

række tendenser for forståelsen og anvendelsen af lægemidler for fremtiden. Læren af livsstilsmedicinen er, at lægemidler også må forventes anvendt til forbedring og ikke kun til forebyggelse, lindring og helbredelse. Læren af farmakogenetikken er primært, at det forventes, at bivirkningerne reduceres, og sekundært, at effekten optimeres gennem en individualiseret tilgang til behandlingen på genniveau. En fælles tendens ved de to tilgange er en stadig stigende grad af individualiseret tilgang til lægemiddelterapien på alle niveauer, herunder udredning af indikationen, valg af lægemiddel, tilpasning af dosering, optimal administrationsform, monitorering/støtte og information. Som en indlejret konsekvens af denne stadige styrkelse af den individualiserede tilgang kommer individet – patienten/forbrugeren – naturligt i fokus og bliver en aktiv deltager i til- og fravalg i den individualiserede terapi, en udfordring, som aktørerne i sundhedsvæsenet skal sikre det bedst mulige resultat af.

Korrespondance: *Claus Møldrup*, Institut for Samfundsfarmaci, Danmarks Farmaceutiske Universitet, DK-2100 København Ø. E-mail: cm@dfuni.dk

Antaget: 10. januar 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Møldrup C. The use of the term Lifestyle medicines/drugs in media and academia. *Pharm World Sci*, 2004;26:193-6.
- Møldrup C. Farmakogenetikens betydning for den primære sundhedssektor. *Ugeskr Læger* 2002;164:3333-7.
- Motulsky AG. Drug reactions, enzymes and biochemical genetics. *JAMA* 1957;165:835-6.
- Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1959;12:52-125.
- Møldrup C. Livsstilsmedicin, hvad er det? *Lægemiddelforskning* 2004;4-5.
- Snedden R. The challenge of pharmacogenetics and pharmacogenomics. *New Genet Soc* 2000;19:145-64.
- Bailey DS, Bondar A, Furness LM. Pharmacogenomics: it's not just pharmacogenetics. *Pharm Biotechnol* 1998;9:595-601.
- Bell J. The new genetics in clinical practice. *BMJ* 1998;316:618-20.
- Sadee W. Genomics and drugs: finding the optimal drug for the right patient. *Pharm Res* 1998;15:959-63.
- Marshall A. Getting the right drug into the right patient. *Nat Biotechnol* 1997;15:1249-52.
- Grahame-Smith DG. How will knowledge of the human genome affect drug therapy? *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:7-10.
- Møldrup C. When pharmacogenomics goes public. *New Gen Soc* 2002;21:29-37.
- Wolf RC, Smith G, Smith RL. Science, medicine, and the future pharmacogenetics. *BMJ* 2000;320:987-90.
- ESHG-IPTS. Polymorphic sequence variants in medicine: technical, social, legal and ethical issues. *Eur J Hum Gen* 2005 (i trykken).
- Lenz HJ. Pharmacogenomics in colorectal cancer. *Semin Oncol* 2003;30:47-53.
- Ulrich CM, Robien K, McLeod HL. Cancer pharmacogenetics: polymorphisms, pathways and beyond. *Nat Rev Cancer* 2003;3:1-9.
- Kirchheiner J, Brösen K, Dahl ML et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards sub-population-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:173-92.
- Roberts RL, Mulder RT, Joyce PR et al. No evidence of increased adverse drug reactions in cytochrome P450 CYP2D6 poor metabolizers treated with fluoxetine or nortriptyline. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:17-23.
- Anderson JL, Carlquist JF, Horne BD et al. Cardiovascular pharmacogenomics: current status, future prospects. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2003;8:71-83.
- Siest G, Ferrari L, Accaoui MJ et al. Pharmacogenomics of drugs affecting the cardiovascular system. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:590-9.
- Gage BF, Eby C, Milligan PE et al. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. *Thromb Haemost* 2004;91:87-94.
- Knutson B et al. Selective alteration of personality and social behaviour by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry* 1998;155:373-9.
- Møldrup C. Den medicinerede normalitet. København: Gyldendal, 1999.

