

Kliniska prövningar i neurologi –

De senast årens terapeutiska utveckling inom neurologin är svindlande. Inom MS finns i dag en bred palett av potenta läkemedel, vilka helt förändrat sjukdomens prognos. För epilepsi har minst fem nya läkemedel lanserats. Migrän har också fått tillskott, liksom muskelsjukdomar. Stroke står inte MS långt efter – med utökade tidsfönster för revaskularisering och nya antikoagulantia. Ändå hörs varningsrop vad gäller den kliniska forskningen inom svensk sjukvård. **Johan Zelano**, neurolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, ställer därför frågan hur det står till med kliniska prövningar i neurologi.

Att döma av alla nya läkemedel verkar neurologisk forskning må prima. Nya behandlingsalternativ baseras ju på evidens från kliniska prövningar, så gissningsvis bör antalet kliniska prövningar inom neurologi ha ökat markant.

Samtidigt förs en debatt om den kliniska forskningens förutsättningar och de kliniska prövningarnas svårigheter. Läkemedelsindustriföreningen (Lif), intresseorganisationen för

de forskande läkemedelsföretagen, har under flera år påtalat att antalet företagssponsrade kliniska läkemedelsprövningar minskar.¹ Även från akademiskt håll hörs varningsrop. Våren 2021 lyfte professor Petter Brodin vid Karolinska Institutet att trots att covid-19-pandemin visat på vikten av starka akademiska sjukvårdssystem, ser han själv snarast en nedmontering av klinisk forskning i svensk sjukvård.²



hur mår läkemedelsforskningen?

Samtidigt som vi inom neurologin får en stadig ström av nya läkemedel verkar det alltså vara illa ställt. Klinisk forskning är under press, också på våra största sjukhus. De två bilderna är svåra att få ihop. Hur står det egentligen till med kliniska prövningar inom neurologi?

KLINISKA PRÖVNINGAR I ALLMÄNHET

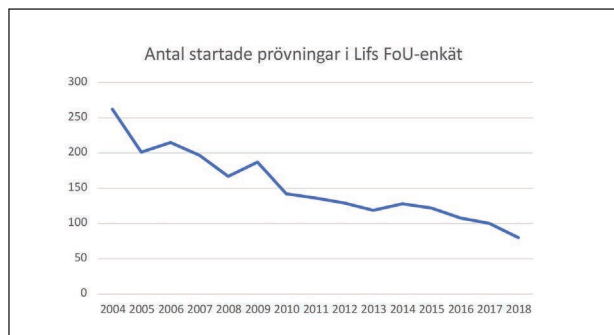
Kliniska läkemedelsprövningar är avancerad forskning. De högra kraven från myndigheter såsom Läkemedelsverket innebär att studierna är vetenskapligt väldegraderade och kan nå de högsta evidensgraderna. Samtidigt är de resurskrävande och omgärdade av ett omfattande regelverk. En klinisk prövning av ett läkemedel i utvecklingsfas görs av ett läkemedelsbolag (sponsorn), som köper själva utförandet av sjukvården, där en anställd läkare (prövaren) är ansvarig för utförandet. Det är främst den sortens studier som Lif diskuterar i debatten. Därutöver finns andra kliniska prövningar – utan företagssponsring – där forskare tagit initiativet till studien.



Den sammanvägda trenden är, enligt Lif, färre kliniska prövningar i Sverige – särskilt sådana som sponsras av företag.

Sponsrade kliniska prövningar verkar onekligen vara på fallrepet i Sverige. I Lifs FoU-enkät till sina medlemsföretag har antalet startade kliniska prövningar stadigt minskat och är nu nere på ungefär 80 per år, att jämföra med över 200 per år omkring år 2004 [Figur 1]. Antalet pågående kliniska prövningar under samma period har fallit till under 350, från att under 2004–2009 ha legat över 500.





