt att kombinera olika behandlingsprinciper. Inom exempelvis lungcancer är forskningen intensiv kring olika kombinationer. En kombination kan utgöras av en immunterapi för att aktivera patientens immunförsvar mot tumörceller, samt målstyrd behandling och/eller cytostatika för att döda och hindra spridning av cancerceller.

Behandling vid lungcancer



© LIFe-time.se Grafik: TT Nyhetsbyrån

statacancer, bröstcancer med mera. Men en förändring är att företag mer och mer forskar kring vissa mutationer i celler som orsakar cancer och mindre fokuserar på det organ tumören sitter i. En och samma mutation kan orsaka tumörer i flera organ.

Administrativa svagheter

När man intresserar sig för en viss mutation i en signalväg som är väsentlig för en tumör måste man ha en biologisk markör så att man dels kan hitta mutationen och dels följa effekten av behandling. Roche har haft som mål att två av tre läkemedel skall ha en markör/test. Hittills har företaget hittat markörer för sju av tio läkemedelskandidater och andelen ökar.

De nya behandlingsmöjligheterna utmanar det svenska introduktionssystemet för läkemedel.

– Forskningen rör sig så snabbt att industrin, vården, betalarna, ja hela systemet inte har hängt med. Därför behövs krafttag på alla håll. Våra myndigheter har inte modeller för att utvärdera värde, prissätta och börja använda de här nya läkemedlen och de kombinationer som nu kommer. Utmaningen på sjukhus och kliniker är alltför ofta inte längre medicinsk utan ekonomisk, säger Helena Anderin.

Hon hoppas på förslag som underlättar en ändamålsenlig användning av läkemedel från den pågående statliga utredning som leds av Toivo Heinsoo. Ett område man hoppas på förslag kring är hur kombinationer av läkemedel från olika företag ska prissättas.

Ett redan hårt pressat introduktionssystem saknar resurser att under rimlig tid utvärdera alla nya kombinationsbehandlingar.

I nuvarande strukturer klarar aktörerna inte av det, menar Helena Anderin. En väg framåt kanske kan vara en pilotstudie inom ett eller ett par områden för att hitta strukturer för utvärdering av läkemedelskombinationer.

– Kanske lungcancer kan vara ett lämpligt område? Där finns det stora behov av mer effektiva metoder och där finns ett antal läkemedel och kombinationer som kan ingå i en studie. ■

Patientens eget immunförsvar används för att döda tumörceller

Cancerbehandling är ofta utdragen i tid med operationer, cytostatikakurer, andra läkemedel och kanske strålterapi. Men för en liten grupp svårt sjuka patienter kan det i framtiden räcka med en eller två behandlingar via dropp. Det handlar om CAR-T, en metod som nyligen för första gången godkändes för behandling av unga leukemipatienter.

TEXT: **STEN ERIK JENSEN**
stenerik@jensen-ord.se

Vårt immunsystem står i centrum för forskning som syftar till att få mer effektiva och skonsamma behandlingar mot cancersjukdomar. Ett område där det pågår mycket forskning är så kallad CAR-T (se faktaruta). Behandlingen är komplex och principen är att man bekämpar en tumörsjukdom med patientens eget immunsystem som fått hjälp och stärkts med teknik utifrån.

Det första godkännandet i världen av en CAR-T-produkt kom den 30 augusti 2017 när den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA godkände läkemedlet Kymriah (CTL019) från företaget Novartis för användning på barn och unga vuxna upp till 25 års ålder som fått återfall i en svår form av leukemi, B-cells-ALL. I en pressrelease från FDA skriver myndigheten att ”Vi träder förbi en gräns i den medicinska innovationen med möjlighet att omprogrammera patienters egna celler så att de attackerar en dödlig cancer”.

FOTO: NOVARTIS

Richard Flaaten är nordiskt medicinskt ansvarig för CTL019 på Novartis.

