

Når Jeffrey Drazen, redaktør i *New England Journal of Medicine*, skal slappe ordentlig av, bygger han store klokker. Hvis mulig hører han på en baseballkamp på radioen samtidig. – Så får jeg brukt både hodet og hendene. Baseball er et utrolig spennende og intellektuelt utfordrende spill, skjønner du. Det skjønner jeg ikke. Men jeg skjønner at han kan ha flere tanker i hodet på én gang. Det er bl.a. derfor jeg ønsket en samtale med ham – om Vioxx-saken.

Møte med Jeffrey Drazen:

Gi legemiddelindustrien kompasset tilbake!

Historien om COX-2-hemmerne, medikamentene som skulle ha bedre smertestillende effekt enn acetylsalisylsyre, men uten de gastrointestinale bivirkningene, har vært en av de mest dramatiske i medisinen de siste fem årene. Det har vært skyhøye forventninger, skuffende resultater i kliniske studier, aggressiv markedsføring og eventyrlige økonomiske gevinster. Det har vært et intenst kappløp mellom to legemiddelfirmaer om publisering av resultater og påfølgende mulighet for markedsføringstillatelse. Og det har vært endring av studiedesign for å få best mulig bivirkningsprofil for det ene firmaet (Pfizer) og forsøk på å overse overraskende bivirkninger (risiko for hjerteinfarkt) for det andre (MSD). Det hele endte med at MSDs medikament Vioxx måtte trekkes fra markedet høsten 2004. Hvordan kunne det gå slik med det som var drømmemedisinen fire år tidligere? Hva gikk galt?

Banebrytende grunnforskning

– Skal man forstå denne saken, må man gå tilbake til tidlig i 1980-årene, da mye av grunnarbeidet med arakidonsyremetabolittene ble gjort. Du kjenner arakidonsyrestrukturen, ikke sant? Du vet at den holdes sammen som en hårnål av hydrogenbindinger med en karboksylgruppe i den ene enden?

Jeg trøster meg med at jeg iallfall vet hvor jeg skal slå opp når jeg kommer hjem. For ti minutter ut i samtalen med Jeffrey Drazen, redaktør av *New England Journal of Medicine*, skjønner jeg at vi ikke kommer videre før jeg er med på dette. Jeg møtte Drazen for å snakke om forholdet mellom medisinsk forskning, legemiddelindustri og medisinske tidsskrifter, med utgangspunkt i Vioxx-saken. Han har fulgt denne saken tett fra ulike ståsteder: Først ved omfattende grunnforskning på bioaktive lipider, siden i tett samarbeid med og arbeid for legemiddelindustrien. Dessuten har han betydelig kompetanse innen design av kliniske studier. I 2000, som relativt fersk redaktør, var han med på å akseptere for publisering resultatene av VIGOR-studien, som viste at Vioxx hadde færre bivirkninger enn andre midler (1). Dette førte til et eventyrlig salg for Merck. Drazen er blitt anklaget for å være industriens mann – og for å være for tøff mot den.

To nobelpriser – og to konkurrenter

Jeffrey Drazen går grundig til verks når han skal analysere historien. Han starter med nobelprisen i fysiologi eller medisin i 1982, som gikk til Sune Bergström, Bengt Samuelsson og John Vane for oppdagelsene av bioaktive lipider.

– Det var egentlig ikke før deres oppdagelser at vi forstod at acetylsalisylsyre hemmet syntesen av denne familien av stoffer som kom fra arakidonsyre ved hjelp av enzymet cyklooksygenase (COX). Og vi trodde at COX var ett enzym. I slutten av 1980-årene ble en form nummer to – COX-2 – oppdaget. Alt tydet på at det var den som var virksom ved inflammatoriske tilstander, mens COX-1 syntetiserte gastroprotektive prostaglandiner i magen. Ut fra dette fant legemiddelfirmaene ut rundt 1990 at det ville være fornuftig å satse på en

spesifikk inhibitor av COX-2, fordi den kunne dempe inflammatorisk smerte og samtidig være skånsom mot magen. Det var nettopp de gastrointestinale bivirkningene som hindret utstrakt bruk av høye doser acetylsalisylsyre – den smertestillende effekten er rimelig god, men pasienter med kronisk smerte endte på sykehus med blødende magesår og blodig oppkast, sier Drazen, og fortsetter:

