

## Wartość leków innowacyjnych w medycynie

Anna Krzyżanowska, Małgorzata Cel, Cezary Głogowski, Jakub Gierczyński

Utrzymująca się w ostatnich latach na rynku leków tendencja wzrostowa zwróciła powszechną uwagę w wielu krajach świata na innowacyjny przemysł farmaceutyczny, zarówno w znaczeniu pozytywnym, jak i negatywnym. Z jednej strony, odkrycia przełomowych leków czynią możliwym skuteczne leczenie coraz szerszego wachlarza chorób. Coraz częściej też nowe metody terapii zastępują mniej efektywne i bardziej inwazyjne technologie, przyczyniając się do zmniejszenia kosztów bycia zdrowym, zarówno z punktu widzenia pojedynczych pacjentów, systemów opieki zdrowotnej, jak i całych społeczeństw. Konsekwencją postępu w farmakoterapii jest dawanie chorym możliwości wyboru i oferowanie szans na zdrową egzystencję, jakich nie miały poprzednie pokolenia. Z drugiej strony, wzrost zużycia leków powoduje obawy co do dostępności innowacyjnych technologii medycznych dla przeciętnego pacjenta. Wzrost w wydatkach na leki wydawane z przepisu lekarza jest często utożsamiany ze wzrostem cen tych leków. W rzeczywistości, w głównej mierze jest on spowodowany stale postępującym wzrostem spożycia leków w ujęciu ilościowym. Co

więcej, należy przypuszczać, że tendencja ta będzie się utrzymywać, chociażby z uwagi na starzenie się społeczeństw oraz rosnące oczekiwania co do jakości i długości życia, a także na postępy, jaki dokonuje się w zakresie prac prowadzonych nad ludzkim genomem i jego potencjalne znaczenie dla przyszłości farmakoterapii.

Kluczowym wyzwaniem staje się w tej sytuacji zapewnienie ciągłości i dynamiki odkryć w zakresie leczenia chorób, przy jednoczesnym zapewnieniu dostępu do nich szerokim rzeszom potrzebującym ich pacjentów.

Potrzeba racjonalnego podejmowania decyzji odnośnie finansowania pojawiających się wciąż nowych technologii medycznych, w tym leków, spowodowała upowszechnienie się metodologii EBM, HTA i farmakoekonomiki dla oceny ich skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej w oparciu o dane naukowe.

Poniższe opracowanie stara się przybliżyć te zagadnienia i pokazać, na wybranych przykładach, jak leki innowacyjne zrewolucjonizowały leczenie i przebieg wielu chorób cywilizacyjnych.

### Rola leków innowacyjnych w postępie medycyny

Innowacje w dziedzinie medycyny mają wymiar szczególny. Leki innowacyjne w sposób istotny przyczyniają się do zmniejszenia śmiertelności oraz poprawy stanu zdrowia społeczeństwa. Zapewniają postęp w terapii, jak również poprawiają komfort psychiczny i jakość życia pacjenta. Innowacyjne technologie medyczne umożliwiają ludziom dłuższe i zdrowsze ży-

cie, niejednokrotnie w ogóle dają szansę na przeżycie, pomagają lekarzom skuteczniej leczyć ich pacjentów, dają chorym możliwość powrotu do zdrowia i aktywnego stylu życia, skracają okres niepełnosprawności i zapobiegając niepowodzeniom w terapii, umożliwiają leczenie chorób uprzednio uznanych za nieuleczalne. Wymienione pozytywy upoważniają do twierdzenia, iż w wielu przypadkach leki innowacyjne zrewolucjonizowały system opieki zdrowotnej.

Brak jest uniwersalnej definicji leku innowacyjnego, np. wg EMEA (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) produktem innowacyjnym może być zarówno nowa substancja czynna, w tym pochodząca z procesu biotechnologicznego, jak też udoskonalona postać farmaceutyczna dotychczas stosowanego leku lub jego nowe wskazanie terapeutyczne.

W ciągu ubiegłego stulecia przełom w dziedzinie badań i rozwoju (*Research and Development, R&D*) w przemyśle farmaceutycznym przyczynił się do opracowania nowych lub udoskonalenia istniejących metod terapii dla wielu zagrażających życiu chorób, m.in. zakażeń, chorób wieku dziecięcego, niektórych postaci raka, chorób ośrodkowego układu nerwowego, choroby wrzodowej żołądka, astmy, nadciśnienia, AIDS i wielu innych. W efekcie średnia trwania życia w Europie wzrosła z 55 lat w 1900 r. do blisko 80 lat w chwili obecnej, czyli o 25 lat. Eksperci<sup>1</sup> uważają, że zmniejszenie śmiertelności chorych o 45 proc. w latach 1970–1991 wynikało ze stosowania właśnie leków innowacyjnych. W Polsce w dalszym ciągu średnia długość życia jest niższa od występującej w Unii Europejskiej o ok. 3 lata.

