

Swedish Trial Ready Alzheimer Cohort (SweTRAC) Study

Bakgrund

Alzheimers sjukdom är en folksjukdom som orsakar stort lidande men också stora kostnader för samhället, vilka överstiger kostnaderna för cancer, hjärtsjukdom och stroke (>60 miljarder årligen i Sverige). Sjukvården har i dagsläget inte någon effektiv bromsmedicin att erbjuda denna stora patientgrupp. Men i takt med att mekanismerna bakom Alzheimers sjukdom har kunnat kartläggas (framför allt upplagringen av proteinerna amyloid och tau), har nya läkemedelskandidater kunnat tas fram. Det som emellertid blivit alltmer tydligt på senare år är att behandling behöver sättas in mycket tidigt i sjukdomsförloppet, det vill säga redan innan utveckling av tydliga symtom i form av t.ex. svårare minnessvårigheter. Under många år har Skånes universitetssjukhus byggt upp en i världen unik kompetens och unika resurser för att identifiera tidig Alzheimers sjukdom och att kunna följa progressen av sjukdomen över tid. Detta genom samlad tillgång till state-of-the-art undersökningar av hjärnan (blod- och ryggvätskeanalys, PET-kamera, magnetkamera (MR) och kognitiv testning) som tillåter oss att mäta nivåer, utbredning, förlopp och skadeverkningar av sjukdomsprocesserna. De närmsta åren förväntas behovet av läkemedelsprövningar i tidig fas av Alzheimer öka markant. Det pågår idag två studier i USA, finansierade av bl.a. National Institutes of Health (NIH) och koordinerade av Harvard Medical School, där man undersöker effekten av nya bromsmediciner hos personer med alzheimerförändringar i hjärnan, men som ännu inte har utvecklat minnesproblem ([A4 study](#) och [AHEAD 3-45](#)). Ännu har inga liknande studier startat i Europa, men i takt med att nyheter kring dessa nya läkemedel sprids har vi erfarenhet av att det är många patienter och friska äldre som efterfrågar möjligheten att få vara med. Med tanke på att den kohortbaserade Alzheimerforskningen i Region Skåne kring tidig diagnostik och sjukdomsmekanismer är absolut världsledande, så har vi en fantastisk möjlighet att även bli världsledande på att vara med och ta fram nya läkemedel tidig Alzheimers sjukdom, som sedan kan implementeras i sjukvården.

Syfte

Det övergripande syftet är att med våra nyutvecklade diagnostiska algoritmer etablera ett nytt innovativt arbetssätt för att ta fram effektiva läkemedel mot tidig Alzheimers sjukdom, som sedan kan implementeras i sjukvården. Vårt upplägg bygger på personcentrerad vård ("personalized medicine") där vi kan identifiera de personer som har störst sannolikhet att svara på ett bromsläkemedel. Vi etablerar diagnostiska metoder för tidig Alzheimers sjukdom som baseras på blodmarkörer samt kognitiva tester som senare kan användas även i primärvården, så att nya läkemedel även kommer patienter i primärvården till nytta för att på så sätt öka tillgängligheten av nya läkemedel.

Specifika målsättningar

- 1) Bygga upp en s.k. "trial ready cohort" bestående av personer med asymtomatisk Alzheimers sjukdom (50-75 års ålder), som är villiga att delta i läkemedelsprövningar riktade till personer med asymtomatisk Alzheimers sjukdom.
- 2) Region Skåne ska vara ett internationellt framstående och attraktivt center för genomförande av kliniska fas 3-läkemedelsprövningar mot tidig Alzheimers sjukdom sponsrade av internationella läkemedelsbolag.

Region Skånes förutsättningar

Forskargruppen på VE Minnessjukdomar (SUS) är världsledande vad gäller nya diagnostiska verktyg för Alzheimers sjukdom. Detta har varit extra tydligt under 2020, där bl a gruppen forskningsresultat angående tidig diagnostik med blodmarkörer lyfts fram på [New York Times förstasida](#), uppmärksammats av [Bill Gates](#) (som även stödjer vår forskning direkt), samt rankats som en av de [10 viktigaste framstegen](#) inom medicin under 2020. Bara detta år har forskargruppen över 50 publikationer, bl a i välrenommerade tidskrifter som *JAMA*, *Nature Medicine*, och *Lancet Neurology* mfl.

I Regionens verksamheter finns tillgång till en helt unik förmåga att mäta Alzheimer-markörer i blod. På Skånes universitetssjukhus finns redan införskaffad utrustning och kunskap för avancerad hjärnabbildning, och kompetens för att sätta upp syntes av nya radioisotoper för avancerade PET-kameraundersökningar.

I Region Skåne finns en stor vilja hos befolkningen att bidra till forskning kring kognitiva sjukdomar och stor vana i Regionen att bedriva denna forskning. Över 3000 individer deltar i nuläget i forskargruppens pågående, longitudinella studier på Regionens Minneskliniker och Neurologiska kliniker (i bl.a. Malmö, Lund och Ängelholm).

Vi har goda kontakter med alla större internationella läkemedelsbolag och pågående samarbeten med majoriteten som verkar inom Alzheimer-området, inklusive Lundbeck (Danmark), Roche (Schweiz), Eli Lilly (USA), Biogen (USA) och Eisai (Japan). Vi har även goda kontakter med och befintliga anslag från externa, internationella forskningsfinansiärer såsom Bill Gates Venture, European Research Council och Michael J Fox Foundation. Det finns väl fungerande samarbeten med såväl framstående internationella forskargrupper (bl a på Harvard Medical School och University California San Francisco) som andra forskargrupper i Sverige.

