

Nye modeller for utvikling av legemidler for fattige land

Med dagens legemiddelmarkeder er det vanskelig å få utviklet nye legemidler for sykdommer som først og fremst rammer befolkningen i utviklingsland. Det er behov for nye forretningsmodeller som kan bøte på dette. Her kan vi dels lære av erfaringene fra legemiddelutvikling for sjeldne sykdommer, men det er også behov for nye mekanismer som premiering, åpen og fri tilgang, forskningsfond og produktutviklingspartnerskap. Norge bør støtte slike mekanismer både internasjonalt og her hjemme.

 Engelsk oversettelse av hele artikkelen på www.tidsskriftet.no.  Artikkelen publisert først på nett 12.9. 2011

Christine Årdal

christine.ardal@kunnskapscenteret.no

Seksjon for global helse

Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten

Johanne Helene Iversen

Det medisinske fakultet

Universitetet i Bergen

og

Universities Allied for Essential Medicines (UAEM),

Norge

Kirsten Myhr

RELIS Sør-Øst legemiddelinformasjonssenter

Oslo universitetssykehus

Sjeldne sykdommer

Når det gjelder sjeldne sykdommer, har den eksisterende patentmodellen blitt styrket med ytterligere økonomiske insentiver for å sikre utvikling av nye legemidler. Det er innført lovverk i USA (1983) og i Europa (1999) – reguleringer av smale legemidler (orphan drugs) – som stimulerer forskning og utvikling av legemidler for sjeldne sykdommer med en blanding av økonomiske pådriver- og tiltrekningsmekanismer («push» og «pull»). Pådrivmekanismer reduserer kostnaden eller risikoen ved forskning og utvikling for alle typer legemiddelutvikling, f.eks. gjennom økonomisk støtte til slik innsats. Tiltrekningsmekanismer derimot, belønner sluttresultatene, f.eks. ved å premiere forskningsresultatet som skapte den beste løsningen (1) (tab 1).

Lovene for sjeldne sykdommer inneholder økonomiske insentiver som skattefradrag, regulatoriske gebyrfritak, prioritering i køen når det kommer til regulatorisk vurdering og forlenget periode med markedseksklusivitet. Dette kommer i tillegg til patent på selve legemidlene. Resultatet av dette er at det har blitt utviklet hundrevis av nye legemidler. Det ser derfor ut til at man har klart å kompensere for markedssvikt.

I de fleste tilfeller har legemidler for sjeldne sykdommer svært høye priser, så høye at noen få på tross av et begrenset marked er blitt stor suksess for produsenten, dvs. med salg for mer enn 1 milliard amerikanske dollar per år (2). Derfor høster legemiddelbedrifter fordeler av både patentmodellen og lovregulerte insentiver. USAs Orphan Drug Act, men ikke EUs regelverk, omfatter også neglisjerte sykdommer, siden disse rammer noen få amerikanere og derfor er ansett å være sjeldne. Men behovet for en amerikaner som får malaria på ferie og for en ghaneser som er utsatt for smitte store deler av året, er svært forskjellig. Langvarig bruk av en medisin stiller bl.a. større krav til sikkerhet. Derfor har loven hatt liten effekt på utvikling av nye legemidler for syk-

dommer som rammer befolkningen i utviklingsland. Andre løsninger for neglisjerte sykdommer må derfor finnes.

Legemidler for neglisjerte sykdommer

Verdens helseorganisasjon (WHO) opprettet i 2006 et sekretariat for folkehelse, innovasjon og immaterielle rettigheter. Mandatet er å se på sykdommer som bidrar til uforholdsmessig stor sykdomsbyrde i utviklingsland med tanke på legemiddelutvikling. En undergruppe (Consultative Expert Working Group, CEWG) opprettet i 2011, ser på nye og innovative mekanismer for å stimulere finansiering av forskning og utvikling rettet mot utviklingslandenes behov for legemidler og relaterte produkter som for eksempel diagnostiske hjelpemidler.

Grunntanken med de nye forretningsmodellene er å koble kostnaden ved forskning og utvikling fra prisen på det ferdige medikamentet. Den estimerte kostnaden ved å utvikle et medikament er omstridt og varierer fra 100 millioner euro til mer enn 1 milliard euro (1, 3). Uansett utviklingskostnad; hvis legemidler skal være tilgjengelig for pasienter i utviklingsland, kan ikke sluttprisen settes ut fra total kostnaden. Da vil den bli for høy. Derimot må denne kostnaden og prissetting av legemidler ses som to separate og uavhengige prosesser.

