

Den lange vej mod sikre lægemidler

Belært af tragiske eksempler med bivirkninger af lægemidler er der i dag meget strenge regler for at bringe nye lægemidler på markedet. Det er en af grundene til, at udvikling af nye lægemidler er en meget omstændelig proces, der kan tage mange år og koste milliarder af kr.

Af Henning Gjelstrup Kristensen

■ Selv om den almindelige dansker næppe tænker over forskellen på *lægemiddelforskning* og *lægemiddeludvikling*, så skelner man inden for branchen mellem disse to områder. I praksis er der selvfølgelig et overlap, men det ligger næsten i begrebet *lægemiddelforskning*, at det omhandler studier af det ukendte, som kan føre til uventede resultater i form af potentielle lægemiddelkanidater. Lægemiddeludvikling har derimod et veldefineret formål, nemlig at frembringe et brugsfærdigt lægemiddel, som kan sælges på markedet. Det er lægemiddeludviklingen, jeg først og fremmest vil fokusere på i denne artikel.

Fortidens synder

De regler, der i dag gælder for udvikling og markedsføring af lægemidler, er i det væsentligste opbygget gradvist over en ca. 50-årig periode som respons på undertiden meget skadelige effekter af brugen



Foto: Colourbox

Udvikling af nye lægemidler er både en langvarig og dyr proces.

af lægemidler. Det var først i 1954, at det i Danmark blev lovfæstet, at industriens lægemidler skulle godkendes, før

de måtte markedsføres. Man fulgte op på en international udvikling, der startede i USA i 1937, hvor brugen af et opløsningsmiddel (diethylenglykol)

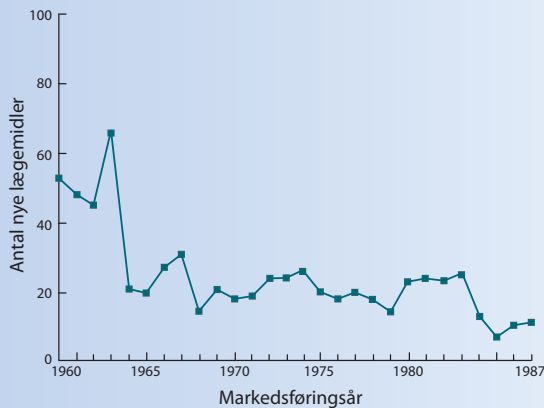
i sulfonamid mikstur var årsag til 107 dødsfald. Det førte til en revision af *Food and Drugs*



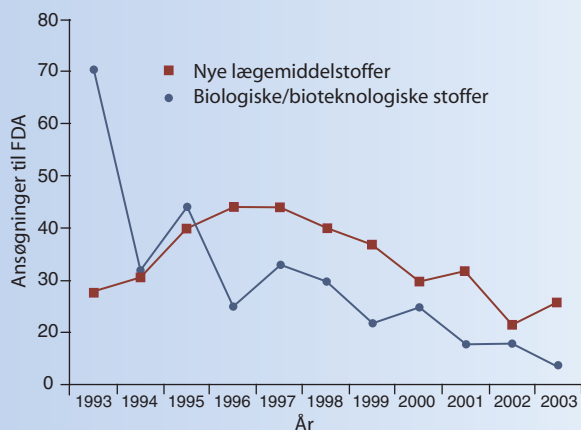
Foto: Otis Historical Archives National Museum of Health and Medicine

Misdannelser som følge af thalidomid.

Antallet af nye lægemidler



Figuren viser en opgørelse over det årlige antal nye lægemiddelstoffer, der blev udviklet af virksomheder i Storbritannien og markedsført i årene fra 1960 til 1987. Det kraftige fald i begyndelsen af 1960'erne er en effekt af thalidomid-katastrofen, som førte til langt større opmærksomhed på lægemidlers sikkerhed i både industrien og hos myndighederne. Antallet af nye lægemidler, som markedsføres over hele verden, er fra 1965 til i dag aftaget fra omkring 60 årligt til omkring 20-30.



