

Άρθρο Σύνταξης Editorial

Φάρμακα, Επιστήμη και Πολιτική: Ένας δύσκολος συμβιβασμός

Ψυχιατρική 2012, 23:291–294

Η θέση των φαρμάκων, μέσα στο φάσμα των δραστηριοτήτων που έχουν ως στόχο την προστασία και την προαγωγή της δημόσιας υγείας, είναι σημαντική και αδιαμφισβήτητη. Υπολογίζεται ότι η χρήση των νέων-καινοτόμων φαρμάκων στις δεκαετίες του '80 και του '90 αύξησε κατά 40% το προσδόκιμο επιβίωσης.^{1,2}

Οι Δημόσιες Αρχές που χαράσσουν τη φαρμακευτική πολιτική έχουν ή θα έπρεπε να έχουν ως βασικό στόχο την απρόσκοπτη και ισότιμη πρόσβαση των ασθενών στα κατάλληλα (ασφαλή και δραστικά) φάρμακα συμπεριλαμβανομένων και των νεοτέρων, ανεξαρτήτως κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου. Παρόλο που το φάρμακο αποτελεί διαχρονικό κοινωνικό αγαθό συγχρόνως ενέχει συγκεκριμένη οικονομική επιβάρυνση. Οι αυξανόμενες απαιτήσεις υγειονομικής περίθαλψης και η σημερινή οικονομική κρίση, καθιστούν επιτακτική την ανάγκη εκτίμησης και μείωσης της φαρμακευτικής δαπάνης. Σε πρόσφατες μελέτες του ΟΟΣΑ (Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης) βρέθηκε μεταξύ 1995 και 2005, 4,6% μέση ετήσια αύξηση της φαρμακευτικής κατά κεφαλήν δαπάνης,³ ενώ από το 2000 και μετά, η μέση φαρμακευτική δαπάνη αυξήθηκε κατά 50% σε πραγματικούς όρους.⁴

Για την αντιμετώπιση του φαινομένου αποφασίστηκε ο εξορθολογισμός των δαπανών υγείας, η αύξηση της αποδοτικότητας στη χρήση των πόρων, και ο καθορισμός προτεραιοτήτων όπως: (α) η προώθηση καινοτόμων φαρμάκων με αποδεδειγμένη προστιθέμενη θεραπευτική αξία (β) η ορθολογική συνταγογράφηση βάσει κανόνων που στοχεύουν στο βέλτιστο κλινικό αποτέλεσμα με το μικρότερο κόστος και (γ) η εκτεταμένη χρήση των γενοσήμων φαρμάκων με χαμηλότερη τιμή.

Τα γενόσημα (generics), ουσιαστικά όμοια πρωτοτύπων φαρμάκων μικρού μοριακού βάρους και τα βιοϊσοδύναμα (biosimilars), παρόμοια με πρωτότυπα φάρμακα μεγάλου μοριακού βάρους, είναι φαρμακευτικά σκευάσματα που κυκλοφορούν μετά τη λήξη του διπλώματος ευρεσιτεχνίας των πρωτοτύπων φαρμάκων. Η συνολική διάρκεια προστασίας του διπλώματος ευρεσιτεχνίας από την αρχή της παραγωγικής διαδικασίας είναι περίπου 20 έτη. Περιέχουν την ίδια δραστική ουσία ή συνδυασμό δραστικών, κυκλοφορούν στην ίδια μορφή, με την ίδια συγκέντρωση, ενώ μπορεί να διαφέρουν στα έκδοχα, χρώμα, σχήμα ή και στην παραγωγική διαδικασία. Επιτρέπεται η κυκλοφορία τους είτε με εμπορική ονομασία (branded generics) είτε με κοινόχρηστη ονομασία (non branded generics) με ακόμα χαμηλότερη τιμή.