Tab. 1. zawiera listę przełomowych grup leków wprowadzonych po raz pierwszy na rynek w latach 1969–1994.

Tab. 1. Przełomowe klasy terapeutyczne 1978–1994

Rok	Klasa terapeutyczna	Substancja	Wskazanie
1978	antagoniści receptora H2	Cymetydyna (Tagamet), ranitydyna (Zantac)	choroba wrzodowa
1981	ACEI	Kaptopril (Capoten), enalapril (Vasotec)	nadciśnienie
1982	antagoniści kanału Ca	Nifedypina (Procardia), werapamil (Calan)	nadciśnienie
1982	nukleozydy	Acyklowir (Zovirax) famcyklowir (Famvir)	przeciwwirusowy
1982	inhibitory interleukiny-2	Cyklosporyna A (Sandimmune)	transplantacje
1985	ludzki hormon wzrostu	Protropin, Humatrope	niedobory h.w.
1986	chinolony	Norfloksacyna (Noroxin), cyprofloksacyna (Cipro)	antybiotyki
1986	interferon alfa	Intron A (alfa-2b), Roferon (alfa-2a)	nowotwory
1987	statyny	Lowastatyna (Mevacor), pravastatyna (Pravachol)	hiperlipidemia
1987	NRTI	Zydowudyna=AZT (Retrovir), didanozyna (Videx)	AIDS
1988	SSRI	Fluoksetyna (Prozac), paroksetyna (Seroxat), sertralina (Zoloft)	depresja
1989	PPI	Omeprazol (Prilosec), lanzoprazol (Prevacid)	choroba wrzodowa
1990	erytropoetyna	Epogen, Procrit (alfa)	anemia
1990	makrolidy (półsyntetyczne)	Klarytromycyna (Biaxin), azytromycyna (Zitromax)	antybiotyki
1990	bis-triazole	Flukonazol (Diflucan)	przeciwgrzybiczy
1991	antagoniści receptora serotoniny 5-HT3	Ondansetron (Zofran), granisetron (Kytiril)	przeciwwymiotny
1992	G-CSF	Filgrastim (Neupogen)	nowotwory
1993	taxoidy	Paklitaksel (Taxol), docetaxel (Taxotere)	rak jajnika
1993	interferon beta	Betaseron (beta-1b), Avonex (beta-1a)	stwardnienie rozsiane
1993	antagoniści receptora serotoniny 5-HT1	Sumatriptan (Imigran), zolmitriptan (Zomig)	migrena
1994	antagoniści D2/5HT2	Risperidon (Risperdal)	schizofrenia

Materiały źródłowe: *PharmacoEconomics 2002, Vol 20, Suppl. 3*

Tab. 2. Średnia długość pobytu w szpitalu (dni) – analiza porównawcza 30 krajów

Rok	1970	1975	1980	1985	1990	1995	1999
Europa	24	21	18	17	15	12	11
USA	15	11	10	9	9	8	7
Japonia	55	55	56	54	51	44	40

Materiały źródłowe: *OECD Health Data 2001*

### Leki innowacyjne, a koszty w innych sektorach opieki zdrowotnej

Leki innowacyjne nie tylko rewolucjonizują metody leczenia wielu chorób, ale także są źródłem oszczędności poprzez znaczącą obniżkę kosztów w innych sektorach opieki zdrowotnej

(hospitalizacje, niepełnosprawność i inwalidztwo etc.)

Powszechnie wiadomo, że opieka szpitalna jest źródłem kosztów w dużo większym stopniu niż leczenie ambulatoryjne. Naukowcy<sup>2</sup> z amerykańskiego *National Bureau of Economic Research* przeanalizowali dane za lata 1980–1991 i doszli do wniosku, że

1 USD wydany na leki przekłada się na redukcję wydatków z tytułu hospitalizacji w wysokości 3,65 USD i wzrost wydatków z tytułu opieki ambulatoryjnej w wysokości 1,54 USD, dając tym samym oszczędność 2,11 USD. Tab. 2. przedstawia, jak na przestrzeni ostatnich 30 lat zmienił się przeciętny czas pobytu w szpitalu,

m.in. dzięki stosowaniu bardziej innowacyjnych i nowoczesnych technologii medycznych i metod farmakoterapii.

