

19. Birkett DJ, Mitchell AS, McManus P. A cost-effectiveness approach to drug subsidy and pricing in Australia. *Health Aff (Millwood)* 2001;20:104-14.
20. Hjelmgren J, Berggren F, Andersson F. Health economic guidelines – similarities, differences and some implications. *Value Health* 2001;4:225-50.
21. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996;313:275-83.
22. Garber AM, Phelps CE. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *J Health Econ* 1997;16:1-31.
23. Jefferson T, Smith R, Yee Y et al. Evaluating the BMJ guidelines for economic submissions: prospective audit of economic submissions to BMJ and The Lancet. *JAMA* 1998;280:275-7.
24. Anis AH, Gagnon Y. Using economic evaluations to make formulary coverage decisions. *Pharmacoeconomics* 2000;18:55-62.
25. Jefferson T, Dimicheli V. Quality of economic evaluations. *BMJ* 2002;324:313-4.
26. Neumann PJ, Stone PW, Chapman RH et al. The quality of reporting in published cost-utility analyses, 1976-1997. *Ann Intern Med* 2000;132:964-72.
27. Hillman AL, Eisenberg JM, Pauly MV et al. Avoiding bias in the conduct and reporting of cost-effectiveness research sponsored by pharmaceutical companies. *N Engl J Med* 1991;324:1362-5.
28. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ et al. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999;282:1453-7.

## Har det offentlige en selvstændig forskningsmæssig rolle i lægemiddeludviklingen?

### STATUSARTIKEL

*Henrik Enghusen Poulsen & Thor Buch Grønlykke*

#### Udvikling af lægemidler i offentlig regi

Der findes ikke eksempler på, at et lægemiddel med succes er udviklet i et offentligt system. Der foregår dog en betydelig basal videnskabelig indsats med et potentiale for udvikling af lægemidler, og der er en interesse for afprøvning af lægemidlers effekter. Offentligt støttede forskerparker er oprettet til at bygge bro mellem forskningen på de højere læreanstalter og den industrielle udvikling.

Ifølge den amerikanske forbrugerorganisation Public Citizen i USA (1) ligger offentligt betalt forskning i vidt omfang til grund for udvikling af lægemidler i perioden 1956-1992. Således er udviklingen af 45 ud af 50 af de mest sælgende lægemidler i denne periode udført med offentligt tilskud, og blandt de mest sælgende lægemidler i 1995 i USA blev 55% af forskningsprojekterne betalt med offentlige midler. Det har ikke været muligt at finde lignende europæiske eller danske tal, men der er ikke grund til at tro, at der skulle være forskelle af betydning mellem USA og Europa, som vil ændre dette billede væsentligt.

I Danmark er det offentlige ansvarligt for almindelig uddannelse og forskeruddannelse, for en forskningsindsats mod basale og generelle problemstillinger og for et velfungerende sundhedssystem, som alt sammen er forudsætningen for udviklingen af lægemidler. Der er ikke, og ønskes næppe, en fokuseret indsats for udvikling af specifikke lægemidler, selv om der er en naturlig interesse i forskerkredse og fra bevillende myndigheder for projekter, der relaterer sig til den danske industris kerneområder.

Det er vanskeligt at kvantificere den offentlige indsats på lægemiddeludviklingsområdet. Det samlede forsknings- og udviklingsarbejde (FoU) i Danmarks offentlige sektor udgjorde ifølge Analyseinstitut for Forskning i 2000 ca. 27 mia. kr., heraf er den samlede udgift til klinisk forskning på 0,672 mia. kr. og til farmakologi og farmaci 0,138 mia. kr. Der fin-

des ikke metoder til at beregne den offentlige indsats for lægemiddeludvikling. Et konservativt estimat vil være nogle få procent, dvs. maksimalt et lavt tocifret millionbeløb. Det kan diskuteres, hvorvidt udgifter til en række andre aktiviteter skal indregnes, som f.eks. udgifter til dele af større rammeprogrammer som biotekprogrammer, programmet for klinisk farmakologi, programmet for vækst og regulering, midler fra en række fonde og de højere læreanstalters patentkontorer. For en del lægemiddelafprøvninger, som er sponsoreret af lægemiddelindustrien men udført i sundhedssektoren, dækker sponsoreringen kun marginaludgifter, hvorfor der også herfra kan regnes et offentligt bidrag.

Det offentlige økonomiske indsats kan derfor ikke estimeres med nogen rimelig sikkerhed.

