Legemidler til velsignelse og markedsføring til forbannelse

Vi tror at det i de kommende år vil finne sted to vesentlige forandringer på legemiddelfeltet. For det første vil det bli en betydelig omlegging av legemiddelforvaltningen i Norge, med et styrket medisinsk fagmiljø hos Statens legemiddelverk. For det andre vil økt forståelse av farmakogenetikk og molekylærbiologi gjøre skreddersydd medikamentell behandling til virkelighet.

Andreas Moan
andreas_moan@merck.com

Andreas Moan (f. 1959) er dr.med. fra Universitetet i Oslo og medisinsk direktør i MSD (Norge) A/S.

Atle Skattebøl

Atle Skattebøl (f. 1958) er lege, Ph.D. fra State University of New York at Buffalo og Senior Director i MSD med forskningsansvar for Norden og Mellom-Europa.

Frem til insulinet kom i 1921 var diabetes en dødelig sykdom. Penicillinet kom i 1928 og var ikke allment tilgjengelig før mot slutten av 1940-årene. Det er svært annerledes å ha et høyfebrilt barn i dag enn det var for 60 år siden. Da poliovaksinen gjennomgikk de siste kliniske utprøvninger i USA i begynnelsen av 1950-årene, var det flere amerikanere som kjente navnet på vaksinestudien enn det var folk som visste hva presidenten het. I de senere år har diskusjonen vært preget av de negative sidene ved medisinbruk, enten det dreier seg om kostnader, bivirkninger eller overtramp innen markedsføring.

Et blikk i bakspeilet

Hvilken helsegevinst har medikamenter gitt oss de siste generasjoner? Det er ikke lett å finne gode norske data for dette. I 1965 var forventet levealder i USA 70,2 år og spedbarnsdødeligheten var 24,7 per 1 000 levendefødte (1). I 1998 var tallene 76,7 år og 7,2 per 1 000 levendefødte (2). Det er ingen tvil om at de viktigste årsakene til dette er bedret levestandard og bedre tilgang til medisinsk behandling. I England har man estimert at tre av sju år økt forventet levealder kan tilskrives medikamentell behandling (3).

Utviklingen har vært spesielt tydelig for dødelighet av iskemisk hjertesykdom. I løpet av perioden har andelen gått ned fra 39 % til 31 %. Noe over halvparten av dette skyldes endringer i livsstil, men om lag 40 % tilskrives spesifikk behandling av bl.a. hypertensjon og hyperlipidemi (3). Det må likevel tilføyes at den dramatiske nedgang i forekomsten av iskemisk hjertesykdom ikke fullt ut kan forklares, verken av legemidler, annen medisinsk eller kirurgisk behandling eller endringer i etablerte risikofaktorer som blodtrykk, kolesterolnivå eller overvekt.

En annen viktig forandring er at i 1965 hadde nesten ingen av de legemidlene som var i bruk, bevist sin kliniske nytteverdi. De randomiserte, kontrollerte kliniske studiene har demonstrert nytteverdi for pasient og samfunn og har gitt medikamenter en helt annen plass i behandlingen i dag.

Forskning og utvikling av nye legemidler

De store gjennombruddene innen farmasøytisk forskning har i stor grad skjedd i USA. I perioden 1975–94 ble 45 % av alle «globale» legemidler utviklet i Statene, der viljen til å investere i innovative produkter har vært spesielt høy (4). Grunnen til det er offentlig satsing på basalforskning, kombinert med vilje til å betale en høy pris for nye medikamenter. Utvikling av nye legemidler er en spesielt komplisert forskningsprosess. I gjennomsnitt brukte amerikanske legemiddelfirmaer i 1998 12 % av total inntekt på forskning. Det er tre ganger så høyt som gjennomsnittet i amerikansk industri, inkludert luftfart og forsvar, der man på begge områder bruker 3,7 % til forskning (5). I EU i 2003 er tallene nokså tilsvarende – justert for salg bruker europeisk legemiddelindustri dobbelt så mye av sine midler på forskning som flyindustrien og hele 15 ganger mer enn teleindustrien (6).
I gjennomsnitt tar det 15 år og rundt 800 millioner dollar å bringe et legemiddel frem til pasienten (7). Over 90 % av de forbindelsene som er så lovende at man starter sikkerhetstesting, faller fra på veien til registrering. Dette synliggjør den forskningsbaserte legemiddelindustriens behov for egenkapital: Hvilken bank ville låne ut 800 millioner dollar til utviklingen av et produkt som med 90 % sannsynlighet aldri kommer på markedet – og om det lykkes først begynner å gi avkastning etter 15 år?