### Proces badawczo-rozwojowy

Jak powszechnie wiadomo, ceny leków innowacyjnych są wyższe niż leków generycznych, czasem nawet kilkakrotnie. Taki stan rzeczy jest uzasadniony faktem, że:

- ▮ koszty wprowadzenia nowego leku ocenia się obecnie na ok. 800 mln USD, a nakłady te pochodzą ze sprzedaży leków innowacyjnych;
- ▮ ceny leków innowacyjnych muszą być na tyle wysokie, aby pokryć koszty poniesione na opracowanie i rozwój produktu.

Badania dowodzą, że tylko jedna na 5 000–10 000 molekuł ostatecznie trafia na rynek jako pełnowartościowy lek.

Za lekami innowacyjnymi przemawia cały szereg argumentów natury medycznej, ekonomicznej, jak i etycznej. Na ich szczycie znajdują się preferencje pacjentów, którzy wolą leczenie farmakologiczne lub terapię nieinwazyjną, zamiast interwencji chirurgicznej, kiedy tylko jest to możliwe. Nowoczesne leki przyczyniają się do zmniejszenia zapadalności na choroby zakaźne, pozwalają lepiej kontrolować przebieg chorób przewlekłych, takich jak astma czy cukrzyca, czy nawet korygować przyczyny chorób na poziomie genetycznym.

Z ekonomicznego punktu widzenia wyższe wydatki na leki innowacyjne często oznaczają uniknięcie lub skrócenie hospitalizacji, zmniejszenie częstości wizyt u lekarza, dłuższe zachowanie sprawności czy zdolności do pracy.

W chwili obecnej na etapie badań klinicznych znajduje się ponad 700 nowych leków i szczepionek we wszystkich kategoriach terapeutycznych, w tym 130 związków do leczenia i zapobiegania chorobom infekcyjnym, zwłaszcza HIV/AIDS, ponad 120 na choroby układu krążenia, ok. 30 przeciwko różnym postaciom zapalenia stawów, 25 na osteoporozę, 20 przeciwko cukrzycy, depresji i astmie, ponad 20 przeciwko chorobie Alzheimera i schizofrenii, ponad 10 przeciwko chorobie Parkinsona, padaczkę i stwardnieniu rozsianemu, 300 przeciwko różnego typu nowotworom.<sup>3</sup>

Skuteczność i bezpieczeństwo nowo odkrywanych leków potwierdzana jest w badaniach klinicznych przeprowadzonymi w oparciu o zasady *evidence-based medicine* (EBM) – medycyny opartej na wiarygodnych dowodach naukowych, uzyskiwanych z reguły w przebiegu dobrze zaprojektowanych, randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych.

### Sytuacja leków innowacyjnych na świecie i w Polsce

Z uwagi na wyższą niż w przypadku pozostałych leków cenę pojedynczego opakowania, nastawienie płatników i ubezpieczycieli do leków innowacyjnych jest często negatywne. A przecież przeciętny Europejczyk wydaje średnio 2 razy tyle na zakup wyrobów tytoniowych i alkoholowych niż na leki. Podobna sytuacja ma miejsce w Polsce. Wykazy leków refundowanych nie były aktualizowane o nowe molekuly od 1998 r., co powoduje, że pacjenci są zmuszeni pokrywać koszty zakupu zarejestrowanych przez ostatnie 5 lat leków innowacyjnych z własnej kieszeni. Nic więc dziwnego, że udział pacjenta w całkowitych wydatkach na leki należy w naszym kraju do najwyższych w Europie i wynosi ok. 66 proc. Udział leków innowacyjnych wg firmy IMS kształtuje się na poziomie, ilościowo: 13 proc., wartościowo: 39 proc. Bardzo słabo wypadamy na tle Unii Europejskiej, gdzie średnia ta wynosi w ujęciu wartościowym 85 proc.

### Wybrane jednostki chorobowe

Kilka miesięcy temu państwowy, niemiecki Instytut Zdrowia i Badań Społecznych przygotował obszernie opracowanie pt. *Znaczenie leków innowacyjnych dla zdrowia ludności Niemiec*, pokazujące na przykładzie 11 jednostek chorobowych, jak na przestrzeni ostatnich 30 lat nowoczesna farmakoterapia udoskonaliła, a w niektórych przypadkach zrewolucjonizowała leczenie.<sup>4</sup>

I tak, np. rozwój terapii choroby wrzodowej w minionych 30 latach nastąpił dzięki 2 rewolucyjnym odkryciom. Pierwszym było wynalezienie w latach 70. XX wieku, tzw. antagonistów receptora histaminowego typu 2 – cymetydyny i ranitydyny, zmniejszających wydzielanie soku żołądkowego, co spowodowało spadek liczby

operacji chirurgicznych związanych z tym schorzeniem o połowę. Kolejnym odkryciem, które miało miejsce 10 lat później były inhibitory pompy protonowej hamujące wytwarzanie kwasu solnego przez komórki okładzinowe (omeprazol, lanzoprazol).