– Det handlar om patienter med mycket stort medicinskt behov. En ansökan för två patientgrupper behandlas för närvarande av den europeiska läkemedelsmyndigheten. Det är dels barn och unga som fått återfall i B-cells-ALL, dels patienter med en form av lymfom, så kallat diffust storcelligt B-cellslymfom, DLBCL, säger Richard Flaaten, nordiskt medicinskt ansvarig för CTL019 på Novartis. Företaget tar sikte på att patienter i Norden som behöver denna behandling ska få tillgång till behandlingen.

Engångsbehandling med lång uppföljning

Behandling med CAR-T ges vid ett tillfälle och patienten följs sedan upp i enlighet med ett särskilt utformat protokoll, ett så kallat REMS, för att upptäcka och behandla eventuella biverkningar.

REMS-programmet innebär en särskild utbildning av vårdpersonal som är involverad i patienten.

FOTO: NOVARTIS

Under processen behandlas CAR-T-cellerna i flera steg i Novartis anläggning i Morris Plains, New Jersey, USA. Bland annat så förökas, tvättas och fryses de innan de transporteras tillbaka till sjukvården för att återföras till patienten.

Företaget kommer att etablera certifierade centrum för behandling och uppföljning.

Ett skäl för ett omfattande uppföljningsprogram är att det kan uppstå svåra biverkningar efter CAR-T-behandling. Patienterna är svårt sjuka, deras immunsystem är svagt och de har tidigare gått genom andra tuffa behandlingar mot sin sjukdom.

CAR-T-behandling kan vara indicerad när annan behandling som cytostatika, strålbehandling, målriktade läkemedel och stamcellstransplantation inte varit tillräckligt för att rädda patientens liv. Femårsöverlevnaden för patienter med B-cells-ALL som genomgått flera behandlingar är lägre än 10 procent.

De första patienterna inom utvecklingsprogrammen för CAR-T behandlades för fem-sex år sedan. I takt med att CAR-T utvecklats längre och man samlat mer data om långtidseffekter kan sannolikt fler patienter behandlas. Det kan vara en fördel att behandla patienter tidigare i sjukdomsförloppet och även mot andra tumörsjukdomar kan metoden vara effektiv.

Helt egen biverkningsprofil

Som nämnts tidigare förknippas CAR-T med svåra biverkningar.

– Det handlar om en helt egen biverkningsprofil. Det är till exempel en reaktion i patientens immunsystem kallad CRS, cytokine release syndrome, och neurologiska biverkningar. En del patienter behöver läggas in akut för behandling av biverkningar. Men vi kan hantera dem, de allra flesta biverkningarna är övergående. I våra studier har vi inte sett dödsfall som beror på biverkningar av behandlingen, säger Richard Flaaten.

När CAR-T-celler-modifieras förs DNA in i cellerna med hjälp av speciella virus. Men man vet inte exakt var i cellernas arvsmassa detta DNA hamnar. Detta kan, åtminstone i teorin, leda till risker. »

FOTO: MIKAEL WALLERSTEDT

Angelica Loskog är professor i immunterapi vid Uppsala universitet.

– Hypotetiskt kan detta DNA påverka andra gener i cellen med effekter vi inte kan förutse. Vi har ännu inte i våra uppföljningar sett något sådant, men på sikt kan sekundär sjuklighet inte uteslutas. Det är ett skäl till att vi kommer följa alla patienter som behandlas med CAR-T i minst 15 år, säger Richard Flaaten.

CAR-T i akademisk forskning

Angelica Loskog, professor i immunterapi vid Uppsala universitet, har forskat kring bland annat CAR-T. Hon startade den första studien med CAR-T utanför USA i samarbete med Baylor College of Medicine i Houston, Texas, där hon tidigare varit verksam.

– Vi samarbetar med Baylor kring kliniska prövningar med det vi kallar tredje generationens CAR. Detta är akademiska prövningar och en första studie med 15 patienter är klar och nu har vi inlett en andra med ytterligare 15 patienter.

Bland annat AFA försäkring, Cancerfonden och Vetenskapsrådet finansierar forskningen. En hög kostnad är produktionen av virus som överför CAR-genen till T-celler, vilket görs på Baylor. Produktionen av de modifierade T-cellerna till varje patient sker hos Vecura (Karolinska universitetssjukhuset) i Novum-området i Huddinge.