Farmakogenetikken fremtid – økonomiske muligheder og barrierer

Professor Dorte Gyrd-Hansen

Syddansk Universitet, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Enhed for Sundhedsøkonomi

Farmakogenetikken forventes at kunne bidrage med skræddersyede lægemidler med bedre effekt, færre bivirkninger og sparede resurser til følge. I denne artikel diskuteres farmakogenetikken mulige fremtid ud fra en økonomisk perspektiv. I det følgende vil læseren blive præsenteret for de principielle overvejelser, et samfund bør gøre sig, når introduktion af en ny intervention påtænkes. Den samfundsøkonomiske tænke-måde sammenstilles med industriens incitamenter, og det understreges, at disse to perspektiver kan være særdeles forskellige.

Økonomisk evaluering af farmakogenetik

Økonomisk evaluering bør udgøre en del af det beslutningsgrundlag, hvorpå sundhedspolitiske beslutninger tages. I dag er det i flere lande (Norge og Storbritannien) obligatorisk at indsende sådanne evalueringer i forbindelse med ansøgning om tilskud til lægemidler. En økonomisk evaluering vil altid indgå som et af flere argumenter i en politisk beslutningsproces, og vægtningen heraf vil være lands- såvel som kontekstspecifik. I en sundhedsøkonomisk evaluering sammenstilles resurseforbrug og sundhedseffekter for dermed at vurdere, om disse står i et fornuftigt forhold til hinanden. Om de eventuelle ekstratilførte resurser retfærdiggøres af de ekstra sundhedseffekter, der opnås ved indførelse af genetisk screening, bestemmes af, hvad man ellers kan bruge resurserne til i det danske sundhedsvæsen. Hvis prisen for et vundet (kvalitets-

justeret) leveår er meget høj, er det sandsynligt, at pengene ikke er givet godt ud, idet man kunne anvende resurserne andetsteds i sundhedsvæsenet og vinde flere sundhedseffekter for de samme penge.

Når den samlede resurseanvendelse skal opgøres, er det ikke tilstrækkeligt blot at se på prisen på de genetiske test. Man bør også medregne de eventuelle besparelser, der indhentes som følge af en effektiviseret behandling. For eksempel kan en reduktion i antallet af alvorlige hændelser og færre bivirkninger give besparelser i form af reduktion i antal indlæggelser og færre besøg hos praktiserende læger. I den udstrækning man anvender et samfundsperspektiv, bør resurse-mæssige gevinster, der ligger uden for sundhedssektoren, også medtages i beregningen. Der kan eksempelvis være tale om færre hjemmeplejebesøg og øget produktionsevne hos patienterne som følge af et forbedret helbred.

Følgende kriterier kan opstilles for vurdering af omkostningseffektiviteten af farmakogenetisk testning [1, 2]: 1) Der er påvist en relation mellem den genetisk variant og relevante kliniske effekter, 2) anvendelse af genetisk testning resulterer i reduktion i antallet af hændelser, 3) prævalensen af den genetiske variant er tilstrækkelig høj, 4) genetisk testning resulterer i forbedret effekt på livskvalitet, mortalitet og/eller samlede behandlingsomkostninger, og 5) en effektiv, hurtig og forholdsvis billig test er tilgængelig.

Punkterne 1 og 2 omhandler den nødvendige kliniske evidens, som altid bør foreligge, før en økonomisk konsekvensberegning foretages, mens punkterne 3-5 har direkte relevans for graden af omkostningseffektivitet.

Screening indbefatter, at samtlige relevante patienter får foretaget en test, og de direkte omkostninger til screening er således direkte proportionale med størrelsen af patientpopulationen. Derimod opnås der kun sundhedsgevinster og sparede resurser blandt de patienter, der besidder den genetiske variation. Hvis denne gruppe udgør en lille andel af den screenede population, vil omkostningseffektiviteten reduceres. Det samme billede tegner sig, hvis prævalensen er stor, men de undgåede bivirkninger og dermed de sparede resurser til behandling er begrænsede. I den situation, hvor man har høj prævalens, stort potentiale for gevinst, men en test med lav sensitivitet, kan resultatet også blive en lav omkostningseffektivitet. Det skal endvidere påpeges, at en specificitet på meget under 100% kan betyde, at antallet af falsk positive for hver sand positiv patient, der opdages, kan være stort. Hvis der findes en dyrere alternativ behandling, som kan gives til de patienter, der har fået konstateret den afvigende genetiske profil, vil man med en lav specificitet initiere øgede behandlingsomkostninger unødvendigt. I de tilfælde, hvor man foretager genetisk test for at bestemme den optimale behandlingsdosis, vil en lav specificitet kunne betyde, at lige mange eller måske flere patienter behandles inoptimalt ved indførelse af genetisk testning.

Der er til dato publiceret beretninger om et begrænset

- I evaluering af genetisk screening bør man ikke alene fokusere på klinisk effekt, men også på omkostnings-effektivitet.
- I en sundhedsøkonomisk evaluering sammenstilles samtlige resurseimplikationer med sundhedseffekter for at belyse, om disse står i fornuftigt forhold til hinanden.
- Hvad der måtte synes at være en samfundsmæssig god beslutning, er dog ikke nødvendigvis en god investering set med industriens øjne.

antal fuldbårde økonomiske evalueringer inden for det farmakogenetiske område. Ved en hurtig gennemgang af litteraturen har denne forfatter kunnet finde 11 internationale publikationer i peer-reviewede tidsskrifter. Af disse er der to, hvori det konkluderes, at en eller flere af de analyserede screeningsstrategier ikke er omkostningseffektive [3, 4]. Begge omhandler screening for faktor V Leiden-mutation. I alle de resterende økonomiske analyser konkluderes det, at indførelse af genetisk screening er omkostningseffektivt [5-8]. I fem af disse ni evalueringer konkluderes man sågar, at indførelse af genetisk screening er en dominant strategi, hvilket betyder, at man med screening opnår forbedring i sundhedseffekter, samtidig med at der samlet set spares resurser i forhold til ved gængs behandlingsstrategi. Dette er således en stærk konklusion.

De samfundsmæssige kriterier for indførelse af genetisk screening er nu skitseret. Hovedpointen er, at det ikke kun er væsentligt at kunne dokumentere, at genetisk screening har en klinisk effekt, men også at de resurse-mæssige konsekvenser er belyst - og at de står i fornuftigt forhold til effekten.

Industriens incitamenter

Hvad der er en samfundsmæssig god beslutning er dog ikke nødvendigvis en god investering set med industriens øjne. For at kunne danne sig et fuldstændigt billede af, hvilke udfordringer vi som samfund står over for i fremtiden, er det nødvendigt at se på, hvordan man tænker i industrien [9, 10].

Lad os først se på en virksomhed, der producerer et givet lægemiddel og står over for muligheden for at udvikle en genetisk test med henblik på sygdomsstratificering, dvs. identifikation af patienter, som ikke har gavn af at blive behandlet med dette lægemiddel. Uden indførelse af en genetisk test vil virksomhedens profit være: $I_{uden} = (n_1 + n_2)(p^m - c^m)$ hvor n_1 repræsenterer gruppen af patienter der har gavn af medicinen, og n_2 dem, der ikke har. Den profit, der opnås pr. behandlet person, udgør forskellen mellem pris (p^m) og omkostninger til produktion (c^m). Med indførelse af den (perfekte) genetiske test vil profitten være: $I_{med} = n_1(p^m - c^m) + (n_1 + n_2)(p^i - c^i)$ hvor ($p^i - c^i$) repræsenterer den profit, der opnås pr. foretaget test. Det står således klart, at introduktion af den genetiske test kun vil initiere en profit for virksomheden hvis $(n_1 + n_2)(p^i - c^i) > n_2(p^m - c^m)$, dvs. når den profit, der opnås ved indførelse af

den genetiske test, opvejer det profittab, som virksomheden oplever, når gruppen af patienter uden gavn af medicinering sorteres fra. I den udstrækning at n_2 er lille, vil der være større incitament for virksomheden til at lancere den genetiske test. Men i dette tilfælde vil testen sandsynligvis ikke være gavnlig for samfundet, fordi prævalensen og dermed de mulige gevinster ved screening vil være for små. En anden mulighed, hvorved industrien kan opretholde profitten er at sætte en høj profitmargin på den genetiske test. Dermed vil de samfundsmæssige gevinster ved indførelse af en sådan screening mindskes. Dette er blot nogle eksempler på, at samfund og industri ikke har samme målsætninger. Hvis den genetiske test udvikles af en anden virksomhed end den, der producerer medicinen, er de samme incitament dog ikke til stede.

