

Færre nye medikamenter fra legemiddelindustrien

Til tross for eksplosiv vekst i medisinsk viten har antall legemidler som årlig godkjennes av legemiddelmyndighetene gått kraftig ned de siste ti årene. Hva er årsaken? Er legemiddelindustriens evne til innovasjon blitt forringet? Hvilken utvikling kan forventes i årene som kommer?

Oppgitte interessekonflikter: Se til slutt i artikkelen

Åsmund Reikvam

asmund.reikvam@medisin.uio.no
 Institutt for farmakoterapi
 Universitetet i Oslo
 Postboks 1057 Blindern
 0316 Oslo

Hver eneste dag blir helse, sykdommer og medisinsk behandling gjenstand for massiv medieomtale. Mye av omtalen fremstår som sensasjonsoppslag om nye oppdagelser og vidundermedisiner. Ikke sjelden er «nyvinningene» tiljublet av forskere som med fordel kunne ha fremstått med kritisk distanse til stoffet. Det er forståelig at folk flest har store forventninger til hva legeviten kan make, og ikke minst til hva som blir mulig å utføre i årene som kommer.

Ny medisinsk viten akkumuleres i høyt tempo, men paradokset er dette: Antall nye legemidler som hvert år får markedsføringstillatelse har gått kraftig ned de siste ti årene.

Legemiddelgodkjenninger

Utover i 1990-årene ble et økende antall medikamenter godkjent av de amerikanske legemiddelmyndighetene FDA; i overkant av 50 nye medikamenter i toppåret 1996. I de etterfølgende årene falt antall nygodkjenninger og var halvert ved inngangen til inneværende tiår. I 2006 ble bare 17 nye medikamenter godkjent av FDA (1, 2).

I realiteten er situasjonen enda mindre flatterende enn hva disse tallene viser, fordi medikamenter med prinsipielt ny kjemisk struktur (new molecular entities, NME) har utgjort en synkende andel av de årlige nye medikamentgodkjenningene. Nye medikamenter har i hovedsak tilhørt medikamentgrupper som allerede er på markedet (ofte betegnet «me too drugs»). Denne utviklingen finner sted til tross for at farmasøytisk industri bruker stadig større økonomiske ressurser på medikamentutvikling – i størrelsesorden 40 milliarder amerikanske dollar årlig på forskning og utvikling.

Hva er årsaken til medikamenttørken?

Bildet er nok ganske sammensatt. Med analogi til frukthøsting kan det sies at lavt hengende frukter som det er enkelt å nå, er hentet ned, mens det nå pågår intense anstrengelser for å få tak i de høyhengende. Dessuten er det slik at hver gang det gjøres et spektakulært fremskritt for en type sykdom, er det sannsynlig at den neste fremgangen vil være et mindre fremskritt. Da antibiotikabehandling av tuberkulose – med streptomycin – ble introdusert, var dette et gjennombrudd av slike dimensjoner at senere forbedringer vanskelig har kunnet matche denne bragden. I dag er medisinen på et stadium der legemiddelfremskrittene gjennomgående er små og marginale.

Det er også et faktum at farmasøytisk industri opplever tøffere og mer nærgående innsyn fra medier og publikum. Feil fra industriens side tolereres i mindre grad enn tidligere, og kan resultere i enorme erstatningssøksmål. Industrigiganten MSD hadde gjennom ca. fem år store inntekter av sitt betennelsesdempende medikament rofecoxib (Vioxx), Men da det ble klart at bruk av medikamentet medførte økt risiko for hjerteinfarkt og det måtte trekkes fra markedet i 2004, falt aksjekursen markant, og advokater med erstatningssøksmål som spesialitet var straks på døren. Rettssaker pågår, og det gjenstår å se hvordan de økonomiske uttellingene til erstatning vil balansere inntektene som firmaet hadde. Flere liknende tilbaketrekninger av medikamenter kan ha lagt en demper på den risiko som legemiddelindustrien er villig til å ta.

Faktum er at kostnadene med å føre en ny substans den lange veien til markedsføring stadig øker. Til tross for fremskrittene i basalforskning var sannsynligheten for at en substans som hadde nådd fase 1-testing (den første kliniske utprøvingen) skulle bli et godkjent legemiddel, ikke høyere rundt år 2000 enn 20 år tidligere. Snarere er trenden at en lavere andel når markedet, og bare