Truizmem byłoby podkreślać wartość i przełom, jaki spowodowało wprowadzenie antybiotyków w latach 40. XX wieku. Właśnie odkrycie antybiotyków, zarówno lekarze, jak pacjenci wymieniali najczęściej na pierwszym miejscu w ankietach, dotyczących największych osiągnięć medycyny XX wieku. Kolejnym przykładem ilustrującym znaczenie innowacyjnych leków stanowi HIV/AIDS. Na początku lat 90. AIDS był wyrokiem śmierci dla chorych, spośród których wielu umierało w ciągu 2 lat od jego rozpoznania. W 1996 roku AIDS nie znajdował się już na liście 10 najważniejszych przyczyn zgonów w USA. Przepisanie kilku leków przeciwko AIDS jednocześnie może kosztować rocznie 16 tys. USD w przeliczeniu na jednego pacjenta. Tym niemniej przed pojawieniem się tych leków, koszt leczenia szpitalnego jednego chorego na AIDS wynosił ok. 100 tys. USD rocznie, zanim nie nastąpiła śmierć z powodu tej choroby.

W ciągu ostatnich 50 lat współczynnik 5-letniej przeżywalności w chorobach nowotworowych wzrósł z 30 proc. do 60 proc. Stwierdzono, np. że u pacjentów onkologicznych, których system odpornościowy został osłabiony chemioterapią, skutecznym okazał się lek znany jako czynnik wzrostu dla kolonii granulocytów (G-CSF). Leczenie pozwoliło zaoszczędzić 30 tys. USD na kosztach hospitalizacji chorych, związanych z przeszczepami szpiku kostnego.

Kolejnym przykładem może być udar mózgu. W latach 40. i 50. XX wieku udar mózgu znajdował się na pierwszym miejscu przyczyn zgonów w USA. Obecnie liczba zgonów z powodu udaru mózgu spadła z 350 do 200<sup>5</sup> (w przeliczeniu na 100 tys. wszystkich zgonów) w latach 80., w głównej mierze dzięki stosowaniu beta-blokerów, ACEI, statyn i innych leków kardiologicznych.

W ciągu ostatnich 20 lat wiedzę na temat astmy i możliwości jej skutecznego leczenia wzbogaciły liczne odkrycia naukowe. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych 1–2 proc. całkowitej

tych nakładów na opiekę zdrowotną pochłania leczenie astmy. Zastosowanie szybko działających beta-2-mimetyków, przede wszystkim salbutamolu jest postępowaniem z wyboru w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy i zapobieganiu napadom astmy wysiłkowej. Ponieważ częste lub regularne (w porównaniu z doraźnym) stosowanie tej grupy leków powoduje jednak pogorszenie kontroli astmy, dlatego też ich stosowanie zostało uzupełnione przez stosowanie beta-2-mimetyków długo działających, których działanie utrzymuje się ponad 12 godz. Kolejny przełom w terapii astmy spowodowało uznanie jej za przewlekłą chorobę dróg oddechowych o podłożu zapalnym i powszechne wprowadzenie do terapii glikokortykosteroidów, zwłaszcza wziewnych (WGKS).

Szczepienia ochronne są jednym z podstawowych działań podejmowanych od dziesięcioleci na całym świecie w zakresie zdrowia publicznego. Należą też do najbardziej opłacalnych metod terapeutycznych, co potwierdzają eksperci Banku Światowego.<sup>6</sup> Masowe szczepienia radykalnie zmniejszyły liczbę zgonów spowodowanych przez choroby zakaźne, ich rozpowszechnienie, częstość zachorowań i powikłań, ból i cierpienie, zwiększając tym samym możliwości nauki oraz pracy. Dla przykładu, dzięki wprowadzonym masowo szczepieniom przeciwko polio udało się uniknąć rocznie 650 tys. zgonów, dzięki szczepieniom przeciwko gruźlicy 1 188 476 zgonów rocznie, a eradykacja ospy prawdziwej uchroniła do chwili obecnej społeczność świata przed ok. 350 mln nowych przypadków tej choroby oraz 40 mln zgonów.<sup>7</sup>

### Firmy R&D a innowacje

Motorem postępu w farmakoterapii są firmy farmaceutyczne, prowadzące prace badawcze. Dokonały one odkrycia i zaoferowały pacjentom ponad 90 proc. wszystkich nowych leków opracowanych na świecie w ostatnich 20 latach. Przemysł farmaceutyczny odpowiada też za prawie 20 proc. wszystkich prac naukowo-badawczych w Europie. Ten ogromny wkład w badania i rozwój jest prawie w całości finansowany z prywatnych środków, tj. bez dotacji rządowych. Mimo iż na przestrzeni ostatnich 10 lat nakłady na badania i rozwój w Europie uległy podwojeniu

Tab. 3.

