

**TEKNOLOGI-RÅDET**

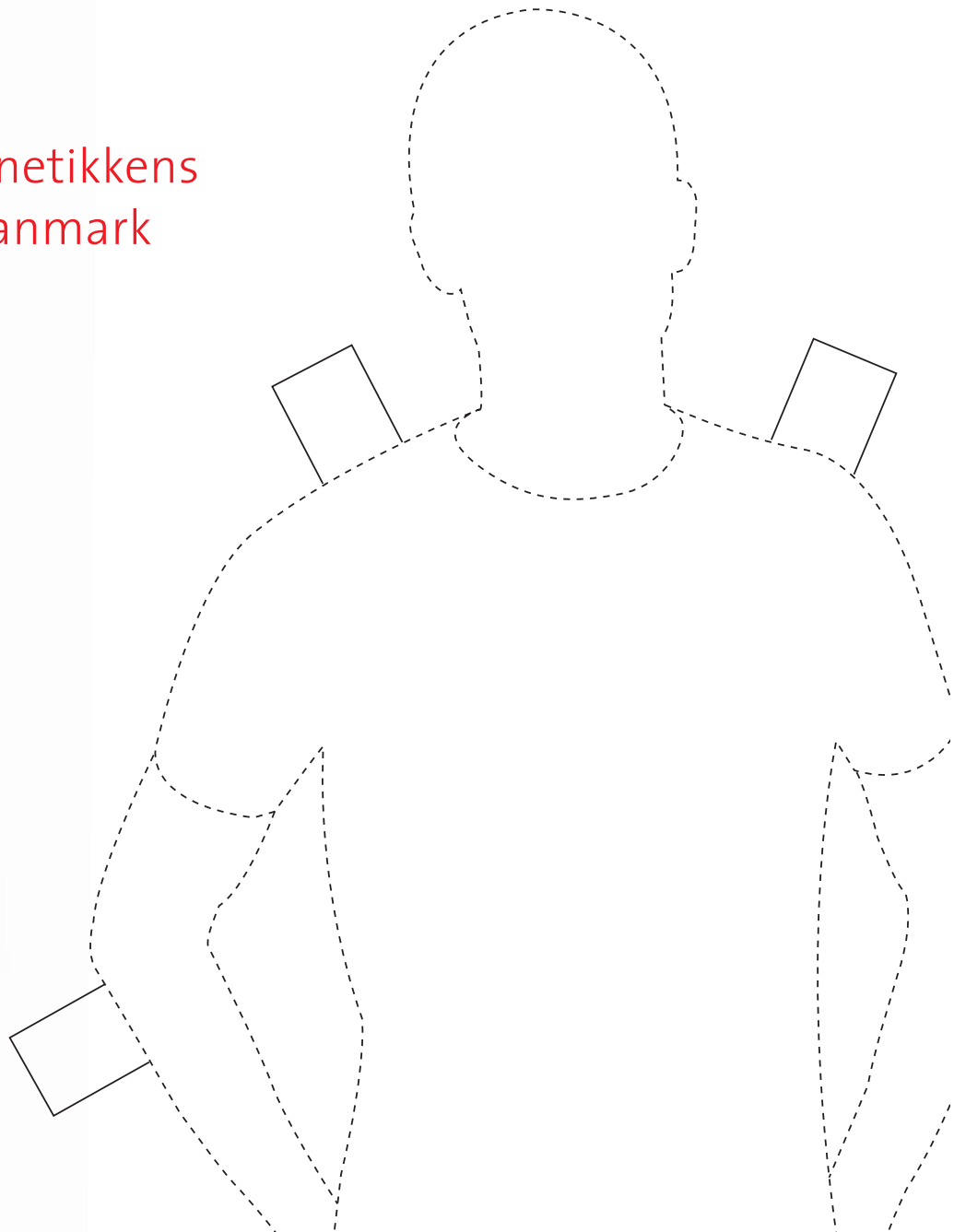
Antonigade 4  
1106 København K

Telefon 33 32 05 03  
Telefax 33 91 05 09

tekno@tekno.dk  
www.tekno.dk



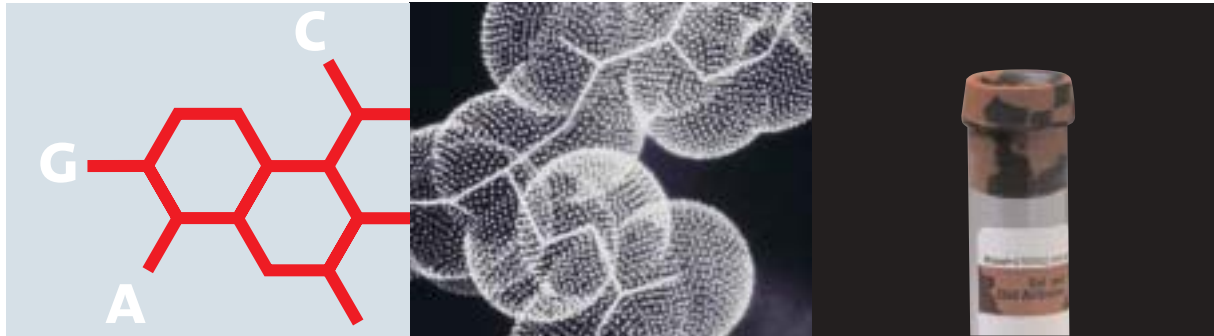
## Farmakogenetikens fremtid i Danmark



# Skræddersyet medicin

**BioForum-konference**  
Fredag den 31. oktober 2003 på Nationalmuseet

Arrangeret for BIOSAM af den Centrale  
Videnskabetiske Komité, Dyreforsøgstilsynet,  
Etisk Råd og Teknologirådet



Rette medicin til rette person	3	Forventninger i industrien	11
Testen kan også vildlede	6	Hvem høster gevinsten	14
Farmakogenetik kan øge uligheden	7	Debat-spørgsmål om farmakogenetik	15
Flere nye grupper på banen	10	Ordlister	15

## Forord

Farmakogenetik er et af de medicinske områder, der har fået ny vind i sejlene i kølvandet på kortlægningen af det humane genom. Udsigten til en dag at kunne skræddersy medicin, så patienter ikke alene får den rette dosis, men også bliver behandlet med det stof, der har den ønskede virkning, tænder håbet om at kunne helbrede flere og undgå de bivirkninger, som i grelle tilfælde koster patienterne livet.

Endnu er vi langt fra at kunne realisere drømmen om at give den rette dosis af det rette stof på individuel basis. Men i takt med, at forskningen afdækker de genetiske faktors betydning for udvikling af sygdomme og reaktioner på medicinsk behandling, vil sygdomme som fx brystkræft kunne opdeles i mange undergrupper. Dermed er der grundlag for at udvikle ny medicinsk behandling målrettet til disse grupper.

Spørgsmålet er, hvad der skal til, for at det sker. Vil medicinalindustrien, som normalt satser på blockbusters, også udvikle medicin som har et mindre marked? Og hvilke perspektiver rejser farmakogenetik for sundhedssektoren og samfundsøkonomien? Hvad betyder det fx for medicinpriserne? Hvad koster det samfundet, hvis gen-test bliver standard i behandlingen? Og hvordan skal man prioritere i sundhedssektoren, hvis skræddersyet medicin bliver dyrere?

Det er nogle af de spørgsmål, som BioForum-konferencen om farmakogenetik lægger op til debat om. Formålet er at oplyse om og debattere farmakogenetikens betydning for fremtidens behandlingsmuligheder i Danmark samt dens etiske og samfundsmæssige konsekvenser.

BioForum-konferencen om farmakogenetik er arrangeret for BIOSAM i samarbejde med en planlægningsgruppe, der her skal have en særlig tak for deres indsats. Planlægningsgruppen består af:

Karsten Vig Jensen, Dyreetisk Råd  
Mette Rasmussen, Danmarks Farmaceutiske Universitet  
Claus Møldrup, Danmarks Farmaceutiske Universitet  
Gert Bruun Petersen, klinisk-genetisk afd., Vejle Sygehus  
Thomas G. Jensen, Kennedy Institut  
Torben Klein, formand for Teknologirådet

Fra BIOSAMs sekretariat, Teknologirådet:  
Ida Leisner og Bjørn Bedsted

# Rette medicin til rette person



CORBIS

## Farmakogenetik og farmakogenomik

Allerede i 1950'erne blev forskere opmærksomme på, at nedarvede forskelle mellem individer kan påvirke effekten af medicin. I 1959 fik denne videnskab betegnelsen farmakogenetik. Farmakogenetik handler om genetiske faktoreres indflydelse på lægemidlers virkninger og bivirkninger i organismen. Efterhånden som det humane genom kortlægges og sygdomsårsagers eventuelle genetiske baggrund kendes, vil der kunne tages hensyn til denne viden i såvel patientbehandlingen som ved udvikling af ny medicin. Man taler her om udvikling af skræddersyet medicin eller personaliseret medicin ud fra den forventning, at medicinsk behandling en dag helt kan tilpasses det enkelte individs genetiske profil. I nogle sammenhænge anvendes også begrebet farmakogenomik, som dækker mere bredt. Ofte anvendes begreberne i flæng, og selv i fagkredse er der ikke fuldstændig enighed om definitionerne af farmakogenetik og farmakogenomik.