Τα γενόσημα φάρμακα κυκλοφορούν για περίπου έναν αιώνα, ενώ με τη σημερινή τους μορφή κυκλοφορούν από το 1960. Το 1984 οι ΗΠΑ με τη νομοθετική ρύθμιση Hatch-Waxman Act, επιβάλλουν στον FDA τον έλεγχο όλων των κυκλοφορούντων γενοσήμων με μελέτες βιοϊσοδυναμίας, ενώ επιτρέπουν στη φαρμακευτική βιομηχανία των γενοσήμων την κυκλοφορία τους χωρίς τη διεξαγωγή κλινικών μελετών, βασιζόμενοι στην κλινική εμπειρία από τη χρήση των πρωτοτύπων. Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας συγκρίνουν τη βιοδιαθεσιμότητα δύο φαρμακευτικών σκευασμάτων (του γενοσήμου και του πρωτοτύπου). Στην ουσία γίνεται μέτρηση και σύγκριση της μέγιστης συγκέντρωσης των δύο φαρμάκων στον ορό (C_{max}) και του χρόνου που απαιτείται για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης (T_{max}). Τα αποτελέσματα αυτά εκφράζονται γραφικά με μία καμπύλη και προσδιορίζεται η περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area under the curve-AUC). Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας γίνονται με μία μόνο δόση του φαρμάκου σε 12 ή 24 ή 32 υγιείς εθελοντές και διενεργούνται πολλαπλές αιμοληψίες. Για να είναι βιοϊσοδύναμα τα συγκρινόμενα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα, ο λόγος των AUC (γενόσημο/πρωτότυπο) σε διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) 90% πρέπει να βρίσκεται μεταξύ 0,8–1,25 ορίων εμπιστοσύνης. Τα όρια εμπιστοσύνης είναι ένα εύρος τιμών πάνω και κάτω από τον δειγματικό μέσο όρο μέσα στον οποίο έχουμε εμπιστοσύνη ότι θα συμπίσει η άγνωστη παράμετρος. Η εμπιστοσύνη εκφράζεται με μια πιθανότητα, συνήθως 90%, 95%, 99%, ενώ τα όρια εμπιστοσύνης είναι ασύμμετρα γιατί χρησιμοποιούνται οι λογάριθμοι των δεδομένων. Ισχυρισμοί ότι τα όρια εμπιστοσύνης μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορές μεγέθους 45% είναι λάθος διότι ο μέσος όρος των τιμών είναι συνήθως κοντά στο 100%. Εάν είναι κοντά στο 80% ή στο 125% θα πρέπει οι τιμές να είναι παρόμοιες διαφορετικά δεν θα emπίπτουν στο ΔΕ 90%.

Οι επιφυλάξεις που εκφράζονται σχετικά με την έκλυση ιδιοσυγκρασιακών αντιδράσεων στα διαφορετικά έκδοχα των γενοσήμων, είναι βάσιμες, αλλά η πιθανότητα εμφάνισης είναι σπάνια και το πρόβλημα δεν εντοπίζεται μόνο στα γενόσημα αλλά και στα πρωτότυπα φάρμακα, εάν γίνει αλλαγή εκδόχων.⁵

Η εμπειρία από την πολυετή χρήση των γενοσήμων δείχνει ότι η αντικατάσταση των πρωτοτύπων από τα γενόσημα είναι ασφαλής κυρίως για φάρμακα υψηλού έως μέσου θεραπευτικού εύρους. Γενικότερα μετά την επίτευξη του θεραπευτικού αποτελέσματος με συγκεκριμένο γενόσημο καλόν είναι να αποφεύγεται η ανταλλαξιμότητα με άλλο γενόσημο. Αντίθετα η ανταλλαξιμότητα πρωτοτύπων φαρμάκων στενού θεραπευτικού εύρους από γενόσημα μπορεί να είναι επισφαλής, διότι μικρές μεταβολές στις συγκεντρώσεις στο αίμα μπορεί να οδηγήσουν είτε σε μειωμένη θεραπευτική απάντηση, είτε σε τοξικότητα. Ο FDA αλλά και οι περισσότεροι Ευρωπαϊκοί οργανισμοί ελέγχου των φαρμάκων έχουν ήδη καθορίσει περισσότερα από 25 φάρμακα στενού θεραπευτικού εύρους που ανήκουν σε διαφορετικές θεραπευτικές κατηγορίες, όπως φάρμακα του καρδιαγγειακού, φάρμακα για θρομβοεμβολικά επεισόδια, αντιεπιληπτικά, αντικαταθλιπτικά, αντιασθματικά κ.ά., στα οποία η αντικατάσταση από γενόσημα δεν συνιστάται. Στην κατηγορία αυτή εμπίπτουν φάρμακα όπως η καρβαμαζεπίνη, το λίθιο, διγοξίνη, λεβοθυροξίνη, φαινοτοΐνη, θεοφυλλίνη, κυκλοσπορίνη, βαρφαρίνη, φαιντανύλη και διάφορα άλλα ανοσοκατασταλτικά.⁶⁻⁸ Πέραν από τις οδηγίες των ελεγκτικών φορέων, είναι επιβεβλημένο για την επίτευξη του βέλτιστου θεραπευτικού αποτελέσματος, με τα περισσότερα από τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, γενόσημα ή πρωτότυπα, να διενεργείται προσδιορισμός των επιπέδων τους στο πλάσμα, ώστε να εξατομικεύεται το δοσολογικό σχήμα.

