
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΣ ΚΛΑΔΟΣ:
ΜΙΑ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

**Κλίτσα-Γασπαράκη Ελένη
Α.Μ.: ΔΥ/1219**

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2014

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΣ ΚΛΑΔΟΣ:
ΜΙΑ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

**Κλίτσα-Γασπαράκη Ελένη
Α.Μ.: ΔΥ/1219**

Επιβλέπουσα: Οικονομίδου Χαρίκλεια, Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήμα Οικονομικής
Επιστήμης, Πανεπιστήμιο Πειραιά

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2014

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

**UNIVERSITY OF
PIRAEUS**



**DEPARTMENT OF
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Management

**PHARMACEUTICAL INDUSTRY:
AN EMPIRICAL ANALYSIS**

Klitsa-Gasparaki Eleni

Master Thesis submitted to the Department of Economics
of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements
for the degree of M.Sc. in Health Management

Piraeus, Greece, 2014

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Όλα ξεκίνησαν μόλις δύο χρόνια πριν. Δύο χρόνια γεμάτα αναμνήσεις, γνωριμίες και κυρίως γνώσεις. Για όλη αυτή την εμπειρία θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου που με στήριξαν, αλλά κυρίως την κα Κλαίρη Οικονομίδου η οποία με βοήθησε να χρησιμοποιήσω τις νέες μου γνώσεις για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας. Την ευχαριστώ για τη στήριξη, τη βοήθεια αλλά και την υπομονή της.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά την κα Δώρα Τουρτόγλου και τον κ Κώστα Χαβελέ οι οποίοι δεν δίστασαν να μοιραστούν μαζί μου κάποια από τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση. Δεν θα μπορούσα να ολοκληρώσω την εργασία χωρίς την πολύτιμη συμβολή τους.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν με οποιονδήποτε τρόπο στην επιτυχή εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Ο καθένας είχε ένα δικό του, ξεχωριστό ρόλο, και ας μην το γνωρίζει. Σας ευχαριστώ από τα βάθη της καρδιάς μου.

Ευχαριστώ!

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΣ ΚΛΑΔΟΣ: ΜΙΑ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Σημαντικοί Όροι: Φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη, φαρμακευτικό R&D, ανάλυση παλινδρόμησης, κλινικές μελέτες

Περίληψη

Στόχος αυτής της μελέτης είναι να παρουσιάσει την εξέλιξη των φαρμάκων και των κλινικών μελετών, αλλά και του ρυθμιστικού πλαισίου που τις διέπει, από την αρχαιότητα έως σήμερα. Από προγενέστερες μελέτες έχει φανεί ότι οι μικρότερες φαρμακευτικές πετυχαίνουν περισσότερες εγκρίσεις και ότι τα τελευταία χρόνια οι επιστροφές από την έρευνα και ανάπτυξη φαίνεται να έχουν πτωτικές τάσεις. Επιπλέον, γίνεται μια εμπειρική μελέτη, χρησιμοποιώντας δεδομένα του Ο.Ο.Σ.Α. που αφορούν σε πέντε ευρωπαϊκές χώρες – ηγέτες στη φαρμακοβιομηχανία, μέσω της οποίας φαίνεται ότι οι δαπάνες για έρευνα και ανάπτυξη επηρεάζουν το ρυθμό αύξησης της προστιθέμενης αξίας του κλάδου.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

PHARMACEUTICAL INDUSTRY: AN EMPIRICAL ANALYSIS

Keywords: Pharmaceutical R&D, regression analysis, clinical trials, clinical studies

Abstract

The purpose of this study is to present the evolution of drugs and clinical trials, as well as the evolution of the relevant regulatory framework from the ancient times up to now. Earlier studies had shown that smaller pharmaceutical companies get more drug approvals and that the returns from the R&D seem to be gradually reducing. We perform an empirical analysis employing data from five OECD countries, which are leaders in the pharmaceutical industry. The results of the empirical analysis show that the expenditures for R&D heavily influence the growth rate of the value added in the industry.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	vii
Περίληψη	ix
Abstract	xi
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	xiii
Κατάλογος Διαγραμμάτων.....	xvi
Κατάλογος πινάκων	xvii
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	1
ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΩΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΩΣ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	1
1.1 Εισαγωγή	1
1.2 Η ιστορία της ανάπτυξης των φαρμάκων.....	1
1.3 526 π.Χ. – 1537: Η εποχή πριν τον James Lind.....	3
1.4 Ο James Lind και η μελέτη για το σκορβούτο	4
1.5 Η εμφάνιση του placebo.....	5
1.6 1943: Η πρώτη διπλά τυφλή ελεγχόμενη μελέτη- Η πατουλίνη σα θεραπεία για το κοινό κρυολόγημα	6
1.7 1946: Η πρώτη τυχαιοποιημένη θεραπευτική δοκιμή - Η τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή για τη Στρεπτομυκίνη	7
1.8 Προκλινικές μελέτες.....	8
1.9 Οι κλινικές μελέτες.....	8
1.9.1 Ορισμός των κλινικών μελετών	9
1.9.2. Ανάγκη διεξαγωγής κλινικών μελετών	9
1.9.3 Οι φάσεις των κλινικών μελετών	9
1.10 Χρόνος και κόστος από την ανακάλυψη έως την κυκλοφορία ενός νέου φαρμάκου	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	15
Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΗΘΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΟΥ ΠΛΑΙΣΙΟΥ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	15
2.1 Εισαγωγή	15
2.2 Ανάγκη και εξέλιξη της νομοθεσίας των κλινικών μελετών.....	16
2.3 2000: Η αναθεωρημένη Διακήρυξη του Ελσίνκι	18
2.4 Αναθεώρηση του 2008	19
2.5 Αναθεώρηση του 2013	22
2.6 Ορθή Κλινική Πρακτική (Good Clinical Practice –GCP).....	22
2.7 Ευρώπη.....	23
2.7.1 Η Ευρωπαϊκή οδηγία για τις κλινικές μελέτες.....	24

2.7.2	Η Ευρωπαϊκή οδηγία για το GCP	25
2.7.3	Η Ευρωπαϊκή οδηγία του 2014	25
2.8	Ελλάδα – Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ).....	26
2.9	Οικονομική διαχείριση των κλινικών μελετών	28
2.10	Ανακεφαλαίωση	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....		31
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....		31
3.1	Απόδοση της φαρμακευτικής έρευνας και ανάπτυξης βάσει του μεγέθους της επιχείρησης.....	31
3.2	Μελέτη του 2006 για τη φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη	31
3.2.1	Αξιολογώντας την απόδοση της φαρμακευτικής έρευνας και ανάπτυξης.....	32
3.2.2	Τα κέρδη και η επένδυση στην έρευνα της φαρμακοβιομηχανίας.....	34
3.2.3	Οι τάσεις των δαπανών σε R&D και η παραγωγή νέων φαρμάκων.....	36
3.2.3.1	Οι δαπάνες για την έρευνα και ανάπτυξη.....	36
3.2.3.2	Ένταση του R&D	38
3.2.4	Κόστος ανάπτυξης νέου φαρμάκου	40
3.2.4.1	Κύριοι καθοριστές του κόστους του R&D.....	41
3.2.4.2	Λόγοι αύξησης του κόστους του R&D για τα καινοτόμα νέα φάρμακα.....	45
3.2.4.3	Υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας.....	47
3.2.4.4	Αλλαγές στις κλινικές μελέτες.....	49
3.2.4.5	Αλλαγές στο είδος των αναπτυσσόμενων φαρμάκων	50
3.2.4.6	Επιστημονικές Εξελίξεις	51
3.2.4.7	Παράγοντες που επιβραδύνουν την αύξηση των δαπανών για R&D	51
3.2.5	Κερδοσκοπία και επενδύσεις στο R&D για τη φαρμακοβιομηχανία	52
3.2.5.1	Πρόσφατες Εκτιμήσεις της Κερδοφορίας.....	52
3.2.5.2	Αναμενόμενα κέρδη σαν ένδειξη της απόδοσης του φαρμακευτικού R&D	55
3.2.5.2.1	Οι πληροφορίες των φαρμάκων	55
3.2.5.2.2	Ο ρόλος της ασφάλειας υγείας και των πατεντών.....	56
3.2.5.2.3	Κίνητρα για την εξέταση των τιμών των φαρμάκων	57
3.2.5.2.4	Περιπλοκές λόγω των βελτιωμένων κερδών.....	58
3.3	Μελέτη του 2013 για την απόδοση της φαρμακευτικής καινοτομίας.....	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....		65
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ		65
4.1	Μεθοδολογία ανάλυσης παλινδρόμησης	65
4.2	Συλλογή δεδομένων	68
4.3	Περιγραφική ανάλυση των δεδομένων	68

4.3.1	Time Series Plots	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....		73
ΕΜΠΕΙΡΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....		73
5.1	Εκτίμηση και ανάλυση παλινδρόμησης του μοντέλου	73
5.2	Παράδειγμα χρονοσειράς με πραγματικά δεδομένα	80
5.2.1	Η εταιρεία AstraZeneca	80
5.2.2	Time series plots	81
5.2.3	Μοντέλο χρονοσειράς.....	84
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....		85
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....		85
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		87

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Κατάλογος Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 3.1: Εκτιμήσεις των ετησίων δαπανών της αμερικανικής φαρμακοβιομηχανίας για έρευνα και ανάπτυξη	37
Διάγραμμα 3.2: Δαπάνες για R&D σαν ποσοστό των εσόδων από πωλήσεις για διάφορες αμερικανικές βιομηχανίες	39
Διάγραμμα 3.3: Διάφορες εκτιμήσεις του μέσου κόστους R&D για μια επιτυχώς ανεπτυγμένη νέα μοριακή οντότητα (NME) – σε αξίες του 2000	47
Διάγραμμα 3.4: Ποσοστά νέων ενώσεων οι οποίες εισέρχονται σε κάθε στάδιο των κλινικών μελετών	49
Διάγραμμα 3.5: Απόδοση του ενεργητικού για τις φαρμακευτικές εταιρείες σε σύγκριση με όλες τις μεγάλες εταιρείες, σύμφωνα με πρότυπες λογιστικές μεθόδους	53
Διάγραμμα 4.1: Διαγραμματική εξήγηση της μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων	67
Διάγραμμα 4.2: Διαγραμματική απεικόνιση της χρονικής αλλαγής του ΑΕΠ	69
Διάγραμμα 4.3: Διαγραμματική απεικόνιση της χρονικής αλλαγής στις δαπάνες του φαρμακευτικού R&D	70
Διάγραμμα 4.4: Διαγραμματική απεικόνιση της χρονικής αλλαγής στις δαπάνες της φαρμακοβιομηχανίας για το ανθρώπινο δυναμικό	71
Διάγραμμα 5.1: Διαγραμματική παρουσίαση της ετερογένειας μεταξύ των χωρών που αναλύονται	77
Διάγραμμα 5.2: Απεικόνιση της χρονικής αλλαγής της προστιθέμενης αξίας για τον φαρμακευτικό κλάδο στην Ελλάδα.	80
Διάγραμμα 5.3: Απεικόνιση της χρονικής αλλαγής των δαπανών για έρευνα και ανάπτυξη της εταιρείας	81
Διάγραμμα 5.4: Διαγραμματική απεικόνιση της χρονικής αλλαγής των δαπανών για το ανθρώπινο δυναμικό που απασχολείται με την έρευνα και ανάπτυξη στην εταιρεία	82

