Från akademisk idé till läkemedel

Termen ”From Bench to Bedside” brukar beskriva processen att ta ett projekt från laboratoriet till kliniken. Vägen är lång för att förverkliga drömmen om ett godkänt läkemedel för cancerpatienter. **Joachim Gullbo**, läkare och forskare, Akademiska sjukhuset Uppsala, berättar här om hur det kan gå till, och ger några reflektioner kring några projekt han har varit med om att föra fram.

Många prekliniska forskare drömmer om att en dag få se sitt arbete utvecklas till något som kommer patienter till nytta, med det är en dyr och snårig väg med många hinder. Man brukar säga att utvecklingskostnaden för ett nytt läkemedel ligger i storleksordningen tio miljarder kronor, och färre än en av tio läkemedelskandidater som börjar studeras på människa når målet att bli ett registrerat läkemedel. Tack vare en i det närmaste unik situation i Sverige, där akademiska forskare själva äger rätten till sina uppfinningar, finns det idag en handfull aktiva svenska bolagiserade projekt inom farmakologisk cancerterapi som haft sitt ursprung i akademisk forskning. Denna artikel belyser resan för några av dem. Ett bra team med duktiga medarbetare är den allra viktigaste framgångsfaktorn.

FÖRSTA STEGET – BILDA BOLAG OCH ANSÖKA OM PATENT

Goda idéer finns det gott om i den akademiska världen. För att ekonomiskt klara av att ta en akademisk idé till klinisk studie krävs i de allra flesta fall en finansiell investering som är betydligt större än vad akademiska anslag täcker. Syftet med anslagen är ju inte heller att ta fram kommersiella produkter. Investerare finns i olika former och flera universitet och högskolor erbjuder idag innovationsstöd i form av rådgivning inom kommersialisering och patenterbarhet. Den senare delen är oftast viktig och en förutsättning för att göra uppfinningen attraktiv för större investerare och då framför allt inom livsvetenskaper. Förutom allmän affärsrådgivning och bedömning av patentmöjligheter, kan innovationsstödet bestå av förmedling av kontakter för samarbete, uppbyggande av kommersiellt team eller investering. Varje innovationskontor har även medel att använda till aktiviteter som tidigt eliminerar kommersiell risk, till exempel genom att tidigt analysera behovet och marknaden, identifiera och möta regulatoriska frågeställningar, samt identifiera andra hinder med en genomförbarhetsanalys. Flera universitet har idag egna holdingbolag som kan göra tidiga investeringar i verksamheten. Det nybildade bolaget ägs ofta av grundarna (de akademiska forskarna) och holdingbolaget, den institution som hjälpt till med bildandet kan ha ett villkorat lån till bolaget.

Det är mycket viktigt att i detta skede bilda ett team av medarbetare, eftersom det är de som skall driva projektet

och göra verklighet av det man hoppas uppnå. Tips! Fundera över vilka som är uppfinnare och vilka som bör ingå i det nybildade bolaget.

För att utforma en bra patentansökan krävs ett juridiskt ombud som kan hjälpa till att värdera idéns nyhetsvärde och uppfinningshöjd (görs kostnadsfritt av Universitetens innovationskontor) innan ansökan går in till myndigheter i det land man vill att patentet skall skydda uppfinningen. Kostnaden ligger ofta på tiotusentals kronor per land. I de flesta länder prioriteras patentansökningar efter ansökningsdatum (first to file) och före detta datum måste ”uppfinningen” vara hemlig. I USA finns möjligheten att publicera data innan ansökan (så kallad ”grace period”, 12 månader). För läkemedel gäller en patenttid om 20 år från ansökningsdatum, vanligtvis förbrukas mer än hälften av denna tid till preklinisk utveckling och kliniska prövningar.