Första stegen i Israel

Immunologen Eshhar Zelig var den som i slutet av 1990-talet vid Weizmann-institutet i Tel Aviv, Israel, utvecklade de första CAR-T-cellerna.

– Han forskade kring T-cellers signalering och utvecklade CAR för att studera ett biologiskt fenomen. Först långt senare uppstod tanken att använda dessa receptorer för cancerbehandling. Men den första generationens CAR-T-celler var ingen framgång och överlevde inte i kroppen. Det var först med den andra generationens CAR-T man kunde visa kompletta svar hos patienter och de resultaten publicerades 2011. Sedan dess har all immunterapi formligen exploderat, säger Angelica Loskog.

”På sikt kan behandlingen bli att man får en spruta i stället för att man ska ta ut celler från patienten, förändra och odla cellerna i flera veckor”

– Angelica Loskog

Patienterna i Angelica Loskogs forskning har lymfom eller leukemi (ALL), men flertalet har lymfom. I den nya studien kommer även barn med ALL att ingå.

Snabb effekt av behandling

Ofta kan det gå lång tid innan effekter av behandling kan mätas. Men CAR-T-terapi skiljer ut sig på den punkten.

– Det som händer inträffar för det mesta efter 3–5 veckor efter att patienten fått CAR-T-cellerna. Uppnås inte en fullständig respons, det vill säga att inga spår efter tumören finns kvar, efter den tiden kommer den sannolikt inte heller att inträffa senare. Av de första 15 patienterna var det sex som fick komplett respons och det är bra eftersom det handlar om svårt sjuka patienter i slutfasen av sin sjukdom. Dock fick de flesta tyvärr återfall i sjukdomen senare, säger hon.

Resultaten var uppmuntrande och därför görs en ny studie med 15 nya patienter. I den första studien gavs endast en dos CAR-T. I den nya kommer en ny dos att ges till patienter som inte visar komplett respons efter den första.

En förhoppning och målet bör vara att CAR-T kan ges som första behandling efter diagnos, men tidiga kliniska prövningar kan bara acceptera patienter som inte svarat på traditionell behandling med bevisad effekt.

– Det är ett bra mål, för CAR-T-celler ger bättre resultat så länge patienten har ett hyfsat fungerande immunförsvar. Dels finns det tillräckligt med T celler att göra CAR-T från patientens blod, men kroppens naturliga T-celler kan också komma att aktiveras och hjälpa till för att öka långtidsöverlevnaden, säger Angelica Loskog.

Hon understryker att forskningen idag i Sverige endast gäller patienter med B-cellsleukemier och lymfom. Men det pågår forskning i USA om att använda CAR-T även mot andra tumörtyper.

Omfattande organisation

Organisationen kring CAR-T-behandling är idag omfattande. Men det är inte osannolikt att det kan bli mycket enklare i framtiden. Redan forskas kring förenklingar.