#### Udvikling af lægemidler i privat regi

Udvikling af nye lægemidler sker hovedsageligt i aktieselskaber. Aktiviteten er meget følsom og styres blandt andet af ændringer i aktiekursen, som igen afhænger af, i hvilken grad udviklingen er succesrig. Der er mange eksempler på, at afbrydelse af udviklingen af et lovende præparat i den kliniske fase fører til meget hurtige og omfattende ændringer i et selskab. Udviklingen af lægemidler bliver derved baseret på så sikre succeser som muligt og begrænses derfor til områder, hvor der med sikkerhed er et marked. Den økonomiske succes viser sig ved, at lægemiddelindustrien er den mest profitable sektor at investere i. Ud af 5.000-10.000 syntetiserede stoffer (2) når fem til klinisk afprøvning, og kun et ud af fem nye stoffer, der afprøves, bringes til registrering (3). Opdelt på de tre kliniske udviklingsfaser er succesraten 25%, 39% og 13% for henholdsvis fase I, II og III (4).

Den ikke-kliniske udviklingstid har ikke ændret sig meget i det seneste årti, mens den kliniske udviklingstid de seneste fire årtier næsten er tredoblet, fra 3,1 til 8,6 år (3). Der er gjort mange tiltag for at fremskynde og forkorte den ikke-kliniske udvikling, for eksempel i EU's sjette rammeprogram (5), men tiltag for at reducere den kliniske udviklingstid mangler. Øgede regulatoriske krav har tværtimod været

med til at forlænge denne fase. Der er tendenser i retning af, at den kliniske udviklingstid er ved at blive kortere.

Omkostningerne forbundet med at udvikle et nyt lægemiddel, dvs. tiden fra syntese til markedsføring af en ny kemisk substans, er omdiskuteret. Estimer fra det industri-sponsorerede Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University (3) angiver en stigning i perioden 1987-2001 fra 1,7 mia. kr. til 6,0 mia. kr. pr. ny kemisk substans. Uafhængige kilder mener, at disse tal er overdrevne. Således beregner Public Citizen, at omkostningerne ved at udvikle et lægemiddel er 57-71 mio. dollar, inklusive fiaskoer. Diskussionen befordres ikke meget af, at det ikke er offentligt tilgængeligt, hvor skillelinjen mellem forskning og andre aktiviteter i lægemiddelindustrien går. Undersøgere af lægemiddelindustrien fra USA's kongres ønskede at få adgang til industriens økonomiske fortegnelser over forskning og udvikling (1), men måtte opgive, da domstolene ikke gav dem medhold i, at de kunne få materialet udleveret.

Til trods for den gode indtjening og det stigende marked er der problemer med lægemiddeludvikling i industrien. Antallet af godkendte lægemidler i USA (FDA-godkendte) er faldet fra 53 i 1996 til 17 i 2002. Den europæiske lægemiddelindustri er, ifølge sig selv, sakket alvorligt bagud i de seneste ti år i forhold til den amerikanske (2). Der ses stigende udviklingspriser og faldende andel af nye lægemidler; der rejses generel tvivl om den videnskabelige kvalitet ved positive undersøgelser, der er sponsoreret af lægemiddelindustrien (6), samt ved om landvindingerne ved nye præparater modsvare deres stærkt stigende pris. Der er stigende fokus på de offentlige midler, der anvendes til lægemidler, og den meget store stigning heri, især i Danmark. Endelig er der problemer med et stærkt faldende antal læger i den biomedicinske forskning og med alvorlig nedgang i den kliniske forskning (7), hvilket fremkalder overskrifter som »Den glemte kunst at udvikle lægemidler«. Udgifter til markedsføring er store og stigende, og betragtelige midler anvendes på lobbyvirksomhed (8).

### Lægemiddelindustrien i samfundsrelation og sammenligning af den offentlige og den private indsats vedrørende udviklingen af lægemidler

Dansk lægemiddelindustri er med en samlet eksport på ca. 26 mia. kr. årligt en væsentlig faktor i dansk økonomi, svarende til ca. 10% af den samlede eksport og ca. 2% af bruttonationalproduktet. Den politiske ambition er at styrke lægemiddelindustrien yderligere, som f.eks. i forbindelse med Medicon Valley og udbygningen i Øresundsregionen.