3

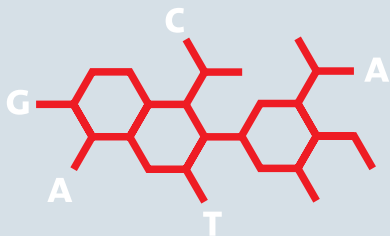
En del bivirkninger fra medicin skyldes genetiske faktorer. I nogle tilfælde vil en gentest derfor kunne give et fingerpeg om, hvilken medicin vi kan tåle, og i hvor store doser. Farmakogenetik er videnskaben om, hvordan variationer i vores DNA påvirker lægemidlers virkninger i organismen. Og det kan komme til at spille en stor rolle i både udviklingen og anvendelsen af medicin inden for de næste 15 år. Men hvad er perspektiverne, og hvor langt er man i dag?

En kvinde får konstateret øget risiko for blodpropper og får ordineret en blodfortyndende medicin, warfarin. Hun begynder at tage pillerne, men få dage efter falder hun om med alvorlige indre blødninger. En anden kvinde har taget præcist det samme middel i årevis – uden en eneste bivirkning.

Menneskets organisme reagerer forskelligt på medicin. I USA menes mellem hvert fjerde og sjette

dødsfald at skyldes bivirkninger på grund af medicin. I England anslår myndighederne, at 7% af alle patienter får bivirkninger, og at det årligt koster sygesikringen omkring 380 mio. pund – eller godt 4 mia. kr. – at behandle.

Mange bivirkninger skyldes patientens alder, organfunktion, ernæring, rygning, sygdommens karakter, at medicinen indtages forkert eller kombi-



### SNP Consortium

I 2001 offentliggjorde Det Humane Genomprojekt og firmaet Celera den første raskitise over det menneskelige genom. Den viste imidlertid ikke alle de små variationer i DNA, som kaldes SNP (udtales "snips), hvilket står for single nucleotide polymorphism. De opstår, når et af de fire nukleotider i DNA (A, T, C eller G) er ændret, og de findes overalt i vores arvemateriale. I langt de fleste tilfælde kender man ikke betydningen af en SNP. Men man mener, at nogle af dem kan have indflydelse på, hvordan organismen reagerer over for et fremmed stof eller en sygdom. Derfor er man flere steder i gang med at finde og kortlægge alle SNP'erne. Heriblandt er det internationale SNP Consortium i Chicago, som finansieres af en række private virksomheder og fonde. Konsortiet blev dannet i 1999, og målet var at kortlægge 300.000 almindelige SNP'er. Man har imidlertid opdaget næsten 1,8 mio. og er nu i gang med at studere, hvordan de er fordelt i forskellige befolkningsgrupper. Også inden for det Humane Genomprojekt er man ved at skabe et SNP-kort med i alt 100.000 variationer. Læs mere på: <http://snp.cshl.org> og [www.ornl.gov/TechResources/Human\\_Genome/home.html](http://www.ornl.gov/TechResources/Human_Genome/home.html)

neres med en anden medicin. Men nogle skyldes også en særlig type af genetiske variationer, "single nucleotide polymorphism", SNP.

SNP er bittesmå variationer i menneskets DNA. De menes at optræde omkring 3 mio. steder i DNA og er langt mere udbredte i befolkningen end de variationer, som er skyld i arvelige sygdomme. I de færreste tilfælde kender man deres betydning. Men man ved, at nogle SNP'er spiller en vigtig rolle for, hvordan organismen reagerer over for visse kemiske stoffer og sygdomme. Derfor er man interesseret i at få identificeret de variationer, som kan være skyld i bivirkningerne ved en bestemt medicin, eller som betyder, at den slet ikke virker. Det kan både få indflydelse på behandlingen af den enkelte patient og udviklingen af ny medicin.

### Farmakogenetik i behandlingen

Warfarin er et af de mest anvendte lægemidler i verden mod blodpropper. Det kan imidlertid give alvorlige bivirkninger, ligesom den samme dosis kan virke forskelligt fra person til person. En af årsagerne kan være genetiske variationer i nogle af de enzymer, der omsætter medicinen. De findes især i leveren og kaldes CYP-enzymmer eller P450-komplekset. I forhold til warfarin drejer det sig først og fremmest om enzymet CYP2C9.

På samme måde indgår et andet enzym, CYP2D6, i omsætningen af en række lægemidler til psykiatriske lidelser og for højt blodtryk. Dette enzym kommer ikke til udtryk hos 7% af alle kaukasider ("hvide"), som derfor er længere tid om at omsætte medicinen. Selvom de får en normal dosis, risikerer de altså at få en forgiftning, fordi medicinen hober sig op.

Et tredje eksempel på et af de kendte "omsætningsenzymmer" er CYP2C19. Det kommer ikke til udtryk hos 20% af den asiatiske befolkning og hos 2% af kaukasiderne. Også det enzym er med til at omsætte nogle af de stoffer, der indgår i flere antidepressive lægemidler. Når man kender disse genetiske variationer, vil en gentest i princippet kunne vise sandsynligheden for, at personen kan tåle medicinen, og hvilken dosis der er bedst.

I Danmark er der enkelte steder indført sådanne tests i forbindelse med psykiatrisk behandling. Siden 14. juli 2003 har Sct. Hans Hospital således tilbudt at screene psykiatriske patienter for CYP2D6 og CYP2C19 – for at kunne give den bedst mulige medicin i den rigtige dosis fra starten af. Patienten slipper altså for at skulle prøve en hel række forskellige lægemidler, før man finder det rigtige. Og risikoen for bivirkninger bliver mindre hos de patienter, der på grund af en bestemt genetisk variation ikke kan tåle standarddosis. Sct. Hans Hospital befinder sig stadig i indkøringsfasen, men flere af hospitalets patienter er allerede blevet screenet i forbindelse med behandlingen.

### Behandling af HIV og brystkræft

Et andet ofte brugt eksempel på farmakogenetik er behandlingen af HIV og AIDS. Et af de mest effektive lægemidler er abacavir, som kan forhindre HIV-virus i at formere sig. 4 ud af 100 får imidlertid en overfølsomhedsreaktion, som kan være livstruende, hvis behandlingen fortsætter. Foreløbige undersøgelser har vist, at mennesker med en bestemt genetisk variant, HLA B57, har en større risiko for at få bivirkninger end andre. Derfor er man enkelte steder, bla. i Australien, begyndt at screene HIV-smittede for denne variant, inden de begynder behandlingen.

Farmakogenetik nævnes også ofte i forbindelse med behandlingen af brystkræft. Op mod 30% af alle brystkræftpatienter har et særligt højt niveau af et protein, der kaldes HER2, og som findes på overfladen af kræftsvulsten. Det betyder, at der er en øget risiko for, at kræften spreder sig hurtigt, og at patienter er mindre modtagelig for kemoterapi. Men ved hjælp af et antistof, der hedder trastuzumab (Herceptin) kan man i nogle tilfælde bremse udviklingen for en tid. En gentest af den muterede celle kan identificere disse patienter og i mange tilfælde forlænge deres levetid. Stoffet er relativt nyt, og i Danmark anvendes det kun til kvinder, som har fået tilbagefald efter en brystkræftoperation og er HER2-positive i udtalt grad. Forskere er dog i gang med at undersøge, om stoffet også kan anvendes til at helbrede brystkræft.

Der er altså tale om en anderledes gentest end fx ved CYP2C19, fordi den kun afslører forandringerne i den celle, som for nylig er muteret. Til gengæld kan den fortælle, hvordan cellen har forandret sig, og hvordan de muterede celler reagerer over for behandlingen.

Fælles for patienterne er, at de vil kunne deles op i flere undergrupper alt efter, hvilken medicin de skal have og i hvilke doser. Farmakogenetik betyder altså, at behandlingen i højere grad kan tilpasses patientens genetiske profil – eller rettere nogle af de variationer i DNA, som har indflydelse på, hvordan kroppen reagerer på bestemte kemiske stoffer. I nogle tilfælde kan det anvendes på medicin, som allerede er udviklet som fx abacavir, trastuzumab og visse antidepressive midler. Farmakogenetikken vil imidlertid også komme til at spille en rolle i udviklingen af ny medicin.

### Udvikling af ny medicin

I dag er udvikling af nye lægemidler en langvarig og kostbar proces. Ifølge Lægemiddelindustriforeningen varer det 8-12 år at udvikle et nyt lægemiddel og koster i gennemsnit 2-3 mia. kr. Kun 10 ud af 10.000 nye kemiske forbindelser, som forskerne undersøger som mulige kandidater til et lægemiddel, ender med at blive afprøvet på mennesker. Af dem vil kun ét blive endeligt godkendt til markedsføring.