Figur 1. Antalet startade kliniska prövningar 2004–2018 enligt Lifs FoU-enkät till deras medlemsföretag.



Figur 2. Antalet ansökningar om kliniska prövningar till Läkemedelsverket 2014–2020.

Antalet ansökningar om kliniska prövningar till Läkemedelsverket har också minskat – men inte lika mycket [Figur 2]. Dessa var i Lifs enkät omkring 240 per år 2018–2020, att jämföra med 280 per år under den föregående treårsperioden. Allt färre studier är också fas I-III, alltså de studier som kan leda till registrering av nya läkemedel. Den sammanvägda trenden är, enligt Lif, färre kliniska prövningar i Sverige – särskilt sådana som sponsras av företag.

Bilden kan kanske nyanseras något. I en rapport från Vetenskapsrådet 2017 påtalades att andelen patienter som rekryteras till kliniska prövningar i Sverige ligger relativt konstant. Av patienter med sjukdom i nervsystemet är det 0,6 procent som deltar i någon klinisk prövning. I rapporten utgick man från EU:s databas över prövningar, EudraCT, istället för Läkemedelsverkets ärendehanteringssystem. Där låg antalet prövningar relativt konstant – omkring 270 per år.³ Att företagssponsrade studier av nya läkemedel minskat i Sverige verkar dock oomtvistat.

NEUROLOGI I VÄRLDEN

Tittar man globalt verkar det forskas som aldrig förr på nervsystemets sjukdomar. WHO:s studiedatabas fick in omkring 1.100 nya studier (både kliniska prövningar och observationsstudier) som gällde nervsystemets sjukdomar år 2010, men de senaste åren är det snarare 2.500 stycken; en mer än tvåfaldig ökning [Figur 3]. Terapiområden som det forskas mest inom är epilepsi, demyeliniserande sjukdomar, migrän och stroke – men många studier är också registrerade för ”nervsystems-sjukdomar” i allmänhet.

Intressant nog verkar Europa inte hänga med i ökningen [Figur 3]. Från omkring 400 prövningar per år i början av

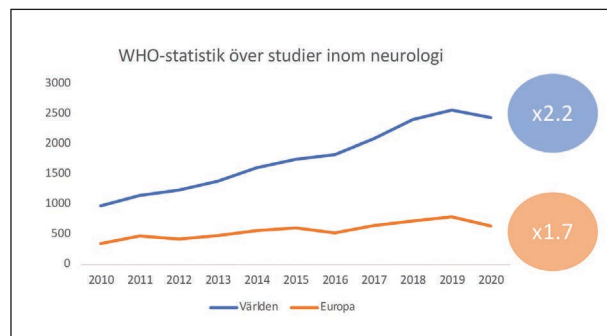
2010-talet har det de senaste åren varit strax över 700 – så ökningen har bara skett med en faktor om 1,7. Relativt sett verkar Europa alltså tappa mark.

NEUROLOGI I SVERIGE

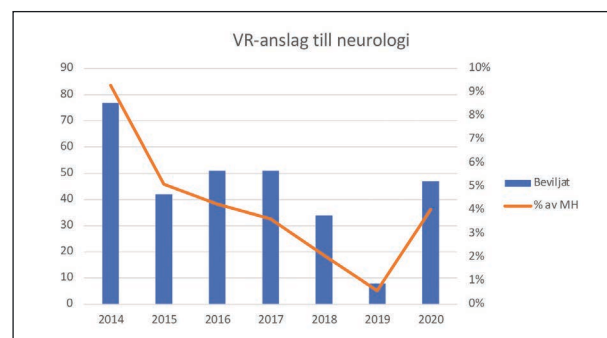
Kliniska prövningar görs inte i ett vakuum, utan förutsätter fungerande forskningsmiljöer. Vetenskapsrådet har under perioden 2014–2020 beviljat strax över 40 miljoner per år till forskning inom neurologi [Figur 4]. Det går inte att utläsa av statistiken hur mycket som gått till verksamhetsnära forskning – miljöer där man kan tänka sig att kliniska prövningar kan göras. Neurologi får bara några procent av vad Vetenskapsrådet totalt satsar på området Medicin och hälsa, men akademisk neurologisk forskning tynar knappast bort.