Consultative Expert Working Group skal blant annet vurdere forretningsmodeller som sikter mot en slik frakobling. Nesten 100 ulike forslag ligger allerede på bordet; for det meste som ideer som ikke er blitt prøvd ut i praksis (4). Her vil vi kun diskutere tre hovedgrupper av forslag, nemlig premiering, et forsknings- og utviklingsfond og åpen tilgang på teknologi (open source), da disse gir et godt bilde av hele landskapet av modeller.

Premiering

Premier er et tiltrekningsinsentiv som ofte blir løftet frem som en ideell metode for

Nye legemidler utvikles først og fremst der markedet fungerer og innovatører blir belønnet for innsatsen sin. Insentivet er et patent, et midlertidig monopol hvor eieren kan sette den høyeste prisen for produktet som markedet er villig til å betale. Denne modellen fungerer for medikamenter for sykdommer som astma, hjerte- og karsykdommer og diabetes, som er vanlige i velstående land som vårt eget. Der er det tilstrekkelig antall pasienter som får dekket sine helseutgifter og dermed kan betale høye nok priser til at det blir lønnsomt å investere i forskning og utvikling. Men når markedet ikke fungerer fordi etterspørselen og betalingsviljen ikke er til stede i tilstrekkelig grad, oppstår et gap mellom innovasjon og behov. Det fører til at den nødvendige forskningen og utviklingen (FoU) for å utvikle nye legemidler ikke skjer. Denne svikten omfatter de markedene som er for små (såkalte sjeldne sykdommer) eller for fattige (såkalte neglisjerte sykdommer som først og fremst finnes i utviklingsland). Nye, innovative forretningsmodeller er opprettet og/eller foreslått for å takle disse gapene. Vi vil her beskrive noen av de modellene som er aktuelle for å bidra til at det utvikles legemidler for de fattige landenes behov, men vil først omtale hva som har vært oppnådd når det gjelder sjeldne sykdommer i rike land.

å få til frakobling. Ideen er at premiepotten skal være stor nok til å oppmuntre flere aktører til å gjennomføre forskning som tilfredsstillende kriterier for hva sluttresultatet skal oppfylle. Førstemann (eller organisasjon) til mølla vinner potten. Finansieringsorganer liker premier, siden det kan skape mye arbeid rundt temaet, mens de kun betaler for suksess. Derfor blir det lav risiko for den som finansierer forskningen, men høy risiko for forskermiljøet og utførende institusjoner. Denne høye risikoen betyr at kun produktutviklere som kan klare risikoen og skaffe de nødvendige utviklingsmidlene på forhånd kan delta i konkurransen. Dette kan utelukke verdifulle bidragsytere. For å redusere denne ulempen, har milepælspremier blitt foreslått. Tanken her er at istedenfor å gi ut premie kun for sluttproduktet, kan man også belønne stegene i utviklingsprosessen.

Den amerikanske ideelle organisasjonen Results for Development Institute (R4D) har evaluert premier i en legemiddelutviklingskontekst (5) og fant at det er et potensial avhengig av premiestørrelse og design på konkurransen. R4Ds analyser tyder på at premiemodellen nok er nyttigst der to vilkår er oppfylt: Det første er at det må være behov for nye ideer for å overvinne vitenskapelige eller teknologiske barrierer. Det andre er at innovatøren selv må kunne finne supplerende midler for å støtte utviklingsarbeidet sitt. Et fond kan da være en støttekilde.

Fond for forskning og utvikling

Ideen bak er å opprette et globalt fond som vil støtte forsknings- og utviklingsbehov i fattige land. Tanken er at fondet skal være koordinert globalt og dekke blant annet alle steg av legemiddelutvikling, inklusive de dyre kliniske forsøkene, teknologioverføring til utviklingsland og kapasitetsbygging. Fondet vil kunne støtte noen av de andre foreslåtte modellene, slik som premier og bevilgninger, avhengig av utfordringen og sykdommen. Bangladesh, Barbados, Bolivia og Surinam har foreslått at et slikt fond skal være en traktatmessig forpliktelse for WHO (6), det vil si at dersom det blir konsensus i WHO, vil alle medlemslandene forplikte seg til å finansiere fondet. I dag blir det meste finansiert av nasjonale bistandsmidler, som Norad eller private, som Bill & Melinda Gates Foundation. Det foreslåtte fondet fremstår som en mer koordinert tilnærming.