I første omgang skal stoffet identificeres, og det skal afprøves, om det overhovedet har en effekt på dyr eller celler. Dernæst følger de kliniske forsøg, som deles op i tre eller fire faser. I fase 1 undersøger man, hvordan menneskets organisme reagerer på medicinen, og her indgår oftest kun ganske få personer. I fase 2 undersøger man bl.a., hvor store doser medicinen skal gives i, og hvordan den bedst virker. I fase 3 afprøves medicinen på en større gruppe patienter – i nogle tilfælde op til 10.000. Denne fase er ofte den mest omfattende og er samtidig udgangspunkt for den senere godkendelse af medicinen. Fase 4 finder normalt først sted efter, at medicinen er godkendt. Det kan være for at undersøge langtidsvirkningerne, eller hvordan behandlingen virker på andre dele af sygdommen.

Ved hjælp af farmakogenetik vil man i de kliniske forsøg måske allerede på forhånd kunne udelukke patienter, som på grund af bestemte genetiske variationer vil reagere anderledes end normalt på medicinen. Det vil dels beskytte patienter mod at få bivirkninger, og dels gøre forskningen mere effektiv. Gruppen af forsøgspersoner vil være mere homogen, og der vil være mindre forskelle på deres reaktion over for medicinen. Det vil også kunne betyde, at der kan anvendes færre forsøgspersoner, så fase 3 i de kliniske forsøg kan gøres kortere og billigere.

### Tilbage på markedet

Nogle mener desuden, at farmakogenetik kan betyde, at der kommer medicin på markedet, som tidligere er blevet opgivet på grund af bivirkninger i de kliniske forsøg. Hvis disse bivirkninger skyldtes genetiske variationer, som nu kan påvises ved hjælp af en gentest, vil de kliniske forsøg måske kunne genoptages – til gavn for de patienter, som medicinen oprindeligt var rettet imod. Det samme kunne være tilfældet for lægemidler, der er blevet trukket tilbage fra markedet.

I dag indgår farmakogenetik endnu ikke direkte i udviklingen af ny medicin. Det foregår mere indirekte som i tilfældet med CCR5, et protein, som er involveret i HIV-infektionen. For nogle år siden opdagede man, at HIV-smittede med et defekt CCR5-gen var længere tid om at udvikle AIDS end andre. Flere medicinalvarefirmaer benytter nu denne viden til at udvikle en ny medicin til HIV-smittede med de proteiner, som kan bremse sygdommens udvikling. De befinder sig dog kun i fase 2 af de kliniske forsøg, og der vil sandsynligvis gå 6-7 år, før medicinen kommer på markedet.

Endelig kan man nævne udviklingen af medicin, som er rettet mod sjældne genetiske sygdomme. Hvor de enkelte sygdomme før ofte blev behandlet under ét, ved man i dag, at mange af dem skyldes forskellige genetiske variationer. Det vil sige, at der i

virkeligheden er tale om forskellige undergrupper af en sygdom, som derfor skal behandles forskelligt alt efter, hvilke gener der er involveret. Her er indsatsen dog mere rettet mod de genetiske variationer, som er skyld i sygdommen, end dem, som har indflydelse på medicinens virkning.

### Den genetiske test

Når en patient skal undersøges for bestemte genetiske variationer, foregår det ved hjælp af en gentest. Det sker typisk i form af en blodprøve, lidt væv eller andet materiale, der indeholder celler med personens DNA, eller fra en muteret celle som i tilfældet med HER2.

I dag foregår de fleste gentests i laboratorierne, oftest i forbindelse med diagnostik af arvelige sygdomme, og er relativt dyr. De senere års udvikling inden for mikrochip-teknologien og kortlægningen af menneskets genom har imidlertid ført til en ny generation af DNA-chips, også kaldet micro-arrays, som kan analysere adskillige tusinde genetiske variationer på samme tid. På Klinisk Biokemisk Afdeling på Skejby Sygehus har man fx analyseret 59.000 DNA-stykker på en micro-array, der fylder 1,2 kvadratcentimeter.

Der findes flere forskellige typer af DNA-chips, nogle er specielt udviklet til at finde de helt små variationer og kaldes derfor SNP-arrays. Det foregår ved, at man på overfladen anbringer de variationer, der skal testes for. Testen kan så vise, om der er overensstemmelse mellem det tilførte DNA og variationerne på chippen. De anvendes allerede i visse forskningslaboratorier, men udbredelsen er stadig meget begrænset og vil blandt andet afhænge af prisen. I dag kan man købe micro-arrays ned til omkring 5000 kr. stykket.

Men selv om testen er pålidelig, vil den dog ofte stadig kun være i stand til at give et fingerpeg i forhold til behandlingen. En af de største udfordringer for lægen vil være at vurdere resultatet. Selv i de tilfælde, hvor forskningen har fundet den genetiske variation og påvist dens betydning i forhold til et bestemt lægemiddel, kan det være vanskeligt præcist at forudsige virkningen.

Eksempelvis menes 75% af alle HIV-smittede at have en bestemt genetisk variation, som er forbundet med en allergisk hudreaktion, når de behandles med abacavir. Imidlertid findes der patienter, hvor netop denne genetiske variation kommer mest til udtryk, som ikke får bivirkninger af medicinen. Det kan både skyldes andre genetiske faktorer og de mange udefrakommende faktorer, der også spiller en afgørende rolle for, hvordan medicinen virker i vores krop. I sidste ende vil det altså fortsat være lægen, der skal vurdere, hvordan patienten skal behandles •

### Farmakogenetik og dyreforsøg

I Danmark bruges der omkring 350.000 forsøgsdyr om året i forbindelse med forskning, udvikling, undervisning og testning af lægemidler og kemikalier. En bredere anvendelse af farmakogenetik vil dog næppe påvirke antallet af dyreforsøg. Selv om man finder bestemte genetiske variationer, der kan have betydning for virkningen af et lægemiddel, vil man aldrig kunne gardere sig mod hele spektret af bivirkninger. Derfor vil det stadig være nødvendigt at undersøge lægemidlets effekter i et antal dyr, der er lige så stort og varieret som, hvis det var et "almindeligt" lægemiddel, oplyser toksikolog Mette Due Theilade, Lægemiddelstyrelsen.

# Testen kan også vildlede

Odense Universitetshospital har tilbudt gentest for CYP2D6-enzymet siden 1993. Men kun få læger i Fyns Amt har foreløbig benyttet sig af tilbudet. Interview med Kim Brøsen, Syddansk Universitet.

Det er ikke kun Sct. Hans Hospital, som tilbyder gentest som led i behandlingen af psykiatriske patienter. Fynske læger har i de seneste ti år haft mulighed for at få screenet deres patienter for CYP2D6. Tilbudet blev indført på Odense Universitetshospital omkring 1993 som det første sted i landet. Men det er aldrig blevet det store hit, ifølge professor i human farmakologi, dr.med. Kim Brøsen, Syddansk Universitet.

- Genotypen siger kun noget om et bestemt enzym, som nedbryder nogle ganske bestemte lægemidler. Derfor er det kun relevant for disse lægemidler, og det begrænser jo udbredelsen noget, siger han.

Samtidig kan testen kun fortælle, om patienten nedbryder medicinen langsomt eller hurtigt. De såkaldt hurtige omdannere udgør over 90% af patienterne. Inden for den gruppe er der meget store variationer, som testen ikke kan give særligt gode informationer om. Derfor screenes der først og fremmest for at fange den ene patient ud af 14, som er langsom omdanner, og som derfor skal starte med en lavere dosis, fortæller Kim Brøsen.

Samtidig kan testen vildlede, fordi patienten kan starte eller afslutte en anden behandling, som også kan påvirke nedbrydningsaktiviteten. Nogle stoffer kan hæmme enzym-aktiviteten, og det viser testen ikke. Man tester altså omsætningen af visse lægemidler – og ikke virkningen. Og det kan være en del af forklaringen på, at testen ikke er blevet mere udbredt.

## Behandling som spin off

I stedet for at anvende testen foretrækker mange klinikere ifølge Kim Brøsen at vurdere medicinens