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 3.1: Η εκτίμηση του DiMasi και άλλων για τα μέσα κόστη και τους χρόνους των επιτυχώς ανεπτυγμένων μοριακών οντοτήτων	43
Πίνακας 4.1: Πίνακας περιγραφικής στατιστικής των δεδομένων	68
Πίνακας 5.1: Ανάλυση παλινδρόμηση του μοντέλου (OLS, pooled data)	72
Πίνακας 5.2: Ανάλυση παλινδρόμησης του μοντέλου (OLS, pooled data with robust standard errors)	74
Πίνακας 5.3: Ανάλυση παλινδρόμησης με fixed effects	75
Πίνακας 5.4: Ανάλυση παλινδρόμησης με random effects	76
Πίνακας 5.5: Οι συντελεστές που προκύπτουν από τις αναλύσεις OLS, OLS robust, FE και RE	76
Πίνακας 5.6: Στατιστικός έλεγχος LM	78
Πίνακας 5.7: Στατιστικός έλεγχος Hausman	79
Πίνακας 5.8: Ανάλυση παλινδρόμησης της χρονοσειράς	83

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΩΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΩΣ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

1.1 Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται μια ιστορική αναδρομή σχετικά με τη χρήση των φαρμάκων από τους ανθρώπους ξεκινώντας από την Αίγυπτο γύρω στα 1600 π.Χ. φτάνοντας στο σήμερα και στην ανάγκη διεξαγωγής κλινικών μελετών.

Η εξέλιξη των κλινικών μελετών αποτελεί ένα μακρύ και συναρπαστικό ταξίδι. Η πρώτη αναφορά φαίνεται να είναι στις βιβλικές καταγραφές, γύρω στα 500 π.Χ.. Το ταξίδι ξεκινά από διαιτητικές θεραπείες – λαχανικά και λεμόνια- και καταλήγει στα φάρμακα. Μετά την πρώτη περιγραφή των κλινικών μελετών τον 18^ο αιώνα, έγιναν προσπάθειες να επαναπροσδιοριστεί ο σχεδιασμός και οι στατιστικές πτυχές τους. Αυτό ακολουθήθηκε από αλλαγές στο ρυθμιστικό και ηθικό περιβάλλον¹.

Μέσω της περιγραφής των πρώτων μελετών σε ανθρώπους μέχρι και των παρουσιών συνθηκών στη διεξαγωγή των κλινικών μελετών γίνεται μια πρώτη εισαγωγή στο θέμα της έρευνας και ανάπτυξης νέων φαρμάκων.

1.2 Η ιστορία της ανάπτυξης των φαρμάκων

Οι πρώτες αναφορές στα φάρμακα έγιναν κατά την αρχαιότητα καθώς η γνώση και η χρήση τους αποτελούσε μυστικό των ιερέων και των αγίων. Καθώς οι μηχανισμοί των ασθενειών ήταν άγνωστοι, όσοι γνώριζαν τα δηλητήρια και τα φάρμακα προκαλούσαν σεβασμό, δέος και φόβο στις αρχαίες κοινωνίες. Πηγές των φαρμάκων τότε αποτελούσαν κυρίως τα φυτά και τα ζώα.

Την παλαιότερη μαρτυρία θεραπευτικών μεθόδων αποτελεί ο Αιγυπτιακός πάπυρος του Smith και χρονολογείται περί τα 1600 π.Χ.. Ακολουθεί ο πάπυρος του Ebers (1550 π.Χ.), ο οποίος περιγράφει μυστικιστικά παρασκευάσματα, αλλά και παρασκευάσματα τα οποία χρησιμοποιούνται έως και σήμερα, όπως είναι το όπιο και το καστορέλαιο. Παρόμοια ανάπτυξη εμφανίζεται στην Κίνα και την Ινδία την ίδια περίοδο, όπου παρασκευάζεται το πρώτο εμβόλιο².

Ο αρχαίος ελληνικός πολιτισμός έχει επίσης συνεισφέρει στην ανάπτυξη των φαρμάκων. Ο Ιπποκράτης (460-337 π.Χ.) ανέλυσε τις αιτίες των νόσων, οι οποίες όπως

¹ Collier R. (2009)

² Page C.

υποστήριζαν οι Αρχαίοι Έλληνες προκαλούνταν από τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των χυμών του σώματος – του αίματος, του φλέγματος, της μαύρης και της κίτρινης χολής. Σε αυτό βασίστηκε και ο Γαληνός (130-201 μ.Χ.), ο οποίος ήταν Έλληνας γιατρός που εργάστηκε στην Αλεξάνδρεια και τη Ρώμη, παρασκεύασε το πρώτο καλλυντικό σκεύασμα και θεωρείται ο «Πατέρας της Φαρμακευτικής»³.

Στο βιβλίο «Περί Ιατρικής Ύλης», ο Διοσκουρίδης, χειρουργός του Νέρωνα, περιέλαβε τις μέχρι τότε γνώσεις (57 μ.Χ.) για τα φάρμακα σε έναν τόμο. Εκεί περιγράφονται περίπου 500 φυτά και ο τρόπος παρασκευής φαρμακευτικών ουσιών από αυτά.

Τον Μεσαίωνα στην Ευρώπη, η εφαρμογή της ιατρικής και η γνώση των φαρμάκων συνδέονται με τη βοτανική και τα μοναστήρια, πολλά εκ των οποίων διατηρούσαν βοτανικούς κήπους, από όπου οι μοναχοί προμηθεύονταν τα φυτά με τις θεραπευτικές ιδιότητες⁴.

Είναι λογικό η καλύτερη γνώση και κατανόηση της ανθρώπινης φυσιολογίας, η καλύτερη γνώση των μηχανισμών των ασθενειών και η πρόοδος που σημειώθηκε στις επιστήμες της χημείας και της βοτανικής, να βοήθησαν στην ανάπτυξη των φαρμάκων. Ο Van Helmont (1515-1564 μ.Χ.) ήταν ο πρώτος που εξέφρασε την ιδέα της χρήσης χημικών ουσιών σαν φάρμακα, ενώ ο C. W. Scheele (1742-1786 μ.Χ.) παρέλαβε πρώτος χημικές ουσίες σε καθαρή μορφή με τη μέθοδο της κρυστάλλωσης. Στην εργασία του Scheel βασίστηκε ο Sertürner (1783-1841 μ.Χ.), ο οποίος απομόνωσε το πρώτο χημικό φάρμακο, τη μορφίνη.

Η ανακάλυψη αρκετών φαρμάκων συνδέεται με την ανάπτυξη της βιομηχανίας χρωμάτων στη Γερμανία. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η ανακάλυψη του σαλικυλικού οξέος που κατασκεύασαν οι Kolbe και Lautemann το 1860 από τη φαινόλη, και του ακετυλο-σαλικυλικού οξέος (ασπιρίνη), που παρασκεύασε ο Dreser το 1899.

Η ανακάλυψη νέων φαρμάκων βελτίωσε την ποιότητα ζωής του ανθρώπου σε παγκόσμια κλίμακα και πρόσθεσε στο μέσο όρο ζωής του 3-5 χρόνια. Οι νέες θεραπείες βοήθησαν στην αντιμετώπιση πολλών νόσων που για πολλά χρόνια ταλαιπωρούσαν και βασάνιζαν τους ανθρώπους. Παραμένει πάντοτε επιτακτική ανάγκη η ανακάλυψη νέων φαρμάκων για ήδη υπάρχουσες ασθένειες που ταλαιπωρούν το ανθρώπινο είδος αλλά

³ Σκαλτσά-Διαμαντίδου Ε., Τσιτσά-Τζαρδή Ε. (1993)

⁴ Βερυκοκίδου-Βιτσαροπούλου Ε. (1993)

και για νεοεμφανιζόμενες ασθένειες. Άλλος ένας λόγος που κάνει αυτή την ανάγκη επιτακτική είναι η ανάπτυξη ανθεκτικότητας των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά.

Σήμερα, για την ανάπτυξη των φαρμάκων χρησιμοποιούνται μέθοδοι της μοριακής βιολογίας και μελετάται η κυτταρική λειτουργία σε μοριακό επίπεδο. Επίσης, σημαντικό ρόλο παίζουν διάφορες μέθοδοι ανάλυσης, όπως η φασματοσκοπία, η χρωματογραφία, η ηλεκτροφόρηση και η μέθοδος NMR (Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy)^{5,6,7}.

Η αποκωδικοποίηση του γενετικού κώδικα αλλά και η καλύτερη γνώση της κλινικής εικόνας και εξέλιξης μιας νόσου^{8,9}, η απομόνωση και μελέτη μεταβολιτών από μικροοργανισμούς με τη βοήθεια των μεθόδων της βιοτεχνολογίας^{10,11}, καθώς και οι συνεχείς τεχνολογικές εξελίξεις των ηλεκτρονικών υπολογιστών και του διαδικτύου¹² αποτελούν πρόκληση του μέλλοντος για τη βελτίωση των μεθόδων ανάπτυξης νέων φαρμάκων.