Medicinforbruget og det deraf afledte offentlige tilskud udgør også en væsentlig faktor i den offentlige økonomi. De seneste tal vedrørende tilskud til lægemidler viser en årlig udgift på 6 mia. kr. og en stigning fra det forrige år på 700 mio. kr. svarende til ca. 13%.

Den private indsats vedrørende lægemiddeludvikling i Danmark, udført af lægemiddelfirmaerne, har en klart defineret indsats og en klar investeringspolitik. Udvikling af lægemidler i Danmark beløber sig ifølge Lægemiddelindustriforeningen til omkring 6 mia. kr. i 2001 (19% af omsætningen på 31,3 mia. kr.). I modsætning til i USA er det dog ikke dis-

kuteret, om beregningsgrundlaget for denne indsats er rimeligt. Den offentlige indsats er ikke veldefineret, og der er blandt andet derfor ikke klarhed over den økonomiske indsats. Et meget usikkert skøn ville være et tocifret millionbeløb pr. år eller mindre.

Vurderet ud fra disse kriterier må det konkluderes, at den offentlige indsats på lægemiddeludviklingsområdet er ukoordineret og uden fokus, i modsætning til den private sektor, der har en veldefineret, koordineret og målrettet indsats, der økonomisk er mindst 10-20 gange større end den offentlige indsats.

En alternativ, ikke økonomisk baseret måde at vurdere det offentlige indsats i lægemiddeludviklingen på, er at undersøge, hvorfra opdagelserne, som fører til lægemidler, stammer. Ud fra sådanne betragtninger udøver både det private erhvervsliv og det offentlige en betydelig indsats i udviklingen af lægemidler.

### Konklusioner

Lægemiddeludvikling er kun foretaget med succes af private firmaer og aldrig af det offentlige.

Der er ikke mulighed for offentlig indsigt i udgiftsberegningerne for lægemiddeludvikling i de private firmaer, og de anvendte metoder til beregning af udgifterne er kontroversielle.

Offentligt finansieret forskning, som relaterer sig til lægemiddeludvikling, kan ikke klart identificeres og er ikke fokuseret. Det er ikke muligt med rimelig sikkerhed at estimere den økonomiske indsats.

Der er en optimeret indsats af de tidlige faser i lægemiddeludviklingen i industrien, men en øget udviklingstid for den klinisk udviklingsfase.

Der er indiciet for, at der er et faldende antal personer i den offentlige sektor med ekspertise inden for lægemiddelrelateret klinisk forskning.

Der er indiciet for, at der er problemer med den kliniske del af lægemiddeludviklingen med stigende omkostninger, længere udviklingstid og tab af konkurrenceevne i Europa over for USA.

Forfatterne er af det synspunkt, at den offentlige indsats inden for klinisk interventionsforskning bør stimuleres, frem for at der ydes direkte eller indirekte støtte til industrien. Samtidig er det en forudsætning for udvikling af lægemidler, at der findes tilstrækkelig kvalificerede afdelinger og læger, hvilket kræver et velfungerende sundhedsvæsen i øvrigt. Generelt opnås den bedste investering ved en offentligt indsats på områder med et potentiale for lægemiddeludvikling, herunder især ved stimulering af den kliniske, industriafhængige forskning.

### Summary

#### Henrik Enghusen Poulsen & Thor Buch Grønlykke: Has the State an independent research role in the development of drugs?

Ugeskr Læger 2003;165:1674-6.

Exclusively private companies do drug development. The State contributes with education of academics and basic re-

search constituting the basis of half of the drugs developed by the private companies. The Danish private drug research amounts to six billion DKK per year, corresponding to the estimated price of the development of one new drug. The development shows a negative tendency. There are doubts about the scientific credibility, the number of new drugs is declining, drug development costs are rising, and the competitiveness in Europe is declining compared with the one of The United States. Continued improvement of Danish drug development can be achieved by stimulation of the public research related to drug development.

Reprints: *Henrik Enghusen Poulsen*, Klinisk Farmakologisk Afdeling Q 7642, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: henrikep@rh.dk

Antaget den 21. marts 2003.

H:S Rigshospitalet, Klinisk Farmakologisk Afdeling Q 7642.