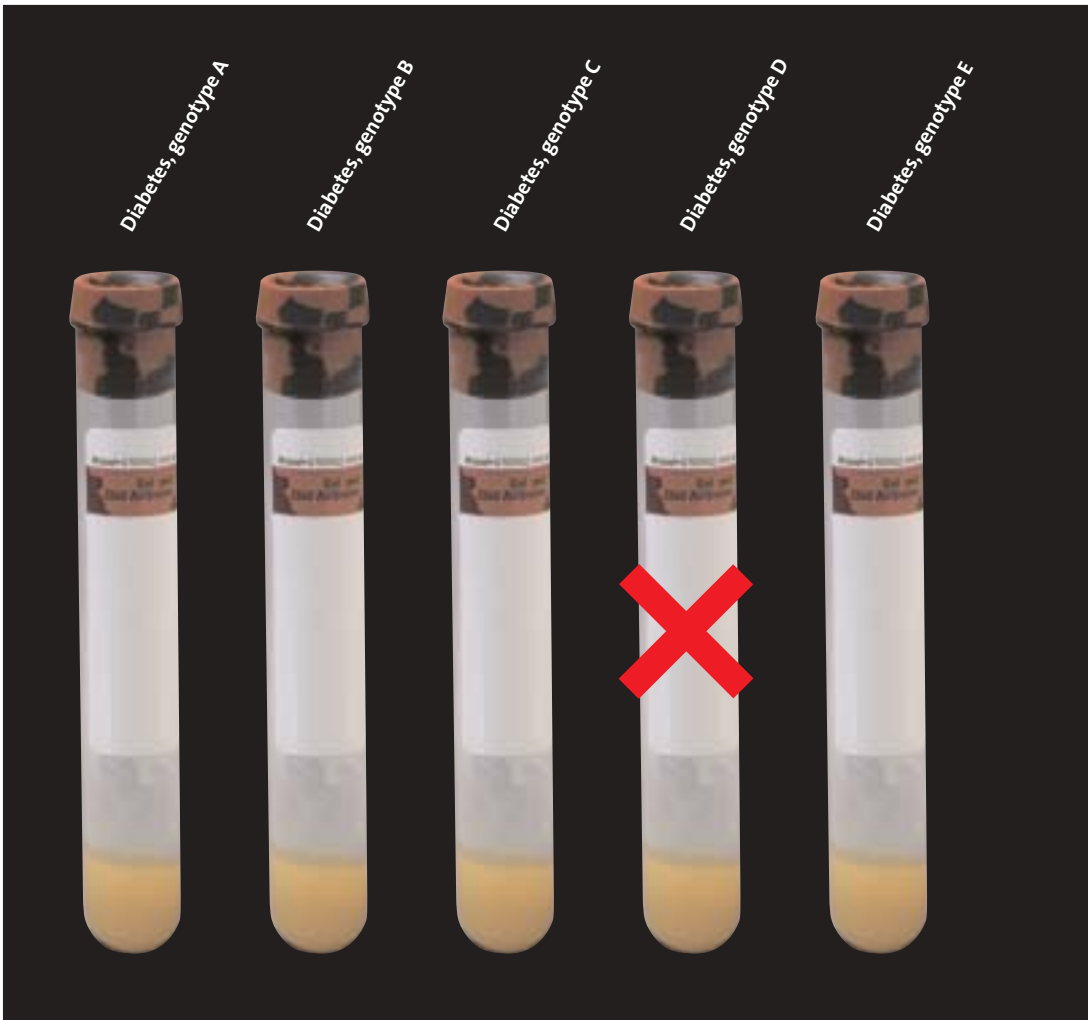
virkning ved at måle blodkoncentrationen. Det vil sige, at de starter behandlingen, og derefter måler koncentrationen fx en gang om ugen. Når koncentrationen så er ved at være for høj, sættes dosis ned.

- Alle klinikere i Fyns Amt har kunnet rekvirere testen, men den har ikke været anvendt. Mange klinikere forstår det ikke, så selv i de situationer, hvor der er et videnskabeligt rationale for at bruge genotype-testning, er der en enorm uddannelsesopgave i forhold til de klinikere, der skal bruge den, siger Kim Brøsen. Det mener han også bør indgå i den samlede vurdering af, om det overhovedet kan betale sig at indføre sådanne tests i større målestok. Selv er han skeptisk.

- Efter at have beskæftiget mig med farmakogenetik i 20 år er det min holdning, at det er et vanvittigt spændende område, og at det er en fantastisk god arbejdshypotese at undersøge, hvad genetiske faktorer betyder for virkningen af lægemidler. For at kunne studere det skal man udvikle nogle teknikker og metoder, hvilket medfører en masse ny viden om den grundlæggende biologi for lægemidlers virkning og bivirkninger. Der kan som en spin off-effekt opstå situationer, eller man kan finde lægemidler, hvor det kan være umagen værd at teste. Men det er i virkeligheden det mindste, siger Kim Brøsen. Han mener derfor, at mange forestillinger om, hvad farmakogenetik er, og hvad det kan bruges til i fremtiden, er overdrevne.

- Genet spiller altid en rolle for lægemidlets virkninger, men bivirkningerne er aldrig betinget af ét gen eller grupper af gener – men altid af gener i samspil med patientens konstitution, patologi og miljøfaktorer, slutter han •

# Farmakogenetik kan øge uligheden



Skræddersyet medicin kan dele befolkningen op i mindre patientgrupper. Nogle bliver måske så små, at det ikke længere kan betale sig at udvikle medicin til dem. Og hvad gør man så? Det er et af de spørgsmål, som en arbejdsgruppe i Nuffield Council on Bioethics rejser i en ny rapport om de etiske aspekter af farmakogenetik. Interview med Peter Lipton, som har ledet arbejdet.

De fleste briter kender historien om Crick, Watson og deres model af det kemiske stof, DNA, som vores gener er gjort af. Og generelt er befolkningen interesseret i genteknologi og de særlige spørgsmål, der følger i kølvandet, mener Peter Lipton, amerikansk professor i filosofi og leder af Institut for Videnskabshistorie og Filosofi på Cambridge Universitet. Han er desuden formand for den arbejdsgruppe i Nuffield Council on Bioethics, som har undersøgt de etiske, lovgivningsmæssige og sociale aspekter af farmakogenetik. Et af formålene er netop at få startet en bred folkelig debat om farmakogenetik.

- Umiddelbart vil folk reagere positivt, når de hører, at man ved hjælp af en test på forhånd kan afgøre, hvordan en medicin vil virke, hvilken dosis der vil være bedst osv. Men som ved alle andre nye teknologier, rejser der sig også en række etiske spørgsmål, som vi gerne vil have folk til at tænke nærmere over, siger Peter Lipton.

For ifølge arbejdsgruppen kan den nye teknologi komme til at spille en vigtig rolle både i udviklingen og udskrivningen af fremtidens medicin.

- Der kan være medicin, som ikke er tilladt på markedet i dag, men som i fremtiden vil kunne markedsføres takket være farmakogenetiske test. Så det vil



### Nuffield Council om farmakogenetik

Nuffield Council on Bioethics er en uafhængigt komité, som skal vurdere de etiske aspekter af udviklingen inden for lægevidenskab og biologi. Komitéen afholdt sin første workshop om farmakogenetik i december 2001 og har siden nedsat den arbejdsgruppe, som Peter Lipton er formand for. Gruppen fik bl.a. til opgave at undersøge, hvad farmakogenetik kan betyde for behandlingen og for udførelsen af kliniske forsøg, de etiske konsekvenser af fx at opdele mennesker i grupper ud fra deres modtagelighed over for en behandling, og konsekvenserne for sundhedsvæsenet. I november 2002 udsendte gruppen et debatoplæg og fik omkring 85 tilbagemeldinger fra forskningsinstitutioner, medicinalvarefirmaer, organisationer, læger og private. Størstedelen var britiske, men der var også svar fra andre europæiske lande og USA. De indgår alle i den endelige rapport, som udkom den 27. september 2003.

ikke kun forandre muligheden for at vælge medicin ud fra den liste, der allerede eksisterer. Det vil også forandre selve listen, siger han.

### Lige muligheder for alle

Et af de helt centrale spørgsmål for arbejdsgruppen har handlet om lighed. Det vil sige, hvordan udviklingen af farmakogenetik kan påvirke fordelingen af sundhedsydelser til befolkning.

- Vores bekymring er, at farmakogenetik vil kunne øge stratifikationen (lagdelingen, red.) blandt patienterne. Et lægemiddel bliver også i dag udviklet, så det passer til en del af befolkningen – nemlig den gruppe, som har en bestemt sygdom. Men i nogle tilfælde er sygdommen så sjælden, at det ikke er økonomisk fordelagtigt for et firma at udvikle medicinen, siger Peter Lipton.

På samme måde risikerer man, at der ikke længere vil blive udviklet medicin til de nye undergrupper af patienter, der vil opstå som følge af den nye teknologi.

- Udbredelse af farmakogenetik kan betyde, at befolkningen bliver opdelt langt mere skarpt i forhold til behandlingen. De vil ikke kun blive underopdelt ud fra en bestemt sygdom; der vil også ske en underopdeling af folk ud fra en bestemt sygdom og genotype. Vi er derfor bekymrede for, at der vil opstå en situation, hvor der bliver udviklet mere og mere medicin, som passer til færre og færre mennesker, og at man undlader at udvikle den dyre medicin.

### Initiativer fra oven

Arbejdsgruppen i Nuffield Council on Bioethics foreslår derfor, at man undersøger, om dele af den allerede eksisterende orphan drugs-lovgivning kan anvendes. Den giver i dag særlige fordele til de firmaer, der udvikler medicin til sjældne sygdomme, hvor markedet er meget lille.

- Generelt var holdningen i gruppen, at der er et potentiale i farmakogenetik. Men det er samtidig en teknologi, som kræver den rette kombination af incitamenter for at blive anvendt og udvikle sig i den rigtige retning – og restriktioner for at forhindre, at den udvikler sig i den forkerte retning. Spørgsmålet om lighed er her et godt eksempel på, hvor der kan være behov for at sætte særlige initiativer i gang, siger Peter Lipton.

Han mener dog ikke, at der kræves særlige initiativer for at øge medicinalvareindustriens interesse i farmakogenetik.