Faldet i kemiske substanser er delvist kompenseret af en vækst i biologiske og bioteknologisk fremstillede lægemidler

Act i 1938, hvor der blev krævet dokumentation for sikkerhed som forudsætning for tilladelse til markedsføring.

Udviklingen i Europa blev præget afgående af thalidomid-katastrofen i årene omkring 1960. En mindre tysk lægemiddelproducent markedsførte i 1957 et sovemiddel, som indeholdt et nyt stof kaldet thalidomid. I årene efter blev stoffet lanceret internationalt, ofte i kombination med andre lægemiddelstoffer med bl.a. smertestillende eller febernedsettende virkning. Thalidomid blev i markedsføringen karakteriseret som ugiftigt og uskadeligt. Det var formentlig baseret på undersøgelser, som i det væsentlige bestod i en vurdering af akut giftighed efter en enkelt dosis. Dets kvalmedæmpende egenskaber medførte, at mange gravide kvinder anvendte stoffet tidligt i graviditeten med det resultat, at der i Europa fødtes mange børn med misdannelser. Thalidomid blev trukket ud af markedet i 1961.

USA blev ikke ramt af thalidomid-katastrofen. I modsætning til de europæiske lande var der i USA krav om, at uskadeligheden af et nyt lægemiddelstof skulle dokumenteres. Derfor trak godkendelsen i langdrag, indtil sammenhængen mellem medfødte misdannelser og thalidomid blev almindelig kendt.

Overvågning som ultimativ test

En direkte konsekvens af thalidomid-katastrofen var, foruden udviklingen af metoder til påvisning af mulig fosterbeskadigende effekt, at lægemiddelmyndighederne i alle lande etablerede systemer og procedurer til vurdering og godkendelse af nye lægemidlers sikkerhed og effekt. En anden konsekvens var erkendelsen af, at de undersøgelser, der ligger forud for ansøgningen om tilladelse til markedsføring, aldrig kan påvise en ukendt risiko, når man ikke har metoder, der vil kunne afsløre risikoen på forhånd. Det bedste man kan

gøre er at følge og registrere bivirkninger i tiden efter markedsføring og derigennem vurdere lægemidlets berettigelse. Man kan sige, at denne overvågning er den ultimative test på et lægemidlets sikkerhed. Der er desværre mange eksempler på lægemidler, der er trukket ud af markedet, når indrapporteringen af bivirkninger har vist alvorlige, utilsigtede effekter.

Et eksempel så man i Japan i 1960'erne i den såkaldte SMON-katastrofe. Her havde brugen af Clotrimazol som et antiseptisk tarmmiddel alvorlige bivirkninger, der viste sig som lammelser, blindhed og endda dødsfald. Episoden havde ikke samme direkte effekt i Europa som thalidomid-katastrofen, men understøttede lægemiddelmyndighedernes opmærksomhed på lægemidlers toksiske effekter.