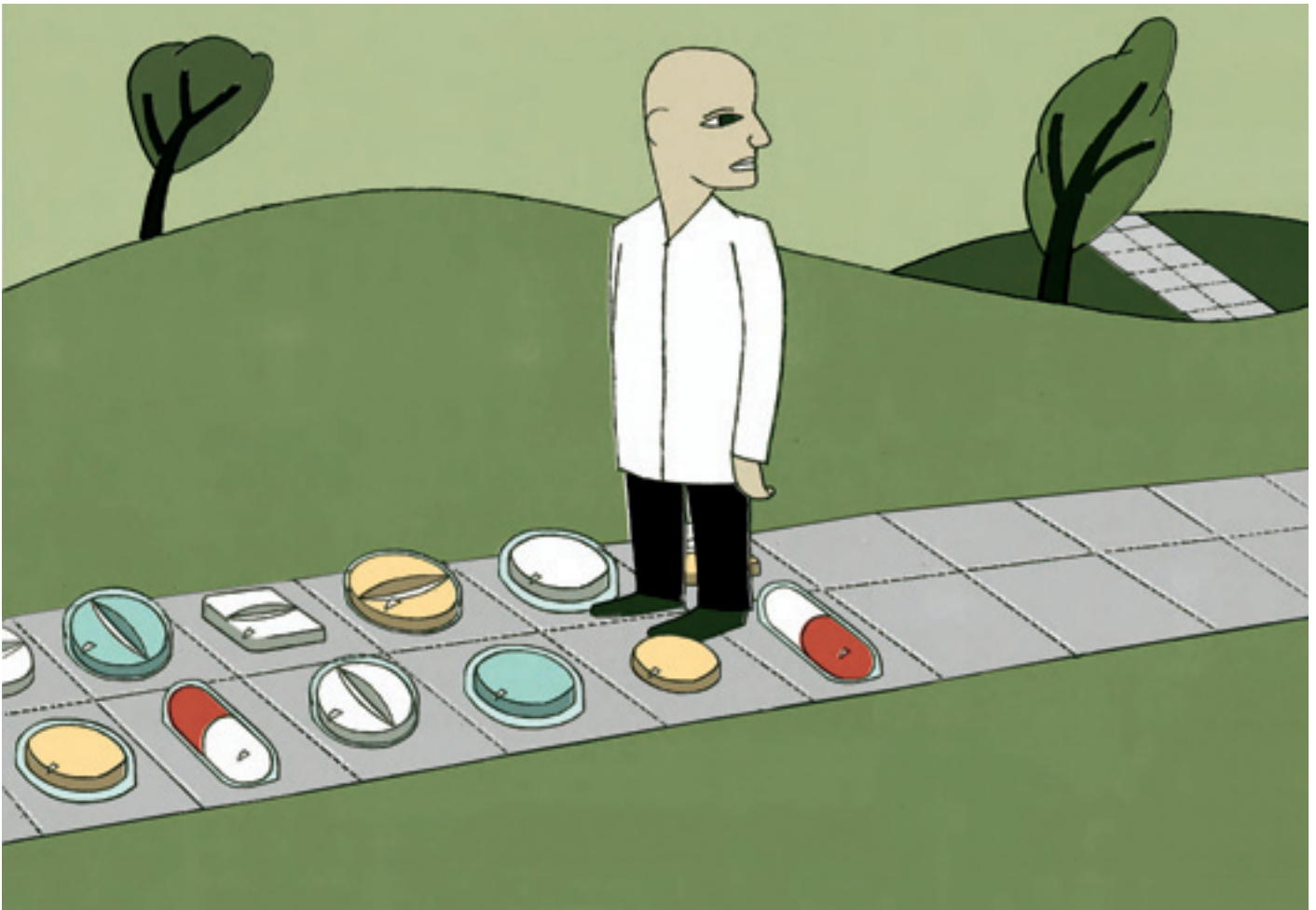
i størrelsesorden hver tiende substans i fase 1-testing blir et legemiddel (3). Sammenholdt med strengere krav til nye produkter fra legemiddelmyndighetene, innebærer dette at en synkende andel suksessprodukter må subsidiere et høyt antall kostbare, mislykkede medikamentprosjekter. Sett i et slikt perspektiv kan det forstås at risikovegring gjør seg gjeldende i legemiddelindustrien.

Legemiddelindustriens prioriteringer

Selv om manglende innovasjon og nyvinninger delvis kan ha utenforstående årsaker, skal man huske at farmasøytisk industri gjennom mange tiår har vært en bransje med høy profitt. Derfor er dette en industri det forventes mye av, og spørsmålet melder seg: Er det en konflikt mellom det å søke profitt og det å satse på risikofylte gjennombruddsprosjekter? Ofte kan små forandringer av eksisterende medikamenter, utvidelse av behandlingsindikasjonen for allerede tilgjengelige medikamenter, og sammensetning av eksisterende medikamenter i nye medikamentkombinasjoner, være lavrisikoprojekter med utsikter til solid profitt. Dette kan være en tryggere vei å gå for legemiddelindustrien enn i årevis å arbeide med en ny substans som det er usikkert om vil resultere i et endelig produkt.