- Så vidt jeg ved, bruger medicinalvareindustrien mange ressourcer på finde nye måder at få deres produkter til at adskille sig fra konkurrenternes. Og det kan vise sig at blive yderst værdifuldt, hvis et firma kan påvise, at deres medicin virker bedre på en bestemt undergruppe af patienter end konkurrenternes. Så vi tror ikke, at der vil være en generel

mangel på interesse. Men de kræfter, som driver denne udvikling, vil ikke nødvendigvis føre til det optimale udviklingsmønster, set ud fra det offentlige sundhedsvæsens synsvinkel. Derfor vil staten også kunne få en lovgivningsmæssig rolle i forhold til farmakogenetik.

### Test i butikken

Farmakogenetikken vil betyde, at der knyttes en test til medicinen, når den skal udleveres. Den vil imidlertid oftest kun være i stand til at sige noget om sandsynligheden for, hvordan en medicin virker. Et af de mange spørgsmål i den forbindelse er, hvem der skal udlevere de farmakogenetiske tests.

- Skal det fx være muligt at købe testen i butikkerne? Vores konklusion er, at det afhænger af, hvilken test det drejer sig om, og hvor nemt det er at fortolke resultatet. I dag kan man købe en graviditetsprøve på apoteket. Resultatet kan få vidtrækkende konsekvenser for den enkelte, men alligevel mener vi, at den enkelte selv er i stand til at træffe sit valg ud fra testen. Det skyldes blandt andet, at testen er meget pålidelig og nem at fortolke; man ved præcist, hvad svaret betyder.

- Det samme mener vi i forhold til den farmakogenetiske test. Hvis den er pålidelig og nem at fortolke – om man fx skal vælge den ene eller den anden medicin – kan vi ikke se, hvorfor den ikke skulle kunne købes i butikkerne. Men hvis testen derimod ikke er pålidelig, eller hvis resultatet er vanskeligt at fortolke, mener vi ikke, at den burde kunne købes i butikkerne, siger Peter Lipton.

Et andet spørgsmål er, hvad man skal gøre, hvis en person ikke ønsker at få taget den test, som er udviklet i forbindelse med en medicin.

- På den ene side ønsker man at respektere patientens ret til at bestemme over sin egen behandling. Det kan godt være, at frygten for testen er irrationel, men den kan også skyldes en reel frygt for, at resultatet af testen kan få indflydelse på patientens mulighed for at tegne forsikring. Eller der kan være en frygt for, at testen også indeholder information om en bestemt sygdom, der måske ikke kan behandles. På den anden side ønsker man heller ikke, at folk tager medicin, som kan være farlig for dem.

- Så også på det område mener vi, at man bør skelne mellem de forskellige sager. Der vil altså både være tilfælde, hvor medicinen kun skal kunne udleveres, hvis man tager den test, som hører til – og tilfælde, hvor patienten selv må bestemme det. Den praktiserende læge kan råde patienten til at få taget testen, men skal samtidig respektere patientens ønske.

Hvad angår kvaliteten af testen, bør det være op til myndighederne at sikre, at oplysningerne om den er korrekte og pålidelige. For en test kan godt være brugbar, selv om den ikke er 100% sikker.



### Genetisk viden i banken

Også i Storbritannien har man i de senere år diskuteret gentest og biobanker. Spørgsmålene om fortrolighed, anonymitet og samtykke vil ofte være de samme, hvad enten testen tages i forbindelse med diagnostik eller medicinsk behandling. Men nogle ting adskiller sig:

- En af forskellene kunne være, at farmakogenetiske tests ofte kun fortæller, hvilken medicin der er bedst for dig. Derimod vil en sygdomstest eller en præsymptomatisk gentest måske kunne fortælle dig, at du har en livstruende sygdom eller vil udvikle en sygdom, du ikke var klar over, at du havde. En farmakogenetisk test kan dog også give dig dårlige nyheder ved at fortælle, at der ikke findes en effektiv behandling til dig. Og det kan på en måde være lige så forfærdeligt at få at vide, som at man har en sygdom, siger Peter Lipton.

I modsætning til i Danmark kræver de britiske myndigheder ikke et informeret samtykke, hvis prøven anvendes i genetisk sammenhæng. Det vil sige, at væv fra en forsøgsperson i princippet også kan anvendes i udviklingen af farmakogenetiske tests. Til det siger Peter Lipton:

- Vores konklusion er, at der bør være en sammenhæng mellem graden af anonymisering og samtykke. Det vil sige, at jo større kravet er til, at resultatet anonymiseres, desto bredere kan samtykket være. I de fleste tilfælde mener vi ikke, at et skriftligt samtykke er nødvendigt, men der kan være enkelte sager, hvor det er nødvendigt. Det kunne være i de tilfælde, hvor en farmakogenetisk test også vil kunne give andre informationer om fx risikoen for at udvikle en bestemt sygdom.

### Genetisk exceptionalisme

Selv om farmakogenetikken rejser nogle særlige etiske spørgsmål, advarer Peter Lipton samtidig mod "genetisk exceptionalisme". Det vil sige ideen om, at genetisk information er så markant anderledes end andre former for personlige helbredsoplysninger, at det kræver helt nye etiske principper eller en særlig lovgivning.

- Det centrale er, hvilke oplysninger man får og kvaliteten af dem – ikke hvorvidt kilden er genetisk eller ej. En farmakogenetisk test behøver ikke at adskille sig væsentligt fra en kolesteroltest, en blodprøve eller en måling af blodtryk, som også kan give meget vigtige informationer. Vi tager afstand fra genetisk exceptionalisme, men hvis mange patienter mener, at det er korrekt – at der er tale om væsentligt anderledes information – vil de have en anden psykologisk reaktion på testen, og det kan man ikke bare ignorere, siger Peter Lipton.

### Hvad ved læger om farmakogenetik?

Farmakogenetikken vil også kunne få konsekvenser for lægernes dagligdag og de øvrige ansatte i sundhedssektoren.

- Der er behov for, at lægerne bliver ordentligt instrueret i brugen af de farmakogenetiske test. Men de risikerer samtidig at få en ekstra arbejdsbyrde. Jeg kender læger, som har 35 patienter om dagen. De har kun ganske kort tid til hver patient, så for dem kan introduktionen af farmakogenetiske tests betyde alvorlige ressourceproblemer. Arbejdsgruppen har ikke nogen løsning på det problem, men vi har diskuteret, hvordan man kunne fordele ansvaret mellem de praktiserende læger og andre faggrupper inden for sundhedsvæsenet – først og fremmest farmaceuter. I takt med at teknologien udvikler sig, kunne farmaceuterne få en større rolle i at rådgive patienter, end de har i dag, så det ikke alene hviler på de praktiserende læger, siger Peter Lipton.

Han er samtidig blevet overrasket over at opdage, hvor stor indflydelse medicinalvareindustrien har på udviklingen – ikke kun i forhold til, hvilken medicin der udvikles men også i forhold til, hvordan de praktiserende læger anvender medicinen og efteruddanner sig.

- Det kan være en smule bekymrende. Derfor mener vi, at man bør sikre uafhængig information til både befolkningen, de praktiserende læger og farmaceuter om den nye teknologi, siger han.

### Modstridende kræfter

Lægernes ressourcer er imidlertid kun en af de faktorer, der har betydning for det offentlige sundhedsvæsen. Hvad vil farmakogenetik betyde på et mere overordnet samfundsøkonomisk plan? Det spørgsmål har arbejdsgruppen også brugt en del tid på at diskutere.

- Der er kræfter, som går i hver sin retning. Udbredelsen af farmakogenetik kan få sundhedsvæsenets omkostninger til at stige på grund af de ekstra udgifter, der er forbundet med såvel testen som medicinen. Men det kan også sænke udgifterne, fordi der forhåbentlig vil opstå færre bivirkninger, som skal behandles. På samme måde kan farmakogenetik i udviklingen og afprøvningen af ny medicin øge udgifterne, fordi det kræver nye investeringer. Men det kan også sænke udgifterne, fordi man i forbindelse med de kliniske forsøg kan begrænse gruppen af forsøgspersoner, siger Peter Lipton og fortsætter:

- Grunden til, at det er så vanskeligt at vurdere, er, at vi ikke har tilstrækkelig viden om, hvordan teknologien udvikler sig. Vi befinder os stadig på det tidligste stadie, og der findes i dag kun ganske få tests, der reelt kan kaldes farmakogenetiske. Vi er meget uvidende, når vi diskuterer de forskellige aspekter af farmakogenetik, og det er vigtigt at være ærlig om det •



# Flere nye grupper på banen

Små patientgrupper har ofte sværere ved at få udviklet ny medicin. Måske kan erfaringerne fra orphan drugs-lovgivningen bruges. Interview med Terkel Andersen, Eurordis.

## Hvad er Orphan Drugs?

Orphan drugs betyder direkte oversat "forældreløs medicin". Betegnelsen bruges om medicin til sygdomme, der er så sjældne, at det ikke kan betale sig for medicinalvareindustrien at udvikle medicin til dem. Det er baggrunden for den europæiske orphan drugs-lovgivning fra 2000, der skal gøre det mere attraktivt for industrien at udvikle medicin til de helt små patientgrupper. Det sker bl.a. i form af gratis rådgivning til firmaet, mens det udvikler medicinen, en hurtigere godkendelsesprocedure, og 10 års patent, når medicinen er godkendt. I Europa defineres en sjælden sygdom som en sygdom, der højst rammer 5 ud af 10.000 mennesker. Mange af de sjældne sygdomme er genetisk betingede og ofte monogene, det vil sige, at de kun skyldes et enkelt ændret gen. USA fik sin orphan drugs-lovgivning allerede i 1983. Den giver firmaerne 7 års eneret til lægemidler, som er udviklet til grupper på under 200.000 patienter.