Ett beviljat patent ger patentinnehavaren ensamrätt att kommersiellt nyttja sin uppfinning i det land som patentet gäller. Normalt tillhör rätten till uppfinning arbetsgivaren, men för akademisk forskning finns i den svenska lagen ett ”lärarundantag” som ger forskare och lärare anställda inom universitetet rätt till sina egna idéer. Orsaken är bland annat att man velat värna den akademiska friheten. Arbetstagare inom kommuner och landsting omfattas av den så kallade ”uppfinnarlagen”, lag om rätten till arbetstagares uppfinningar (LAU, SFS 1949:345). Lagen innebär i praktiken att arbetsgivaren kan göra anspråk på patenterbara uppfinningar som genereras av medarbetare och faller inom verksamhetsområdet. Diskrepansen mellan akademi och kommuner och landsting har uppmärksammats (se t ex referens 1 och 2). Då det oftast inte ligger i huvudmannens intresse att utveckla och kommersialisera produkter har flera kommuner och landsting försökt att uppmuntra idéer och förbättringar genom en positiv hållning till den anställdes rätt till sin idé[2]. Rapporten Riktlinjer för innovationsrättigheter i vården (SUNE-rapporten) har tagits fram av Akademiska sjukhuset i Uppsala[3] på uppdrag av Näringsdepartementet i syfte att ge förslag till nationella riktlinjer för innovationsrättigheter inom vården.

”Att jobba med ett cytotoxiskt läkemedel har inneburit en del motstånd i en era av målriktade terapier, att vårt potentiella läkemedel faktiskt fungerar har ibland hamnat i bakvattnet.”

ANDRA STEGET – FINNA KAPITAL

Den kanske största utmaningen för den akademiskt skolade forskaren i det lilla bolaget är att attrahera kapital av den kvantitet som krävs för att ta sitt projekt till det första stora delmålet, att starta en klinisk läkemedelsprövning. Kapital kan fås på olika sätt; genom egna kontakter, genom förmedlingar på universiteten och dess holdingbolag, så kallade affärsänglar, riskkapitalister, börsnotering eller genom att vädja till allmänheten med hjälp av crowd-funding. Som akademiker är vi vana att skriva forskningsplaner som är visionära, som beskriver vad vi vill göra och vad som skulle kunna bli resultatet, men som alla vet är den akademiska forskningen fri och sidospår är ofta lika intressanta som det man först hade tänkt. För riskkapitalinvesteraren handlar det om att beräkna potentiell vinst vs risk. Projektet måste anses hållbart och utan alltför många sidospår kunna ta sig via milestones till en ”exit”, en återbetalning av investeringen med en vinst som uppväger risktagandet. Bolagets idé får här ofta sin första riktiga värdering, och denna värdering i förhållande till investeringens storlek gör att grundarna blir utspädda. När risken är stor, vilket den oftast är i tidiga projekt, blir värderingen låg. Ofta får bolaget nu en mer eller mindre professionell styrelse och en verkställande direktör som leder arbetet med att ta idén till en produkt. Ju fler investeringar man behöver göra desto mer blir de ursprungliga grundarna utspädda, om de inte från början har diskuterat ett utspädningsskydd.

TREDJE STEGET – MYNDIGHETSSTYRD DOKUMENTATION KRING PRODUKTEN

Myndigheterna ställer stora krav på dokumenterad produktion och renhet av en läkemedelskandidat. Ett första steg är att få substansen tillverkad enligt Good Manufacturing Practice, GMP, i särskilt certifierade laboratorier. I detta ingår förutom syntes av substansen och utformning av en lämplig beredningsform också en noggrann kartläggning av föroreningar samt stabilitet över tid i den formulering som skall användas. Kostnaden för att ta fram en klinisk batch läkemedel, galenisk farmaceutisk utredning och stabilitetsdokumentation blir ofta flera miljoner kronor, även om man redan från början har en god idé om hur det skulle kunna se ut.

Det europeiska läkemedelsverket har tagit fram riktlinjer till vilken preklinisk dokumentation som rekommenderas innan man kan ansöka om kliniska studier på människa[4]. Syftet med dessa riktlinjer är att ge en vägledning till hur ett lämpligt prekliniskt program bör utformas för att man så snabbt och säkert som möjligt skall kunna initiera studier på patienter med avancerad sjukdom och begränsade terapeutiska möjligheter. De prekliniska studierna görs för att:

- identifiera de farmakologiska egenskaperna hos läkemedlet
- etablera en säker initial dos för humanstudier, och
- beskriva den toxikologiska profilen av läkemedlet i fråga (till exempel vilka organ som påverkas av höga doser, exposition-effekt, relation och reversibilitet).

Studierna indelas i farmakologi (till exempel principiell mekanism, dosregim, motiverat val av species i studierna, val av startdos/biomarkörer, och ge stöd för kombinationsterapi), säkerhetsfarmakologi (effekter på vitala organ/parame-

trar), farmakokinetik, och generell akut och upprepad toxicitet (för små molekyler krävs vanligen två species varav max ett är gnagare). Studier avseende reproduktionstoxikologi, genotoxicitet och carcinogenicitet är normalt sett inte nödvändiga för att starta humanstudier på patienter med redan avancerad cancersjukdom, men krävs inför marknadsgodkännande.

Normalt sett utförs dessa prekliniska toxicitetsstudier på ett kontraktsforskningslaboratorium som arbetar enligt good laboratory practice, GLP. Studierna tar många månader i anspråk och bör göras med klinisk batch av läkemedlet (syntetiserat och berett enligt GMP), alternativt en något mer smutsig batch där alla föroreningar är noga beskrivna (kvalificerade). Kostnaden kan beräknas till några eller tiotalet miljoner kronor.

FJÄRDE STEGET – SKRIVA PROTOKOLL OCH HITTA PRÖVARE

Det prekliniska (och eventuellt kända kliniska) underlaget för produkten sammanfattas i en IMPD, Investigational Medicinal Product Dossier. Detta underlag används för att motivera den studie man avser att göra på cancerpatienter, både utifrån val av patientgrupp, dos och dosregim samt monitorering av patienterna i studien. Protokollet skrivs ofta i samråd med aktiva prövare och ett CRO engageras vanligen för att sköta de regulatoriska kontakterna med nödvändiga myndigheter och med sjukhus/prövare. I detta läge blir det allt viktigare med dokumentation och kontroll, efter att tidigare haft ganska fria tyglar till vad man gör och inte gör krävs nu av det lilla forskningsbolaget att man tar fullt ansvar för sina beslut och dokumenterar desamma med god spårbarhet. Det finns ett omfattande regelverk att arbeta efter och en konsult med erfarenhet av regulatory affairs är oftast nödvändig. Förhoppningsvis får man alla bitar på plats och protokollet bli klart för att ansöka om klinisk prövning. Nu gäller att allt arbete skall ske enligt Good Clinical Practice.

Såväl svenska läkemedelsverket som de europeiska och amerikanska läkemedelsmyndigheterna erbjuder företag att komma till diskussioner innan ansökan om klinisk prövning lämnas in, ett pre-IND möte. För små och/eller akademiska bolag subventioneras kostnaden helt eller delvis och förhoppningsvis leder mötet till att man kommer fram till en studieplan som kan accepteras av både företag, myndigheter, prövare och patienter.

EGNA ERFARENHETER

Författaren till denna artikel har haft förmånen av att se tre olika projekt ta sig från det akademiska laboratoriet till klinisk utvecklingsfas. Det är lätt att i efterhand vara klarsynt. Det mesta tar längre tid än vad som först beräknas och som regel blir det lite dyrare än vad man tänkt. Rälsen går inte rakt fram, utan motgångar och bekymmer dyker upp längs resan.

Duktiga medarbetare är oftast helt ovärderliga, både inom akademin och i form av konsulter med expertkunskaper inom toxikologi, farmakokinetik och klinisk farmakologi, myndighetskontakter/

Effekten av ett läkemedel är *direkt* beroende av hur det används

Ett läkemedel som patienten använder fel gör ingen nytta – en instruktionsfilm som stöd är den optimala bruksanvisningen

www.medicininstruktioner.se

Vill ni ha **kostnadsfria** påminnelsekort till era patienter?

Beställ på
info@medicininstruktioner.se

Nyhet! *Nu kan du ladda ner vår app för sjukvårdspersonal för att få notiser när nya instruktionsfilmer publiceras.*

Medicininstruktioner Sverige AB
Storgatan 4 · 411 24 GÖTEBORG · 031-779 99 87 · info@medicininstruktioner.se

medicin instruktioner.se

regulatory affairs, medicinskt skrivande och dokumentation. Det är också bra att då och då sätta sig ner för att fundera över och diskutera sina förväntningar på projektet. Det är lätt att bli ivrig och det är lätt att bli frustrerad. Många potentiella investerare vill veta patientunderlag och marknadsandelar snarare än detaljer i molekylär cancerbiologi och att hitta en bra partner tar tid.

”Kort sagt så pratade vi forskare vetenskap, investerarna pratade dollar.”