Lp.	Firma	Wydatki w roku 2000 (w mln USD)	Zmiana proc. do 1999
1.	Pfizer	4 435	9,9
2.	GlaxoSmithKline	3 828	10,5
3.	Aventis	3 212	10,4
4.	Johnson & Johnson	2 926	12,5
5.	AstraZeneca	2 893	-1,0
6.	Novartis	2 755	9,7
7.	Pharmacia	2 753	-2,2
8.	Merck & Company	2 344	13,3
9.	Roche	2 337	4,4
10.	Bayer	2 199	11,3

Materiały źródłowe: Pharma Business November/December 2001 r.

do 17 mld euro w roku 2000, w USA w analogicznym okresie zwiększyły się one 5-krotnie, aż do 24 mld euro.

Firmy farmaceutyczne, prowadzące badania inwestują 15–20 proc. swoich przychodów w prace badawczo-rozwojowe, co stanowi wskaźnik wyższy niż w jakiegokolwiek innej branży przemysłowej, w tym w tak nowoczesnych branżach, jak elektroniczna, IT i badań przestrzeni kosmicznej. Obecnie żaden produkt farmaceutyczny nie może zostać wprowadzony do obrotu bez wcześniejszej, szczegółowej oceny jego bezpieczeństwa, jakości i skuteczności, co wiąże się również ze znacznymi kosztami.

Tab. 3. przedstawia 10 największych firm farmaceutycznych pod względem skonsolidowanych wydatków na badania i rozwój.

Przed firmami i naukowcami stoją jednak w dalszym ciągu ogromne wyzwania. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia nadal nie ma skutecznych metod leczenia ponad 3/4 ze znanych nam 30 tys. chorób występujących na świecie. Ponad 85 tys. naukowców z branży farmaceutycznej pracuje dzisiaj w Europie nad znalezieniem nowych leków i innowacyjnych metod leczenia nowotworów, chorób serca, choroby Alzheimera, choroby Parkinsona, zapalenia stawów, osteoporozy, mukowiscydozy, AIDS oraz innych chorób zakaźnych.

Podsumowując, bez leków innowacyjnych historia sukcesów we współczesnej medycynie niewątpliwie nie byłaby tak imponująca. Postęp w farmakoterapii jest możliwy jedynie

dzięki wysiłkom i zaangażowaniu firm R&D, rzeszy naukowców i lekarzy oraz ogromnym nakładom finansowym. Liczne, przeprowadzone w ostatnich latach badania<sup>8</sup> pokazują jednak, że poniesione nakłady w pełni przekładają się na istotne dla społeczeństw korzyści, takie jak znaczące wydłużenie życia i poprawa jego jakości, redukcja kosztów w innych sektorach opieki zdrowotnej i gospodarki oraz ogólny wzrost ekonomiczny.

1. Pharmaceutical Innovation, Mortality Reduction and Economic Growth (Lichtenberg, 1999)
2. Lichtenberg F. R. *New drugs and lower costs*. Am J Health Syst Pharm 2002 Oct 1; 59 (19): 1894-5
3. Sustaining continued pharmaceutical innovation EFPIA <http://www.efpia.org/>
4. Die Bedeutung von innovativen Arzneimitteln für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland. IGES Institut für Gesundheits- und Sozialforschung, Berlin <http://www.vfa.de/de/presse/artikel/iges-innovationsstudie.html>
5. Advanced Medical Technology Association
6. The global value of vaccination. Vaccine 21 (2003) 596-600, Ehreth J.
7. The global value of vaccination. Vaccine 21 (2003) 596-600, Ehreth J.
8. Assessing the impact of Pharmaceutical Innovation: A comprehensive framework [www.npcnow.org](http://www.npcnow.org)

Anna Krzyżanowska, Małgorzata Cel,  
Cezary Głogowski, Jakub Gierczyński  
Dział Ekonomiki Zdrowia  
i Klientów Kluczowych  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA