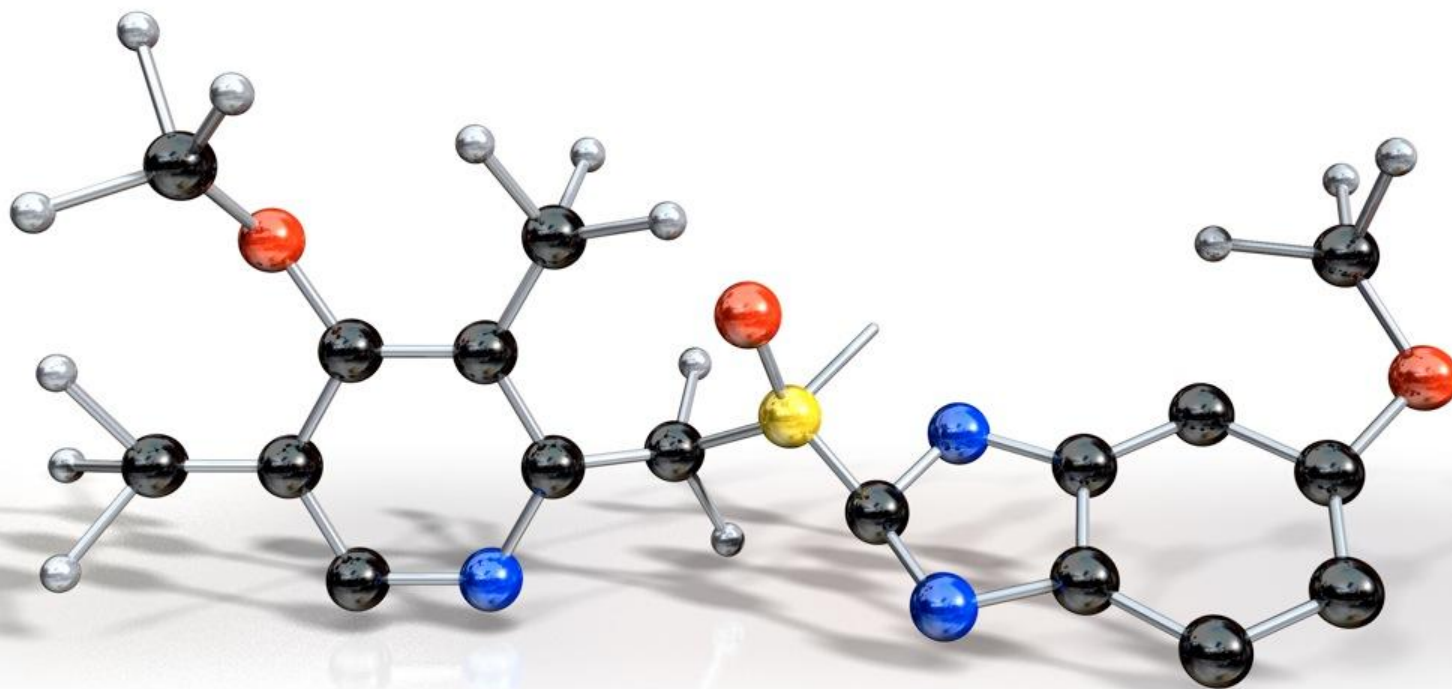


Läkemedel- Hur ska Sverige bli framgångsrikt igen?

Kemistsamfundet 27/11 2013

Per Lindberg



Läkemedelskongressen, Stockholm 2012

Tema: *Det går dåligt för Läkemedelsindustrin*
Nästan inga kliniska prövningar längre
Få idéer om varför

Ställd fråga: Är det inte någon som reflekterat över ifall vi forskar på fel sätt?
- att vi övergivit tidigare primär djurförsöks-screening
- att vi idag har nästan uteslutande primär target-baserad *in vitro* screening



Ingen kunde svara, tystnad från auditoriet!



Efteråt: Åtskilliga åhörare tyckte att frågan var ytterst relevant!



Forskare inser men reagerar inte öppet mot etablissemangen!

Vad är det som har gått snett?

Från 1970  första halvan av 1990-talet

- **Astra** var mycket framgångsrikt
- De flesta andra läkemedelsföretag också
- En rad läkemedel inom olika områden togs fram

Astra: Xylocain, Aptin, Seloken, Bricanyl, Zelmid, Penglobe, Losec, Plendil, Seloken Zoc, Imdur, Pulmicort, Nexium, Symbicort m fl

Losec världens största läkemedel under 1990 talet, Nexium (Losec-eferföljare) avlöste successivt från år 2000 (Totalt 6 miljarder USD/år under många år)

Men från ca 2000

- För AstraZeneca allt färre nyregistreringar
- Idag inte många från egen forskning
- Tycks vara liknande situation överallt i världen inom Läkemedelsindustrin

Vad var det nu som vi gjorde på Astra?

Interaktiv *in vivo primär*-screening i djurmodeller

- Sjukdomsmodellerna på djur ofta utvecklade i samarbete med sjukhusforskare
- Nysyntetiserade substanser testades *in vivo* direkt på djur
- *In vivo* effekterna var helt drivande!
- Relativt få läkemedelskandidater (CDs) valdes
- High Output vad gällde Nyregistreringar!
- Tycks ha varit liknande situation överallt i världen inom läkemedelsindustrin

Vad var det nu som vi gjorde på Astra? (forts.)

Läkemedelskemistens roll:

- Att utöva klassisk medicinal chemistry (läkemedelskemi)
- Att föreslå **nya** substanser att syntetisera (→ potentiella uppfinningar!)
- Att ta fram syntesvägar och göra synteserna
- Förbeställd kreativitet, **måste** skapa uppfinningar!
- Mekanism ej känd ("black box")
- Trial and Error → ej predikterbara fynd gjordes, t ex Losec
- Att förstå sig på Patent, när och hur man söker

Klassisk medicinal chemistry (läkemedelskemi)

Pure & Appl. Chem., Vol. 70, No. 5, pp. 1129–1143, 1998.
Printed in Great Britain.
© 1998 IUPAC

INTERNATIONAL UNION OF PURE
AND APPLIED CHEMISTRY

CHEMISTRY AND HUMAN HEALTH DIVISION
MEDICINAL CHEMISTRY SECTION

GLOSSARY OF TERMS USED IN MEDICINAL CHEMISTRY

(IUPAC Recommendations 1998)

Prepared for publication by

C. G. WERMUTH¹ (CHAIRMAN),
C. R. GANELLIN², P. LINDBERG³ AND L. A. MITSCHER⁴

¹Faculté de Pharmacie, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France

²University College London, London, UK

³Astra Hässle AB, Mölndal, Sweden

⁴School of Pharmacy, University of Kansas, Lawrence, Kansas, USA

Rekommenderad Definition av Medicinal Chemistry:

Medicinal chemistry

Medicinal chemistry is a chemistry-based discipline, also involving aspects of biological, medical and pharmaceutical sciences. It is concerned with the invention, discovery, design, identification and preparation of biologically active compounds, the study of their **metabolism**, the interpretation of their mode of action at the molecular level and the construction of **structure-activity relationships**.

Klassisk medicinal chemistry enl. IUPAC

- Kemibaserad disciplin
- Innefattande aspekter av biologiska, medicinska och farmaceutiska vetenskaper
- Uppfinningar, upptäckter, design och tillverkning av biologiskt aktiva substanser
- Studier av substansers metabolism
- Utredning av verkningsmekanism på molekylär nivå
- Klarlägga struktur-aktivitets relationer (SAR)



Bred vetenskaplig profil! Vanlig bakgrund är Dr i organisk kemi och påbyggnad med flera år på medicinal chemistry avdelning på läkemedelsföretag

Och vad var det som vi ändrade på 90-talet?