Bolaget Oncopeptides grundades 2000 av sex akademiska forskare och det då nybildade Karolinska Innovations AB. Grundtanken var att göra ett fungerande koncept baserat på cytostatika än mer effektivt. I slutet av 90-talet hade pengarna flödat och att finna en investering skulle vara mycket lätt. Sen sprack IT-bubblan och det blev plötsligt iskallt på investerarmarknaden. Bolagets imaginära värdering minskade till en fjärdedel redan innan första investeringen gjorts. Forskarna reste land och rike runt och presenterade sitt projekt och slogs av hur ofta investerarna snarare ville prata om antal patienter med en diagnos ’worldwide’, marknadsandelar och försäljningspris än om forskarnas kompetens och detaljer om uppfinningen. Kort sagt så pratade vi vetenskap, de pratade dollar. Till slut kom den första investeringen från den nystartade fonden Karolinska Development i samarbete med Industrifonden och arbetet kunde ta fart. Nu har Oncopeptides arbetat i 16 år för att utveckla en produkt. I och med att det tagit lång tid och att investeringar gjorts i många små etapper är de sex grundarna minoritetsägare när företaget börjar nå målet, en sannolikt lyckad multinationell fas II studie vars resultat kommer att presenteras på EHA mötet i sommar (preliminära data presenterades på ASH i december). Att jobba med ett cytotoxiskt läkemedel har inneburit en del motstånd i en era av målriktade terapier, att vårt potentiella läkemedel faktiskt fungerar har ibland hamnat i bakvattnet.

Bolaget Vivolux driver nu två kliniska studier i samarbete med ledande cancersjukhus i USA. Produkterna har tagits fram genom ett samarbete mellan professor Stig Linder (KI/Linköping) och professor Rolf Larsson (Uppsala) och deras medarbetare. Resan med Vivolux har varit helt annorlunda än med Oncopeptides, kanske på grund av att bolagets läkemedelskandidater inte är traditionella cytostatika utan delvis nya principer för behandling av tumörer och därigenom får en ökad publicitet. Det har därför varit lättare att hitta medarbetare som vill jobba med projektet. Detta gjorde också investeringsprocessen lättare, genom färre och större investeringar gick arbetet från akademisk idé till start av klinisk studie betydligt fortare, studierna beräknas vara klara under 2017.

Inget av projekten har framtiden utstakad. Att ta en produkt till marknadsgodkännande kräver betydligt större kliniska studier och oftast med en adekvat jämförelsearm, vilket leder till att kostnaderna ökar betydligt. Om det är möjligt eller inte får framtiden utvisa, det är förstås resultaten från de kliniska studierna som blir avgörande. Erfarenheten av att få jobba med dessa två bolag är naturligtvis fantastisk, liksom möjligheten att få bidra till en bättre cancerbehandling för de patienter vi alla träffar i vår gärning som onkologer. Jag hoppas att fler akademiska forskare får denna möjlighet.

POTENTIELL INTRESSEKONFLIKT

Joachim Gullbo är en av sex grundare till bolaget OncoPeptides AB och dessutom verksam delägare i Vivolux AB.

REFERENSER

1. Nyttiggörande av Högskoleuppfinningar. Betänkande av Utredningen om rätten till resultaten av högskoleforskningen. Statens Offentliga Utredningar SOU 2005:95.

2. http://skl.se/naringslivarbetedigitalisering/forskningochinnovation/innovation/fragorochsvarinnovationochjuridik/avtalmellanarbetsgivareochmedarbetare.7717.html

3.http://www.regionorebrolan.se/Files-sv/Örebro%20läns%20landsting/Regional%20utveckling/Innovationssluss/Innovationer%20i%20vården%20Final%20ver%202009-03-31.pdf?epslanguage=sv