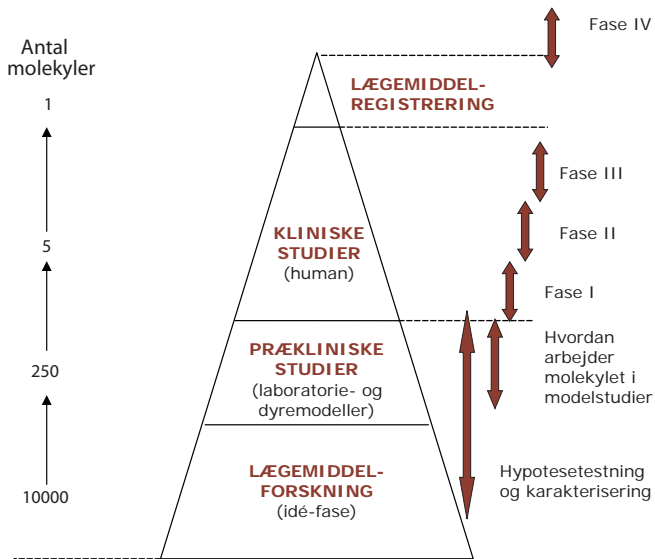
Fra laboratorium til mennesker

Et helt afgørende øjeblik i processen med at udvikle et lægemiddel er, når der tages beslutning om at afprøve det potentielle lægemiddel i mennesker. Forud for denne beslutning ligger et omfattende forskningsarbejde, som kan være startet år tilbage. Udover en lang proces med at opstille og teste hypoteser ved hjælp af biokemiske metoder og evt. dyreforsøg, omfatter beslutningsgrundlaget også en lang række eksperimenter på dyr for at vurdere lægemiddelstoffets sikkerhed og giftighed.

Når lægemidlet afprøves i mennesker foregår det med lægemiddelstoffet i *formuleret* form, dvs. som et brugsfærdigt lægemiddel som f.eks. tablet, creme, injektionsvæske, plaster mv.

Afprøvningen sker selvfølgelig under kontrollerede og veldefinerede betingelser, og opdeles i tre faser.

Fase I omfatter administration af lægemidlet til en mindre gruppe, typisk 40-60, raske frivillige med henblik på at opnå viden om optimal dosering, farmakokinetik i menne-



Simplificeret illustration af lægemiddeludvikling. Figuren angiver, at et stort antal stoffer undersøges i idé-fasen, og at dette antal reduceres kraftigt i især de prækliniske studier af lægemidlets sikkerhed og toksicitet. I bedste fald ender man efter de kliniske undersøgelser med et lægemiddel, der kan godkendes af myndighederne.

sker og mulige bivirkninger

Fase II studierne omfatter et lidt større antal, typisk 100 - 500, patienter, som eventuelt modtager varierende doser med henblik på at fastsætte den optimale dosering af lægemiddelstoffet. Fase II studierne udføres i form af kontrollerede kliniske forsøg. Formålet er at vurdere, hvor effektivt lægemidlet påvirker den pågældende sygdom og at vurdere de mulige bivirkninger efter længere tids behandling

I Fase III studierne sammenlignes det nye lægemiddel med et andet almindelig anvendt lægemiddel mht. klinisk effekt og sikkerhed. Patientgruppen omfatter typisk 1500 til 4000 patienter, men naturligvis i et antal der tager hensyn til den aktuelle sygdom.

Ud på markedet

Hvis den kliniske afprøvning af det formulerede lægemiddel falder heldigt ud, kan virksomheden søge lægemiddelmyndighederne om tilladelse til markedsføring. I praksis findes der en 4. fase i afprøvningen efter, at lægemidlet er blevet godkendt og markedsført. Denne består i at overvåge lægemidlets sikkerhed

under anvendelse af et stort antal patienter. Disse post-marketing studier kan være en betingelse for myndighedernes godkendelse af lægemidlet. Der er flere årsager til at udføre disse studier.

Man må sikre sig, at den brede anvendelse af det godkendte lægemiddel fører til resultater mht. sikkerhed og effekt, som svarer til resultaterne af de kliniske undersøgelser i Fase II og III, der nødvendigvis må udføres under mere kontrollerede og standardiserede betingelser. Spørgsmålet om, hvorvidt lægemidlet er virksomt kan kun afgøres på grundlag af den almindelige kliniske anvendelse. Det kan desuden tænkes, at lægemidlet har toksiske effekter eller bivirkninger, der er sjældne eller rammer særlige patientgrupper. Sådanne forhold kan kun vanskeligt afsløres før lægemidlet er kommet i almindelig anvendelse. Et velkendt eksempel på tilbagetrækning af et lægemiddel er Vioxx, et antiinflammatorisk middel (NSAID), som blev godkendt til markedsføring i 1999. Det viste sig hurtigt, at lægemidlet i almindelig brug indebar risiko for hjertekar problemer

Årsager til at stoppe et projekt

Årsag til at standse projektet	Procent
Farmakokinetiske problemer	39
Svigtende effekt	30
Toksikologi	11
Bivirkninger (human)	10
Kommercielle årsager	5
Andet	5