Hur det står till med kliniska prövningar inom neurologi är lite svårare att få ett klart svar på. I databasen EudraCT registrerades ungefär 50 studier per år inom de stora neurologiska sjukdomarna i Sverige under åren 2018–2020, att jämföras med ungefär 80 per år under 2011–2013. Gör man exakt samma sökning för alla europeiska länder under samma tid i samma databas har det istället skett en liten ökning [Figur 5]. I EudraCT registreras alltså färre studier i Sverige nu än förr. Samtidigt går det inte att se hur många av studierna som är regelrätta kliniska prövningar.

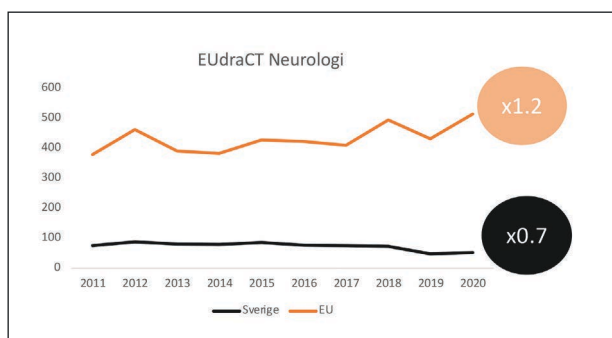
För den här artikeln har Läkemedelsverket också tagit fram information om ansökningar om prövningar inom neurologi. Antalet ligger relativt stabilt om man jämför 2018–2020 med 2011–2013 [Figur 6]. Läkemedelsverkets ansökningsstatistik är inte perfekt – frågan om ämnesområde är inte ifylld i alla ansökningar.



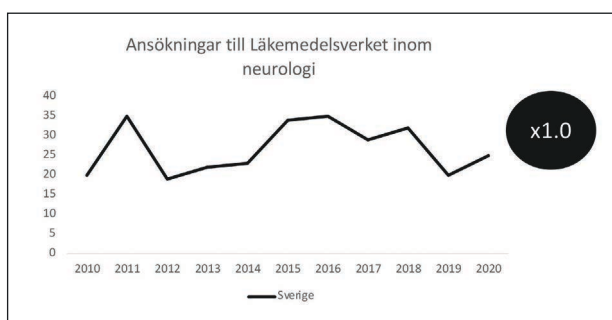
Figur 3. WHO:s statistik kring studier inom neurologi 2010–2020. Globalt ses en stor ökning, men Europa tycks inte hänga med i denna utveckling.



Figur 4. Vetenskapsrådets anslag till forskning inom neurologi 2014–2020.



Figur 5. Studier inom de stora neurologiska sjukdomarna registrerade i EUdraCT 2011–2020.



Figur 6. Ansökningar till Läkemedelsverket om prövningar inom neurologi 2010–2020.

Den samlade bilden oavsett datakälla blir att globalt verkar antalet studier inom neurologi ha ökat markant, i Europa likaså, men i Sverige ligger antalet konstant eller lägre. Vi verkar alltså tappa mark vad gäller prövningar som registreras i databaser – däribland kliniska prövningar. Om man sedan antar att andelen av de företagssponsrade prövningarna som rör nervsystemet inte förändrats det senaste decenniet verkar läget särskilt prekärt för den studietypen.

VAD KAN VARA FÖRKLARINGEN?

På en övergripande nivå – svenska staten och Sveriges kommuner och regioner – verkar enigheten stor om att Sverige ska ha mycket klinisk forskning, inklusive kliniska prövningar. Så varför görs inte fler sådana? Samtal med läkare på flera universitetssjukhus pekar på att saker och ting nog hakat upp sig en bit nedom policydokumenten.