Åpen tilgang på teknologi

«Open source» har fått navn etter hvordan immaterielle rettigheter håndteres, nemlig at teknologien er åpent tilgjengelig for hvem som helst å benytte, endre og videresende. Det er en attraktiv pådrivermodell, fordi den i utgangspunktet ikke krever så mye økonomisk støtte. «Open source»-begrepet er sammensatt, men når det gjelder å tilpasse det til

Tabell 1 Pådriver- og tiltrekningsmekanismer for å stimulere forskning og utvikling av nye legemidler

Pådrivermekanismer (push)	Tiltrekningsmekanismer (pull)
Bevilgninger til forskning og utvikling	Forlengt markeds eksklusivitet
Fremskyndet regulatorisk vurdering	Offentlig garanterte fremtidige innkjøp
Åpen tilgang til teknologi (open source)	Innkjøpsfond
Skattefradrag for forskning og utvikling	Patent
Åpen tilgang til offentlig finansiert forskning	Premier
	Skattefradrag på inntekt av salg

legemiddelutvikling, er det to spesifikke deler som er ønskelig: samarbeid mellom ulike aktører, ofte uten betaling, og åpen håndtering av immaterielle rettigheter.

Modellen prøver å overføre den vellykkede utviklingen i programvareindustrien til legemiddelutvikling. I programvareindustrien skjer det ubetalte samarbeidet hovedsakelig fordi det finnes andre incitamentene enn kun lønn, f.eks. lærdom, signalisering av kompetanse og salg av komplementære varer. De fleste av disse incitamentene vil i utgangspunktet også gjelde innen andre industrier/sektorer, men fordelene for programvare er at den tilfredsstillende kriteriene for å være et virkelig felles gode som ikke forbrukes selv om flere benytter den, i tillegg til at det er få driftskostnader, foruten programmeretid, forbundet med utviklingen.

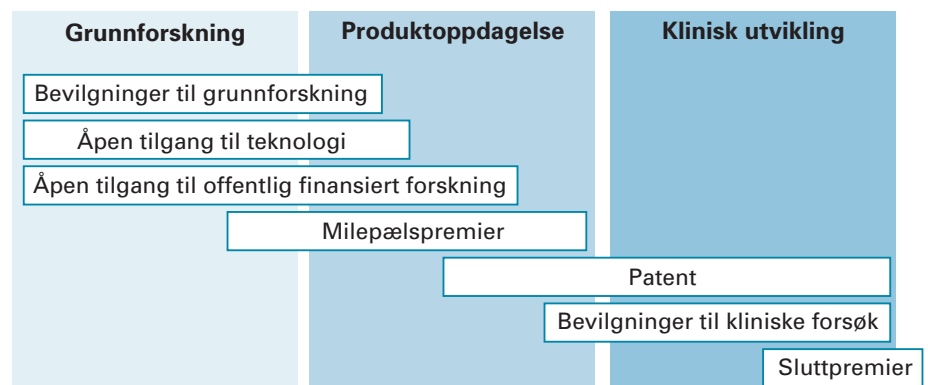
Det finnes allerede i dag flere legemiddelutviklingsprosjekter som har en slik åpen tilnærming. To av de største er CSIR Team Indias Open Source Drug Discovery og The Synaptic Leap. Likevel gjenstår det fremdeles mange spørsmål. Hvordan vil det fungere med patent istedenfor opphavsrett som er brukt i programvareindustrien, og hvordan skal man dekke kostnader til laboratorier og materielle goder? De to nevnte prosjektene har begge skaffet ekstern finansiering.