Studieupplägg

Vi kommer att inom 2 år skapa en "trial ready cohort" på 200 individer med asymtomatisk Alzheimers sjukdom och 100 åldersmatchade kontroller utan Alzheimers sjukdom. Vi ämnar även kunna mobilisera ca 50 individer med asymtomatisk Alzheimers sjukdom på 3-6 månader för inklusion i kliniska fas 3-läkemedelsprövningar finansierade av större läkemedelsbolag.

Rekrytering av lämpliga försökspersoner sker via annonsering efter att studien är godkänd av Etikprövningsmyndigheten och övriga regulatoriska myndigheter. Intresserade deltagare ger först sitt skriftliga samtycke till att delta i studien och lämnar därefter ett blodprov, som kommer att analyseras för biomarkör som kan påvisa Alzheimers sjukdom med >90% träffsäkerhet. Alla med avvikande värde samt därtill matchade personer med normala värden (2:1 matchning) kallas till ett uppföljande besök där de genomgår testning av minnes- och andra kognitiva funktioner, blod- och ryggvätskeprovtagning, magnetkamera-undersökning och PET-kameraundersökning av hjärnan. Studiepopulationen kommer sedan att följas i minst 4 år med årliga kliniska uppföljningsbesök och förnyade undersökningar vartannat år.

Rekrytering till internationella kliniska läkemedelsprövningar sker när sådana blir aktuella. I nuläget är bl.a. AHEAD 3-45 aktuell vilken undersöker effekten av en antikropp mot amyloid-beta (BAN2401) som utvecklats av [BioArctic](#) i Sverige, men studien inleds i USA med möjlighet för andra länder att gå med under 2021. Inför varje läkemedelsprövning krävs ett separat etiskt godkännande av Etikprövningsmyndigheten samt Läkemedelsverket och förnyat skriftligt samtycke inhämtas från de studiedeltagare som går med i aktuell läkemedelsprövning. Läkemedelsprövningar kommer som brukligt vara fullfinansierade av läkemedelsbolagen.

Etiska aspekter

Som nämnts ovan kommer studien genomgå prövning av Etikprövningsmyndigheten samt andra regulatoriska myndigheter i enlighet med svensk lag och internationell praxis (inkl. Helsingforsdeklarationen). I detta projekt sker tidig detektion av Alzheimerförändringar i hjärnan, vilket ger upphov till särskilda etiska överväganden. Vi har designat studien så att både personer med (200 st) och personer utan (100 st) Alzheimerförändringar går med i SweTRAC studien. Därmed får man inte reda på sitt status genom att gå med i studien. Emellertid kommer alla personer få detaljerad information och vägledning av studieläkare om vad tidiga Alzheimerförändringar innebär för framtida risk för att utveckla demens och därefter kommer de själva få bestämma om de vill veta sitt status. Endast personer som vill veta sitt status kommer kunna erbjudas att gå med i läkemedelsprövningar i ett andra steg, men de som inte vill veta sitt status kan vara kvar i uppföljningsstudien. Intressant nog kunde en nyligen publicerad studie inte visa på några negativa effekter för forskningsdeltagare (utan kognitiva symtom) av att få reda på förekomst av Alzheimerförändringar i hjärnan (Grill et al., *JAMA Neurology*, 2020).

Resurser

Nedanstående resurser behövs under år 1-3 för att säkerställa uppstart av studien.

Anställningar i studien på SUS: 1 projektkoordinator (heltid), 3 sjuksköterskor/undersköterskor (heltid), 1 underläkare olegitimerad (heltid), 1 forskningsadministratör (50 %) och 1 fysiker till cyklotronenheten (heltid 6 mån).

Undersökningar på andra enheter på SUS: Planerat årligt behov av 150 MR-undersökningar av hjärnan, 150 PET-kameraundersökningar för amyloid och 150 PET-kameraundersökningar för tau. Därtill kommer eventuella undersökningar inom framtida kliniska prövningar.

Budget

Anställningar

1 projektkoordinator: 700.000 SEK/år

3 sjuksköterskor/undersköterskor: 1.650.000 SEK/år

1 underläkare: 550.000 SEK/år

1 50% administratör: 275.000 SEK/år

1 50% sjukhusfysiker för produktion av PET-ligander: 400.000 SEK/år

Material för produktion av PET ligander: 150.000 SEK/år

Totalt: 3.725.000 SEK/år

Interna kostnader inom SUS

Magnetkamera-undersökningar av hjärnan (2.500 kr/us): 375.000 SEK/år

PET-kameraundersökningar för amyloid (3000 kr/us): 450.000 SEK/år

PET-kameraundersökningar för tau: (3000 kr/år): 450.000 SEK/år

Totalt: 1.275.000 SEK/år.

Vi söker om stöd från Region Skåne på 3 M SEK per år under år 1-3. Vi har nyligen erhållit stöd från *Bill Gates Ventures* som täcker 2,0 M SEK per år. Forskargruppen kommer stå för alla analyskostnader av blodprover och ryggvätskeprover och löner för alla forskare involverade i studien.

Efter år 3 kommer studien finansieras av läkemedelsprövningar, dvs med medel från internationella Läkemedelsbolag.