Til tross for stadig bedre teknologi har suksessraten i legemiddelutvikling vært konstant de siste 25 år. Tendensen er heller at tiden frem til registrering blir stadig lengre. En søknad om registrering av nytt legemiddel innbefatter i dag typisk rundt 70 kliniske studier og 4 000 pasienter – en dobling både av studier og antall pasienter sammenliknet med for 20 år siden (8).

Finnes det plass for lille Norge?

Det er flere eksempler på at vesentlige endringer i global medisinsk behandlingstradisjon er initiert av norske akademikere i samarbeid med produsenter av nye legemidler. Således er bruk av betablokkere etter hjerteinfarkt (Timolol-studien), ACE-hemmere i behandling av hjertesvikt (CONSENSUS-studien) og statiner til senking av kolesterolnivået (4S-studien) først testet og dokumentert i store studier der norske leger har vært initiativtakere.

Vi tror at dersom man ønsker at vi her i landet skal bidra vesentlig utover dette i innovativ legemiddelutvikling, kommer man ikke utenom enda bredere offentlig satsing på basalforskning. Det norske standpunkt til stamcelleforskning i dag innebærer store begrensninger på et av de forskningsfelter der det foregår mest internasjonalt. Vi mener kontrollert stamcelleforskning også er en viktig del av norsk basalforskning.

Markedsføring

Medisinsk markedsføring baserer seg på medisinsk forskning. MSD alene gjorde i 1999 om lag 600 kliniske studier med over 120 000 pasienter ved 7 400 studiesentre over hele verden.

Av og til kan det synes som vår største utfordring ikke er å frembringe ny medisinsk kunnskap, men å sørge for at den omsettes i medisinsk praksis. Det er om lag 40 år siden det første gang ble vist at hypertensjonsbehandling forebygger sykdom og død. I dag regner man fortsatt med at en tredel av blodtrykkspasientene i USA ikke engang er diagnostisert (9). Dette tallet er trolig ikke lavere i Norge. På samme måte vet vi at lipidsenking også bare benyttes i begrenset grad.

Vi mener at vi i Norge mangler et fagorgan som forvalter «objektiv» medisinsk informasjon til norske leger. Noen ganger gjør legemiddelindustrien denne jobben godt, men det er også tallrike eksempler på at inntjeningsaspektet kanskje får lov å dominere. Vi beskriver her et eksempel på strukturert påvirkning av

Ramme 1

Legemidler – en av vår tids største velsignelser?

I 1945 mottok biokjemikeren Ernst Boris Chain (1906–79) nobelprisen i medisin eller fysiologi sammen med Alexander Fleming (1881–1955) og Howard Walter Florey (1898–1968) for oppdagelsen av penicillin. Han uttalte (16): «For min del mener jeg at legemidler er en av vår tids største velsignelser – kanskje den aller største. Jeg kunne klare meg uten alle de raske transportmidlene som den moderne teknikken i dag tilbyr. Jeg kunne leve bra uten radio eller fjernsyn, og jeg ville til og med i nødsfall klare meg uten elektrisk lys – men jeg fryser ved tanken på å få et bein amputert eller gjennomgå en blindtarmsoperasjon uten bedøvelse. Jeg ville virkelig hate å være i den situasjon vi alle var i før arsenalet av moderne hjelpemidler og vaksiner var tilgjengelig for legene; da jeg hjelpeløst kunne sett min hustru dø i barselfeber eller mine venner brytes ned av sukkersyke eller tuberkulose eller mine barn bli ødelagt på grunn av engelsk syke eller enda verre – bli lammet av polio. Når mennesker nostalgisk minnes de gode gamle dager, de viktorianske eller kanskje enda tidligere, undres jeg om de virkelig har stanset opp for å skjenke disse tingene ettertanke.»