1.3 526 π.Χ. – 1537: Η εποχή πριν τον James Lind

Η πρώτη καταγεγραμμένη κλινική μελέτη βρίσκεται στο «Βιβλίο του Δανιήλ», στη Βίβλο. Περιγράφεται ένα πείραμα το οποίο μοιάζει με κλινική μελέτη και δεν διεξήχθη από γιατρό, αλλά από τον Βασιλιά Ναβουχοδονόσορ, έναν πολυμήχανο στρατιωτικό ηγέτη. Κατά τη διάρκεια της διακυβέρνησής του στη Βαβυλώνα, ο Ναβουχοδονόσορ διέταξε τους ανθρώπους του να τρώνε μόνο κρέας και να πίνουν μόνο κρασί, μια διαίτα η οποία φαινόταν ότι θα τους κρατούσε σε καλή φυσική κατάσταση. Αρκετοί νέοι βασιλικής προέλευσης, οι οποίοι προτιμούσαν να τρώνε λαχανικά, είχαν αντιρρήσεις. Σε αυτούς ο βασιλιάς επέτρεψε να ακολουθήσουν μια διαίτα η οποία αποτελούνταν από λαχανικά και νερό, αλλά μόνο για 10 μέρες. Στο τέλος των 10 ημερών, οι χορτοφάγοι φαινόταν να έχουν καλύτερη φυσική κατάσταση από αυτούς που τρέφονταν με κρέας, οπότε τους επιτράπη να συνεχίσουν τη διαίτα τους. Αυτό ίσως αποτελεί μία από τις

⁵ Gedeck P. (2002)

⁶ Φώσκολος Γ. (1990)

⁷ Wanke L.A., DuBose R.G. (1998)

⁸ Liebman M.N.(2002)

⁹ Peet N.P.(2002)

⁶Wanke L.A., DuBose R.G. (1998)

¹⁰ Pateman T., Bayliss M.(2002)

¹¹ Claus B.L.(2002)

¹² Brown M.(2002)

πρώτες φορές στην εξέλιξη του ανθρώπου, κατά την οποία ένα ανθρώπινο πείραμα οδήγησε σε απόφαση για τη δημόσια υγεία¹².

Ο Avicenna (1025 μ.Χ.) στην εγκυκλοπαίδειά του «Κανόνες της Ιατρικής» («Canon of Medicine») περιγράφει μερικούς ενδιαφέροντες κανόνες για τις δοκιμές των φαρμάκων. Αυτοί, συνιστούν μια σύγχρονη προσέγγιση για τις κλινικές μελέτες. Παρόλα αυτά, φαίνεται να μην υπάρχει κάποια καταγραφή αυτών των αρχών στην πραγματικότητα²¹.

Η πρώτη κλινική μελέτη για νέα θεραπεία πραγματοποιήθηκε από λάθος, από τον διάσημο χειρουργό Ambroise Pare το 1537. Το 1537 ενώ υπηρετούσε, ήταν υπεύθυνος για τη φροντίδα και θεραπεία των τραυματισμένων στρατιωτών. Ο αριθμός των τραυματιών ήταν πολύ μεγάλος και οι προμήθειες των συμβατικών μέσων θεραπείας – το πετρέλαιο – δεν ήταν αρκετές για την περιποίησή τους και έτσι ο Pare αναγκάστηκε να καταφύγει σε εναλλακτικούς τρόπους θεραπείας. Ο ίδιος περιγράφει: «Επί μακρόν, το πετρέλαιο μου έλειπε και αναγκάστηκα στη θέση του να χρησιμοποιήσω ένα μείγμα από ασπράδια αυγών, λάδι από τριαντάφυλλα και νέφτι. Εκείνο το βράδυ δεν μπόρεσα να κοιμηθώ φοβούμενος ότι θα έβρισκα τους τραυματίες στους οποίους εφάρμοσα αυτό το μείγμα νεκρούς από δηλητηρίαση. Ξύπνησα νωρίς το πρωί για να τους επισκεφτώ και διαπίστωσα ότι οι εν λόγω τραυματίες δεν ένιωθαν πολύ πόνο, τα τραύματά τους δεν ήταν ούτε πρησμένα ούτε φλεγμονώδη και ότι είχαν κοιμηθεί κατά της διάρκειας της νύχτας. Οι τραυματίες οι οποίοι είχαν δεχτεί θεραπεία με πετρέλαιο ήταν εμπύρετοι, πονούσαν πολύ και τα τραύματά τους ήταν πρησμένα. Από τότε αποφάσισα να μην χορηγήσω ξανά πετρέλαιο στους τραυματίες». Ωστόσο θα έπρεπε να περάσουν άλλα 200 χρόνια μέχρι να οργανωθεί η πρώτη ελεγχόμενη μελέτη¹³.

1.4 Ο James Lind και η μελέτη για το σκορβούτο

Ο James Lind θεωρείται ότι ήταν ο πρώτος γιατρός ο οποίος διεξήγαγε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη στη σύγχρονη εποχή^{12,13,14,15}. Ο Δρ. Lind (1716-1794), δουλεύοντας σαν χειρουργός σε ένα πλοίο, εντυπωσιάστηκε από τον ψηλό αριθμό θνησιμότητας λόγω σκορβούτου στους ναύτες. Έτσι, οργάνωσε μια συγκριτική μελέτη των πιο

¹³ Bull J.P. (1951)

¹⁴ Twyman R.A. (2009)

¹⁵ Dogson S.J. (2006)

υποσχόμενων θεραπειών για το σκορβούτο^{12, 13, 14, 15}. Η περιγραφή του για τη μελέτη, καλύπτει τα κύρια στοιχεία μιας ελεγχόμενης μελέτης.

Ο Lind περιγράφει: «Στις 20 Μαΐου του 1947 πλέοντας στη θάλασσα του Salisbury, διάλεξα δώδεκα ασθενείς με σκορβούτο,. Οι περιπτώσεις τους ήταν όσο πιο ίδιες γινόταν. Σε γενικές γραμμές όλοι είχαν σάπια ούλα, κηλίδες και κόπωση, με αδύναμα γόνατα. Έμεναν όλοι στο ίδιο μέρος και η διαίτά τους ήταν κοινή για όλους, δηλαδή χυλός με ζάχαρη για πρωινό, ζωμός φρέσκου πρόβειου κρέατος ή πουτίγκα και βρασμένο μπισκότο με ζάχαρη για μεσημεριανό και κριθάρι ή ρύζι με σταφίδες και κρασί ή κάτι παρόμοιο για βραδινό. Οι δύο από αυτούς έπιναν ένα τέταρτο του γαλονιού μηλίτη την ημέρα και δύο άλλοι έπαιρναν είκοσι πέντε σταγόνες ελιξιρίου από βιτριόλι, τρεις φορές την ημέρα. Δύο άλλοι έπαιρναν δύο κουταλιές ξύδι, τρεις φορές την ημέρα. Δύο από τους ασθενείς στη χειρότερη κατάσταση μπήκαν σε αγωγή με θαλασσινό νερό, δύο άλλοι έτρωγαν δύο πορτοκάλια και ένα λεμόνι την ημέρα και οι δύο εναπομείναντες πήραν αγωγή η οποία συστήθηκε από ένα νοσοκομειακό χειρουργό. Σαν συνέπεια αυτού, φάνηκε ότι τα πιο γρήγορα και καλά αποτελέσματα τα είχαν οι ασθενείς που έτρωγαν τα πορτοκάλια και τα λεμόνια, ο ένας εκ των οποίων ήταν έτοιμος για υπηρεσία στο τέλος των έξι ημερών αγωγής. Ο δεύτερος ήταν αυτός που ανάρρωσε καλύτερα από τον οποιονδήποτε στην κατάστασή του και του ανατέθηκε να φροντίζει τους υπόλοιπους ασθενείς. Δεύτερη καλύτερη θεραπεία πιστεύω ότι ήταν αυτή με το μηλίτη» (από το βιβλίο του Δρ. James Lind, «Πραγματεία περί σκορβούτου» το οποίο εκδόθηκε το 1753 στο Εδιμβούργο).

Παρότι τα αποτελέσματα ήταν ξεκάθαρα ο Lind δίστασε να συστήσει τη χρήση των πορτοκαλιών και των λεμονιών γιατί ήταν πολύ ακριβά¹⁴. Αυτό ήταν σχεδόν 50 χρόνια πριν το Βρετανικό Ναυτικό κάνει το χυμό λεμονιού υποχρεωτικό κομμάτι της διατροφής των ναυτών, κάτι το οποίο σύντομα αντικαταστάθηκε από χυμό λάιμ, καθώς ήταν φτηνότερος.

Η Πραγματεία του Lind δεν περιέχει μόνο περιγραφή της μελέτης, αλλά και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για το σκορβούτο¹⁶.

1.5 Η εμφάνιση του placebo

Έπρεπε να περάσει άλλος ένας αιώνας πριν να εμφανιστεί το placebo (εικονικό φάρμακο), άλλος ένας σταθμός στην ιστορία των σύγχρονων κλινικών δοκιμών. Η λέξη

¹⁶ Chalmers I., Milne I., Trohler U., Vandembroucke J., Morabia A., Tait G., Dukan E. (2008)

placebo πρωτοεμφανίστηκε στην ιατρική λογοτεχνία στις αρχές του 19^{ου} αιώνα¹². Στο ιατρικό λεξικό του Hooper, το οποίο εκδόθηκε το 1811, η λέξη placebo ορίζεται σαν «προσδιορισμός ο οποίος δίνεται σε κάθε φάρμακο το οποίο σαν σκοπό έχει πιο πολύ να ικανοποιήσει παρά να ωφελήσει τον ασθενή». Παρ' όλα αυτά, η πρώτη κλινική μελέτη η οποία σύγκρινε εικονική με ενεργό θεραπεία, σχεδιάστηκε μόλις το 1863 στις ΗΠΑ, από τον γιατρό Austin Flint. Ο Flint έδωσε αγωγή με ένα φυτικό εκχύλισμα το οποίο προτάθηκε έναντι της καθιερωμένης θεραπείας σε 13 ασθενείς που υπέφεραν από ρευματισμούς. Το 1886, ο Flint περιέγραψε τη μελέτη στο βιβλίο του «Πραγματεία για τις Αρχές και Πρακτικές της Ιατρικής». Συγκεκριμένα, έγραφε: «Αυτό (το εκχύλισμα) δινόταν τακτικά και έγινε γνωστό στους θαλάμους σαν 'η εικονική θεραπεία' για το ρευματισμό. Η ευνοϊκή εξέλιξη των ασθενών ήταν τέτοια ώστε να εξασφαλίσει γενικά την εμπιστοσύνη τους»¹³.

1.6 1943: Η πρώτη διπλά τυφλή ελεγχόμενη μελέτη- Η πατουλίνη σα θεραπεία για το κοινό κρυολόγημα

Το Συμβούλιο Ιατρικής Έρευνας (Medical Research Council-MRC) του Ηνωμένου Βασιλείου, πραγματοποίησε τα έτη 1943-1944, μία μελέτη με θέμα τη θεραπεία με πατουλίνη (ένα εκχύλισμα από τον μικροοργανισμό *Penicillium patulinum*) του κοινού κρυολογήματος. Αυτή ήταν η πρώτη διπλά τυφλή, συγκριτική μελέτη, με παράλληλες ομάδες ελέγχου στο γενικό πληθυσμό. Ήταν μία από τις τελευταίες μελέτες με μη τυχαιοποιημένη κατανομή των υποκειμένων. Σε αυτή τη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε σε εθνικό επίπεδο, εντάχθηκαν πάνω από εκατό Βρετανοί εργαζόμενοι σε γραφεία και εργοστάσια οι οποίοι υπέφεραν από κρύωμα, ένα πολύ δύσκολο εγχείρημα σε καιρό πολέμου¹⁷.