– To legemiddelfirmaer – Monsanto (som senere gjennom flere oppkjøp endte opp hos Pfizer) og Merck (MSD i Europa) – jobbet iherdig med å lage spesifikke COX-2-hemmere. Monsanto klarte det først, men deres COX-2-hemmer var ikke særlig spesifikk – den var kanskje ti ganger mer spesifikk enn acetylsalisylsyre. Samtidig jobbet Merck med en COX-2-hemmer som de mente kom til å være 300 ganger mer spesifikk. «Vi kommer til å feie Monsanto av banen!» sa Merck-sjefene bak lukkede dører. Men Monsanto lå hele tiden seks måneder foran Merck i alle faser, fra påvisning av effektivitet og toksisitet til identifisering av aktive substanser.

Begge legemidlene ble godkjent av Food and Drug Administration (FDA) i 1999. Strategien produsentene valgte, var å få dem godkjent som smertestillende. De gjorde ikke noe forsøk på å hevde at de hadde færre bivirkninger enn andre smertestillende, de ville bare få dem ut på markedet. Deretter kunne de snakke til legene om det vitenskapelige grunnlaget for COX-2-hemmerne – altså at de virket antiinflammatorisk, men ikke hemmet det gastroprotektive COX-1. Men de kunne ikke markedsføres som gastroprotektive, for ingen hadde gjort studier som viste at legemidlet var sikkert for magen.

– Det var elegant, sier Jeff Drazen, – for de snakket overbevisende om vitenskapen bak det hele. Og det var ikke vanskelig. Her var det to nobelpriser: I 1982, som nevnt, dessuten nobelprisen i kjemi i 1989, som gikk til Elias J. Corey. Han var på mange måter hjernen bak, den som klarte syntetisere aktive substanser som kunne utvikles til legemidler.

Tilpasning av studiedesign

Det som videre skjedde, var at begge firmaene forsøkte å påvise at medikamentene *også* var gastroprotektive. Pfizer fikk CLASS-studien publisert i *JAMA* i september 2000 (2). Når man ser tilbake, er noe av det viktigste ved studien *hvem* som ble inkludert. Det var bare pasienter med revmatoid artritt, og de som hadde kardiovaskulær sykdom, kunne ta acetylsalisylsyre. Dessuten ble det valgt et ganske merkelig primært endepunkt: Signifikant gastrointestinal blødning. CLASS-studien ble publisert etter seks måneder, ikke etter 12, slik de hadde planlagt. De fant ikke noen signifikans for det primære endepunkt, men når de kombinerte en rekke andre gastrointestinale endepunkter, fikk de signifikant resultat.

– Det var i denne studien det senere ble klart at når man tok med data fra de neste seks måneder, viste p-verdien ikke-signifikans, forteller Drazen. – Samtidig må man være klar over at resultatene er svært vanskelige å tolke fordi det var veldig høyt frafall etter seks måneder i begge kontrollgrupper, og det var tillatt å bruke mange

ulike kombinasjoner av ikke-steroid antiinflammatoriske midler og annet. Dessuten ventet de seg mange flere gastrointestinale hendelser i kontrollgruppen, slik at når disse trakk seg, ville det naturlig nok bli vanskeligere å påvise en eventuell positiv effekt av COX-2-hemmeren. CLASS-studien ble avvist av FDA, og Pfizer fikk ikke lov til å markedsføre sin COX-2-hemmer som bedre for magen, forteller han.

– Samtidig pågikk Mercks VIGOR-studie, der man skulle påvise det samme når det gjaldt Vioxx. Det var et intenst kappløp mellom firmaene for å oppnå resultater. Titusener av pasienter var inkludert i studiene, ved hundrevis av sentre verden rundt. Men Merck gjorde også merkelige ting i design av VIGOR-studien. De visste at de hadde hastverk og ønsket å markedsføre sitt legemiddel som gastro-protectivt raskest mulig. Husk disse legemidlene solgte for 1 milliard dollar per år – 30 millioner dollar per dag! Så hver eneste dag betydde massevis av penger. Det de gjorde, var å stenge databasen for informasjon om bivirkninger seks uker før den ble stengt for opplysninger om primære endepunkter. Argumentet for å gjøre dette var – korrekt nok – at for de fleste legemidler kommer bivirkningene i løpet av de første ukene etter behandlingsstart. Ved å stenge bivirkningsdatabasen seks uker for tidlig kunne de fremskynde resultatoppsummeringen. De mente det var usannsynlig at det ville være mange alvorlige bivirkninger i denne siste perioden – det var iallfall det de sa. Og det er ikke urimelig, gitt det man visste på den tiden disse studiene ble designet.