norske leger, ikke bare for å få dem til å bruke et spesielt medikament, men for å få dem til å tenke annerledes om sykdom og pasientbehandling.

I 2002 avsluttet vi LIFE-studien, som viste at losartanbasert blodtrykksbehandling reduserte forekomsten av hjerneslag med 25 % utover det man kunne oppnå med konvensjonell behandling (10). Dette ble i hypertensjonskretser oppfattet som oppsiktsvekkende, fordi man til da hadde ment at det ikke spilte noen rolle på hvilken måte blodtrykket ble senket.

Som sponsor av studien er det vel ingen overraskelse at MSD håpet at forskrivningspraksisen ville endre seg som følge av studien. Da dette skjedde i liten grad, gjorde vi markedsundersøkelser blant norske leger for å forstå hvorfor. Det viste seg at til tross for at hjerneslag er den hyppigste komplikasjonen til hypertensjon (11), kom slag først på fjerdeplass i en rangering av grunnene til at leger starter blodtrykksbehandling (IMS Medical Radar markedsundersøkelser hos 100–188 norske allmennpraktikere i tiden 2003–05, upubliserte data).

Konsekvensen av dette er en erkjennelse av at for at vi skal få legene til å ta konsekvens av funnene fra LIFE-studien, må vi først sørge for at de bevisstgjøres om hvorfor høyt blodtrykk skal behandles og hva som er hyppigste komplikasjon. Vi har derfor brukt vårt markedsføringsapparat – eller kanskje vi skulle kalle det våre kommunikasjonskanaler – for å informere om hjerneslag. Rasjonalet er enkelt og også kommersielt fundert. Den dagen legen tenker forebygging av hjerneslag ved valg av hypertensjonsbehandling, tror vi at vi har den beste løsningen. Vi har gjentatt markedsundersøkelsene regelmessig gjennom disse to årene, og i dag er forebygging av hjerneslag nest øverst på listen.

Spådommer

Ingenting er så vanskelig å spå som fremtiden, og derfor er det helt sikkert at vi tar feil i det følgende. Vårt håp er at vi ikke tar feil så mye i sak som på tid. Vi har valgt å trekke frem to felter der vi tror det vil skje store endringer: Det offentliges forvaltning av legemidler og på området skreddersydd medisin.

Norske myndigheter

Selvfølgelig har og tar myndighetene ansvar for riktig legemiddelbruk. Vi savner imidlertid to elementer: Et faglig styrket og prestisjetungt legemiddelverk med omfattende myndighet til å forvalte norsk medisinbruk og et organ som har som ansvar å sørge for at behandlingsforslag/handlingsprogrammer som vedtas, faktisk blir implementert. I dag gjennomgår et nytt legemiddel først en medisinsk godkjenning, deretter blir man enig om at det kan markedsføres og til hvilken pris – og så skulle legemidlet prinsipielt være tilgjengelig for de pasientene som trenger det. I praksis gjøres nye legemidler ofte tilgjengelig i Norge senere enn i andre land fordi man innfører et siste trinn – en politisk godkjenning av refusjon av legemidlet. I dag havner denne godkjenningen på Stortinget hver gang man forventer at et nytt legemiddel vil selge for mer enn 5 millioner kroner ekstra etter fem år – vi mener at grensen for når denne vurderingen blir flyttet ut av fagmiljøet hos Statens legemiddelverk må heves. Samtidig synes vi embetsverk og politikere kan være modigere når det gjelder å fortelle når et vedtak er økonomisk basert og når det er medisinsk begrunnet. I en tid da det offentlige må prioritere sin innsats må vi tore å sette prislapp på helse.