Η μελέτη ελεγχόταν αυστηρά, κρατώντας τόσο το θεραπευτή όσο και τον ασθενή «τυφλούς» ως προς τη θεραπεία. Η κατανομή της θεραπείας έγινε χρησιμοποιώντας μια διαδικασία εναλλαγής. Μια νοσοκόμα πραγματοποιούσε την εναλλαγή, με αυστηρό τρόπο, σε ένα ξεχωριστό δωμάτιο. Συμπλήρωνε τα απαραίτητα έγγραφα για το αρχείο και αφαιρούσε την ετικέτα με τον κωδικό από το μπουκάλι προτού ο γιατρός δεχτεί τον ασθενή. Αυτή η μέθοδος θεωρήθηκε επαρκής από τους στατιστικούς. Παρ' όλα αυτά, το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν απογοητευτικό, καθώς η ανάλυση των δεδομένων που προέκυψαν δεν έδειξαν καμία προστατευτική ιδιότητα για την πατουλίνη.

¹⁷ Hart P.D. (1999)

1.7 1946: Η πρώτη τυχαιοποιημένη θεραπευτική δοκιμή - Η τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή για τη Στρεπτομυκίνη

Η ιδέα της τυχαιοποίησης συστήθηκε πρώτη φορά το 1923. Παρ' όλα αυτά η πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή έγινε το 1946 από το MRC του Ηνωμένου Βασιλείου και αφορούσε στη θεραπεία της φυματίωσης με στρεπτομυκίνη^{17, 18}. Η δοκιμή ξεκίνησε το 1947. Καθώς η ποσότητα της διαθέσιμης στρεπτομυκίνης ήταν περιορισμένη, ήταν ηθικά αποδεκτό για την ομάδα ελέγχου να μην παίρνει το φάρμακο – το όνειρο κάθε στατιστικού¹⁹. Αυτή η μελέτη ήταν πρότυπο στο σχεδιασμό και υλοποίηση, με συστηματικά κριτήρια ένταξης και συλλογής δεδομένων, σε σχέση με άλλες μελέτες εκείνης της εποχής¹⁹. Ένα βασικό πλεονέκτημα της διαδικασίας τυχαιοποίησης που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη, ήταν η απόκρυψη της κατανομής κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη. Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό της μελέτης ήταν η χρήση αντικειμενικών μέτρων, όπως η γνωμάτευση ακτινογραφιών από ειδικούς οι οποίοι δεν γνώριζαν τι θεραπεία λαμβάνει ο κάθε ασθενής¹⁹.

Δεν ήταν γνωστό σε κανέναν από τους ερευνητές ή το συντονιστή αν οι ασθενείς θα λάμβαναν στρεπτομυκίνη ή όχι. Οι πληροφορίες αυτές συμπεριλαμβάνονταν σε σφραγισμένους φακέλους στους οποίους αναγράφονταν μόνο το όνομα του νοσοκομείου και ένας αριθμός. Αφού ο ασθενής γινόταν δεκτός στη μελέτη, και πριν αρχίσει η θεραπεία του, ο αντίστοιχος αριθμημένος φάκελος ανοιγόταν στο κεντρικό γραφείο. Μέσα στο φάκελο υπήρχε μία κάρτα στην οποία αναγραφόταν σε ποια ομάδα θεραπείας ανήκε ο ασθενής. Αυτή η πληροφορία στη συνέχεια μεταβιβαζόταν στο κέντρο. Οι ασθενείς που δεν λάμβαναν στρεπτομυκίνη δεν ήξεραν κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο ότι ήταν η ομάδα ελέγχου σε μία ειδική δοκιμή. Στην πραγματικότητα, αντιμετωπίζονταν όπως αντιμετωπίζονταν και στο παρελθόν. Συνήθως δεν ήταν στην ίδια πτέρυγα με τους ασθενείς που λάμβαναν στρεπτομυκίνη, αλλά ακολουθούσαν οι ίδιες διαδικασίες.

Η μελέτη αυτή γρήγορα έγινε μοντέλο σχεδιασμού και εκτέλεσης, έχοντας σαν αποτέλεσμα, μετά από μερικά χρόνια, την σχεδόν καθολική χρήση της τυχαιοποιημένης κατανομής σε κλινικές δοκιμές¹⁷. Η μεγαλύτερη επιρροή αυτής της μελέτης έγκειται στις μεθόδους της, οι οποίες πρακτικά έχουν επηρεάσει κάθε πτυχή της κλινικής

¹⁸ BMJ

¹⁹ Yoshioka A. (2008)

ιατρικής. Αν και οι κλινικές μελέτες έγιναν πιο πειθαρχημένες με την πάροδο των χρόνων, η δοκιμή της στρεπτομυκίνης συνεχίζει να αναφέρεται σαν ριζοσπαστική¹⁹.

1.8 Προκλινικές μελέτες

Μετά την απομόνωση μιας χημικής ουσίας με φαρμακευτική δράση οι πρώτοι έλεγχοι γίνονται στο εργαστήριο. Στη φάση αυτή μελετώνται οι φυσικές και χημικές ιδιότητες της ουσίας, αξιολογείται η διαλυτότητα, οι μεταβολίτες της, η πτητικότητα, η σταθερότητά της κι άλλες φυσικοχημικές ιδιότητες της²⁰.

Ακολουθεί το προκλινικό στάδιο, κατά το οποίο το φάρμακο δοκιμάζεται σε πειραματόζωα. Οι μελέτες αυτές θα πρέπει να γίνονται σε περισσότερα από ένα είδη ζώων²¹. Σε αυτή τη φάση εξετάζονται οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες του φαρμάκου. Με τη φαρμακοδυναμική περιγράφεται ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου, δηλαδή πώς συμπεριφέρεται το φάρμακο στον οργανισμό. Με τη φαρμακοκινητική περιγράφεται η κινητική του φαρμάκου στον οργανισμό, από τη στιγμή πρόσληψής του έως την αποβολή του· περιγράφεται δηλαδή πώς συμπεριφέρεται ο οργανισμός στο φάρμακο. Οι μελέτες φαρμακοκινητικής των υπό μελέτη ουσιών, ίσως αποτελούν καθοριστικό παράγοντα για την περαιτέρω ή όχι ανάπτυξή τους²².

Μέσω των προκλινικών μελετών γίνεται μία πρώτη εκτίμηση για την ασφαλή δόση χορήγησης του φαρμάκου για τον άνθρωπο¹². Έτσι, η περαιτέρω έρευνα κατευθύνεται προς συγκεκριμένο σχήμα χορήγησης²³.

Είναι σημαντικό η αξιολόγηση της εκάστοτε υπό μελέτη ουσίας να γίνεται με επιτυχία στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του φαρμάκου. Σε αυτό βοηθούν η επαρκής συλλογή πληροφοριών, τα τεχνολογικά εργαλεία καθώς και η εμπειρία και τα στοιχεία από προηγούμενες μελέτες⁶.

1.9 Οι κλινικές μελέτες

²⁰ <http://www.efpia.eu>

²¹ Hutchinson D.R. (1993)

²² Caldwell G.W., Ritchie D.M., Massucci J.A., Hagemann W., Yan Z.(2001)

²³ Βορριά Ε.Μ.(2003)

1.9.1 Ορισμός των κλινικών μελετών

Σε γενικές γραμμές, με τον όρο κλινικές μελέτες περιγράφονται τα ερευνητικά προγράμματα που διεξάγονται με ανθρώπινα αντικείμενα, προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα ενός φαρμακευτικού σκευάσματος που αναμένεται να βελτιώσει την ανθρώπινη ζωή²⁴.

1.9.2. Ανάγκη διεξαγωγής κλινικών μελετών

Σκοπός των μελετών οι οποίες προηγούνται των κλινικών είναι η συλλογή όσο το δυνατόν περισσότερων δεδομένων για τη φαρμακευτική ουσία, προκειμένου στη συνέχεια να δοκιμαστεί στον άνθρωπο. Όπως είναι λογικό, είναι πρακτικά αδύνατο να εξασφαλιστεί η ασφάλεια και να αποφευχθούν τοξικά φαινόμενα στις κλινικές μελέτες. Σαν παράδειγμα μπορεί να αναφερθεί η φαινυλοβουταζόνη, η οποία όταν χορηγήθηκε σε πιθήκους, σκύλους, κουνέλια και ποντίκια, βρέθηκε να έχει χρόνο ημιζωής $T_{1/2}$ (ο χρόνος που απαιτείται για να μειωθεί κατά 50% η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα μετά την ολοκλήρωση της απορρόφησης και κατανομής του¹⁶) 36 ώρες, ενώ όταν χορηγήθηκε στον άνθρωπο ο αντίστοιχος χρόνος ήταν 72 ώρες, δηλαδή το διπλάσιο¹². Αυτό σημαίνει ότι η δόση της συγκεκριμένης ουσίας θα πρέπει να είναι πολύ μικρότερη όταν χορηγείται στον άνθρωπο, έτσι ώστε να μην εμφανιστούν τοξικά φαινόμενα²³.

Σε τελική ανάλυση, μόνο η δοκιμασία των νέων θεραπειών στον άνθρωπο μπορεί να δώσει αξιόλογα αποτελέσματα. Άλλωστε, δεν είναι δυνατό να εκτιμηθούν συγκεκριμένες δράσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες – όπως η φωτοευαισθησία, οι εφιάλτες, η δυσάρεστη γεύση, ο ίλιγγος, η ερυθρότητα του προσώπου, οι παραληρηματικές σκέψεις, οι διαταραχές λόγου κ.λ.π. – στα πειραματόζωα. Συνεπώς, κρίνεται αναγκαία η διεξαγωγή των κλινικών μελετών, οι οποίες αποτελούν το συνδυαστικό κρίκο μεταξύ των προκλινικών μελετών και της καθημερινής ιατρικής πρακτικής, έτσι ώστε να δοκιμαστούν τα υπό μελέτη φάρμακα στον κατάλληλο αριθμό ανθρώπων πριν την κυκλοφορία τους στη φαρμακευτική αγορά²³.