Hjerteinfarktene som ble «glemt»

– Mercks medikament var effektivt, det var færre gastrointestinale blødninger i Vioxx-gruppen enn i kontrollgruppen. Det som derimot overrasket forskerne omtrent halvveis i studien, var at det virket som om det var flere hjerteinfarkter i behandlingsgruppen enn i kontrollgruppen. Det var ikke mange – kanskje et dusin til sammen. Og det kunne være mange forklaringer. For eksempel: Du tar Vioxx – mot artritt – og den virker. Så du går ut for å løpe – og får et hjerteinfarkt! Derfor tok de ikke dette høytidelig til å begynne med og stengte altså bivirkningsdatabasen tidlig for å fremskynde publiseringen. Senere viste det seg at det var flere hjerteinfarkter i Vioxx-gruppen i denne siste perioden. Da de sendte artikkelen inn til oss i *New England Journal of Medicine* i slutten av mai 2000, hadde de ikke oversikt over de siste bivirkningsdataene ennå. De fortalte oss aldri at bivirkningsdatabasen var stengt for tidlig, og vi spurte naturligvis heller ikke – vi ante jo ingenting om det. Det er klart hvorfor de gjorde det – for å tjene penger – og hver dag telte. Da artikkelen ble innsendt, var ikke dataene om hjerteinfarkt tydelige. Og det var ikke underlig, for studien var ikke lagt opp til å monitorere kardiovaskulære hendelser. Dermed fikk Merck både indikasjonen (færre gastrointestinale bivirkninger) og artikkelen godkjent i løpet av sommeren 2000, siste versjon ble akseptert for publisering i august. De sendte forfatterkorrekturen tilbake 14. oktober 2000 – og de forandret ingenting.

16. oktober gjorde de en siste dataanalyse for FDA. I denne analysen var også de siste seks ukene med bivirkninger inkludert – og det var der de ekstra hjerteinfarktene opptrådte. Hadde de virkelig ikke de dataene da de signerte forfatterkorrekturen to dager tidligere? De kunne ha sendt inn en ny tabell og sagt at vi har måttet endre noen tall fordi nye data er kommet inn. Det hadde vært enkelt, men de gjorde ikke det. Det er dét rettssakene mot Merck dreier seg om nå – om de visste eller ikke (ramme 1).

Flere studier – flere krumspring

– Våren 2001 krevde FDA at Merck måtte undersøke kardiovaskulær risiko. Så firmaet designet to studier. I den ene inkluderte man pasienter med leddgikt og hjertesykdom – ingen uvanlig kombinasjon – her skulle Vioxx sammenliknes med naproksen. De gjorde alle forberedelser, men studien ble aldri satt i gang. Noen – på et eller annen nivå – bestemte at den ikke skulle gjennomføres. Samtidig var man blitt opptatt av om COX-2-inhibitorene kunne ha forebyggende effekt på colonpolypper. National Institutes of Health

(NIH) i USA var interessert i å få gjennomført en slik undersøkelse. Pfizer gav celekoksib (Celebra) gratis til NIH, men hadde for øvrig lite å gjøre med selve studien, forteller Drazen.

– I Merck tenkte de sannsynligvis at hvis Pfizer fikk godkjent kreftforebygging som indikasjon, ville de være i trøbbel. Så de designet en identisk studie som de selv finansierte, fortsetter han. – Men for å slå to fluer i én smekk la de inn kardiovaskulær monitorering i denne studien – som prespesifisert endepunkt. De håpet at de kunne vise at medikamentet var kardiovaskulært sikkert og samtidig virket forebyggende på gastrointestinal kreft – og at begge deler kunne gjøres i én studie. Dette ble sannsynligvis bestemt fordi de ikke trodde at bruk av Vioxx kunne være farlig for hjertet. På den annen side var de heller ikke særlig interessert i å bevise det.

En selger for hver sjette lege

I stedet for å prøve å finne farlige bivirkninger, ble medikamentene markedsført det remmer og tøy kunne holde. I USA brukte de alle midler – olympiske gullmedaljevinnere stod frem på TV og sa at de ikke kunne klart seg uten Vioxx.

