

Läkemedelsutveckling

På våra apotek finns hundratals olika läkemedel som har bevisad förmåga att lindra och ibland till och med bota våra sjukdomar. Hur har de utvecklats? Hur fick man idén och vad driver utvecklingen vidare? Låt oss använda några minuter till att översiktligt beskriva hur ett läkemedel tillverkas från idé till färdig produkt och hur allt hänger samman med patent och priser.

Jag heter Mikael Holst och är läkare och forskare inom cellbiologi. De senaste åtta åren har jag arbetat inom läkemedelsindustrin, främst med forskning, s.k. läkemedelsprövningar, sedan 2010 på Pfizer.

Mitt dagliga arbete är alltså att hjälpa min arbetsgivare att få de nya läkemedlen utprovade tack vare att patienter frivilligt väljer att våga pröva det nya och på det sättet hjälpa oss att samla information om säkerhet och effekt.

Innan man kommer till en läkemedelsprövning på ett sjukhus använder forskarna många år i laboratoriet för att hitta möjliga nya läkemedelskandidater. Sökandet efter dessa har gradvis ändrats. S.k. ”traditionell” läkemedelsforskning byggde på att man noterade egenskaper i naturen och spontant uppkomna förgiftningar eller oväntade effekter som berusning, sömnhet, förlamning, hjärklappning, hämmad celledelning etc. Genom att gradvis rena fram den aktiva molekylen och pröva ut lämplig dos, kunde man framställa ett nytt läkemedel. En allt mer avancerad kemisk industri fick också biprodukter som kunde förädlas till läkemedel.

Det är en grov förenkling att säga att alla upptäckter skedde slumpmässigt, men det vore inte heller rätt att påstå att förutsägbarheten var exakt.

I och med att vi har förstått att våra celler styrs av vår arvs massa, våra gener, vårt DNA, och hur denna information översätts till proteiner, som sedan bygger upp cellerna, styr deras funktioner, styr organen och hela organismen, öppnar sig möjligheten att påverka detta.

Mycket av det som sker i kroppen styrs av reaktioner som kan liknas vid en nyckel som passar i ett lås. Vill man att det skall gå fortare, är det ibland bra att tillverka fler nycklar och öppna fler lås. Vill man stoppa cellen, t.ex. en cancer cell, önskar man sig en nyckel som nästan passar, men som sätter sig på tvären, precis som när vi ibland av misstag tar källarnyckeln i ytterdörrens lås. En del nycklar passar i flera lås, även om de är lite sämre än originalet, ungefär som en dyrk som låssmeden har.

I början av DNA tekniken kunde man inte förutsäga produktens tredimensionella form. Man kan säga att man såg hur ståltråden var uppbyggd, men inte om det skulle bli ett gem eller en dyrk. Genom att mödosamt samla information har träffsäkerheten blivit allt större och ur all denna kunskap kan vi alltså idag tillverka dyrkar som kan stimulera eller hämma cellens reglering och därmed hela kroppen.

Allt fler nya läkemedel tillverkas genom att använda information om hur målet (låset) ser ut och skapa ett läkemedel som passar (dyrken) istället för att som förut pröva dom dyrkar som man råkade hitta i naturen som växtgift eller biprodukter från kemiska experiment.

Tyvärr har det inte blivit speciellt billigare att göra läkemedel med ny teknik. De stora kostnaderna kommer under läkemedelsprövningen och att bevisa säkerhet och förbättrad

effekt kan vi inte göra på annat sätt än att noga följa klinisk behandling. Träffsäkerheten är inte heller så mycket bättre, d.v.s. många läkemedelskandidater faller bort på grund av biverkningar eller att effekten inte är så mycket bättre. Det finns olika siffror som beskriver chansen att lyckas, men att säga att 5000 kandidater ger 5 läkemedel som testas och ett som når registrering är i alla fall inte pessimistiskt, snarare är chansen att lyckas mindre, mycket mindre.

När man har ett antal möjliga substanser att välja mellan, måste den som skall driva utvecklingen vidare, i normalfallet ett läkemedelsföretag, välja några av dem och satsa tillgängliga resurser på de obligatoriska läkemedelsprovningarna.

Först av allt måste man ansöka hos Läkemedelsverket och visa alla data man har angående preparatets säkerhet och teoretiska effekt från laboratoriet. Därefter skall Etikprövningsnämnden avgöra om den beskrivna förhoppningen om förbättrad framtida behandling är tillräcklig för att utsätta försökspersoner för experimentet. Förväntade biverkningar beskrivs och provningens protokoll granskas.

I de fall som både Läkemedelsverk och Etikprövningsnämnd beviljar forskningsansökan, sker sedan tester på friska försökspersoner för att finna rätt dos för människa. Det kallas ”fas 1”.

”Fas 2” består av att man testar några olika doser på patienter med den aktuella sjukdomen för att få säkerhetsdata (d.v.s. registrering av biverkningar) och förhoppningsvis de första tecknen på att preparatet ger önskad effekt. Ofta prövar man två-tre olika doser.