Nye helhetlige utviklingsmodeller

Disse nye modellene bør ikke vurderes separat eller ses på som uavhengige av hverandre. Det vil sannsynligvis være mer

praktisk å se på dem som deler av et nytt helhetlig system for forskning og utvikling (fig 1). Åpen tilgang er best egnet for tidlige stadier av utviklingsprosessen for nye legemidler, hvor noe av arbeidet er teoretisk og kan gjøres virtuelt. Når en lovende substans (lead compound) er identifisert, kan problematikken rundt optimalisering og videreutvikling bli løst av en milepælspremie. Til slutt kan de dyre kliniske forsøkene bli betalt gjennom bevilgninger fra et forsknings- og utviklingsfond. Legemiddelutvikling er en svært kompleks prosess som krever ny og oppfinnsom tenkning for å lede nye og lovende kandidater gjennom produktutviklingskjeden. Lederskap og kontroll er nødvendig for å sitte igjen med et virksomt legemiddel til slutt. Her kommer produktutviklingspartnerskap inn.

Produktutviklingspartnerskap er ofte ikke-profittsøkende foretak som har som formål å utvikle nye legemidler for neglisjerte sykdommer. De er finansiert i hovedsak fra offentlige eller filantropiske kilder. Eksempler på etablerte produktutviklingspartnerskap er Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) og International AIDS Vaccine Initiative. Produktutviklingspartnerskap ansetter ofte folk fra industrien, og disse har derfor betydelig erfaring i legemiddelutvikling. De bruker hybride forretningsmodeller basert på et utvalg av pådriver- og tiltrekningsmekanismer som passer til utviklingsfasen. De lager kontrakt med både private og offentlige organisasjoner for å utføre oppgaver, ofte i utvik-



Figur 1 Samspill mellom foreslåtte forsknings- og utviklingsincitamentene ved utvikling av nye legemidler for neglisjerte sykdommer

lingsland, for å holde kostnadene nede og fremme kapasitetsbygning. Legemidler utviklet av produktutviklingspartnerskap er ikke nødvendigvis patenterte. Mange vil gå utenom patenter og slippe kunnskap fritt (for eksempel DNDi). Dette betyr at utviklingslandene kan benytte kunnskapen uten å betale eller varsle innovatøren. Produktutviklingspartnerskap har skapt mye forsknings- og utviklingsaktivitet for neglisjerte sykdommer, med nesten 150 nye kandidater i utvikling som legemidler, diagnostiske tester og vektorkontrollmekanismer (1).

De fleste av disse modellene er avhengig av å få offentlig eller filantropisk støtte siden de ikke har en inntektsgenererende funksjon. Derfor er innven til bærekraft et åpent spørsmål, særlig i vanskelige økonomiske tider. WHO har erkjent denne problematikken og har instruert arbeidsgruppen sin i å identifisere nye finansieringsmekanismer. Ett eksempel som blir drøftet er nye mikroskatter på vanlige transaksjoner, slik som valutatransaksjoner eller flybilletter. Et annet er en solidaritetsskatt på tobakk. 15 land har innført en mikroskatt på flybilletter og har klart å skaffe mer enn 2 milliarder amerikanske dollar til UNITAID (en organisasjon lansert på FNs generalforsamling i 2006 med formål om å gi bedre tilgang til medisiner for utviklingsland). Norge har besluttet ikke å innføre skatt på flybilletter, men allokterer isteden en del av CO₂-utslippsskatten fra flydrivstoff (7).

Norges rolle

Norge er en betydelig økonomisk bidragsyter til forskning og utvikling på neglisjerte sykdommer og ga over 17 millioner amerikanske dollar i 2009 (8). Norge støtter blant annet produktutviklingspartnerskap, innkjøpsfond, regulatorisk harmonisering i utviklingsland, utvikling av åpen tilgang, og er partner i UNITAID. I tillegg leder John-Arne Røttingen, tidligere direktør for Kunnskapssenteret, WHO's arbeidsgruppe (CEWG). Dette viser at Norge tar noen initiativ i kampen mot neglisjerte sykdommer. Men det finnes lite forskning og utvikling på disse sykdommene her i landet.

I rapporten *Global helseforskning* (9), utgitt av Helsedirektoratet i juni 2008, presenteres den globale helseforskningen som gjøres i Norge. Når det gjelder tropesykdommer, kan rapporten bare vise til to mindre miljøer, henholdsvis ved Ullevål universitetssykehus og Universitetet i Oslo der det forskes på schistosomiasis, og ved Kompetansesenteret for tropemedisin ved Haukeland universitetssykehus, der de har prosjekter på tuberkulose, parasitten *Giardia lamblia* og antimikrobielle resi-

stensforhold i Tanzania. Det er kanskje ikke så rart at forskningen er sparsom, i og med at dette er sykdommer som stort sett ikke rammer oss i Norge. En norsk lege kan derfor gå gjennom et helt yrkesaktivt liv uten å støte på slike sykdommer.