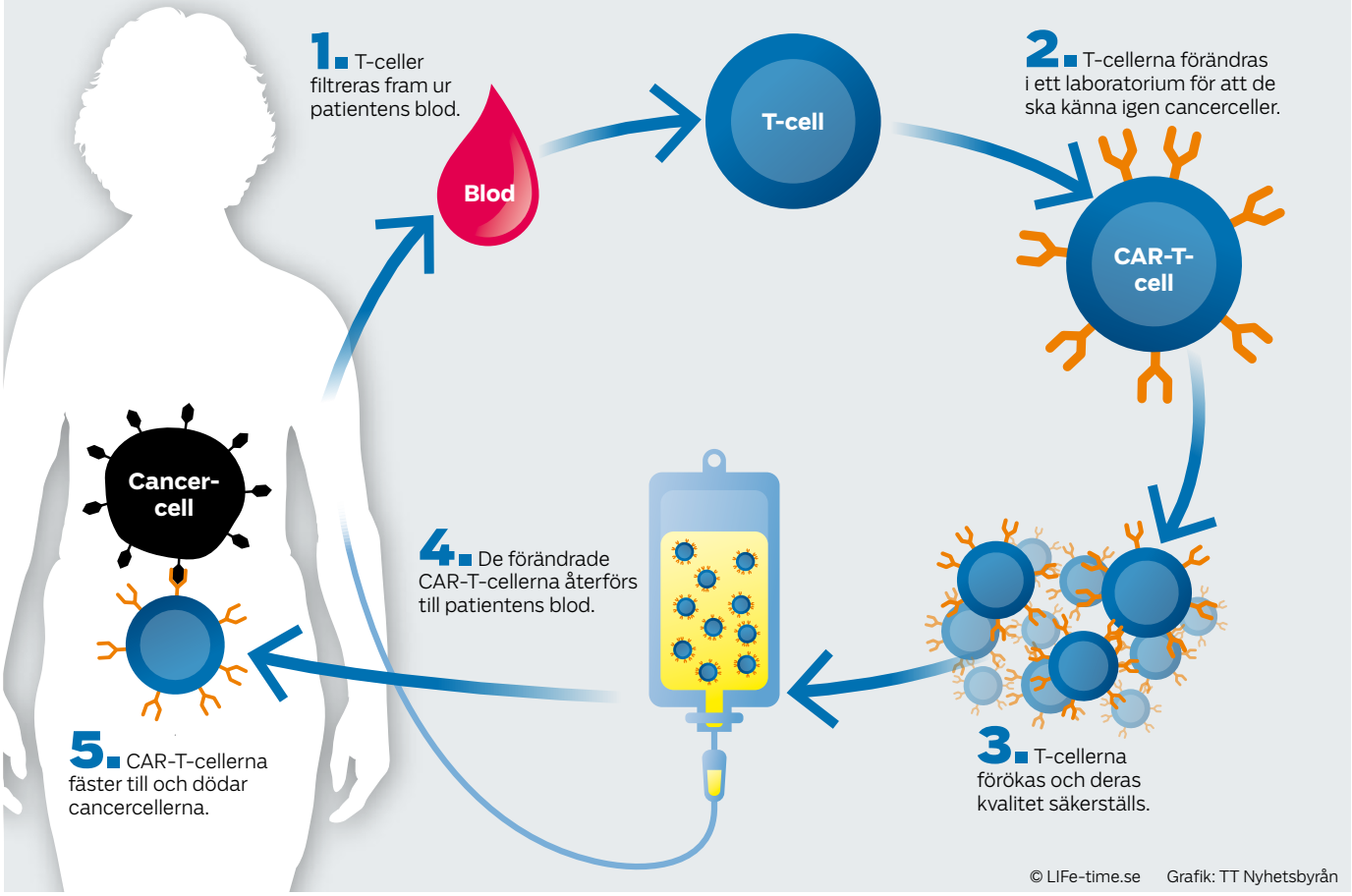
– Det finns forskning kring metoder där man injicerar ett läkemedel som sedan åstadkommer en genetisk modifiering så att modifierade T-celler skapas i patienterna. Det är bara ett inslag i den snabba utvecklingen. På sikt kan vi förhoppningsvis få se att behandlingen blir som en enkel behandling idag – att man får en spruta i stället för att man ska ta ut celler från patienten, förändra och odla cellerna i flera veckor innan de sprutas tillbaka i patienten, säger Angelica Loskog.

Ett område för utveckling är att hitta sätt att stänga av CAR-T-cellerna efter en viss tid. Det kan göras efter att man slagit ut skadliga celler eller att man utvecklar en funktion för att stänga av och sätta på CAR-T för att bekämpa mikrotumörer som uppstår senare hos patienten.