In vitro primär-screening på biologiska targets

tog fart från första halvan av 1990-talet 

- Molekylärbiologin gjorde stora framsteg
- Genomens tidsålder
- Receptorer relaterades till specifika gener
- Generna kunde "uttryckas" i sina proteiner

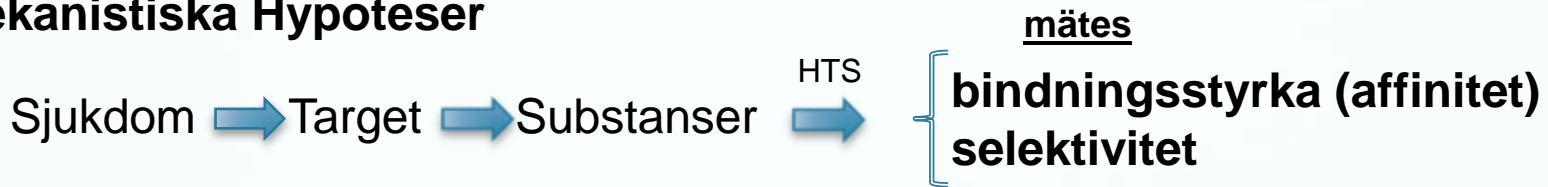
Och vad var det som vi ändrade på 90-talet? *(forts.)*

Genombrottet för HTS

- Receptorproteiner uttrycktes från sina respektive gener
- Proteiners bindningsstyrka (affinitet) till syntetiska substanser mättes i provrör
- Automatisering och Robotisering: "Displacement" av radioaktiva ligander från targetprotein i mikrohålsplatta
- Tusentals tester per dygn  High Throughput Screening (HTS)

Och vad var det som vi ändrade på 90-talet? (forts.)

Mekanistiska Hypoteser



” Substanser med stark bindning förväntas bli särskilt verksamma” (AC)

Läkemedelskemistens roll

High throughput chemistry:

- Kombinatorisk kemi (1000-tals) (mest 90-talet)
- Parallellkemi (10-50st)



Skapa substansbibliotek

Och vad var det som vi ändrade på 90-talet? (forts.)

PROCESSEN

Target finding



Target identification (TI)



Target validation



Lead identification (LI)



Lead optimization (LO)



CD selection



Safety Assessment



Phase I Clinical testing

Phase II

Phase III



Registration

DRÖMSITUATIONEN

- **High Throughput Chemistry**
- **High Throughput Screening**
- **Mikromängder**
- **Testrobotar 24h/dag**

- Rationellt
- Effektivt
- Enkelt
- Elegant
- Supersnabbt



Mycket attraktivt
och säljande

INVESTERINGARNA i genotyp-baserad Forskningsprocess ökade

- Läkemedelsföretagen investerade:
 - instrumentellt
 - personellt i tidigt och sent

- Tabu att inte "veta" target och mekanism vid projektstart



Paradigmskiftet under 1990-talet

Allt medan Läkemedelsindustrin skördade "frukterna" från 80-talets framgångsrika **fenotyp**-baserade forskning, pågick under 90-talet en successiv förändring mot den **genotyp**-baserade forskningen ända till **total dominans**

Djurmodell (**fenotypisk**)
1970-1990

- Testar direkt på djur
- Behöver ej veta mekanism
- Kan vara flera mekanismer




Target-baserad modell (**genotypisk**)
1990-talet -

- Testar på protein
- Mekanismhypotes är basen
- Tidiga forskningen görs till **Process**

Paradigmskiftet under 1990-talet på Astra

Projektbenämningar

- Antalet Projekt ökade! 

DGAT	SGLT2
MC4	GLP-1
sPLA2	DPP-4
- Mängder av Läkemedelskandidater (CDs)!
- Stora projektportföljer inom AZ och troligen överallt
- Allt verkade lovande in på 2000 talet
- MEN, mycket hög "attrition rate"
- Substanser föll, vissa först i Fas IIb, pga dålig effekt!
- Minskande antal nyregistreringar!
- Minskande antal kliniska prövningar, även i Fas I



Var svårt att se problemet inom **ett** enskilt företag,
men.....

Varningar har inte sagnats!

Arvid Carlsson: från början

*"Receptorproteinet är en molekyl gjord för blixtnabba konfigurations-förändringar.
Omöjligt att testning mot detta kan bli det samma som i levande livet"*

David Horrobin: år 2000

*"Läkemedelsindustrins produktivitet minskar i oroväckande takt"
Ett företag av AZs storlek behöver 2-4 nya läkemedel per år*



Varningar har inte saknats! (forts.)

Gerald Maggiora, år 2011

"The reductionist paradox: are the laws of chemistry and physics sufficient for the discovery of new drugs?"