– Det var én selger for hver sjette amerikanske lege! De skulle selge, og de tok 2 dollar per pille – for et medikament som har samme virkning som acetylsalisylsyre, kanskje noe mindre risiko for gastrointestinal blødning, men så var det dette med hjerteinfarkt, da... Det Merck sa, var at det var naproksen som var beskyttende mot hjerteinfarkt i kontrollgruppen i VIGOR-studien. Mange hevder at det var utenkelig. Men jeg må si at for fem år siden var det ikke så utenkelig. Samtidig kalte NIH sammen en komité for å se på sin studie med celekoksib. For de hadde jo ikke gjort kardiovaskulær monitorering i det hele tatt i den! De gikk derfor tilbake og så på alle data. Og det viste seg at det også kunne være en risiko ved celekoksib (Celebra).

Vi trenger legemiddelfirmaer, sier Drazen, – til å lage legemidler. Og jeg tror – i det store og hele – at forskere ønsker å lage gode legemidler. Konkurransafortrinnet burde være at «mitt legemiddel er mye bedre enn ditt» eller «nye bedre enn noe vi har fra før». Hvis man er åpen om bivirkninger, burde pasientene kunne gjøre seg opp sin egen mening om hvorvidt de ønsker å bruke medikamentet eller ikke.

Mulig milliardfortjeneste

– Det legemiddelfirmaene oppdaget, fortsetter Drazen, – var at for hver dollar de brukte på markedsføring, kunne de tjene 5 dollar. Det de kunne ha gjort, f.eks. med Vioxx, var ærlig å argumentere for at det var en liten forskjell, ikke stor. De kunne gått til legene og sagt at her ser det ut til å være en forbyggende effekt på mageblødning og en litt økt risiko for hjerteinfarkt. Pluss – ikke uvesentlig – pillen koster 2 dollar per stykk, mens alt annet koster 2 cent! Så kunne lege og pasient sammen bestemme hva som var ønsket behandling. Jeg tror det ville vært et marked. Kanskje et marked på 100 millioner dollar per år, men ikke et på en milliard dollar per år.

Ramme 1

Nye avsløringer

I slutten av november 2005 ble det klart at forfatterne ikke hadde «glemt» eller oversett ekstra tilfeller av hjerteinfarkt i gruppen som ble behandlet med Vioxx i VIGOR-studien (se teksten). Tvert imot kan det se ut som om dataene er bevisst slettet fra manuskriptet som ble sendt inn til publisering i *New England Journal of Medicine*. Dette fikk redaktørene til å publisere en lederartikkel på nettet 8. desember 2005 der de ber forfatterne korrigere originalartikkel. Se:

Curtman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of Concern: Bombardier et al., «Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis,» *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8.

Publisert først på www.nejm.org 8. desember 2005 (10.1056/NEJMe058314).



Jeffrey Mark Drazen (f. 1946)

Han er utdannet ved Harvard Medical School, Boston, professor samme sted fra 1989 til i dag. Sjef for lungeavdelingen ved Brigham and Women's Hospital, Boston, fra 1989–2000, nå overlege samme sted. Han har publisert flere hundre vitenskapelige artikler og har gjennom sin forskning definert nye endogene kjemiske substanser hos astmapasienter. Dette har ført til utviklingen av fire nye astmamedikamenter som i dag brukes av over fem millioner pasienter. Fra 2000 er han sjefredaktør for *New England Journal of Medicine*.

På et 100-milliondollarmarked tar det ti år før man har tjent en milliard. Hvis de kalkulerte med at de kunne markedsføre preparatene for alt de var verdt (og mer til) og tjene en milliard i tre år, da ville de være milevis foran hva de kunne oppnå hvis de var konservative. Personlig tror jeg det er det som har gjort folk rasende: At firmaene bare tenkte på hvordan de kunne tjene penger! Og det på et medikament som ikke var så fordelaktig, sier Drazen.