I den avslutande delen, ”fas 3” skall det nya medicinen jämföras med det som hittills varit standard och här skall man alltså lyckas visa säkerställd förbättring av sjukdomsbehandling, eller möjligen likvärdig men med mindre problem med biverkningar.

Det är viktigt att betona att säkerhetsregistrering genom insamling av biverkningsrapporter är absolut viktigast i all läkemedelsprovning. Kontroller sker hela tiden. Detta gör att man skall kunna vara säker på att allt som patienten uppger som oväntat (faktiskt även positiva biverkningar) blir rapporterat och registrerat.

Om nu vårt preparat är den lyckade molekylen av de hundra vi hade från början, kan man alltså hoppas att fas 3 provningen bevisar effekten och inte visar så oroande biverkningar att balansen mellan nytta och risk blir ofördelaktig. Självklart accepterar man värre biverkningar när cancer skall behandlas än vid högt blodtryck, men balansen nytta/risk skall alltid vara acceptabel.

Nästa steg blir att ansöka om tillstånd att marknadsföra vårt preparat och förhandla om ett pris som under den kvarvarande patenttiden skall tjäna in utvecklingskostnaden av detta läkemedel och även täcka investeringarna för de övriga 4999 som aldrig nådde fram.

Eftersom patenttiden i normalfallet är 20 år och läkemedel nästan aldrig blir färdiga snabbare än efter 10 år, ibland upp till 15 år, blir den kvarvarande tiden kort och priset därför högt vilket kan medföra att patienter i många länder inte kommer att kunna få läkemedlet subventionerat. Läkemedelsanvändningen och priset på läkemedel är därför ojämnt fördelat över vår jord. Det påverkar i sin tur valet av sjukdomar som får nya läkemedel och den medicinetiska debatten har här många viktiga och känsliga frågor att behandla.

I Sverige bestäms priset bl.a. efter granskning i Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket - TLV. Här väger man fördelar och nackdelar, inklusive en samhällsekonomisk effekt, kallad hälsoekonomisk analys. Det är en modell som försöker uppskatta kostnaden för förbättrad livskvalitet, där t.ex. effektivare behandling kan förkorta tiden på sjukhus och minska kostnad och öka livskvalitet.

Priset på ett läkemedel varierar mellan olika länder. Tillsammans med svängningar i valutakurser gör det att vissa företag specialiserar sig på att köpa läkemedel i ett land och transportera och sälja det i ett annat. Detta kallas parallellimport och kan medföra problem om den får sådan omfattning att läkemedelsföretaget får svårt att hinna med att leverera. Tillverkning av läkemedel är ju hårt reglerat och därför har varje företag ett litet antal fabriker och transporten kräver noga planering.

När så patenttiden har löpt ut, är det fritt fram för andra företag att tillverka samma preparat. Dessa kallas med ett samlingsnamn för ”generika” och företagen ibland för ”generikaföretag”. Oftast kan de nu tillverka en kopia av läkemedlet och behöver endast göra begränsade tester för att visa att produkten har god kvalitet. Priset kan då sättas lägre pga. att utvecklingskostnaden har tagits av originalet.

Om vi nu återgår till forskningen, så är inte så att den inte avstannar när läkemedlet har registrerats. Forskningsstudier startar även därefter, s.k. ”fas 4” och nu kan man göra långtidsuppföljningar, kombinationsbehandlingar och just hälsoekonomiska studier. Detta krävs för att öka kunskapen kring användandet och utgör viktigt underlag för den omregistrering som måste ske av alla läkemedel med jämna intervall.

Jag vill påminna dig om att du alltid skall rapportera biverkningar av läkemedel eller medicinska produkter. Du kan tala med din sjukvårdsmottagning, anmäla på Internet, t.ex. via LIFs hemsida och även ringa direkt till det läkemedelsföretag som tillverkat produkten om du noterar en biverkan eller oväntad egenskap (t.ex. medicinen luktar eller smakar illa).

Detta gäller även biverkningar och händelser som redan finns beskrivna i det blad som ligger i förpackningen, bipacksedeln.

Låt oss avslutningsvis försöka se in i framtiden. Den ”moderna” tekniken för att hitta nya läkemedel som jag beskrev, med DNA-teknik och genkunskap, den finns ju även när det gäller oss som individer och för de olika sjukdomarna.

Det gör att behandlingen med läkemedel gradvis blir allt mer individualiserad och målstyrd. Vi lyckas finna läkemedel för sällsynta sjukdomar och vi kan skraddarsy behandling för olika undergrupper av de mer vanliga sjukdomarna, så att varje underindelning innehåller allt färre patienter.

Detta ger helt fantastiska möjligheter att utveckla läkemedel som är specifika för min sjukdom, anpassade till min förmåga att omsätta läkemedlet och min tolerans av biverkningar, vilket gör att jag klarar mig bättre och under längre tid, trots min sjukdom.

Samtidigt blir det naturligtvis allt mer komplicerat att tillhandahålla alla olika preparat och varianter och kostnaden kan komma att bli enorm. Detta är den kombination av möjligheter och utmaningar som världens sjukvårdare, läkemedelsföretag, apotek och läkemedelsmyndigheter står inför.