Når nye handlingsprogrammer eller terapianbefalinger skal settes ut i livet, savner vi en langsiktig og målrettet kommunikasjonsstrategi for å sikre at de blir gjennomført. Hvem har ansvaret for at slike programmer blir praksis og ikke bare offentlige festtaler? Vi har for eksempel hatt flere ulike handlingsprogrammer for behandling av høyt blodtrykk de siste årene. I alle er betydningen av å kartlegge samlet risiko for hjerte- og karsykdom understreket. Vi har liten tradisjon for å vurdere effekten av slike programmer, men Hetlevik og medarbeidere fant i 1998 at 92 % av legene ikke engang hadde registrert alle nødvendige variabler for risikoberegning (12). Man kan vel knapt si seg fornøyd med et slikt resultat, som representerer sløsing med tid og offentlige midler og innebærer redusert helsegevinst.

Skreddersydd medisin

Legemiddelutvikling har til nå i stor grad vært basert på kunnskap om fysiologiske og patologiske prosesser i kroppen og hvilke naturlige eller syntetiske forbindelser som griper inn i disse. Dette er en modell med prøving og feiling. Man har forsøkt seg frem med ett molekyl om gangen, men ved hjelp av vitenskapelig intuisjon, enkelte genistreker og en rimelig porsjon flaks har denne tilnærmingen gitt oss antibiotika, betablokkere, syrehemmere, ACE-hemmere, kalsiumblokkere og angiotensin II-antagonister.

Da sekvenseringen av det menneskelig genom startet, trodde man at det bestod av opp mot 150 000 gener. Man antok også at hvert gen bare kodet for ett protein. Det viste seg at vårt genom uttrykker under 30 000 gener – litt, men ikke mye mer enn det vi finner hos flue, mark og mus. Til gjengjeld koder genene for om lag 100 000 proteiner, men ikke alle disse egner seg som mål for medikamentell behandling. Noen proteiner deltar ikke kun i den patologiske prosess, de er også med i andre regulerende prosesser i kroppen. Proteinet må også ha en egnet reseptor eller bindingssted, og dette vil ofte være likt i ulike proteiner kodet fra samme genfamilie. Slik reduseres antall kandidater for medikamentell behandling, og vårt beste estimat i dag er at om lag 10 % eller 10 000 ulike proteiner egner som medikamentmål (13). Antakelig interagerer dagens medisiner med om lag 120 ulike molekylære mål – mens de 100 mest brukte legemidlene i 2001 bare virker på 43 av dem (14).

Dermed blir valideringen av de 10 000 potensielle målene for medikamentell behandling sentral i morgendagens genombaserte legemiddelutvikling. Ved hjelp av ny teknologi innen gen- og proteinanalyse fra både friskt og sykt vev og bruk av genmodifiserte forsøksdyr («knockout» og «knockin», der det aktuelle gen er henholdsvis fjernet eller lagt inn) vil vår forståelse av det molekylære mål og legemidlene som kan påvirke dem utvikle seg raskt.

Gjennom kombinatorisk kjemi vil man kunne syntetisere uante mengder ulike molekyler. Man mener i dag at det er mulig å lage mellom 10^{62} og 10^{63} forskjellige små molekyler (15). Produksjon av et så stort antall uten kunnskap om målene vil selvsagt ikke være praktisk og økonomisk mulig, og genbasert kunnskap om hvilke proteiner som er aktuelle mål er derfor nødvendig. Bruken av ett molekyl til å styre syntesen av et annet har vært kjent siden Watson & Crick beskrev strukturen av DNA i 1953, men det er først i dag denne type