4. ICH Topic S9 : Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. November 2009 EMEA/CHMP/ICH/646107/2008

JOACHIM GULLBO, LÄKARE OCH FORSKARE AKADEMISKA SJUKHUSET UPPSALA
JOACHIM.GULLBO@MEDSCI.UU.S

EXEMPEL PÅ NÅGRA ONKOLOGISKA FORSKNINGSFÖRETAG MED URSPRUNG I AKADEMIN

	Oncopeptides AB	Vivolux AB	Immunicum AB	APREA	Axelar AB
Grundat år	2000	Cancerdelen 2006	2002	2003	2003
Forskarnas namn	Hans Ehrson Joachim Gullbo Rolf Lewensohn Rolf Larsson Kristina Luthman Peter Nygren	Hans Rosen Gunnar Westman Stig Linder Rolf Larsson mfl	Alex Karlsson-Parra AnnaCarin Wallgren Bengt Andersson	Klas Wiman Galina Selivanova Vladimir Bykov Staffan Strömblad Natalia Issaeva Wenjie Bao	Magnus Axelson och Olle Larsson
Produkt och huvudsaklig idé	Många tumörer har ett högt uttryck av hydrolytiska enzym, t ex aminopeptidaser. Genom att kemiskt utforma läkemedel så att de riktas mot celler med hög aminopeptidas –aktivitet får en potentieringseffekt. Melflufen är ett peptidas-potentierat derivat av det klassiska anticancerläkemdlet melfalan.	VLX600 hämmar den mitokondriella cellandningen och vilket framför allt påverkar celler i områden inuti solida tumörer med begränsad syre- och näringstillgång. VLX1570 hämmar proteasomen genom selektiv effekt på deubiquitinasenzym, vilket är ett nytt sätt att angripa ett redan känt betydelsefullt target.	INTUVAX, en cancerimmunaktiverare som utvecklas för behandling av solida tumörer. Dess aktiva beståndsdel är aktiverade vita blodkroppar, så kallade dendritiska celler, framtagna från friska blodgivare. Intratumoral injektion av dessa celler förväntas leda till en inflammatorisk reaktion som i sin tur leder till tumörspecifik aktivering av patientens cytotoxiska T-lymfocyter.	Tumörsuppressorgenen p53 är muterad i ca hälften av alla tumörer. Huvuddelen av mutationerna är missense-mutationer och muterat p53-protein uttrycks ofta på höga nivåer. Substansen APR-246 kan reaktivera muterat p53, öka uttrycket av p53-reglerade målgener, och inducera apoptos i tumörceller.	AXL1717 är en småmolekylär hämmare av tillväxtfaktorn Insulin-like growth factor-1 (IGF-I) och dess receptors signalering i celler, avsedd för behandling av cancer. AXL1717 ges peroralt till patienter.
Tid från läkemedelskandidat i akademiskt lab till första investering:	2 år	2 år	5 år	3 år	2 år
Första investering (seedingkapital):	Karolinska Innovations AB	Innovationsbron	Företagsinkubatorn Chalmers Innovation.	Karolinska Innovations AB/ Karolinska Development AB	Karolinska Innovations AB/Karolinska Development AB
Nuvarande huvudägare:	Industrifonden och HealthCap	Nxt2B	Börsnoterat; huvudägare är Loggen Invest, Holger Blomstrand Byggnads AB och Swedbank Robur.	Karolinska Development, Praktikerinvest, Östersjöstiftelsen, Versant, 5AM Ventures, Sectoral, HealthCap,	Östersjöstiftelsen
Totalt förbrukat kapital för att komma till dagens position	Ca 120 MSEK	110 MSEK	Ca 100 MSEK	Ca 210 MSEK	Ca 230 MSEK
Avlutade studier	Klinisk fas-I/II-studie på patienter med olika cancersjukdomar.	-	Klinisk fas I/II-studie på patienter med metastaserad njurcancer	Klinisk fas I/IIa-studie på patienter med hematologiska maligniteter eller hormonrefraktär prostatacancer	Klinisk fas-I/II-studie på patienter med olika cancersjukdomar. Klinisk fas-II-studie på patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC).
Pågående studier	Klinisk fas I/II-studie på patienter med behandlingsresistent multipelt myelom	Klinisk Fas I-studie med VLX600 till patienter med solida tumörer. Klinisk fas I/II-studie med VLX1570 till patienter med återfall i multipelt myelom.	Fas II-studie vid behandling av metastaserad njurcancer, fas I/II-studie vid behandling av primär levercancer och fas I/II-studie vid behandling av GIST (gastrointestinal stromacellstumör).	Klinisk fas Ib/II-studie på patienter med ovarialcancer	Klinisk fas I/II-studie på patienter med hjärncancer (glioblastom) i USA. Klinisk fas-II-studie på lungcancerpatienter med adenocarcinom (under förberedelse).

MSEK: miljoner kronor

Tack till Jakob Lindberg (OncoPeptides), Hans Rosen (Vivolux), Alex Karlsson-Parra (Immunicum), Klas Wiman och Ulf Björklund (Aprea), Magnus Axelson och Olle Larsson (Axelar), samt Malin Graffner (UU Innovation).