#### Litteratur

1. <http://www.citizen.org/publications/index.cfm?sectionID=101&criteria=Rx+R%26D+Myths/> marts 2003.
2. European Federation of Pharmaceutical Industries and associations EFPIA Annual Report – 2001-2002. [http://www.efpia.org/6\\_publ/annual/Report2002.pdf/](http://www.efpia.org/6_publ/annual/Report2002.pdf/) marts 2003.
3. Dimasi JA. Risk in new drug development approval success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:297-307.
4. Reichert JM, Milne C-P. Public and private sector contributions to the discovery and development of "impact" drugs, a Tufts Center for the Study of Drug Development white paper. Boston MA: The Center, 2001.
5. Bjerrum OJ. New safe medicines faster: a proposition for a pan-European effort. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:395-8.
6. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003;289:454-65.
7. Cech TR, Egan LW, Doyle C et al. The biomedical research bottleneck. *Science* 2001;293:573.
8. [http://www.citizen.org/congress/reform/drug\\_industry/contribution/articles.cfm?ID=799/](http://www.citizen.org/congress/reform/drug_industry/contribution/articles.cfm?ID=799/) marts 2003.

## Medicinalfirmaers rolle og ansvar ved lægemiddelforsøg

### OVERSIGTSARTIKEL

*Anders Dejgaard & dr.med.vet. Mads Krosgaard Thomsen*

#### Resumé

En stor del af den kliniske forskning i Danmark udgøres af lægemiddelforsøg sponsoreret af lægemiddelindustrien. Alle disse undersøgelser udføres i henhold til *good clinical practice* (GCP) og nødvendiggør et tæt samarbejde imellem de udførende læger og lægemiddelindustrien. Det er et fælles anliggende, at der sikres et højt fagligt og videnskabeligt niveau, samtidig med at de deltagende patienters interesser varetages på bedst tænkelig vis. En række forordninger, love og etiske konventioner skal sikre, at dette sker. I denne artikel beskrives de roller og det ansvar, lægemiddelfirmaer har for at tilsikre efterlevelse af ovenstående regler.

#### Hvad er klinisk lægemiddeludvikling

I lægemiddeloven (1) defineres kliniske afprøvninger som værende en systematisk klinisk lægemiddelvurdering, der har til hensigt at frembringe eller efterprøve viden om lægemidlets kliniske effekt og/eller bivirkninger (herunder farmakodynamik), og undersøgelse af lægemidlets skæbne i den menneskelige organisme (farmakokinetik).

Forud for markedsføring af et nyt lægemiddel kræves der en række undersøgelser på dyr og mennesker for at vurdere og dokumentere klinisk effekt og bivirkningsprofil (2). Ved de initiale undersøgelser på mennesker vurderer man tolerabilitet, og de udføres på raske frivillige forsøgspersoner. Det er typisk undersøgelser, hvor man i kohorter på

8-12 personer giver stigende doser af det potentielle lægemiddel og observerer for forekomst af bivirkninger. Hermed etableres den maksimalt tolerable dosis. Den første dosis fastsættes ud fra viden, der er genereret i forbindelse med de prækliniske undersøgelser på dyr. Desuden etableres i et akut doseringsregimen farmakokinetik og dynamik med fastlæggelse af tid til maksimal koncentration ( $t_{max}$ ), maksimal koncentration ( $C_{max}$ ), *mean residence time* (MRT), fordelingsvolumen ( $V_d$ ), halveringstid ( $T_{1/2}$ ) etc. Initialt udføres et enkelt-dosisforsøg, og derefter måles de samme parametre i et multipelt doseringsstudie. Yderligere aspekter af absorption, distribution, metabolisme og ekskretion (ADME) vurderes også i denne fase af lægemiddeludviklingen, der kaldes fase 1.

I fase 2 undersøges lægemidlet for første gang i patienter. Formålet med denne fase er at dokumentere effekt og etablere dosisregimen og dosisrespons i patientpopulationen inklusive bestemmelse af det terapeutiske dosisinterval. Dette er typisk placebokontrollerede studier på 300-500 patienter, der – afhængig af indikation – har en behandlingsvarighed fra uger til måneder.

I fase 3 afprøves lægemidlet afhængig af indikationen i 1.000-3.000 patienter, der skal være repræsentative for den patientpopulation, der siden hen skal behandles med det pågældende præparat. Formålet er at konfirmere effektfund fra fase 2 og afdække eventuelle mere sjældne bivirkninger. Studier i fase 3 er typisk sammenlignende undersøgelser med aktive kontrolpersoner, der repræsenterer eksisterende terapeutiske interventioner til den undersøgte indikation. Parallelt med fase 2 og fase 3 laves farmakologiske studier i specielle populationer såsom ældre, børn og nyre- og leverinsufficente patienter. Desuden undersøges for inter-