Sjældne sygdomme nævnes ofte som et eksempel, når man taler om de økonomiske, sociale og etiske aspekter af farmakogenetik. Men hvorfor?

- Farmakogenetikken lægger principielt op til at differentiere patientgrupper yderligere, alt efter deres tolerans over for visse lægemidler. Det betyder, at der kan opstå nogle af de samme vanskeligheder ved at få udviklet medicin til undergrupper af mere udbredte sygdomsgrupper, som vi i dag kender fra problematikken omkring sjældne sygdomme, siger Terkel Andersen.

Han er formand for Danmarks Bløderforening og Eurordis, en europæisk sammenslutning for over 200 patientforeninger for sjældne sygdomme. Organisationer er repræsenteret i det europæiskeagentur for lægemiddelvurdering, EMEA, og blev oprindeligt dannet for at få vedtaget den europæiske orphan drugs-lovgivning.

- Spørgsmålet er, om denne lovgivning kunne være et egnet redskab til at stimulere udviklingen af medicin til de patientgrupper, som vil blive uddifferentieret i forhold til de eksisterende lægemidler, siger Terkel Andersen.

Feltet af små sygdomsgrupper risikerer altså at blive udvidet. Set ud fra en patientforenings synsvinkel kan det betyde, at en række af de klassisk monogene sygdomme kommer i skarpere konkurrence med andre patientgrupper.

- Omvendt ved vi allerede i dag, at en række sjældne sygdomme reelt omfatter mange forskellige tilstande. Sjældne sygdomme er således et område, som tidligt har vist, at fremtidens behandlingsform i langt højere grad vil blive individualiseret, siger han.

## Patientforeningernes rolle

På den baggrund mener han, at det er hensigtsmæssigt at udskille de patienter, hvor behandlingen har effekt – og udsondre de patienter, der har øget risiko for bivirkninger af et bestemt medikament. Og ad åre designe lægemidler til den enkelte patients behov. I den forbindelse kan patientforeningerne komme til at spille en dobbeltrolle:

- På den ene side må foreningerne arbejde for at skabe gode rammebetingelser for, at der sker en

udvikling inden for området – herunder også at vejene til at udvikle individualiseret medicin bliver økonomisk farbar. På den anden side rejser farmakogenetikken også en række etiske problematikker. Det gælder især i forhold til de informationer, som de tilhørende analyser vil bane vejen for, og håndteringen af den viden fx i forhold til forsikringselskaber, siger Terkel Andersen.

Mange af de problemstillinger er allerede kendte og har fx været diskuteret i forhold til præsymptomatisk diagnostik. Det vil sige gentest af raske, der endnu ikke har udviklet symptomer på en bestemt sygdom. Når den genetiske variation er arvelig, kan der opstå de samme etiske problemer i forhold til at skulle informere den øvrige familie.

- Men der kan også opstå nye problemstillinger. Teknologien kan føre til udskillelse af patientgrupper, som har en større risiko for at reagere dårligt på bestemte typer medicin. De kan risikere på forhånd at blive frasortet af medicinalvareindustrien – uanset om der blandt dem godt kunne være patienter, som ikke får bivirkninger, selv om de har markører, der placerer dem i en højere risikogruppe. Nogle af disse screeninger kunne også give informationer, hvis rækkevidde i realiteten vil være ukendt – og som senere fx kunne vise sig at sige noget om patientens prognose.

Terkel Andersen gør desuden opmærksom på, at der kan opstå problemer i forhold til, hvem der har ansvaret for bivirkninger.

- Medicinalindustrien kunne have en interesse i at opnå en markedsføringstilladelse til de relativt snævre grupper, hvor der vil være en lav risiko for bivirkninger. Og samtidig gennemføre en ansvarsfraskrivning i forhold til andre grupper, hvor effekten og de eventuelle bivirkninger ved medicinen ikke ville blive undersøgt – medmindre der etableres offentlige støtteordninger, der svarer til orphan drugs-lovgivningen. Det kan også blive et interesseområde for patientforeningerne i de kommende år, siger han •

# Forventninger i industrien



GETTY IMAGES

11

I dag fylder farmakogenetik ikke meget i medicinalvareindustriens samlede forsknings- og udviklingsbudgetter. Alligevel mener flere, at det kan få stor betydning for udviklingen af ny medicin – og ikke mindst udførelsen af de kostbare kliniske forsøg. Interview med Duncan McHale, leder af Klinisk Farmakogenetik hos Pfizer.

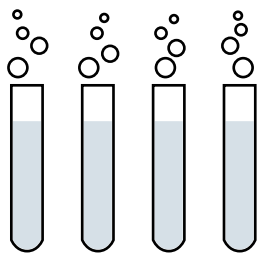
Hvis vi ser 15 år ud i fremtiden, vil der måske være tilknyttet en gentest til 10-20% af al medicin.

Det vurderer Duncan McHale, direktør og leder af Klinisk Farmakogenetik i Pfizers europæiske forsknings- og udviklingsafdeling. Han adskiller sig dermed ikke væsentligt fra det flertal af europæiske og amerikanske forskere, som ifølge en undersøgelse fra juli 2003 mener, at farmakogenetik vil indgå i

behandlingen af mere end 15% af alle patienter inden for de næste 15 år.

I medicinalvareindustrien er blikket dog først og fremmest rettet mod udviklingen af ny medicin og særligt de kliniske forsøg.

- Jeg tror, at det bliver almindeligt, at når et firma udvikler en medicin fx mod for højt blodtryk, vil det undersøge den del af befolkningen, hvor medicinen



### ”Min helt egen medicin”

I juli 2003 udkom rapporten ”My Very Own Medicine. What Must I Know”. Den ser på farmakogenetikens fremtidige rolle, og hvad der kræves af viden for, at myndigheder, læger og patienter kan tage stilling til brugen af nye farmakogenetiske tests. En af rapportens konklusioner er, at der er behov for nogle politiske rammer for farmakogenetik – men at det i dag er for tidligt at fastlægge detaljerede regler eller lovgivning, da viden stadig er så uklar. Ifølge rapporten vil farmakogenetiske ”produkter” blive gradvist introduceret og få en stigende betydning over de næste 15 år. Det mener i hvert fald et flertal af rapportens kilder, der omfatter forskere og andre eksperter fra medicinalvareindustrien, biotek-industrien, offentlige sundhedsmyndigheder, embedsfolk, repræsentanter fra patientforeningerne osv. Rapporten kan læses på [www.phgu.org.uk](http://www.phgu.org.uk)

har en god effekt. Udfra en gentest vil man så udvælge den gruppe, som skal deltage i de kliniske forsøg. Måske repræsenterer gruppen kun 20% af den samlede patientgruppe med for højt blodtryk, men man ved, at de 20% sandsynligvis vil reagere positivt på stoffet, fortæller Duncan McHale.

Det kræver, at alle forsøgspersonerne bliver gentestet, og resultatet analyseret. Han mener dog stadig, at det vil være relativt billigt og enkelt sammenlignet med, hvad det koster at gennemføre en 12-ugers klinisk undersøgelse. Gentesten vil måske komme til at koste 100 eller 1.000 dollars at gennemføre, men undersøgelsen koster måske 5.000 dollars for hver forsøgsperson. Og det ville overraske ham, hvis den genetiske del kom til at overstige 5-10% af det samlede budget.

### Anderledes kliniske forsøg

Samtidig vil det – i hvert fald i teorien – være muligt at mindske gruppen af forsøgspersoner. Men det kræver, at myndighederne går med til at ændre de nuværende regler.

- I dag har vi udviklingsprogrammer, der omfatter 7-10.000 personer pr. program. Det er meget store programmer, og i realiteten er det måske kun nødvendigt med 2000 personer for at undersøge effekten. De øvrige er med af hensyn til sikkerheden, siger han. Hvis en del af programmet i stedet blev udført som led i de post-kliniske undersøgelser – altså efter produktet er kommet ud på markedet – ville det blive billigere og vare kortere tid at udvikle ny medicin.

Ifølge Duncan McHale kan det blive et problem, hvis man også fremover skal gennemføre en standardundersøgelse med 10.000 patienter for et produkt, som kun er målrettet mod 20% af patienterne.

- Vi taler om, hvordan man kan anvende genetik til at fremskynde udviklingen, men i sidste ende handler det om antallet af forsøgspersoner, og hvor store sikkerhedsdatabaserne skal være, før myndighederne vil godkende medicinen.

Alternativet er at acceptere mindre sikkerhedsdatabaser for at få en godkendelse og samtidig indføre en strategi for risikohåndtering. Man kunne hævde, at man ved at gå fra 3000 til 10.000 patienter ikke øger sikkerheden væsentligt – i forhold til at gå fra 3000 til 100.000 patienter, når produktet er godkendt.