– Selvsagt må legemiddelselskaper ha profitt, men forestillingen om at de må selge et preparat for minst en milliard dollar i året, er usunn. Noe av årsaken er at det er dyrt å kjøre kliniske forsøk for å vise at medikamentene virker. Og patenttiden er begrenset. Når medikamentet er godkjent, er det vanligvis bare 5–7 år igjen. Jeg skulle gjerne sett at patenttiden begynte å løpe i det øyeblikk det var bevist at et medikament er klinisk effektivt – og trygt. Da kunne firmaene være mer forsiktede i markedsføring og salg. Og så kunne de bruke de to-tre første årene et medikament er på markedet til å undersøke og oppdage sjeldne bivirkninger – for disse viser seg aldri i kliniske studier. De ville ikke selge like mye, men de ville heller ikke være presset til å selge like mye, fordi de ville hatt bedre tid.

Kompasset tilbake

– Det jeg ville like å se, er at legemiddelfirmaene fikk kompasset sitt tilbake, utbryter Drazen.

– Ser du tegn til at det skjer?

– Nei, det er bare business akkurat nå.

– Men du sier at tidlig i 1980-årene hadde de en idé til noe som kunne bli et godt legemiddel?

– Ja, men den viste seg ikke å fungere så bra som man hadde håpet. Ideen var ikke dum. Den førte til to nobelpriser. Jeg trodde, som alle andre, at det var en god idé. Men så viste det seg en uforutsett bivirkning. Og istedenfor å ta den seriøst var det viktigst for firmaene at de kunne fortsette å tjene penger. Og denne situasjonen ble ytterligere forverret av at det var to firmaer (Merck og Pfizer) som solgte midler som liknet på hverandre.

– Hva tror du vil skje med Celebra?

– Medikamentet er fortsatt på markedet, men Pfizer har sluttet med reklame direkte til forbrukeren her i USA. De annonserer ikke fullt så aggressivt lenger. Det vi nå venter på, er de positive resultatene fra flere ulike forsøk. For sett at de nå finner at celekoksib og rofekoksib forebygger tilbakefall av colonpolypper. Hvis du har en familiehistorie med colonpolypper – alle i din familie har dødd av coloncancer, du har hatt en colonpolypp, det har aldri vært hjerteinfarkt i familien... Da ville du nok gjerne stått på disse medikamentene.

Profitt etter rettssaker

– Hva vil skje i kjølvannet av de rettssakene som pågår?

– Firmaene designer studier for å få medikamentene til å se bra ut. Hvis man ser på hva Merck gjorde, så er alt absolutt akseptabelt,

det er bare det at det er litt rart. Når rettssakene er over, vil firmaets jurister gå gjennom saken og undersøke hvor det eventuelt gikk galt for dem. Hvis de taper. For her er poenget: Totalfortjenesten på dette medikamentet i fem år er beregnet til ca. 5 milliarder dollar, noe av dette er år 2000-penger. Så i år 2006-penger vil nettofortjenesten sannsynligvis være 7 milliarder dollar. Hvis de må betale 2 milliarder dollar i erstatning, har de tjent 5 milliarder dollar! Og det er nettopp den kalkylen som teller.

– Hva mener du er den vanlige praktiserende leges rolle og ansvar her? Gjør legene til enhver tid bare det legemiddelfirmaene forteller dem?

– Nei, men de vil ha gode medikamenter til pasientene sine. Og – jeg vet ikke hvordan det er i Norge – men i USA vil pasientene gjerne ha det siste nye. Særlig hvis de har hatt mye smerte og ubehag. Og hvis det kommer noe nytt som kanskje kan hjelpe, så vil de gjerne forsøke det.

Lavere lønnsomhet er sunnere

– Hvor vil de store legemiddelfirmaene være om fem år?

– Veldig mye av innovasjonen nå kommer fra små firmaer.

Men firmaer som Merck og Pfizer har så mye penger at når det dukker opp et innovativt selskap med en god idé, så bare kjøper de det! Og produktet blir et Merck-medikament, selv om det er andre som har forsket det frem. Hovedproblemet er finansfolkene, som gjerne vil at selskaper skal gi 20 % profitt – for hver 100 dollar i salg skal det gå 20 dollar til aksjonærene. På de fleste andre forretningsområder er en profittmargin på 5–6 % bra, legemiddelselskapene har vært blant de aller mest lønnsomme. Utfordringen er å få lønnsomheten ned på nivå med den i f.eks. IT- og telecomselskapene.

– Hvordan skal det skje?

– Jeg tror at et par katastrofer til av Vioxx-typen vil ha effekt.

De vil bli nødt til å ta problemene alvorlig så snart de får mistanke om noe ugunstig.