«click-chemistry» begynner å komme til anvendelse i produksjonen av biologisk aktive molekyler (ramme 1) (16). Ved å bruke et enzyms aktive sete til å bringe sammen de ulike biologiske byggesteinene har man kunnet fremstille inhibitorer som er flere hundre ganger mer potente enn eksisterende forbindelser. Det er imidlertid svært langt igjen før vi tar igjen naturen, som selvsagt er den ultimate kombinatoriske kjemiker – ut fra et repertoar på 20 ulike aminosyrer lager den tusenvis av katalytiske, strukturelle, immunologiske og regulatoriske proteiner, som til sammen utgjør vår cellulære eksistens.

Ved hjelp av nye molekylærbiologiske metoder er man i ferd med å skape virus som kun virker på celler som uttrykker spesielle patologiske tilstander – «viraceutika». Disse vil kunne påvirke syke celler direkte eller deponere biologisk aktive forbindelser i cellen og dermed sikre målselektivitet i sykt vev. Man kan også tenke seg at disse virusene fungerer som «nanofabrikker», som formerer seg under spesifikke forutsetninger og dermed er i stand til å produsere ønskede terapeutiske effekter ved behov. Konseptet er allerede på prøvestadiet, idet man har genetisk manipulerte bakterier som produserer nye typer antibiotika og ikke-ribosomale peptider (17). Man kan også tenke seg «nanomedisinskap», der inaktive former av medikamenter er pakket i forbindelser som bare åpnes av bestemte aminosyre- eller nukleotidsekvenser (18).

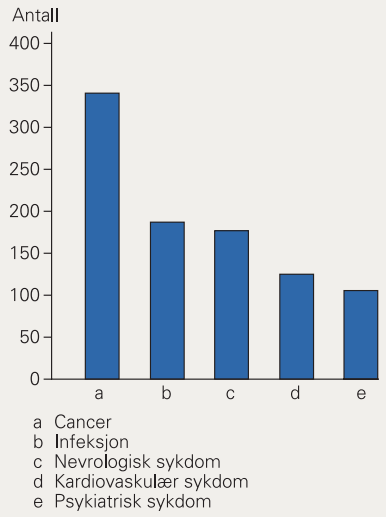
Hvor går legemiddelindustrien?

Noen kritiske røster har hevdet at legemiddelindustrien vil ønske å bremse overgangen til genotypisk basert legemiddelbruk. Dette baserer seg på tanken om at vi i dag lever godt av at altfor mange pasienter behandles, og at inntjeningsgrunnlaget blir for lite med «riktig behandling til riktig pasient». Vi mener imidlertid at dette prinsippet alltid har vært og alltid vil være helt sentralt i utviklingen av nye legemidler. Både fra et medisinsk synspunkt og fra et markedsføringssynspunkt ønsker man 100 % respons hos de pasientene som bruker et medikament. Det er bedre at man for eksempel behandler bare 30 % av blodtrykkspasientene og at disse får full respons, enn at man behandler alle og det bare er respons hos 30 %. Lav responsrate betyr at samfunnet betaler mye for noe mange bruker, men få har glede av. Vi tror også at dersom responsraten øker opp mot 100 %, vil både legens lyst til å forskrive og samfunnets ønske om å refundere kostnadene øke betraktelig.

Ser man på figur 1 (19), kan man gjøre noen kvalifiserte gjetninger om hvor de neste store medisinske fremskrittene kommer. Nye medikamenter vil gjøre det mulig med et spesifikt angrep på kreftceller uten at friskt vev blir påvirket, og det vil bedre kreftbehandlingen betydelig. AIDS er et av de viktigste, men samtidig mest kompliserte områder forskerne noensinne har gitt seg i kast med. Vi vil se bedre behandling, men problemet er i dag av et slikt omfang at kun vaksine kan stanse utbredelsen. Vi ser dessverre ikke en like kvantitativt omfattende satsing innenfor områder som er globalt sett er sentrale, som malaria og tuberkulose, men vi tror veien til effektiv malariabehandling er blitt mye kortere etter at genomet for malariaparasitten og myggen nå er kjent.