Er det galt at det er lite forskning på tropesykdommer her i Norge? Nei, ikke nødvendigvis, men Norge har et ansvar som rikt land – både med hensyn til økonomiske ressurser og forskningsmessig kompetanse. At Norge gjennom Norad støtter forskning i de landene som er rammet, er bra, men vi bør også bygge egne miljøer som kan bidra i det internasjonale arbeidet. Utviklingsland trenger kompetanseoppbygging og hjelp til selvhjelp samt penger til forskningen. Norge gjør dette gjennom finansiering av blant annet produktutviklingspartnerskap. Således kan norske forskere også bidra hvis de har unik, nødvendig kompetanse, helst gjennom nord-sør-samarbeid der Norge samarbeider med institusjoner i sør. Nord-sør-samarbeid kan lette tilgang til utstyr, kapital og andre ressurser og kan bistå med utbygging av bærekraftige forskningsmiljøer i utviklingsland. Dette er også i tråd med Norges bistandspolitikk om institusjonelt samarbeid.

Produktutviklingspartnerskap har allerede hatt noe suksess med å legge forsknings- og utviklingsfokus på neglisjerte sykdommer. Hvis dette fokuset fortsetter med nye forretningsmodeller og økt bistand, kan kanskje neglisjerte sykdommer klatre på rangstigen.

Christine Årdal (f. 1971)

er forsker ved Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og doktorgradskandidat ved Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo. Forskningen hennes er fokusert på «open source drug discovery». Hun har også bistått WHO's Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination (CEWG).

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Johanne Helene Iversen (f. 1987)

er medisinstudent ved Universitetet i Bergen og europeisk koordinator i Universities Allied for Essential Medicines (UAEM), Norge. Hun er internasjonalt ansvarlig i Norsk medisinstudentforening.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Kirsten Myhr (f. 1947)

er farmasøyt og seniorrådgiver ved Regionalt legemiddelinformasjonscenter (Relis Øst).

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Pécoul B. Financing and coordination of R&D for neglected diseases: challenges and opportunities (PDPs). Presentasjon til World Health Organization's Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination. Genève: WHO, 2011. www.who.int/phi/news/phi_cewg_1stmeet_1_pecoul_en.ppt (27.4.2011).
2. Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy* 2010; 95: 216–28.
3. Adams CP, Brantner W. Marketwatch: Estimating the cost of new drug development: Is it really \$802 Million? *Health Aff* 2006; 25: 420–8.
4. Report of the first meeting of the Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and coordination. Genève: WHO, 2011. www.who.int/phi/PHI_cewg_inception_report_2011_en.pdf (28.6.2011).
5. Wilson P, Palriwala A. Prizes for global health technologies. Policy assessment. Washington DC: Center for Global Health R&D, 2011. <http://healthresearchpolicy.org/assessments/prizes-global-health-technologies> (27.4.2011).
6. Proposal by Bangladesh, Barbados, Bolivia and Suriname to World Health Organization's Expert Working Group on Research & Development Financing. Genève: WHO, 2009. www.who.int/phi/Bangladesh_Barbados_Bolivia_Suriname_R_DTreaty.pdf (27.4.2011).
7. Douste-Blazy P. First laboratory for innovative financing for development from a solidarity tax and voluntary contributions. Genève: UNITAID, 2009. www.pdoustebrazy.com/contents/downloads/innovative-financing/UNITAID-FirstLaboratoryForInnovativeFinancing.pdf (27.4.2011).
8. Moran M, Guzman J, Henderson K et al. Neglected disease research & development: Is the global financial crisis changing R&D? G-Finder Report 2010. Sydney: Policy Cures, 2011. www.policycures.org/downloads/g-finder_2010.pdf (27.4.2011).
9. Svanemyr J. Global helseforskning i Norge – oversikt og vurdering. Rapport IS-1574. Oslo: Helsedirektoratet, 2008. www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00064/Global_helseforskning_64079a.pdf (27.4.2011).

Mottatt 31.5. 2011, første revisjon innsendt 3.7. 2011, godkjent 7.7. 2011. Medisinsk redaktør Siri Lunde.