1.9.3 Οι φάσεις των κλινικών μελετών

Τα φάρμακα υπόκεινται πριν την κυκλοφορία τους σε τέσσερις φάσεις (0-III) μελετών. Μετά την κυκλοφορία τους μπορεί να ακολουθήσει και άλλη μία φάση, η φάση IV. Οι

²⁴ Κουτσελίνης Α. (1997)

μελέτες οι οποίες αναφέρονται σαν μελέτες έρευνας και ανάπτυξης (R&D) είναι οι μελέτες φάσης I έως III, δηλαδή μέχρι την κυκλοφορία του φαρμάκου.

ΦΑΣΗ 0

Είναι η πρώτη φορά που η υπό δοκιμή ουσία χορηγείται σε ανθρώπους, σε υποθεραπευτικές δόσεις. Χορηγούνται μικροδοσολογίες σε 10-15 υγιείς εθελοντές και μελετάται η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική της ουσίας. Από αυτή τη φάση δεν προκύπτει κανένα δεδομένο για την ασφάλεια και την αποδοτικότητα της ουσίας. Στόχος είναι η ταξινόμηση των ουσιών με σκοπό να αμβλυνθεί η πιθανότητα της οικονομικής σπατάλης.

ΦΑΣΗ I

Σε αυτή τη φάση η φαρμακευτική ουσία χορηγείται σε 20-100 υγιείς εθελοντές – εκτός από ειδικές περιπτώσεις, όπως είναι για παράδειγμα τα ογκολογικά φάρμακα. Σε αυτή τη φάση γίνεται η πρώτη αξιολόγηση της ασφάλειας του φαρμάκου. Στόχος είναι να προσδιοριστεί η μέγιστη ανεκτή δόση (Maximum Tolerated Dose – MTD). Μελετώνται επίσης η φαρμακοδυναμική και η φαρμακοκινητική του φαρμάκου, δηλαδή ο μηχανισμός δράσης του. Πιο συγκεκριμένα μελετάται η συγκέντρωση της ουσίας στο αίμα μετά τη χορήγησή της από διάφορες οδούς, η κατανομή της στους ιστούς, η απέκκρισή της και παράλληλα παρακολουθούνται οι όποιες επιδράσεις μπορεί να υπάρξουν στον άνθρωπο, είτε αυτές είναι επιθυμητές είτε όχι²³.

Οι μελέτες φάσης I μπορεί να είναι τριών ειδών:

i. SAD (Single Ascending Dose): Προσδιορίζεται η MTD και μελετάται η φαρμακοκινητική της ουσίας. Χορηγείται μόνο μία δόση σε 3-6 άτομα. Αυτά στη συνέχεια παρακολουθούνται. Αν δεν παρουσιαστεί κάποια τοξικότητα χορηγείται μεγαλύτερη δόση σε άλλα 3-6 άτομα και ούτω καθ' εξής. Αυτό συνεχίζεται μέχρι να εμφανιστεί κάποια ελάχιστη τοξικότητα.

ii. MAD (Multiple Ascending Dose): Η διαδικασία μοιάζει πολύ με αυτή που ακολουθείται στην περίπτωση των SAD μελετών, με τη διαφορά ότι εδώ μελετώνται η φαρμακοδυναμική και η φαρμακοκινητική της ουσίας. Οι εθελοντές σε αυτή την περίπτωση παίρνουν την MTD χωρισμένη σε δόσεις μέσα στη μέρα ή με μία δόση ανά ημέρα.

iii. Food Effect Studies: Σε αυτού του τύπου μελέτες μελετάται η επίδραση που μπορεί να έχει το φαγητό στην ουσία.

ΦΑΣΗ II

Στις μελέτες φάσης II το φάρμακο χορηγείται για πρώτη φορά σε ασθενείς, γι' αυτό και οι μελέτες αυτής της φάσης χαρακτηρίζονται σαν «Therapeutic exploratory», αφού μελετάται η θεραπευτική δράση του υποψήφιου φαρμάκου. Αυτές οι μελέτες γίνονται σε έναν πληθυσμό 100-300 ατόμων και κρατάνε 2-4 χρόνια. Αξίζει να σημειωθεί ότι ένα 30% των υπό μελέτη ουσιών αποτυγχάνουν σε αυτή τη φάση.

Οι μελέτες φάσης II γίνονται σε δύο στάδια:

- i. IIa: Αποδεικνύεται η αρχική θεωρία ή ο μηχανισμός που έχει υποδειχθεί από μελέτες φάσης I (proof of concept ή mechanism).
- ii. IIb: Προσδιορίζεται η βέλτιστη δοσολογία υπολογίζοντας σε ποια δόση έχουμε καλύτερη αναλογία οφέλους/ρίσκου.

ΦΑΣΗ III

Σε αυτή τη φάση δίνεται η επιβεβαίωση για τη θεραπεία (Therapeutic Confirmation) και ουσιαστικά δίνεται η ένδειξη για την οποία θα κυκλοφορήσει το φάρμακο. Η υπό μελέτη ουσία συγκρίνεται με μία gold standard therapy, με την οποία πρέπει να έχει τουλάχιστον ίση θεραπευτική αξία και οφέλη για τον ασθενή. Στην περίπτωση που δεν υπάρχει κάποια τέτοια θεραπεία, η ουσία συγκρίνεται με μια placebo ουσία (εικονικό φάρμακο), από την οποία πρέπει να είναι πιο αποτελεσματική. Σε αυτού του τύπου της μελέτες συμμετέχουν περισσότερα από 300 άτομα.

Οι μελέτες φάσης III πραγματοποιούνται σε δύο στάδια:

- i. IIIa: Μπορούν να χαρακτηριστούν σαν πιλοτικές μελέτες καθώς γίνονται πριν την υποβολή του φαρμάκου για έγκριση. Μέσω αυτών των μελετών το φάρμακο παίρνει την ένδειξη του. Συνήθως η έγκριση δίνεται δύο χρόνια αργότερα, αλλά η μελέτη συνεχίζεται μετά την κατάθεση του φακέλου και πριν την έγκριση κυκλοφορίας του, σαν μελέτη φάσης IIIb.
- ii. IIIb: Είναι οι μελέτες που γίνονται πριν την έγκριση κυκλοφορίας του φαρμάκου αλλά μετά την κατάθεση του φακέλου του στις αρμόδιες αρχές (peri-approval studies). Αυτές οι μελέτες γίνονται για να πάρει το φάρμακο άλλη ένδειξη ή αυτό δοκιμάζεται σε άλλους ασθενείς ή πληθυσμούς ασθενών, όπως για παράδειγμα σε παιδιά, για την ίδια ένδειξη.

ΦΑΣΗ IV

Αυτές οι μελέτες είναι μελέτες οι οποίες πραγματοποιούνται μετά την έγκριση του φαρμάκου (post authorisation) και είναι παρεμβατικές μελέτες, δηλαδή παρεμβαίνουν στην καθημερινή κλινική πρακτική. Σε αυτή συμμετέχουν πολλοί ασθενείς καθώς συνήθως πραγματοποιούνται ταυτόχρονα σε πολλές χώρες.

Όταν αυτές οι μελέτες έχουν σαν στόχο να μελετήσουν το προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου ονομάζονται PASS (Post Authorisation Safety Studies), ενώ όταν μελετάται η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ονομάζονται PAES (Post Authorisation Efficacy Studies).

ΦΑΣΗ V

Αυτές οι μελέτες είναι μη παρεμβατικές ή/και επιδημιολογικές. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να μη γίνεται χρήση κάποιας ουσίας ή ότι μπορεί να μελετώνται τα δημογραφικά του πληθυσμού.

Οι μελέτες φάσης V μπορεί να είναι τύπου PASS ή PAES (με την έννοια του effectiveness)

1.10 Χρόνος και κόστος από την ανακάλυψη έως την κυκλοφορία ενός νέου φαρμάκου

Συνολικά, η έρευνα του φαρμάκου μπορεί να διαιρεθεί σε δύο στάδια: την ανακάλυψη και τον σχεδιασμό-ανάπτυξη²⁵.

Στην πρώτη φάση του σταδίου σχεδιασμού-ανάπτυξης, γίνεται η αναγνώριση και ο χαρακτηρισμός των νέων ουσιών-στόχων, η σύνθεση μορίων οι οποίες προέρχονται από την αρχική ουσία με μικρές μεταβολές στη δομή της, η επιλογή κάποιων από αυτά τα μόρια για δοκιμασίες in vitro ή in vivo και η μελέτη των φυσικοχημικών τους ιδιοτήτων²³.

Ακολουθεί η ανάπτυξη του φαρμάκου, κατά την οποία αξιολογείται η ασφάλεια και η τοξικότητά του, ενώ παράλληλα μελετάται η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική του φαρμάκου. Στο στάδιο της ανάπτυξης του φαρμάκου ανήκουν και οι κλινικές μελέτες²³.

Από τη στιγμή ανακάλυψης μιας δραστικής ουσίας μέχρι την εμπορική κυκλοφορία του φαρμακευτικού σκευάσματος, υπολογίζεται ότι χρειάζονται περίπου

²⁵ Panchangula R., Thomas N.S. (2000)

10-15 χρόνια, με συνολικό κόστος 400-650 εκατομμυρία δολάρια²⁶, με πολύ μεγάλο κίνδυνο το φάρμακο τελικά να αποτύχει σε κάποια από τις δοκιμές και άρα να μη φτάσει ποτέ στα ράφια των φαρμακείων. Υπολογίζεται ότι μόλις ένα φάρμακο στα εκατό χιλιάδες θα περάσει όλες τις δοκιμασίες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στις οποίες υποβάλλεται²³.

Η ευρωπαϊκή φαρμακοβιομηχανία, η οποία αντιμετωπίζει πολύ έντονο ανταγωνισμό σε παγκόσμιο επίπεδο, έχει να αντιμετωπίσει επιπλέον και τους γρήγορους ρυθμούς ανάπτυξης που επικρατούν στην Αμερική. Οι όλο και αυξανόμενες απαιτήσεις για ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα σε συνδυασμό με την ανάγκη για βελτιστοποίηση της ποιότητας των δεδομένων που προκύπτουν από την έρευνα, έχουν προκαλέσει σημαντική αύξηση του κόστους, το οποίο έχει τετραπλασιαστεί τα τελευταία 20 χρόνια, και του χρόνου που χρειάζεται από την ανακάλυψη έως την κυκλοφορία ενός φαρμάκου²⁷.