### Produkter tilbage på markedet

Nogle mener desuden, at farmakogenetik kan bane vejen for udvikling af medicin, som tidligere er standset på grund af utilsigtede bivirkninger.

Hvis bivirkningerne skyldtes genetiske faktorer, kunne en farmakogenetisk test bringe medicinen tilbage på markedet – vel at mærke til de grupper, som kan tåle den. Det kunne også være medicin, som

aldrig er blevet godkendt, fordi de kliniske forsøg viste, at den var farlig for en mindre gruppe.

Den tanke er Duncan McHale imidlertid skeptisk overfor. Hvis en medicin er trukket tilbage fra markedet på grund af bivirkninger, vil de konkurrerende firmaer oftest have udviklet en mere sikker medicin i mellemtiden. Deres sikkerhedsdatabaser i forbindelse med forsøgene vil ofte være større end de databaser hos firmaet, som fik afvist medicinen eller blev tvunget til at trække den tilbage.

Et andet problem vil være, at der sjældent er tilstrækkeligt med DNA-prøver fra de tidligere forsøg. Derfor vil man under alle omstændigheder skulle gennemføre nye undersøgelser for at indsamle DNA-prøver hos de forsøgspersoner, der får medicinen, påpeger han. Det betyder, at man skal udsætte dem alle for risikoen ved en medicin, der netop er blevet trukket tilbage eller standset i udviklingsfasen på grund af bivirkninger. Omvendt – hvis DNA-prøverne findes – er det spørgsmålet om, man kan overbevise myndighederne om, at medicinen er ændret nok til, at den kan frigives. Og det tror Duncan McHale ikke vil være muligt i særligt mange tilfælde.

### Når patienternes underopdeles

Farmakogenetikken vil også betyde, at patienterne deles op i mindre grupper alt efter behandling. Bekymringen er her, at nogle grupper vil blive så små, at det ikke længere kan betale sig for firmaerne at udvikle medicin til dem. Men det er ikke en bekymring, Duncan McHale umiddelbart deler. Pfizer og de fleste andre medicinalvarefirmaer har så store markeder, at selv om de underopdeles, vil de stadig være store.

- I forhold til sygdomme som type 2 diabetes, for højt blodtryk og depression virker medicinen måske ikke i 30% af tilfældene. Inden for depression er procentdelen endda højere, men selv om vi så kun gik efter 20% af patienterne, er det stadig et stort marked. Så jeg tror ikke, at man skaber en masse meget små markeder – men man vil måske underopdele meget store markeder i nogle, der er en anelse mindre. Hvis markedet for medicin til forhøjet blodtryk udgør 10 mia. dollars, vil de 10% stadig udgøre 1 mia. dollars.

Noget helt andet er, at firmaerne kan blive tvunget til underopdele markederne – af hensyn til konkurrencen. Markedet er trængt, og firmaer som Pfizer forsøger derfor at differentiere deres medicin fra konkurrenternes fx i forhold til astma. På et overfyldt marked kan man blive nødt til at finde på forskellige måder at identificere de grupper på, som vil reagere på bestemte kemiske forbindelser. Der skal være gode grunde til, at folk vil betale en højere pris for en mærkevare frem for de øvrige produkter. Og det kan ifølge Duncan McHale betyde, at firmaerne bliver



nødt til at anvende genetiske værktøjer for at hæve værdien af deres produkter. Uanset om de ønsker det eller ej.

### Prisen kan hæves

Men det kan også blive en gevinst for firmaet. For hvis man har udviklet en særlig medicin til de 30% af patienterne med forhøjet blodtryk, og ingen andre har gjort det, kan man tage en højere pris. Samtidig vurderer Duncan McHale, at der også fremover vil være plads til de mere bredt favnende produkter på markedet, som fortsat vil blive videreudviklet, så de bliver mere effektive og giver færre bivirkninger.

De helt små sygdomsgrupper kan det imidlertid sjældent betale sig at udvikle ny medicin til. Men det er uanset, om det er forbundet med farmakogenetik eller ej. For et firma som Pfizer vil det sandsynligvis heller ikke fremover være økonomisk rentabelt at udvikle medicin til de mindste grupper. Og slet ikke, hvis der kræves lige så mange forsøgspersoner som i de øvrige udviklingsprogrammer.

- Hvis et firma ikke kan få dækket sine omkostninger til udvikling af ny medicin, fordi gruppen er for lille, kan det være vanskeligt at overbevise aktionærerne om, at de skal gå ind i det. Det er imidlertid et spørgsmål, som allerede har været diskuteret længe – nemlig hvordan man sikrer, at der tages tilstrækkeligt hånd om disse små grupper i samfundet, siger Duncan McHale.

### Venter på grønt lys

En af forudsætningerne for at kunne anvende farmakogenetik i større målestok er chipteknologien. Efter Duncan McHales mening er selve teknologien pålidelig nok. Til gengæld halter den informations-teknologiske og statistiske del en anelse bagefter, når det gælder genom-analyserne – altså en analyse af den samlede sum af gener hos en person. Og han mener næppe, at den teknologi bliver billig nok inden for de næste 3-5 år til, at alle forsøgspersoner vil kunne få analyseret deres genom i forbindelse med udviklingsprogrammerne.

- I dag forsøger forskere at anvende genom-analyser i forbindelse med abacavir til hiv-smittede. Det kan vise sig at være den rigtige vej at gå, hvis teknologien kan forudsige 90-95% af de tilfælde, som får bivirkninger – i stedet for 60% af tilfældene som i dag. Selv om det er en dyrere teknologi, kan det måske svare sig i sidste ende, fordi det vil få flere til at anvende medicinen.

Men der vil også være tilfælde, hvor man allerede kender de genetiske variationer, som kan være forbundet med patienternes forskellige reaktioner. Det vil sige, at man ved hjælp af en gentest kan lede efter bestemte genetiske variationer, hvilket i dag er langt billigere.

På samme måde eksisterer de diagnostiske tests allerede, som læger eller andre eventuelt skal anvende, når medicinen skal udleveres. Mange af dem findes som prototyper, og flere producenter venter blot på, at medicinalfirmaerne fortæller dem, hvad testene skal udvikles til – og bestiller dem.

### Et spørgsmål om forudsigelighed

Industriens forventninger til farmakogenetik er ét. Andet er hvor langt man rent faktisk er på området i dag. Set fra en overordnet synsvinkel udgør det kun en meget lille del af industriens samlede omkostninger til forskning og udvikling. Hvis det i gennemsnit koster 400 mio. dollars at udvikle en ny medicin, udgør den genetiske del under 1%, vurderer Duncan McHale. Det dyreste er og bliver de kliniske forsøg.

Men det kan være vanskeligt at vurdere, og det skyldes ikke kun, at firmaerne holder kortene ind til kroppen af hensyn til konkurrenterne. Grænsen mellem farmakogenetik og anden genetisk og molekylærbiologisk forskning er ofte flydende – ikke mindst når det gælder udviklingen af medicin.

Mange store firmaer som Pfizer tager udgangspunkt i det genetiske, når det gælder "drug target". I første omgang undersøger man, om der er forbindelser mellem bestemte tilstande og genetiske variationer. Senere vil man så gå over til de kliniske forsøg og måske anvende farmakogenetik til at forudse, hvordan folk reagerer på stoffet, fortæller Duncan McHale. Og det er ikke mindre kompliceret.

- Det skyldes først og fremmest, at der er mangeartede gener involveret, når man skal forudse virkningen af en medicin. Selv om vi kan identificere enkelte gener, vil der stadig også være flere andre forskelle, som ikke vil være klinisk brugbare, siger han. Det er en af årsagerne til, at genetiske tests endnu ikke kan anvendes i større målestok. Man har ganske enkelt ikke nok eksempler på, at forudsigeligheden er tilstrækkelig stor. Men det kan meget vel komme.

- Teknologisk set har vi nu muligheden for at udføre associationsstudier af hele genomet, og jeg tror, at det er det, som vi har brug for. I dag undersøger vi et, to eller måske et halvt dusin gener, og kan se nogle resultater. Men det er ikke nok til, at vi kan anvende dem. Undersøger man til gengæld 30.000 gener, skulle det være muligt at trække alle de genetiske informationer ud – og så vil vi kunne vide, om genetikken er forudsigelig nok til at kunne anvendes i forhold til den medicinske behandling, slutter Duncan McHale •

### Om Pfizer Ltd.

Pfizer er verdens største producent af receptpligtig medicin. Virksomheden fremstiller først og fremmest lægemidler, der er rettet mod de store folkesygdomme som for højt blodtryk, allergi, depressive lidelser, Alzheimers sygdom, gigtsmerter og infektioner. Otte af Pfizers produkter er såkaldte blockbusters, dvs. at de hver især omsætter for over 1 mia. dollars om året. Pfizer har over 100.000 ansatte på verdensplan og havde i 2002 en indtægt på 32,4 mia. dollars. Sidste år brugte virksomheden 5 mia. dollars til forskning og udvikling. I år er der budgetteret med 7,1 mia. dollars. Det europæiske hovedkvarter for forskning og udvikling ligger i byen Sandwich i det sydøstlige England og er et af de største af Pfizers otte udviklings- og forskningscentre rundt om i verden. [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)

# Hvem høster gevinsten?

Færre bivirkninger og en mere præcis medicinering vil spare samfundet for en række udgifter. Men farmakogenetikken kan også betyde, at behandlingen bliver dyrere, og at medicinalvareindustrien høster gevinsten. Interview med Dorte Gyrd-Hansen fra Institut for Sundhedstjenesteforskning på Syddansk Universitet.