J Comput Aided Mol Des,

**En teoretisk-filosofisk analys av
läkemedelsforskningens möjligheter**

- "Currently, almost all drug research focuses on single targets 
 **reductionist approach**
- "This approach has reached its limit"
- Biological systems are highly complex and possess "**Emergent properties**"
- The functions of systems that possess "**Emergent properties**" cannot be explained, or even predicted by studying their individual parts

Varningar har inte saknats! (forts.)

David C. Swinney och Jason Anthony, år 2011

"How were new medicines Discovered"

Nature Reviews, 2011

- Totalt 259 substanser
- 75 *first-in-class* (nytt verknings sätt)
- 50 småmolekyler

10 års registreringar i
FDA 1999-2008:



- 28 fenotypisk (djur) screening
- 17 genotypisk (target) screening



Trots starkt fokus på genotypisk screening

Target-baserad screening kräver:



- Bindningsstyrkan till target skall motsvara kliniskt relevant effekt hos patient!
- Target måste vara viktigt för sjukdomen!
- Substansen måste kunna framkalla önskad biologisk respons!



Inget av detta får fallera! Men något fallerar nästan alltid!

Biomarkörers renässans i "tidig" forskning

Biomarkör: Kroppsegna biovariabler såsom plasmaproteiner, hormoner, signalsubstanser, kroppsvikt, mått, beteendevriabler

"Translational Science"- Funktioner har skapats i läkemedelsindustrin

- Studerar hur biovariabler (biomarkörer) translaterar mellan djur och människa
- Görs på läkemedelskandidater och utvalda läkemedel
- Biomarkörer utnyttjades naturligt i den klassiska **fenotypiska screeningen**:
 - Syrasekretion i hund och rått (Losec, 70-80 talet)
 - Neurokemi (Dopamin, Serotonin, Noradrenalin) i CNS och beteenden på rått och mus (Arvid Carlsson, sent 70-tal)
- **MEN** biomarkörerna hos "Translational Science" används inte för screening-ändamål!



CD har ju redan valts

Biomarkörers renässans i "tidig" forskning (forts)

Exempel på hur detta manifesteras idag:

Biomarkör identifieras för sjukdom på människa



Man försöker hitta vilket target som är involverat och påverkar biomarkören (för senare HTS screen)

istället för att

testa substanser direkt på djur och följa biomarkören

Biomarkörers renässans i "tidig" forskning (forts):

Bariatrisk kirurgi (by-pass operation mot fetma):

- Bot av Diabetes Typ II inom några dagar!
- Många biomarkörer finns framtagna, t ex proteiner i blodet
- Alla söker vilket target som är involverat för att påverka biomarkörerna!

istället för att

testa substanser direkt på djur och följa biomarkörerna

Vad är det då i grunden som vi gjort fel?

Sannolikt är det framför allt den tidiga delen av forskningen som har fallerat!!

Val av Substanser till Läkemedelskandidater (CDs) har fallerat!!

Bristande effekt (nytt fenomen)

Development R&D har inte fått många läkemedelskandidater att testa kliniskt
De som testats på människa har inte gått långt



Alltså,

- inte fel på medicinska och farmaceutiska utvecklingssidan
- inte bristande kompetenser



”Elitforskare” och ”Spjutspetskompetens” kanske inte behöver rekryteras


Vad är det då i grunden som vi gjort fel? (forts.)

Övertro på { dagens kunskap om mekanismer
nödvändigheten av mekanism-kunskap

Övertro på att vi kan reducera en komplex verklighet (som människan och dess sjukdomar) till bindningsstyrkor mot proteiner (**Reductionist Approach**)

Negligerande av:

- kända fakta
- varningar från experter
- massiv publicering
- produktivitetsnedgången

Allt har lagts i en korg!  **Heldjurs-screening (Holistic Approach)** nästan övergiven

Tron att vi måste förstå hur substanserna verkar
- mycket stark fördom idag!!

Att vi ser den enkla lösningen på det stora problemet som **ett steg tillbaka!!**

Vad är det då som inte fungerar?