Det sker ofte, at man må opgive udviklingen af et lægemiddel i løbet af den kliniske afprøvning. Det kan der være flere årsager til, men den mest almindelige i dag er simpelthen, at lægemidlet ikke viser sig at have den forventede effekt på mennesker. Tidligere var hovedårsagen faktisk knyttet til forskellige problemer med stoffernes optagelse, fordeling, omsætning og udskillelse i kroppen (samlet kaldet farmakokinetik) jf. ovenstående data fra 1988. Ved at inddrage metoder til at studere disse forhold allerede i den tidlige lægemiddelforskning, har man i dag fået mere styr på den side af sagen, så under 10 % af de indstillede udviklingsprojekter i afprøvningsfasen i dag skyldes farmakokinetiske problemer.

Fra forskning til udvikling

Processen med at udvikle et lægemiddel er omfattende, som det gerne skulle fremgå af denne artikel. Men allerede inden udviklingsprocessen går i gang, kan der være investeret en meget stor forskningsindsats i at indkredse det stof, der har potentiale som lægemiddel. Et stof kan komme i forskernes søgelys ad flere veje – det kan være kliniske observationer af uventede effekter af lægemidler, det kan være litteraturstudier eller det kan være ved systematisk screening af kemiske substanser eller naturprodukter.

Efter at et potentielt lægemiddelstof er identificeret, følger der et omfattende arbejde med at optimere og karakterisere dette stof. Og der skal findes dyremodeller, som bedst muligt reflekterer den aktuelle sygdom i mennesker, så man kan undersøge effekterne af de udviklede stoffer. Alt sammen noget, der traditionelt henregnes til lægemiddelforskning, og ikke udvikling.

Brugen af cellekulturer og andre laboriemetoder til screening af potentielle lægemiddelstoffer er i dag veletableret i den farmaceutiske industri. Der er ingen tvivl om, at denne udvikling har medført større sikkerhed i de efterfølgende beslutninger om afprøvning af stoffer på mennesker – og det har samtidig væsentligt reduceret anvendelsen af forsøgsdyr i lægemiddelforskning.

Valget af kandidater for lægemiddeludvikling baseres i dag ikke alene på de tidlige studier af lægemiddelstoffets farmakologiske effekt og specifikke virkning, men også på studier af stoffets optag, fordeling og nedbrydning i kroppen. Dette kan foregå ved hjælp af computersimuleringer eller ved brug af cellekulturer, hvor man kan vurdere stoffernes evne til at gennemtrænge cellemembranerne, og leverpræparater, hvor man vurderer enzymers nedbrydning af stoffet.

Beslutningen om at bringe et potentielt lægemiddelstof videre til næste fase, lægemiddeludvikling, beror selvfølgelig også på rent kommercielle hensyn, bl.a. hvorvidt kandidaten for lægemiddeludviklingen kan patenteres. Uden patentering vil det sjældent være forsvarligt at starte den meget omkostningstunge udviklingsproces op, som kan strække sig over mange år og koste milliarder af kroner.



Foto: Colourbox

Forskel på børn og voksne

Der har i de seneste år været stor opmærksomhed på lægemidler til børn. Det har gennem årtier været praksis at medicinere børn med brøkdele af voksendosis uagtet, at man ved, at især småbørn kan reagere anderledes end voksne på et lægemiddel, fordi organismens biokemiske processer ikke er fuldt udviklet. Det har ført til, at myndigheder over hele verden har etableret vejledninger om udvikling af lægemidler til børn og – under visse betingelser og uagtet de etiske aspekter – krav om klinisk afprøvning på børn.

som bl.a. hjerteanfald, hvorfor Vioxx blev trukket ud af markedet i 2004. Dette og mange andre eksempler viser, at indberetning og registrering af bivirkninger af markedsførte lægemidler er overordentlig vigtig for lægemiddelsikkerheden.

Tablet eller injektionsvæske?