Επιπλέον, μεγάλο πρόβλημα αποτελεί το γεγονός ότι με την ανακάλυψη μιας νέας φαρμακευτικής ουσίας, η πατέντα την καλύπτει για περίπου 20 χρόνια. Αν συνυπολογιστεί ότι το φάρμακο θα βγει στην αγορά μετά από 15 χρόνια ελέγχων και δοκιμών καθώς το κόστος που προκαλούν αυτές οι διαδικασίες στην εκάστοτε φαρμακευτική εταιρεία, εύκολα βγαίνει το συμπέρασμα ότι ο χρόνος που απομένει για να καλυφτεί αυτό το κόστος, είναι πολύ μικρός πριν κυκλοφορήσουν τα γενόσημα του φαρμάκου. Αυτό είναι και το μεγαλύτερο ρίσκο στη διαδικασία έρευνας και ανάπτυξης της φαρμακοβιομηχανίας.

²⁶ Bhatt A. (2010)

²⁷ Bjerrun O.J. (2000)

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΗΘΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΟΥ ΠΛΑΙΣΙΟΥ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

2.1 Εισαγωγή

Το ηθικό πλαίσιο για την προστασία των ανθρώπινων υποκειμένων έχει τις ρίζες του στον αρχαίο όρκο του Ιπποκράτη, ο οποίος προσδιόρισε το πρωταρχικό καθήκον ενός γιατρού – να μη βλάψει τον ασθενή. Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν λαμβανόταν υπόψη στα ανθρώπινα πειράματα και τα περισσότερα βήματα για την προστασία του ασθενή έγιναν σαν απάντηση στην ανθρώπινη κακοποίηση, όπως συνέβαινε για παράδειγμα στα πειράματα του Δεύτερου Παγκοσμίου Πολέμου.

Η πρώτη Διεθνής Οδηγία για την ηθική της ιατρικής έρευνας σε ανθρώπους, ήταν ο κώδικας της Νυρεμβέργης και σχηματίστηκε το 1947. Η πρώτη περιγραφή της ενημέρωσης και συγκατάθεσης του ασθενή έγινε το 1900, αλλά ο κώδικας της Νυρεμβέργης τόνισε τη σημασία του να είναι αυτή η συγκατάθεση εθελοντική²⁸. Το 1948, η Οικουμενική Διακήρυξη των Ανθρώπινων Δικαιωμάτων (η οποία εγκρίθηκε από τη Γενική Συνέλευση των Ηνωμένων Εθνών), εξέφρασε ανησυχίες για τα δικαιώματα των ανθρώπων οι οποίοι γίνονταν αντικείμενα ακούσιας κακοποίησης²⁸. Η αψιμαχία για την τραγωδία με τη θαλιδομίδη βοήθησε τις ΗΠΑ να περάσουν τις τροποποιήσεις των Kefauver-Harris, το 1962, οι οποίες ενίσχυσαν την ομοσπονδιακή εποπτεία της δοκιμής των φαρμάκων και περιέλαβαν απαίτηση για ενημερωμένη συγκατάθεση των ασθενών²⁹.

Το 1964 στο Ελσίνκι, η Παγκόσμια Ιατρική Ένωση αρθρογράφησε γενικές αρχές και συγκεκριμένες οδηγίες για τη χρήση ανθρώπινων υποκειμένων στην ιατρική έρευνα – γνωστές σαν τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Η Διακήρυξη του Ελσίνκι έχει υποστεί επτά αλλαγές, με πιο πρόσφατη αυτή του 2013. Παρ' όλα αυτά, η χρήση του εικονικού φαρμάκου και της χρήσης των πληροφοριών που προκύπτουν από μία μελέτη συνεχίζουν να αποτελούν αμφισβητήσιμα θέματα.

Το 1966, το Διεθνές Σύμφωνο για τα Ατομικά και Πολιτικά Δικαιώματα αναφέρει ρητά: «Κανείς δεν θα πρέπει να υποβάλλεται σε βασανιστική ή σκληρή, απάνθρωπη ή ταπεινωτική μεταχείριση ή τιμωρία. Συγκεκριμένα, κανείς δεν θα πρέπει

²⁸ Indian Council (2006)

²⁹ http://history.nih.gov/about/timelines_laws_human.html

να γίνεται αντικείμενο σε ιατρική ή επιστημονική θεραπεία, χωρίς τη συγκατάθεσή του»²⁷. Η μελέτη του Δρ. Henry Beecher, το 1966, σχετικά με τις καταχρήσεις και η ανακάλυψη της ανθρoπίνης εκμετάλλευσης στη μελέτη του Tuskegee τη δεκαετία του 1970, ενίσχυσαν το κάλεσμα για πιο αυστηρούς ρυθμιστικούς κανόνες στην χρηματοδοτούμενη από το κράτος ανθρoπίνη έρευνα²⁹. Η Διεθνής Επιστημονική Πράξη των ΗΠΑ το 1974 και η Αναφορά του Belmont το 1979, ήταν τεράστιες προσπάθειες να σχηματιστούν ηθικοί κανόνες για τη διεξαγωγή πειραμάτων σε ανθρoπους. Το 1996, η Διεθνής Διάσκεψη για Εναρμόνιση (International Conference on Harmonization) δημοσίευσε την Ορθή Πρακτική Διεξαγωγής Κλινικών Μελετών (Good Clinical Practice) – γνωστή και ως ICH:GCP – η οποία έγινε παγκόσμιο πρότυπο για την ηθικά σωστή διεξαγωγή των κλινικών μελετών.

Παράλληλα με τις ηθικές οδηγίες, οι κλινικές μελέτες άρχισαν να λαμβάνονται υπόψη από τις ρυθμιστικές αρχές, καθώς οι κυβερνήσεις άρχισαν να αναγνωρίζουν την ανάγκη για τον έλεγχο των ιατρικών θεραπειών στις αρχές του 20^{ου} αιώνα. Ο FDA ιδρύθηκε το 1862 σαν επιστημονικό ίδρυμα και έγινε οργανισμός επιβολής του νόμου το 1906, αφού το Αμερικανικό Κογκρέσο πέρασε την Πράξη για τα τρόφιμα και τα φάρμακα. Μετά από αυτό, η νομοθεσία προοδευτικά απαιτούσε μεγαλύτερη ευθύνη για τα εμπορικά τρόφιμα και φάρμακα και η απαίτηση για δοκιμές φαρμάκων σε κλινικές δοκιμές μεγάλωσε. Το ρυθμιστικό και ηθικό περιβάλλον θα συνεχίσει να εξελίσσεται όσο νέοι επιστημονικοί κλάδοι και τεχνολογίες χρησιμοποιούνται στην ανάπτυξη των φαρμάκων²⁴.

Παρακάτω περιγράφεται η εξέλιξη του ηθικού και κανονιστικού πλαισίου μέσα από τις ανάγκες που δημιουργούνται στις κλινικές μελέτες.

2.2 Ανάγκη και εξέλιξη της νομοθεσίας των κλινικών μελετών

Η Γερμανία αποτέλεσε το 19^ο αιώνα τη χώρα στην οποία άνθισαν οι πρώτες φαρμακοβιομηχανίες και άρα κατείχε για πολλά χρόνια το μονοπώλιο στη φαρμακευτική αγορά. Από το 1900 άρχισαν να εμφανίζονται οι πρώτες νομοθεσίες που αφορούσαν στον ιατρικό και φαρμακευτικό κόσμο. Με μια βουλευτική οδηγία καθορίστηκε ο τρόπος που θα γίνονταν οι ιατρικές παρεμβάσεις, οι οποίες αν δεν είχαν θεραπευτικό, διαγνωστικό ή προφυλακτικό σκοπό, απαιτούσαν τη συγκατάθεση του

ασθενή. Στην ίδια οδηγία τονίζεται το γεγονός ότι στις κλινικές μελέτες απαγορεύεται η συμμετοχή ανηλίκων³⁰.

Στη Γερμανία, το 1920, ξεσπά έντονη διαμάχη μεταξύ τύπου και ιατρικού κόσμου. Ο γερμανικός τύπος κατηγορεί τους ερευνητές γιατρούς για ανήθικα πειράματα σε ανθρώπους, τα οποία προκαλούν εξίσου έντονες αντιδράσεις από την πλευρά των γιατρών³¹. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να εκδοθούν το 1931 από τον Υπουργό της Γερμανίας οδηγίες για τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών. Ήταν ένα κείμενο, με τη μορφή σύστασης, χωρίς νομική δέσμευση και αφορούσε σε πειράματα στον άνθρωπο και στην εφαρμογή καινοτόμων θεραπειών²³.

Η ανάγκη για θέσπιση κανόνων που να διέπουν νέες θεραπείες συνδέεται με τη δημιουργία χημικών φαρμάκων έναντι μικροοργανισμών. Το 1935 ανακαλύφθηκε η σουλφοναμίδη, ένα μόριο αποτελεσματικό έναντι του στρεπτόκοκκου. Το 1937 κυκλοφόρησε αντιμικροβιακό σκεύασμα σε μορφή διαλύματος, με δραστική ουσία ένα παράγωγο της σουλφοναμίδης. Σύντομα αναφέρθηκαν περιπτώσεις τοξικότητας από τη χρήση αυτού του σκεύασματος³². Με αφορμή αυτά τα φαινόμενα, η αρμόδια για τα φάρμακα αμερικανική αρχή, αποφάσισε το 1938, ότι τα φάρμακα θα θεωρούνταν ασφαλή μόνο όταν έχει αποδειχτεί η ασφάλειά τους, με κριτήριο το χρόνο¹⁵.

Το 1947 συντάσσεται ο Κώδικας της Νυρεμβέργης, ο οποίος αποτελεί το πρώτο διεθνές έγγραφο που αφορά σε κανονισμούς των κλινικών μελετών. Αποτελείται από 10 άρθρα, τα οποία δε διαφέρουν στο περιεχόμενό τους από τις οδηγίες του 1931. Ωστόσο, ο βασικός στόχος του Κώδικα είναι να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα ασφαλείας, έτσι ώστε να μην επαναληφθούν τα εγκλήματα που διαδραματίστηκαν στις φυλακές κατά τον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο, οπότε και διεξάγονταν πειράματα σε κρατούμενους παρά τη θέλησή τους³³. Τονίζεται η ανάγκη για εθελοντική συγκατάθεση των συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες²³.