Kliniska prövningar är komplexa och kräver samverkan mellan sjukvården, prövare och sponsrande företag. För enskilda verksamheter har det blivit mindre tydligt att sponsrade kliniska prövningar är bra. Fokus på vårdproduktion är stort och varje nytt budgetår innebär krav på effektiviseringar, även på universitetssjukhusen. Visst ger kliniska prövningar intäkter, men de är rekryteringsberoende och oförutsägbara. Dessutom måste man hitta ersättare för läkare och sjuksköterskor som ska göra studier, vilket knappast är enkelt. Verksamhetschefer kan därför ha aldrig så goda avsikter och vilja stödja forskning, men utvärderas till syvende och sist på vårdproduktionen. Petter Brodin beskriver det som att forskning i dag ses som viktigt för sjukvårdens ”PR-material”, men absolut inte som något som får belasta produktivitet.²

För studier krävs också ansvariga prövare. Vad svenska neurologer ser för hinder för klinisk forskning är inte systematiskt undersökt, men amerikanska neurologföreningen gjorde 2018 en enkät på ämnet. Amerikanska neurologer uppgav tidsbrist (74 procent), att rekrytera patienter (58 procent), regelverk (45 procent), hitta och behålla forskningspersonal (44 procent), anslag (44 procent), och administrativ börda (40 procent) som de mest betydande svårigheterna.⁴ En inte helt orimlig hypotes är att det reella priset för kliniska prövningar – utebliven produktion, administration och tidsförluster – har blivit svårare att betala också för den enskilda forskaren.

Kanske har även attityderna bland forskande läkare förändrats? Forskaren är ju också medarbetare och i ett nytt narrativ där forskning innebär produktivitetsförluster är sponsrade kliniska prövningar nog bland det första som ryker. Vetenskapligt och meritmässigt är sådana studier mindre intressanta – det är sponsorns forskning som görs på beställning. Ändrade prövarattityder skulle kunna förklara varför antalet kliniska prövningar totalt ligger ganska stabilt, medan företagssponsrade studier minskar drastiskt. Tyvärr är det den senare studietypen som behövs för nya läkemedel.

UTVECKLINGEN FRAMÅT

En fördel med den dystra debatten om svensk klinisk forskning i allmänhet är att neurologisk forskning ändå verkar må rätt bra – i alla fall relativt. Vi har kanske inte hängt med helt i den internationella utvecklingen, men det görs i alla fall kliniska prövningar i ungefär samma skala som för tio år sedan. Därmed torde det finnas forskningsmiljöer att försvara. Hur det ska gå till är lite mer oklart. Det satsas enorma resurser på forskning, så där finns knappast lösningen. Om staten, Svenska kommuner och regioner och andra menar allvar med att man vill ha fler läkemedelsprövningar behövs nog istället mer kunskap om vilka verksamhetsnära hinder för chefer och forskande läkare som just nu grusar maskineriet.



JOHAN ZELANO
Överläkare och docent, Neurosjukvården,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
johan.zelano@vgregion.se

Jävsdeklaration: Johan Zelano är som anställd på Sahlgrenska Universitetssjukhuset huvudprövare i en sponsrad läkemedelsprövning inom epilepsi, men bedriver mest akademisk (icke-företagssponsrad) forskning.

1. Lif. 2017; <https://lif.se/statistik/forskning-och-utveckling-av-lakemedel-i-sverige/>, 2021.

2. Brodin P. Kraften sitter i starka akademiska sjukvårdssystem. Lakartidningen.se 2021-03-05.

3. Thörn C. Statistik för läkemedelsprövningar ur ett patientperspektiv. Stockholm: Vetenskapsrådet; 2017.

4. Hall DA, Ramos AR, Gelfand JM, et al. The state of clinical research in neurology. *Neurology* 2018; 90(15):e1347-e1354.