Ikke flink nok til fysikk

– Hva er ditt forhold til legemiddelselskapene? Det var mye skrivelser da du ble redaktør om at du var i lommen på dem. At du drev forskning for dem. Du startet å forske med én gang, gjorde du ikke? Eller forsket du allerede som medisinstudent?

– Jeg startet faktisk på medisinstudiet fordi jeg ville forske. Egentlig ønsket jeg å drive med fysikk. Men min lærer, Julian Knipp ved Tufts University, var ganske eksplisitt når det gjaldt mine muligheter for å lykkes innen det faget. Det er et veldig variabelt arbeidsmarked, sa han. Og det er svært vanskelig å få fast ansettelse. Han trodde ikke jeg ville få ansettelse ved de aller beste universitetene. Og jeg kom definitivt ikke til å få noen nobelpris i fysikk! Det var hans mening. Han var en ærlig fyr, og det er flott når folk er villig til å gi deg et ærlig råd. Han sa at hvis jeg ønsket å drive med forskning, var

det sannsynligvis bedre å satse på medisin. Han sa at når medisinsk forskning var bra, var den aldri så bra som innen fysikk, men når den var dårlig, var den heller ikke like dårlig. Så jeg søkte medisinstudiet med tanke på å drive med forskning.

– Du ønsket ikke å praktisere som lege?

– Nei, ikke å åpne egen praksis. Jeg ønsket å være akademiker. Så jeg startet på Harvard Medical School og begynte med forskning andre året. Da tok jeg et kurs i respirasjonsfysiologi, et veldig kvantitativt basert kurs, massevis av likninger. Jeg husker at jeg gikk til dem som underviste, Jere Mead og John Pappenheimer, og sa at det var dette jeg ønsket å arbeide med. Og de svarte: «Nei, det vil du ikke! Det du ønsker er å lære respirasjonsmekanikk og bruke det til å studere noe annet.» Det de mente var verdt å studere, var astma og respirasjonskontroll under søvn. Året før, som førsteårsstudent, var jeg blitt «tildelt» en pasient (alle førsteårsstudenter på Harvard fikk det) – en jente med astma. Derfor bestemte jeg meg for å forfølge dette med astma.

Samarbeid med industrien

– Jeg arbeidet tett med fire forskjellige legemiddelfirmaer i de årene, og drev konsulentvirksomhet for 20 firmaer, forteller Drazen. – Jeg kom inn i dette fordi jeg hadde gjort all denne forskningen. Og de kom til meg, ikke fordi de ville bruke meg i markedsføring – det vil si, ett av firmaene gjorde nettopp det, og da fikk jeg trøbbel – men resten av dem hadde seriøse spørsmål vedrørende egen forskning. De ønsket råd om hva de skulle gjøre. Som oftest kom de og sa at de hadde gjort et eller annet eksperiment og at de ikke var sikre på hva dataene tydet på. Så jeg bad dem sende dataene til meg. Jeg brukte helgen til å se på dem, skrive en rapport og sende regning. Noen ganger ville de at jeg skulle komme og snakke med folk etter at de hadde sett hva jeg hadde å si. Folk fortsetter å gjøre slikt og jeg oppmuntrer til det, for vi trenger de beste akademiske hodene i samarbeid med legemiddelfirmaene hvis vi skal utvikle nye legemidler. Men for meg er det viktig at det trekkes en klar linje når man kommer så langt som til kliniske studier.

Fra midten av 1980-årene til midten av 1990-årene kunne man gå til legemiddelfirmaene og de ville la deg styre forskningen, fortsetter han. – I slutten av 1990-årene begynte folk med eksperitise innen kliniske studier å arbeide direkte for legemiddelselskapene, derfor trengte de ikke eksperter utenfra lenger. Det som har skjedd siden, er at firmaene har forsøkt å vinkle problemstillingene. Man kan designe en studie slik at utfallet kan gi svar på spørsmålet: Er vårt legemiddel godt? Har det bivirkninger? Eller du kan designe den slik at hvis studien er positiv, vil legemidlet virke effektivt. Hvis studien er negativ, vil man ikke være i stand til å konkludere. Slike studier begynte firmaene å designe i slutten av 1990-årene. De ønsket bare forsiden, ikke baksiden av medaljen. Akademikere hadde en tendens til å designe mer åpne, idealistisk studier. Det er bakgrunnen for at det er blitt, hva skal jeg si, intellektuell uenighet om disse spørsmålene.