Η ανάγκη για εφαρμογή πιο αυστηρών κανονισμών έγινε επιτακτική μετά την τραγωδία της θαλιδομίδης. Η θαλιδομίδη είναι ένα φάρμακο το οποίο ανακαλύφθηκε το 1956 και χρησιμοποιήθηκε σαν ηρεμιστικό. Σύντομα αποδείχθηκε ότι η χρήση της από εγκύους οδηγούσε σε τερατογενέσεις. Αυτό οδήγησε στην απόφαση ότι τα φάρμακα θα δοκιμάζονται και για τερατογένεση σε ζώα, πριν τη χορήγησή τους σε ανθρώπους³⁴.

³⁰ General Ministerial Directive in Prussia

³¹ Stauder A. (1931)

³² Government Printing Office (1979)

³³ Howard – Jones N. (1982)

³⁴ Great Britain, Ministry of Health (1964)

Ακολουθεί το 1964 η Διακήρυξη του Ελσίνκι, από την Παγκόσμια Ιατρική Ένωση (World Medical Association – WMA), το αρχικό κείμενο της οποίας τροποποιείται το 1975 στο Τόκιο. Το τροποποιημένο κείμενο αποτελεί το βασικότερο νομοθετικό έγγραφο των κλινικών μελετών και για πρώτη φορά γίνεται αναφορά στην ανάγκη έγκρισης των κλινικών μελετών από μία Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας³¹.

Από το 1975 η Διακήρυξη του Ελσίνκι έχει τροποποιηθεί έξι φορές, το 1983 στη Βενετία, το 1989 στο Χονκ Κονγκ, το 1996 στη Νότια Αφρική, το 2000 στη Σκωτία, το 2008 στη Σεούλ και το 2013 στη Βραζιλία^{35, 36}.

2.3 2000: Η αναθεωρημένη Διακήρυξη του Ελσίνκι

Κατά την 52η συνεδρίαση του WMA, υιοθετήθηκε η αναθεωρημένη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Ήδη από το 1997 είχαν αρχίσει να εκφράζονται ανησυχίες για την ανάγκη της αναθεώρησης του κειμένου του 1996³⁷.

Η αναθεώρηση που έγινε στη Σκωτία το 2000 περιλαμβάνει προσθήκες, οι οποίες αφορούν κυρίως στη χρήση του εικονικού φαρμάκου στις κλινικές μελέτες, στη γραπτή συγκατάθεση ειδικών κατηγοριών ασθενών και στη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών³⁶.

Στο άρθρο 29 αναφέρεται ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μιας νέας θεραπείας θα πρέπει να συγκρίνονται με τα θεραπευτικά σχήματα που είναι ήδη διαθέσιμα στο εμπόριο. Η χρήση του εικονικού φαρμάκου (placebo), επιτρέπεται μόνο στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει διαθέσιμη άλλη θεραπεία για την αντιμετώπιση της συγκεκριμένης νόσου. Ωστόσο, η σύγκριση ενός ερευνητικού φαρμάκου με ένα εικονικό, είναι απαραίτητη κάποιες φορές, προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της νέας θεραπείας³⁸. Εδώ πρέπει να δοθεί σημασία στο γεγονός ότι δεν γίνεται κάποιος διαχωρισμός μεταξύ των ασθενειών που απειλούν την ανθρώπινη ζωή και των ασθενειών οι οποίες είναι λιγότερο επικίνδυνες. Στην περίπτωση των απειλητικών για τη ζωή του ανθρώπου ασθενειών, η χρήση του εικονικού φαρμάκου, θα μπορούσε να χαρακτηριστεί και ως ανήθικη^{39,40}.

³⁵ USA Code of Federal Regulations (1979)

³⁶ World Medical Association of Helsinki (2001)

³⁷ <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>

³⁸ Forster H.P., Emanuel E., Grady C. (2001)

³⁹ Lewis J.A., Johnson B., Kreutz G. (2002)

⁴⁰ Crawley F.P. (2001)

Σχετικά με τη συγκατάθεση του ασθενή, η Διακήρυξη αναφέρεται ιδιαίτερα στα παιδιά και στους ανήλικους, στους ψυχικά ασθενείς, στους πάσχοντες από βαριές ασθένειες και στους ασθενείς που δεν έχουν πρόσβαση σε άλλη θεραπεία (για παράδειγμα οι ασθενείς στις αναπτυσσόμενες χώρες). Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται και η συγκατάθεση του νόμιμου αντιπροσώπου και κάποιου αμερόληπτου μάρτυρα³⁷.

Επίσης, στην 5η αναθεώρηση της Διακήρυξης του Ελσίνκι, τονίζεται ότι ο σχεδιασμός και τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών θα πρέπει να δημοσιεύονται ανεξάρτητα από το αν το ερευνητικό φάρμακο αποδείχτηκε πιο αποτελεσματικό ή/και ασφαλές σε σχέση με το εν συγκρίσει φάρμακο αναφοράς⁴¹. Κάτι τέτοιο προκαλεί την αντίδραση των φαρμακευτικών εταιρειών, οι οποίες δεν επιθυμούν να ανακοινώνονται δημοσίως τα αποτελέσματα μιας μη επιτυχούς μελέτης¹⁵.

Σαν έλλειψη της Διακήρυξης μπορεί να αναφερθεί η απουσία περιγραφής της σχέσης της Επιτροπής Δεοντολογίας με τους υπόλοιπους παράγοντες μιας κλινικής μελέτης, όπως είναι ο χορηγός, οι ερευνητές και οι ασθενείς, κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής της³⁹, παρά το γεγονός ότι ο ρόλος της επιτροπής είναι σαφής σχετικά με την έγκριση των ερευνητικών προγραμμάτων.

Για τους λόγους αυτούς, η 5η αναθεώρηση του Ελσίνκι δεν έγινε αποδεκτή από όλους τους παράγοντες που εμπλέκονται στις κλινικές μελέτες. Έτσι, ενώ η Ευρώπη και η Ιαπωνία την έχουν αποδεχτεί, οι εκπρόσωποι του FDA στην Αμερική αρνήθηκαν με δηλώσεις τους να ενσωματώσουν τις νέες διατάξεις στους κανονισμούς και τους νόμους που διέπουν τη φαρμακευτική έρευνα⁴².

2.4 Αναθεώρηση του 2008

Τον Οκτώβρη του 2008 στην 59^η συνεδρίαση του WMA στη Σεούλ, υιοθετήθηκε η 6^η αναθεώρηση της Διακήρυξης του Ελσίνκι: «Ηθικές Αρχές για την Ιατρική έρευνα σε ανθρώπους». Αυτή η έκδοση ήταν αποτέλεσμα εκτεταμένων διαδικασιών αναθεώρησης, οι οποίες ξεκίνησαν το 2007 και στις οποίες συνεισέφεραν πολλοί διεθνείς ιατρικοί σύνδεσμοι, ερευνητές και εκδότες ιατρικών περιοδικών⁴³. Η 7^η αναθεώρηση περιλαμβάνει σημαντικές απαιτήσεις σχετικά με την καταγραφή των

⁴¹ Declaration of Helsinki (2001)

⁴² Brower V. (2001)

⁴³ Williams J.R. (2008)

κλινικών δοκιμών και την αναφορά των αποτελεσμάτων τους⁴⁴. Και οι δύο απαιτήσεις βρίσκονται μεταξύ των βασικών αρχών της ηθικής της σύγχρονης έρευνας. Ο βασικός στόχος της καταγραφής των δοκιμών είναι να μειωθούν οι μεροληπτικές δημοσιεύσεις και αναφορές, έτσι ώστε να παρέχονται επαρκείς αποδείξεις για τη λήψη αποφάσεων. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μόνο με τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων⁴⁴.

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχουν υπάρξει διάφορες διαμάχες λόγω των οποίων κρίθηκε αναγκαίο να επαναδιατυπωθεί ότι η ιατρική έρευνα η οποία εμπλέκει ανθρώπους, έχει ξεκάθαρο δημόσιο σκοπό και ότι η διαφάνεια είναι κρίσιμη προϋπόθεση για τη διασφάλιση της τήρησης αυτού του σκοπού^{45, 46}.

Μια σταθερή δέσμευση της ιατρικής κοινότητας στη διαφάνεια, θα βοηθούσε να επανακτηθεί η εμπιστοσύνη στην ιατρική έρευνα, η οποία ζημιώθηκε σοβαρά από αυτές τις διαμάχες. Η διασφάλιση της διαφάνειας και της ακεραιότητας των δεδομένων, αντικατοπτρίζει ηθική δέσμευση και σεβασμό απέναντι στους συμμετέχοντες στις δοκιμές. Είναι αλήθεια ότι η χρήση των συμμετεχόντων στην έρευνα για μία μελέτη η οποία παραμένει κρυφή λόγω εταιρικών ή άλλων συμφερόντων, ισοδυναμεί με το να χρησιμοποιούνται οι συμμετέχοντες σαν όργανα για την προώθηση των προϊόντων και υπονομεύει την αξιοπρέπειά τους. Επίσης, η διαφάνεια στη μελέτη που εμπλέκονται άνθρωποι είναι πολύ σημαντικό συστατικό της προώθησης του καλώς-έχειν των συμμετεχόντων και των ασθενών, οι οποίοι είναι οι τελικοί καταναλωτές των προϊόντων που παίρνουν έγκριση λόγω των μελετών. Η γνώση από προηγούμενες μελέτες είναι σημαντική για την πρόληψη έκθεσης σε πιθανούς κινδύνους μέσα στην έρευνα και στην προώθηση της ασφαλούς συνταγογράφησης.

Οι αλλαγές που έγιναν στη Διακήρυξη, ειδικά αυτές που αφορούν στην καταγραφή των κλινικών δοκιμών και στην αναφορά των αποτελεσμάτων τους, είναι ένα ξεκάθαρο σημάδι ότι η ιατρική κοινότητα παίρνει σοβαρά το θέμα της διαφάνειας και της ευθύνης απέναντι στο κοινό⁴⁴.

Ένα μεγάλο βήμα προς την εφαρμογή όλων αυτών, είναι η δημιουργία των πινάκων αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών, οι οποίοι αναπτύχθηκαν από το μητρώο ClinicalTrials.gov^{47, 48}. Παρ' όλα αυτά, χρειάζεται μια παγκόσμια προσέγγιση

⁴⁴ Krleža-Jerić K., Lemmens T. (2009)

⁴⁵ Chan A.W., Krleža-Jeric K., Schimid I., Altman D.G. (2004)

⁴⁶ Law J. (2004)

⁴⁷ Public law 110-85-Sept, 2007

⁴⁸ Tse T., Zarin D.A. (2009)

για την πλήρη εφαρμογή των ηθικών αρχών σε όλο τον κόσμο, και κατά συνέπεια την αύξηση της διαφάνειας και της ασφάλειας των συμμετεχόντων στις μελέτες.