Søkelyset kan også rettes mot de analysemetodene industrien anvender i prosessen med å føre en ny substans frem til markedsføringstillatelse; i gjennomsnitt tar dette 10–15 år. Vanskelighetene er ofte knyttet til substansenes sikkerhet, der alvorlige bivirkninger fra lever og hjerte og interaksjoner med andre medikamenter er det mest problematiske. Men hva om det i flyindustrien ble konstruert et nytt fly – med investeringer i mangemilliarderklassen – mens det fundamentale spørsmålet om flygedyktighet ikke var avklart før det var ferdigbygget? Må det være slik at et medikaments sikkerhet er ufullstendig kjent før det påbegynnes forsøk på mennesker? Metodene for å screene substanser i tidlig fase er blitt bedre, blant annet ved sikrere biologiske tester og ved såkalt computerbiosimulering (4).

Men hovedproblemet, og de eskalerende kostnadene de siste ti årene, ligger i den kliniske utprøvingen. Denne kritiske fasen begynner når en lovende kandidatsubstans blir plukket ut for testing på mennesker. Legemiddelmyndighetene har erkjent og er innforstått med utfordringene, og prøver å unngå at byråkratiske hindringer kommer



Illustrasjon Kari Stai/Patron

i veien for utprøvningsprosessen. I USA har FDA på et tidlig tidspunkt møter med industrien for å legge til rette for et effektivt klinisk testprogram. Men til tross for initiativ og gode intensjoner er det ikke gjort radikale forbedringer som raskere, mer forutsigbart og til lavere kostnader gir effektive og sikre legemidler. Forbedringer i den kliniske prosessen vil være av vital betydning for legemiddelindustri og pasienter i kommende år.

Legemiddelindustrien har delvis erkjent at den har vært inne i en downperiode, men angir samtidig at fremtidsutsiktene er lyse, og at vi innen 2010 vil få mange nye medikamenter på markedet. Som særlig viktig fremheves det at mange nye substanser som er under utvikling ikke er klassiske kjemiske stoffer. Nye terapimuligheter knyttet til biologiske substanser – antistoffer, vaksiner og liknende – fremstår som lovende (3, 5). I tillegg er det håp om at genterapi og stamcellebehandling vil bli behandlingstilbud i den kliniske hverdagen.

Terapiområder

Medikamenter med salgssuksess for legemiddelindustrien har i stor grad vært knyttet til kroniske sykdommer og livsstilsrelaterte sykdommer, eksempelvis medikamenter mot høyt blodtrykk og mot høyt kolesterolnivå. Disse lidelsene er utbredt i befolkningen, og

behandlingen vil være aktuell gjennom mange år, endog mange tiår. Dette tilsier behov for store medikamentvolum og med tilhørende solid fortjeneste for produsenten.

Forskning med sikte på å utvikle nye medikamenter for sjeldne sykdommer er blitt relativt lavt prioritert, men problemet er erkjent og legemiddelmyndighetene i Europa og USA har vært opptatt av «ste-moderlig» behandlede områder, gjennom «orphan drug»-prosjekter (6).

Et liknende etterslep ser man for sykdommer, særlig infeksjonssykdommer, som i all hovedsak forekommer i utviklingsland. Liten fortjeneste ved medikamentsalg – enten på grunn av små salgsvolum eller liten betalingsevne – er en fellenevner for disse sykdomsgruppene.

Forventninger til legemiddelindustrien

Vil nye medikamenter komme på områder hvor det allerede er gode medikamentelle tilbud, eller kan vi vente legemiddelgjennombrudd for sykdommer som det ikke er kurative medisiner for, for eksempel mange ulike typer kreftsykdommer? Det sistnevnte er det vi aller helst ønsker. Men om det lykkes å frembringe slike medisiner, blir produksjonskostnadene kanskje høyere enn

hva vi er vant til, og salgsvolumene lavere. Resultatet kan bli dyrere medisiner.

Det blir spennende å se om legemiddelindustrien vil reise seg og fremstå med fornyet innovativ kraft.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har mottatt honorar for foredrag, møteledelse og rådgivning og/eller reisestøtte fra AstraZeneca, Aventis, MSD, Novartis, Nycomed og Pfizer.

Litteratur

1. Reichert JM. Trends in development and approval times for new therapeutics in the United States. *Nat Rev* 2003; 2: 695–702.
2. Medical News Today. www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=60243&nfid=crss (1.2.2007).
3. Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services. Innovation or stagnation? Challenges and opportunities on the critical path to new medical products, March 2004. www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html (4.5 2007).
4. Michelson S. The impact of systems biology and biosimulation on drug discovery and development. *Mol BioSyst* 2006; 2: 288–91.
5. Reichert JM. Trends in US approvals: new biopharmaceuticals and vaccines. *Trends Biotechnol* 2006; 24: 293–8.
6. Survey. Drugs for rare diseases: mixed assessment in Europe. *Rev Prescrire* 2006; 26: 780–7.

Manuskriptet ble mottatt 4.5. 2007 og godkjent 31.8. 2007. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.