Inneboende brister i target-screening

Bindningsstyrka till target korrelerar oftast dåligt med effekt på sjukdom

Svårt ernå bot via effekt från **mono-target** påverkan:

- kompensatoriska mekanismer vanliga
 - organismen är robust och anpassningsbar
 - vant sig vid att tåla kraftig påverkan
- flera targets kan behöva vara involverade samtidigt
 - därför är hög selektivitet för visst target ofta inte ändamålsenligt
 - "combo-targets" har börjat diskuteras - kanske symptomatiskt!?
 - känt att många bra läkemedel har flera effekter ("dirty drugs")

Mina sista 2 år på AZ

- Försökte skapa ett **fenotyp-baserat projekt** som samarbete med NeuroSearch AB (f.d. Carlsson Res AB), idag Integrative Research Laboratories AB (IRL), Gbg
- Interdisciplinär grupp på AZ engagerad → Alla blev överens om vikten av detta samarbete



- Nedprioriterat av AZ:s högsta forskningsledning
- Stor besvikelse för många inklusive Mölndals forskningsledning

Modern fenotypisk forskning

- Interaktiv screening på djur **direkt** mot viktiga biomarkörer med multivariat analys
- Databas byggs upp av samtliga data på alla substanser som testas, även inaktiva!
 - Alla substanser testas på sjukdomsmodell och kontroldjur på alla variabler
 - Initiala tester på läkemedelssubstanser möjliggör inbyggt "translationskunnande" till människa redan vid screening
 - Relativt få substanser behövs (50-200)
 - Inga substanser screenas bort!
- Multivariata beräkningsmetoder
 - 100-tals variabler: hormoner, transmittorer, proteiner, beteendevriabler
 - Kluster av primärt utvalda biomarkörer följs genom screening av substanser från "sjukt" mot normalt mönster
- Maximalt utnyttjande av varje djurförsök
- Kostnadseffektivt och hittills framgångsrikt

Allt är inte fel!

De flesta tekniker som vuxit fram är mycket användbara

Problemet är att de idag delvis används i fel ordning!

HTS kan ha stor användning för att ta fram ”follower drugs” och för att testa en target-idé

- leadstruktur screenas fram och testas direkt i djurmodell för eventuell effekt
- kan sedan ingå i gruppen av testsubstanser och bidra med sin specifika farmakologiska profil

Proteomics kan komma att bli särskilt viktigt i läkemedelsforskning:

- proteiner präglar individer, dvs fenotyper.
- med proteomics kan man identifiera och följa nivåer av proteiner i blodet.
- dessa kan bli värdefulla biomarkörer,
- går att följa multivariat direkt i *in vivo* screening.

Vissa metoder kan utnyttjas för att kartlägga verkningsmekanismer

Hur är det möjligt att något sådant kan hända?

- Att en hel forskningssektor tar fel väg?
- Att den valda vägen är en återvändsgränd
- som saknar återvänds-skylt?

**Stora olikheter
men
förrådiskt
kompetensöverlapp**

Biomedicinsk forskning

- *biologiska mekanismer viktiga*
- *nya medicinska upptäckter viktiga*
- *forskningen obunden ?*
- *spjutspetskompetenser*
- *publicering nödvändig*
- *involverade i kliniska studier och prövningar*

Läkemedelsforskning

- *kunskap om mekanism ej nödvändig*
- *stort fokus på nya substanser*
- *forskningen bunden till någon process*
- *bred kompetensintegrering i projekt*
- *patenterbara uppfinningar villkor*
- *styrning av kliniska prövningar*

- Politiker och folk i allmänhet blandar lätt ihop dessa två begrepp!
- Nya medicinska upptäckter leder inte enkelt till nya läkemedel!!

Vad kan vi göra?

Arvid Carlsson krävde *"Haverikommission* för att se vad som fallerat innan man satsar mera pengar. Hela industrin och miljoner patienter är lidande på grund av detta fatala misstag!"

(GöteborgsPosten, september 2012)

- Management i företagen måste nås! Väldigt många av forskarna inser vad det är som är fel!
- Hur når man makthavare?
- Upprop?

- Satsa på att bygga sjukdomsmodeller!
 - Har eftersatts i många år till förmån för till exempel multikemi
- Använd modern integrativ multi-variabel screening direkt på djur!
- Syntetisera väl valda substanser och testa alla på djur!
 - Efter peroralt test på djur med effekt, så har man redan kommit långt!
 - Intressantare arbete även för kemisterna!

Stora problem idag: { Kortsiktighet, ingen uthållighet
Bristen på försöksdjurskunniga personer!