Mer business

– Det har vært en tydelig endring firmaenes holdninger, sier du?

– Ja, absolutt. De pleide å være interessert i å designe studier som iallfall til en viss grad var nøytrale i tidlig fase av utviklingen av et medikament. De ville gjerne vite om det hadde effekt. Og senere ville de forsøke å designe en klinisk nisje for det. Men man skal være klar over at det er snakk om nyanser ved studiedesign, ikke om svære ting. Det er inklusjons- og eksklusjonskriteriene, hvor lenge studien pågår – et aktuelt eksempel er rimonabant. Du tar det, du slutter å røyke og du går ned i vekt. Dette er store europeiske studier, publisert i *The Lancet* (3). Medikamentet er forbløffende godt, men det de gjorde var å undersøke noen tusen mennesker i seks måneder. Det er tilstrekkelig til å få en indikasjon – altså godkjenning. Men når det er snakk om overvektige som røyker, ønsker man å følge dem i minst tre år. Og man bør ta en del av deltakerne av medikamentet i denne perioden og over på placebo og se hva som da skjer. Hvis de begynner å røyke igjen og vekten går opp, betyr det at de er

avhengige av medikamentet. I så fall må leger og pasienter være klar over det. Men hvis man kan gå ned ti kilo, slutte å røyke og fortsette med det uten medikamentet, er det en stor forskjell. Så studiene blir ikke designet for å besvare spørsmål som leger ønsker svaret på, de blir designet for å gjøre minst mulig og enda bli godkjent av legemiddelfirmaene. Firmaene er blitt smartere. De vil tjene penger, ikke tilfredsstille akademikene. Akademikere stiller teoretiske spørsmål, folkene i legemiddelfirmaene spør: Hva er det legemiddelfirmaene vil ha? Hva er det minste vi kan gjøre for å få godkjenning? Og hvordan kan vi designe en studie som gir det nødvendige på kortest mulig tid?

Pendelen svinger tilbake

– Men hvorfor er dette i legemiddelfirmaenes interesse?

– Fordi deres oppgave er å vise at legemidler er sikre og effektive, i betydningen virkningsfulle, for denne spesielle indikasjonen. Mye skyldes AIDS. For de som produserte AIDS-medikamenter, hadde kjempehastverk med å få ut nye medisiner. Myndighetene krevde et medikament som virket, vist i en enklest mulig studie, slik at den kunne komme ut på markedet. Når det dreier seg om AIDS er det sannsynligvis viktig, men overvekt? Folk vil være på overvektsmedikasjon veldig lenge. Så det burde være forskjellige standarder for medikamenter for livstruende sykdommer som AIDS og kreft og for medikamenter for smerter, overvekt, astma, diabetes – medikamenter folk vil måtte ta i svært lang tid.

– Så du sier at AIDS forandret godkjenningsprosedyrene også for andre medikamenter?

– Det er litt vanskelig å si – for 10–20 år siden var jeg ikke så tett innpå legemiddelfirmaene. Det er det legemiddelfirmaene kommer til myndighetene med som er endret. Tidligere ville firmaene spurt legene: «Hva er det du som lege trenger å vite for å skrive ut mitt medikament?» Og så gjorde de studier for å besvare de spørsmålene. Så fant de ut at studiene ble mer kompliserte og dyrere enn de trengte å være. Så nå spør de: «Hva er det minste jeg kan gjøre for å få godkjent medikamentet?» Og så setter de markedsføringsfolkene sine på saken og får dem til å fortelle legene at de trenger medikamentet – i motsetning til at legene forteller firmaene hva de trenger for sine pasienter.

– Er det mulig for firmaene å gå tilbake, til å bli mer opptatt av medisin og mindre opptatt av penger?

– Jeg tror pendelen kommer til å svinge tilbake. For til sjueende og sist er det bedre – også ut fra forretningsmessige kriterier – å handle etisk. Merck tjente masse penger på Vioxx, men mistet mye av sitt gode rykte. Dermed vil det være folk som spør seg hvorfor de skal investere i det selskapet siden det ikke virker som om de har lyst til å lage gode produkter. I det lange løp vil de vinne som lager medisiner som er ment som og designet for å være gode medikamenter.

Charlotte Haug

redaktør

Litteratur

1. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of the upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8.
2. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JLA et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247–55.
3. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–97.