Αξίζει να επισημανθούν οι σοβαρές επιφυλάξεις που διατυπώνονται για τα βιοϊσοδύναμα φάρμακα, τα οποία είναι παρόμοια με τα πρωτότυπα βιολογικά προϊόντα (συνήθως ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες) και των οποίων το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας έχει λήξει. Ήδη έξι τέτοια προϊόντα έχουν εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), όπως τα βιοϊσοδύναμα της σωματοτροπίνης, της αυξητικής ορμόνης, της ερυθροποιητίνης και του παράγοντα διέγερσης αιμοκυττάρων. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την έγκριση τέτοιων προϊόντων είναι αυστηρότερες και οι παρασκευαστές καλούνται να παρέχουν ισοδύναμα στοιχεία ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας αλλά και κλινικές μελέτες που θα διασφαλίζουν τη μη επαγωγή ανοσογονικότητας.^{9,10}

Οι πωλήσεις των γενοσήμων φαρμάκων στις χώρες της ΕΕ έφθασαν το 2006 τα 21,6 δισεκατομμύρια €, ενώ η κατανάλωσή τους διαφοροποιείται στην κάθε χώρα και συνδέεται άμεσα με τις διαφορετικές εθνικές νομοθετικές ρυθμίσεις. Μία από τις μεθόδους προώθησης των γενοσήμων που χρησιμοποιείται ευρύτατα από τις ευρωπαϊκές χώρες είναι και η συνταγογράφηση με την κοινόχρηστη ονομασία. Το μέτρο αυτό έχει χρησιμοποιηθεί από 22 χώρες μέλη της ΕΕ, σε εθελοντική βάση. Σε 4 χώρες, Εσθονία, Λιθουανία, Πορτογαλία και Ρουμανία, είναι υποχρεωτικό. Σε 21 χώρες οι φαρμακοποιοί επιτρέπεται να αντικαθιστούν τα πρωτότυπα φάρμακα με φθηνότερα γενόσημα ενώ σε 6 χώρες (Δανία, Γερμανία, Φινλανδία, Μάλτα, Σουηδία και Σλοβακία) είναι υποχρεωτικό, εκτός εάν ο ιατρός ή ο ασθενής έχουν αντίθετη άποψη και αυτή πρέπει να εμπίπτει σε καταστάσεις που έχουν πλήρως διευκρινιστεί από τις υπεύθυνες αρχές.¹¹

Παρόλη τη μακροχρόνια εμπειρία των περισσότερων χωρών με την αντικατάσταση των πρωτοτύπων φαρμάκων από τα γενόσημα, το θέμα συνεχίζει να προκαλεί επιστημονικές και πολιτικές αντιθέσεις τόσο στις ΗΠΑ, όσο και στην Ευρώπη.¹²

Μία ψύχραιμη προσέγγιση οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η αντικατάσταση με γενόσημα φάρμακα είναι θεραπευτικά ισοδύναμη στις περισσότερες περιπτώσεις, εκτός εάν ο ιατρός με επιστημονικά τεκμηριωμένα κριτήρια θεωρήσει ότι για τον συγκεκριμένο ασθενή δεν είναι αποδεκτή. Τα κριτήρια πρέπει να συνδέονται με την επίτευξη του άριστου θεραπευτικού αποτελέσματος, την αποφυγή ανεπιθυμητών ενεργειών και τη βέλτιστη συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία.

Τέλος η επιτυχής έκβαση της φαρμακοθεραπείας συνδέεται άμεσα με τις γνώσεις του ιατρού και με την ανάπτυξη της σχέσης εμπιστοσύνης μεταξύ του θεράποντος και του θεραπευομένου.

Ζωή Παπαδοπούλου-Νταϊφώτη

Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Βιβλιογραφία

- Grootendorst P, Pierard E, Shim M. Life-expectancy gains from pharmaceutical drugs: A critical appraisal of the literature. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009, 9:353-364
- Lichtenberg F. The Impact of New Drug Launches on Longevity: Evidence from Longitudinal, Disease-Level Data from 52 Countries, 1982-2001. *International J Health Care Finance and Economics*, Springer, 2005, 5:47-73
- Organization for Economic Co-operation and Development. *Health at a glance*. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France, 2007
- OECD (homepage on the Internet). Health Database 2010. Available from: www.oecd.org/document
- Birkett DJ, Generics-equal or not? *Austr Prescrib* 2003, 26:85-87
- Report 2 of the Council on Science and Public Health (A-07) Generic Substitution of Narrow Therapeutic Index Drugs (Resolution 527, A-06) (Reference Committee E) European Medicines Agency, 2003
- Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudry NK et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008, 300:2514-2526
- Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL et al. Seizure Outcomes Following Use of Generic vs. Brand-Name Antiepileptic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs* 2010, 70:605-621
- Guideline on similar biological medicinal products. November 2004. Available <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf> (last assessed 5 July 2010)
- Hughes DA. Biosimilars: evidential standards for health technology assessment. *Clin Pharmacol Ther* 2010, 87:257-261
- Vogler S, Zimmermann N, Leopold C, de Joncheere K. Pharmaceutical policies in European countries in response to the global financial crisis. *Southern Med Review* 2011, 4:22-32
- Wechsler J. Debate and Estimates Rise Over Medicare Drug Benefit. *Pharmaceutical Executive* 2002, 22:21