Lad os nu se på en situation, hvor man i industrien påtænker at forske i og udvikle en helt ny skræddersyet medicin. Hvis der skal forskes i og udvikles ny målrettet medicin, skal de omkostninger, der er forbundet hermed gerne kunne dækkes af prisen på den nye medicin (p^m). I den udstrækning der primært er tale om store faste omkostninger til forskning og udvikling (R&D), vil forholdet mellem disse omkostninger og indtægter være som følger: $np^m > c^{R\&D}$. Antallet af patienter (n) vil have tendens til at være lille ved sygdomsstratificering, hvorfor der stilles krav til, at p^m er stor. Et sandsynligt udfald af genetisk testning er en segmentering af patienterne i så små grupper, at en ny medicin kan betegnes som et *orphan drug*. Betegnelsen stammer fra USA og betyder »forældreløs« medicin. Nogle sygdomme er så sjældne, at medicinalindustrien ikke ser tilstrækkelig incitament til at udvikle medicin mod dem, fordi omkostningerne til R&D forventes at overstige de mulige indtægter. I 1999 indførtes der derfor en EU-forordning om lægemidler mod sjældne sygdomme. I forordningen understreges de enkelte medlemslandes forpligtelse til at støtte R&D til medicin mod sjældne sygdomme. Implicit ligger der heri et pres på de enkelte lande til at udvise en større grad af betalingsvillighed for de færdigproducerede produkter. Der vil således være en tendens til, at *orphan drugs* vil være dyrere end andre medicinske præparater, hvorfor de opnåede besparelser som følge af introduktion af skræddersyet medicin muligvis ikke bliver så store som forventet.

Hvis der derimod primært sættes på patientstratificering, er der ikke samme problemstilling. Ved patientstratificering skal den genetiske test give information om den rette dosering til forskellige patientgrupper. Dette kan give nye markedsandele og *blockbuster*-modellen opretholdes. Industriens incitament til at investere i farmakogenetiske test af denne art synes derfor at være større.

En yderligere fordel for industrien er, at viden om sammenhængen mellem genetisk profil og farmakologisk respons sænker de omkostninger, der er forbundet med kliniske forsøg, idet det er muligt at definere mere homogene forsøgspopulationer, hvorved det er lettere at vise statistisk signifikant (manglende) effekt på en mindre gruppe af forsøgspersoner

inden for en kortere tidshorisont. Potentialet er således reducerede omkostninger til R&D, hvilket muligvis vil resultere i lavere priser på medicin.

Konklusion

Genetisk testning bør kun tilbydes, hvis eventuelt øgede omkostninger står i et rimeligt forhold til de opnåede sundhedseffekter. I hvilken grad, industrien udvikler sådanne genetiske test til rimelige priser, afhænger til dels af, hvor god dialogen er mellem samfund og industri. Det handler i sidste ende om, at begge parter kan se en fordel i at indføre skræddersyet medicin.

Korrespondance: Dorte Gyrd-Hansen, Fuglebakkevej 63, DK-2000 Frederiksberg. E-mail: dgh@sam.sdu.dk

Antaget: 21. oktober 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Higashi MK, Veenstra DL. Managed care in the genomics era: assessing the cost effectiveness of genetic tests. *Am J Manag Care* 2003;9:493-500.
- Phillips KA, Veenstra D, van Bebber A et al. An introduction to cost-effectiveness and cost-benefit analysis of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2003;4:231-9.
- Marchetti M, Quaglini S, Barosi G. Cost effectiveness of screening and extended anticoagulation for carriers of both factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Q J Med* 2001;94:365-72.
- Creinin MD, Lisman R, Stricler RC. Screening for factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Fertility Sterility* 1999;72:646-51.
- Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E et al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2001;134:440-50.
- Marra CA, Esdaille JM, Anis AH. Practical pharmacogenetics: the cost effectiveness of screening for thiopurine s-methyltransferase polymorphisms in patients with rheumatological conditions treated with azathioprine. *J Rheumatol* 2002;29:2507-12.
- Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Stricker BHC et al. Pharmacoeconomic evaluation of testing for angiotensin-converting enzyme genotype before starting b-hydroxy-b-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in men. *Pharmacogenetics* 2004;14:53-60.
- Lehman DF, Medicis JJ, Franklin PD. Polymorphisms and the pocketbook: the cost effectiveness of cytochrome P450 2C19 genotyping in the eradication of *heliobacter pylori* infection associated with duodenal ulcer. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1316-23.
- Danzon P, Towse A. The economics of gene therapy and of pharmacogenetics. *Val Health* 2002;5:5-13.
- Shah J. Economic and regulatory considerations in pharmacogenomics for drug licensing and healthcare. *Nat Biotechnol* 2003;21:747-53.