Man beslutter relativt tidligt i udviklingsprocessen, i hvilken form lægemidlet skal administreres til patienten – dvs. om det skal være f.eks. en tablet, injektionsvæske eller andet. Når det er muligt foretrækker

man faste, doserede lægemidler som tabletter eller kapsler, der er beregnet til at sluges, fordi det mest bekvemt for patienten. Men der er mange situationer, hvor lægemiddelstoffets egenskaber eller patientens tilstand kræver en anden måde at give lægemid-

let på, f.eks. direkte indføring i blodkredsløbet ved injektion eller lokalbehandling af et øje med øjendråber.

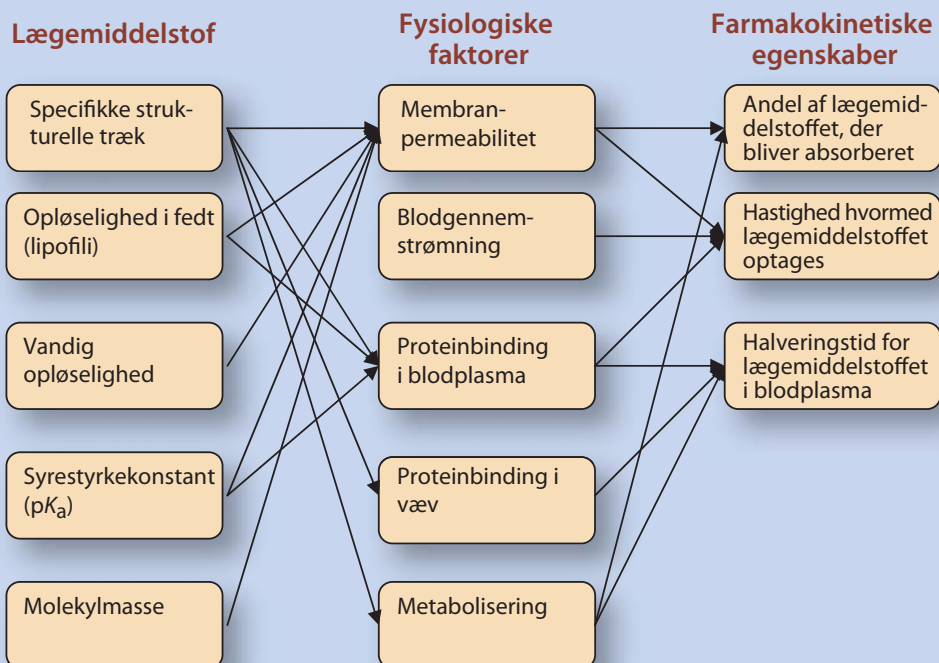
Der er en lang række problemstillinger knyttet til formulering af et lægemiddelstof, der skal indgives gennem munden i form af f.eks. en tablet, og derefter optages i blodkredsløbet (se figur). Da optagelsen af lægemiddelstoffet forudsætter, at det opløses i mave-tarm safterne, skal stoffet være passende vandopløseligt. Erfaringerne har vist, at mange stoffer, som i de prækliniske screeningsstudier har vist sig potente, har så lav vandopløselighed, at det ikke er muligt at opnå en acceptabel *biotilgængelighed* – dvs. at få det opløste stof frem til dets virkningssted i den optimale koncentration over en ønsket tid. Der foreligger ingen præcise opgørelser, men der er mange udsagn fra industriens side om, at udviklingsprojekter er opgivet i en tidlig fase, fordi det ikke har været muligt at udvikle en formulering med acceptabel biotilgængelighed.

Mængden af aktiv stof i et lægemiddel som f.eks. en tablet udgør i de fleste tilfælde en mindre del af den dosis patienten får tilført. Størstedelen udgøres af en række hjælpestoffer, der tilsættes af flere forskellige årsager; for at optimere lægemidlets stabilitet; for at optimere biotilgængelighed, virkning og virkningsvarighed, for at muliggøre den tekniske fremstilling af lægemidlet, og endelig for at gøre det acceptabelt for patienten. Da mængden af hjælpestoffer i de fleste tilfælde udgør hovedparten af dosis, repræsenterer de derfor en risiko for toksiske og andre effekter. Kravene for sikkerhedsdokumentationen for hjælpestoffer er dermed på samme niveau som selve lægemiddelstoffet.