## 2 + 2 = 8

Ny sundhedsteknologi koster næsten altid ekstra i starten. Men man håber naturligvis altid, at der på længere sigt vil være besparelser og gevinster i form af forbedret livskvalitet og forlænget levetid. Det siger Dorte Gyrd-Hansen, professor ved Institut for Sundhedstjenesteforskning på Syddansk Universitet.

Og det er netop grundtanken i de cost benefit-analyser, som bruges til at vurdere de samfundsøkonomiske aspekter af en ny teknologi i sundhedsvæsenet. "Costs" er alle de omkostninger, der er forbundet med en ny behandling. "Benefits" er de sparede behandlingsomkostninger, værdien af øget livskvalitet og øget levetid. Ved at trække dem fra "costs" har man nettoværdien.

Det er stadig for tidligt at sige noget om de samfundsøkonomiske konsekvenser af farmakogenetik. Men man kan godt sige noget om de mekanismer, der går i gang, når en ny teknologi eller medicin introduceres i sundhedsvæsenet. Ofte vil det være sådan, at der, hvor samfundet sparer ressourcer, taber medicinalvareindustrien indtægt.

- Farmakogenetikken kan betyde, at man undgår at behandle patienter unødvendigt, og undgår bivirkninger, som også på længere sigt koster i form af behandling og forringet livskvalitet. Det er den samfundsøkonomiske tilgang. Medicinalvarefirmaerne har en anden, for deres udgangspunkt er profit. Set med deres øjne kan man sige, at jo færre patienter, som behandles med en bestemt medicin, jo mindre er deres indtægt. Og så kan de potentielt stå med et problem – medmindre de finder nogle helt nye grupper, som de ikke tidligere kunne behandle, siger Dorte Gyrd-Hansen.

### Spillet om priserne

Også hun ser en fare for, at industrien kun vil satse på at udvikle medicin til de store grupper, som bedre kan dække omkostningerne til forskning og udvikling. Spørgsmålet er så, hvad man kan stille op fra samfundets side.

- Man kan indføre en incitamentsstruktur i stil med orphan drugs, hvor samfundet støtter industri-

en, fx ved at tillade højere priser på medicinen. Man skal dog være opmærksom på, at vi ikke har indsigt i industriens regnskaber. Det betyder, at hvis firmaerne kan se nogle fordele i at presse på, vil de også gøre det. De kan bl.a. sige, at de ikke har råd til at udvikle medicinen, hvis de ikke får lov til at forhøje priserne. Der går et spil i gang med industrien på den ene side, og samfundet på den anden side. Den, der holder længst ud, vinder spillet, fortæller Dorte Gyrd-Hansen.

Industrien sidder altså med en viden, som dem på den anden side af forhandlingsbordet ikke kender til. Denne informationsasymmetri gør, at industrien kan få mere ud af situationen og undlade at udvikle en medicin, hvis de ikke kan tjene nok på det.

- Det hele afhænger i høj grad af, hvad det koster at udvikle dette nye område, og det er umuligt at sige på nuværende tidspunkt. Hvis det er forbundet med høje omkostninger vil især de mindre virksomheder have et problem. Omvendt tales der jo også om, at netop omkostninger til forskning og udvikling vil kunne sænkes, fordi man kan nøjes med færre forsøgspersoner. På den måde kan industrien have fordele på udgiftssiden, der så kan dække deres eventuelle indtægtstab. Samtidig kan virksomheden tillade sig at tage en højere pris for produktet, fordi det er et nyt og måske bedre produkt. Eller sagt på en anden måde; hvis man fra samfundets side kan spare en del på behandlingsomkostningerne, fordi man får en mere målrettet behandling, er der også en større betalingsvillighed.

Derfor ender det måske med status quo i samfundsregnskabet.

- Industrien kan skrue prisen op til lige præcis det niveau, der svarer til de benefits, som samfundet får. Så er det i virkeligheden industrien, der har høstet gevinsten. Men udover de sparede behandlingsomkostninger fra samfundets side skal man naturligvis også se på, at det kan give øget livskvalitet og måske en længere forventet levetid, hvis behandlingen er mere effektiv for dem, der får den, siger Dorte Gyrd-Hansen •

# Debat-spørgsmål om farmakogenetik

1. Hvilke økonomiske konsekvenser vil farmakogenetik få for udviklingen af ny medicin?
2. Vil der være behov for yderligere lovgivningsmæssige tiltag for at få udviklet ønskværdig, men økonomisk ufordelagtig medicin?
3. Skal der fremover være krav om farmakogenetiske test af forsøgspersoner, som deltager i udviklingen af medicin?
4. Hvem skal stå for udlevering af farmakogenetiske tests? Skal de kunne leveres direkte til patienten på apoteket, i butikker og over Internettet, eller skal de kun udleveres gennem den praktiserende læge i forbindelse med udskrivning af receptpligtig medicin?
5. Hvem skal kunne gøres ansvarlig for eventuelle bivirkninger af medicin?
6. Hvordan skal overvejelserne om effekten af en behandling, sikkerheden og udgifterne inddrages i beslutningen om, hvorvidt en bestemt behandling skal indføres eller ej?
7. Vil anvendelsen af farmakogenetik forstærke ulighederne i fordelingen af sundhedsydelser? Vil det kunne true det solidaritetsprincip, som det offentlige sundhedsvæsen bygger? Vil det kun være de velhavende, der har råd og mulighed, som vil få gavn af farmakogenetik?
8. Adskiller opbevaringen af genetisk information med henblik på farmakogenetiske analyser sig væsentligt fra opbevaringen af andre former for genetisk information – fx information om en mulig sygdom?
9. Hvilket niveau for anonymitet skal anvendes for genetisk information, der opbevares som del af forskning i farmakogenetik?
10. Hvilken slags samtykke bør man kræve i forbindelse med indsamling af prøver til forskning i farmakogenetik? Bør medicinalfirmaer, der indsamler prøver under forskning i farmakogenetik, have mulighed for at bruge prøverne til et hvilket som helst formål, eller bør donorens samtykke kun gælde for specifikke forskningsformål?
11. Bør forskere videregive genetisk information til de individer, deres farmakogenetiske forskning bygger på?
12. Hvilken regulering vil være passende for opbevaring af og adgang til farmakogenetiske informationer på hospitalet og hos den praktiserende læge?
13. Adskiller de etiske og juridiske spørgsmål, som brugen af farmakogenetiske tests rejser, sig fra spørgsmål, der rejses af andre slags gentests?
14. Hvilke psykologiske implikationer kan farmakogenetiske tests have for den testede? Vil sådanne tests give informationer, der er relevante i andre sammenhænge end responsen på medicin?
15. Hvilke implikationer kan farmakogenetiske tests have for familiemedlemmer?
16. Kan der opstå kontroverser om hvem der i sidste ende bestemmer hvilken behandling der skal gives på baggrund af farmakogenetiske tests?
17. Skal patienterne kunne afslå en genetisk test, som bestemmer deres respons på medicin, og alligevel kunne få behandling?
18. Skal forsikringselskaber, fx Sygeforsikringen Danmark, have adgang til farmakogenetisk information?

Kilde: Nuffield Council on Bioethics

## Ordliste

**DNA:** En forkortelse for deoxyribonukleinsyre, det kemiske stof, som udgør arvematerialet i alle levende celler hos mennesket.

**Drug target:** forsøg på at bringe medicinen hen til det sted i organismen, hvor den skal virke.

**Farmakodynamik:** læren om lægemidlers virkemåde i organismen, beskriver forholdet mellem lægemidlets effekt og koncentration.

**Farmakogenetik:** læren om genetiske faktoreres indflydelse på lægemidlers virkninger og bivirkninger i organismen.

**Farmakogenomik:** læren om, hvordan kendskabet til det humane genom udnyttes til at opdage, udvikle og anvende lægemidler.

**Farmakokinetik:** beskriver de forhold, som bestemmer,

hvordan et lægemiddel optages, fordeles, nedbrydes og udskilles i kroppen.

**Gen:** Den del af DNA, som indeholder information om, hvordan et protein skal bygges op og fungerer. Der findes omkring 30.000 gener i menneskets DNA.

**Genotype:** Summen af den genetiske information i DNA, også kaldet anlægspræg (i modsætning til fænotype, som består af både genotype og miljø.)

**Klinisk:** om studiet af sygdomme ved at undersøge patienter.

**Mutation:** En ændring i DNA-molekylerne. Bruges om de ændringer i arveanlægget, der fører til sygdom.

**Præsymptomatisk gentest:** undersøgelse af, om en rask person har en eller flere mutationer, som kan være forbundet med en bestemt sygdom.