Vi tror at vi snart vil ha medikamenter som kan reversere type 2-diabetes ved å stimulere til betacellevekst. Etter hvert som forståelsen av patofysiologien ved Alzheimers sykdom øker, vil vi få midler som ikke bare bremser, men faktisk stopper utviklingen av sykdommen. Innen behandling av hjerneslag og konservering av nevronalt vev vil se store fremskritt i årene som kommer. Den første vaksinen som beskytter mot livmorhalskreft er snart på markedet, og vi vil trolig se ny og annerledes bruk av vaksiner enn det vi er vant med etter som vår kunnskap om infeksjoners rolle ved kreft og degenerative tilstander øker.

Figur 1



Antall nye legemidler under utvikling i 2000, gruppert etter antall i største terapigrupper. Tallene er satt sammen fra den amerikanske legemiddelindustriforeningens hjemmeside (19)

Medisin anno 2030

Morgendagens nyfødte vil starte livet med et sertifikat som inneholder hele dets genetiske profil. Personalisert medisin basert på denne profilen vil være i ferd med å komme på plass, og gen- og stamcelleterapi er dagligdags. Kunstige celler og cellulære maskiner basert på en stadig bedre forståelse av den genetiske kode vil foreta sykdoms- eller cellespesifikk deponering av medikamenter.

Det er nok bare fantasien som setter grenser for å forutse hvor vitenskapen vil bringe oss innen medisinsk behandling i fremtiden. På veien dit er det mange viktige medisinske, etiske og filosofiske avgjørelser vi sammen må ta.

ps Dersom helsen holder, gruer vi oss til å lese dette igjen i 2030. Den som spår om fremtiden, tar som regel feil.

Litteratur

1. U.S. Department of Health, Education and Welfare. Monthly vital statistic report. Final mortality statistics 1965. Washington D.C.: US Government Printing Office, 1967.
2. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Deaths: final data for 1998. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 2000.
3. Goldman L, Cook EF. The decline in ischemic heart disease mortality rates: an analysis of the comparative effects of medical interventions and changes in lifestyle. Ann Intern Med 1984; 101: 825–36.
4. Barral PE. 20 years of pharmaceutical results throughout the world. Paris: Rhone Poulenc Rorer Foundation, 1996.
5. Profile, 1999. Washington D.C.: PhRMA; 1999. www.pharma.org (26.10.2005).
6. www.efpia.org/6_publ/infigures2005.pdf (26.10.2005).
7. Tufts Center for the Study of Drug Development, 2001. http://csdd.tufts.edu (13.10.2005).
8. Peck CC. Drug development: improving the process. Food Drug Law J 1997; 52: 163–7.
9. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413–46.
10. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
11. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T et al. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. Blood Press 2001; 10: 190–2.
12. Hetlevik I, Holmen J, Kruger O et al. Implementing clinical guidelines in the treatment of hypertension in general practice. Blood Press 1998; 7: 270–6.
13. Hopkins AL, Groom CR. The druggable genome. Nat Rev Drug Discov 2002; 1: 727–30.
14. Zambrowicz BP, Sands AT. Knockouts model the 100-best-selling drugs: will they likely model the next 100? Nat Rev Drug Discov 2003; 2: 38–51.
15. Bohacek RS, McMartin C, Guida WC. The art and practice of structure-based drug design: a molecular modelling perspective. Med Res Rev 1996; 16: 3–50.
16. http://nobelprize.org/medicine/laureates/1945 (26.10.2005).
17. Burkart MD. Metabolic engineering: a genetic toolbox for small molecule organic synthesis. Org Biomol Chem 2003; 1: 1–4.
18. Smith C. Hitting the target. Nature 2003; 422: 341–7.
19. www.pharma.org/newmedicines (26.10.2005).