– Har man ingen mekanism att slå ut CAR-T-cellerna kan de bli långlivade, och det kan leda till ett långvarigt problem med biverkningar. Men redan nu byggs avstängningsmekanismer, genetiska switchar, och med små molekyler kan man starta en process som leder till att CAR-T-cellen dödar sig själv, säger Angelica Loskog. ■

CAR-T-behandling

Patientens egna, genetiskt modifierade, T-celler (vita blodkroppar) används för att immunsystemet ska känna igen och bryta ner tumörceller. Tekniken väntas få mycket stor betydelse för behandling av olika blodcancersjukdomar. De första CAR-T-behandlingarna godkändes av amerikanska läkemedelsverket under 2017.



© LIFe-time.se Grafik: TT Nyhetsbyrån

Modifierade mördarceller bekämpar tumörceller

FOTO: NOVARTIS

Produktion av CAR-T-celler i USA.

- CAR-T står för chimeric antigen receptors på T-celler, vita blodkroppar som har en central roll i immunsystemet. CAR kan beskrivas som målsökande proteiner som i laboratoriet fästs på ytan av T-celler med genteknik. När sådana modifierade T-celler återförts till en patient söker CAR-T-cellerna upp tumörceller och dödar dem.
- Idag är CAR-T-behandling komplex och görs i flera steg. T-celler utvinns ur blod från patienten varpå antigenreceptorer fästs på T-cellerna med hjälp av inaktivt virus som bär på CAR-gener. Efter kvalitetskontroll ges CAR-T-cellerna till patienten. Inne i patienten kan CAR-T-cellerna identifiera tumörceller, fästa sig vid dem och medföra att tumörcellerna dör.
- I framtiden kan modifierade T-celler kanske användas mot andra sjukdomar än cancer. Ett exempel kan vara att slå undan immunsvar som ger sjukdom vid multipel skleros, MS.

Om LIFe-time.se

LIFe-time.se är en redaktionell mediekanal för nyheter, fördjupning och omvärldsbevakning. LIFe-time.se består av en webbtidning, ett nyhetsbrev som utkommer cirka varannan vecka, samt ett tryckt magasin som distribueras några gånger per år. Vi bevakar och debatterar läkemedelsrelaterade hälso- och sjukvårdsfrågor i vid mening. Vi står för kunskap, fakta, olika perspektiv, fördjupning och omvärldsbevakning om viktiga frågor för sjukvården i dag och i framtiden.

LIFe-time.se publicerar redaktionella artiklar dagligen i webbtidningen. Nyhetsartiklarna skrivs av erfarna frilansjournalister som vi samarbetat med under flera år. Ledare skrivs av företrädare från LIF.

Om våra frilansjournalister

Sten Erik Jensen

Frilansande skribent med närmare 35 års bevakning av sjukvård och medicinforskning. Har tidigare bland annat arbetat för Dagens Medicin och Läkemedelsvärlden.

Eva Nordin

Frilansande moderator och skribent med över 20 års bevakning av hälso- och sjukvård, forskning och vårdpolitik. Har tidigare arbetat som Dagens Medicins korrespondent i Göteborg och därefter som fast frilansskribent för Svenska Läkaresällskapet samt Sjukhusläkaren.

Ia Wadendal

Frilansskribent med över 25 års erfarenhet inom dags- och fackpress. Arbetar även med temabilagor för Dagens Medicin.

Lisa Kirsebom

Frilansande vetenskapsjournalist och moderator. Har bland annat skrivit för Vetenskapsrådet, Sydsvenskan, Wallenbergstiftelserna och Rapidus nyhetstjänst. Författare till tre läroböcker med titeln Insikt naturkunskap, utgivna hos Natur & Kultur.

Kent Björkqvist

Har bevakat och analyserat den svenska sjukvården i närmare 30 år, som journalist på medier som Dagens Medicin, TT och Svenska Dagbladet, samt som strategisk kommunikationskonsult.

Jenny Ryltenius

Frilansande medicinjournalist med bakgrund som sjuksköterska. Har rapporterat om sjukvård i över 15 år, bland annat åt Dagens Medicin, Medicinsk Vetenskap, Reumatikervärlden och Cancerfonden.

Redaktör: **Kent Björkqvist**

LIFe-time.se

Nyheter och perspektiv om vården