Kvalitetssikring

Ifølge Lægemiddeloven skal lægemidler være af "høj kvalitet" – dvs. det skal være sikkert og virksomt i den kliniske anvendelse. Rent teknisk

Formulering af et lægemiddel



Figuren illustrerer kompleksiteten i at formulere et lægemiddel som en tablet, der skal indtages gennem munden. En lang række faktorer knyttet til lægemiddelstoffets fysiske og kemiske egenskaber spiller sammen med fysiologiske faktorer og såkaldt farmakokinetiske egenskaber ved lægemiddelstoffet.

Om forfatteren



Henning Gjelstrup Kristensen er professor emeritus, Farmaceutisk Fakultet, Københavns Universitet
Tlf.: 45890760
E-mail: hgk@fasttvnet.dk

betyder det, at lægemidlets kvalitetsegenskaber skal kunne reproduceres og være i overensstemmelse med de specifikationer, der udarbejdes på grundlag af den farmaceutiske udvikling og data fra de kliniske undersøgelser. Det er praksis, at hver enkelt produktionsenhed underkastes analytisk kontrol for overensstemmelse med specifikationerne, før den kan frigives til forhandling.

Mange erfaringer har vist, at der ikke sjældent er en hel produktionsenhed, der må kasseres, fordi den ikke opfylder specifikationerne. Det har gjort "Trouble-shooting" til en almindelig aktivitet i den farmaceutiske produktion, hvilket formentlig skyldes et utilstrækkeligt udviklingsarbejde. Denne situation er under forandring som resultat af det *Quality-by-design*-begreb, som gradvist indføres i de farmaceutiske virksomheder.

Udviklingen af procesanalytiske teknikker gør det i dag muligt at overvåge fremstil-

lingsprocesser og løbende at foretage korrektioner, således at den tilstræbte kvalitet opnås. Det er en udvikling, som forudsætter en dybtgående forståelse af fremstillingsprocesser og derfor medfører et stærkt øget udviklingsarbejde. Gevinsten er primært reducerede omkostninger. Det er tankevækkende, at det er en udvikling, som andre industrigrene som f.eks. levnedsmiddelindustrien, har taget op for år tilbage; sandsynligvis fordi produktionsomkostninger her er et mere tungtvæjende aspekt end for den farmaceutiske industri.

En branche i krise?

Antallet af nye lægemiddelstoffer, der bringes på markedet, er faldet gennem årene – fra ca. 60 årligt omkring 1965 til 20-30 stykker i dag – og selv meget store medicinalfirmaer har ofte kun få nye stoffer i deres "pipeline". Spørgsmålet er, om dette er udtryk for en mere dybtliggende krise i medicinalbranchen, hvor nogle

hævder at den farmaceutiske industri arbejder empirisk og er ineffektiv i udviklingen af nye lægemidler – eller om det blot er en naturlig konsekvens af myndighedernes øgede krav til lægemidlernes sikkerhed. Begge synspunkter fremføres som forklaring på situationen. I mine øjne har udviklingen af lægemidler siden thalidomidkatastrofen bevæget sig ad de samme baner. Medicinalbranchen arbejder grundlæggende på samme måde i dag som i 1960'erne.

Udviklingen gennem de sidste ca. 20 år har imidlertid medført en langt større viden om sygdomsmekanismer og en markant udvidelse og sofistikering af arsenalet af metoder og teknikker i såvel forskning som prækliniske studier. Sammen med vor viden om det humane genom og den stigende forståelse af sygdomsmekanismer danner dette måske nøglen til at frembringe sikre lægemidler, der er tilpasset den enkelte patient. ■

Videre læsning:

HP Rang (2006): *Drug Discovery and Development*. Churchill Livingstone Elsevier.

J Drews (2003): *In quest of tomorrow's medicines*. 2nd Edition, Springer.