Επίσης χρειάζονται πρωτοβουλίες για την εφαρμογή των αρχών της Διακήρυξης. Ο WMA δεν έχει τη δύναμη να διασφαλίσει την εφαρμογή σε παγκόσμιο επίπεδο, όπως επίσης δεν έχει την κανονιστική δύναμη για να εξασφαλίσει τη συμμόρφωση σε αυτές. Αναμένεται ότι οι εκάστοτε εθνικοί ιατρικοί σύλλογοι και οι ιατρικές σχολές θα υιοθετήσουν τη Διακήρυξη και σίγουρα αυτό θα έχει αντίκτυπο στην ιατρική έρευνα. Επιπλέον, επαγγελματίες πέραν των ιατρών εμπλέκονται όλο και περισσότερο στην έρευνα που αφορά στην υγεία στην οποία εμπλέκονται άνθρωποι. Σε κάποια ερευνητικά προγράμματα υγείας μπορεί να μην εμπλέκεται κανένας γιατρός. Παρά το ότι η Διακήρυξη βρίσκεται ψηλά στις συνειδήσεις όσων εμπλέκονται στην ιατρική έρευνα, το γεγονός ότι έχει θεσπιστεί από έναν επαγγελματικό οργανισμό, μπορεί να υποδηλώνει τα όρια των αρχών της σε περίπτωση που δεν επιδοκιμάζεται από επαγγελματίες άλλων ειδικοτήτων. Στη δεύτερη παράγραφο της Διακήρυξης, ο WMA προσκαλεί όλους όσους σχεδιάζουν και διεξάγουν κλινικές μελέτες, αλλά και αναλύουν δεδομένα που προέρχονται από αυτές, να υιοθετήσουν αυτές τις αρχές.

Επιπλέον, υπάρχει αβεβαιότητα γύρω από τη νομική υπόσταση των αναθεωρήσεων της Διακήρυξης σε χώρες οι οποίες αναφέρονται ρητά στη νομοθεσία για την ανάγκη να σεβαστούν της αρχές της. Όντως, οι διεθνείς κανονιστικές και ρυθμιστικές αρχές κανονικά δεν θα δεσμεύονταν από την αναθεώρηση ενός κειμένου, το οποίο προέρχεται από ένα άλλο ίδρυμα στο οποίο αναφέρονται στους κανονισμούς ή τη νομοθεσία τους^{49, 50}. Τον Οκτώβρη του 2008, μετά από αρκετά χρόνια διαφωνιών, ο FDA των ΗΠΑ αφαίρεσε τις αναφορές στη Διακήρυξη, πιθανότατα σε αντίδραση των πιο αυστηρών περιορισμών σε σχέση με τη χρήση του placebo στην έκκτη έκδοση της Διακήρυξης^{50,51,52}. Αυτό είναι λυπηρό για πολλούς λόγους, κυρίως επειδή υπονομεύει το κύρος της Διακήρυξης σαν δήλωση ηθικών αρχών, στις οποίες μπορεί κάθε κράτος να αναφέρεται. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι όσον αφορά στην καταγραφή και στη δημοσίευση των αποτελεσμάτων, οι ΗΠΑ κινούνται σε πιο αυστηρό κανονιστικό πλαίσιο⁴⁴.

⁴⁹ Woolinsky H. (2006)

⁵⁰ http://www.pre.ethics.gc.ca/english/newsandevents/newsreleases/draft_2nd_ed_of_TCPS.cfm

⁵¹ <http://www.regulations.gov/fdmspublic/component/main?main=DocumentDetail&o=0900006480537f08>

⁵² Kimmelman J., Weijer C., Meslin E.M. (2009)

Είναι σημαντικό για τις εθνικές ρυθμιστικές αρχές να μην επικαλούνται τους περιορισμούς που τίθενται από τη Διακήρυξη σα δικαιολογία για να απορρίπτουν ένα σημαντικό κείμενο για την ηθική της έρευνας, το οποίο παρέχει πρότυπα που πρέπει να τηρούνται από όλη την ερευνητική κοινότητα. Οι αρχές της Διακήρυξης πρέπει να αντιμετωπίζονται σαν τις ελάχιστες απαιτήσεις και οι διεθνείς κανόνες ή κατευθυντήριες γραμμές δεν θα πρέπει να μειώνουν ή να εξαλείφουν καμία από τις προστασίες για τα αντικείμενα των μελετών οι οποίες θεσπίζονται με αυτή⁴⁶.

2.5 Αναθεώρηση του 2013

Τον Οκτώβριο του 2013, στην 64^η συνεδρίαση του WMA στη Βραζιλία, υιοθετήθηκε η 7^η αναθεώρηση της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Μετά από μία αναθεωρητική διαδικασία η οποία κράτησε δύο χρόνια, ο WMA εξέδωσε την αναθεωρημένη έκδοση της Διακήρυξης.

Με αυτή την αναθεώρηση γίνονται αλλαγές οι οποίες αφορούν στις ευάλωτες ομάδες που εμπλέκονται στη μελέτη. Περιλαμβάνεται επίσης, μια νέα διάταξη για την αποζημίωση όσων συμμετεχόντων τυχόν ζημιώθηκαν από τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Επιπρόσθετα, επεκτείνονται οι απαιτήσεις που αφορούν στην περίοδο μετά το τέλος της μελέτης, για να εξασφαλιστεί ότι οι συμμετέχοντες σε μία μελέτη ενημερώνονται για τα αποτελέσματα της και ότι έχουν πρόσβαση σε οποιαδήποτε επωφελή θεραπεία μπορεί να προκύψει. Αυτές οι αλλαγές έχουν σα στόχο να προστατεύονται καλύτερα όσοι συμμετέχουν σε μια μελέτη και βοηθούν στο να υπάρχει μεγαλύτερη διαφάνεια στην ιατρική έρευνα, δημοσιότητα και αυξημένη ασφάλεια των ασθενών.

Επιπλέον, οι αλλαγές που γίνονται με την 7η αναθεώρηση, δίνουν περισσότερες ευθύνες για την προστασία των συμμετεχόντων, στο σπόνσορα της μελέτης, στους ίδιους τους ερευνητές και στις κυβερνήσεις των χωρών στις οποίες διεξάγονται οι μελέτες^{53,54}.

2.6 Ορθή Κλινική Πρακτική (Good Clinical Practice –GCP)

Για πολλά χρόνια οι κανονισμοί διεξαγωγής των κλινικών μελετών που ίσχυαν στις ΗΠΑ θεωρούνταν οι πιο αυστηροί και κατά προέκταση, οι μελέτες που

⁵³ <http://www.eof.gr>

⁵⁴ http://www.wma.net/en/40news/20archives/2013/2013_28/

πραγματοποιούνταν εκεί οι πιο αξιόπιστες. Έτσι, ο FDA, η υπεύθυνη αρχή για την έγκριση κυκλοφορίας των φαρμάκων στην Αμερική, δε δεχόταν στοιχεία μελετών που είχαν διεξαχθεί εκτός ΗΠΑ, με το επιχείρημα ότι αυτά δεν ήταν αξιόπιστα και ποιοτικά¹³.

Κάποια κράτη της Ευρώπης, όπως η Αγγλία, η Γερμανία και η Γαλλία, με στόχο να βελτιώσουν την ποιότητα των στοιχείων των μελετών που διεξήγαγαν, καθιέρωσαν κανόνες για τις κλινικές μελέτες, παραπλήσιους με αυτούς των ΗΠΑ⁵³.

Το 1991 εφαρμόστηκαν για πρώτη φορά στην Ευρώπη οι αρχές της «Ορθής Κλινικής Πρακτικής για μελέτες σε ιατρικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα» (Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Product in the European Community-91/507/EEC)^{53, 55}. Σύμφωνα με αυτές τις αρχές, οι κλινικές μελέτες όλων των φάσεων θα πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τα πρότυπα του GCP, το οποίο περιέχει σαφείς οδηγίες για τους ρόλους όλων των εμπλεκόμενων μερών στη διεξαγωγή μιας μελέτης³⁷.

Το 1997, στα πλαίσια του ICH, συντάχθηκαν οι πρώτες διεθνείς οδηγίες GCP, μετά από διαβουλεύσεις αντιπροσώπων της Ευρώπης, των ΗΠΑ και της Ιαπωνίας⁵⁶. Στόχος των GCPs είναι να επιβεβαιωθεί ότι οι κλινικές μελέτες διενεργούνται σύμφωνα με υψηλά δεοντολογικά και επιστημονικά πρότυπα. Αυτά περιγράφουν με ακρίβεια και σαφήνεια το ρόλο, τις υποχρεώσεις και τις αρμοδιότητες όλων των εμπλεκόμενων στις κλινικές μελέτες⁵⁷. Έτσι, εξασφαλίζεται υψηλή ποιότητα στο σχεδιασμό του ερευνητικού πρωτοκόλλου, στη διεξαγωγή της μελέτης και στην καταγραφή των στοιχείων που προέρχονται από την έρευνα, ενώ παράλληλα αυξάνεται η ευαισθησία και η γνώση για θέματα ηθικής που διέπουν τις κλινικές μελέτες⁵⁸.

2.7 Ευρώπη

Σύμφωνα με τη νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, Οδηγία είναι η κοινοτική πράξη η οποία περιέχει ένα σύνολο επιδιωκόμενων αποτελεσμάτων, καθώς και την εντολή προς τα κράτη μέλη όπως, εντός ορισμένης προθεσμίας, θέσουν σε ισχύ τις αναγκαίες νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις για την επίτευξη των αποτελεσμάτων αυτών⁵⁹. Με βάση την αντίστοιχη Οδηγία, το κράτος μέλος υποχρεούται να προσαρμόσει την εθνική του νομοθεσία, κατά τρόπο ώστε να

⁵⁵ de Boer M. (1995)

⁵⁶ Legler U.F. (1993)

⁵⁷ European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

⁵⁸ Switula D. (2000)

⁵⁹ Ramsch K.D. (1993)

επιτευχθούν τα αποτελέσματα τα οποία επιδιώκονται από αυτή. Συνεπώς, με την Οδηγία επιδιώκεται η προοδευτική, ελάχιστη ή μη, εναρμόνιση των εθνικών νομοθεσιών των κρατών μελών επί ενός θέματος²³.

2.7.1 Η Ευρωπαϊκή Οδηγία για τις κλινικές μελέτες

Το 1991 δημιουργήθηκε το πρώτο πρόχειρο έγγραφο της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τις κλινικές μελέτες. Κυκλοφόρησε στις 26 Φεβρουαρίου του 2001 και μπήκε σε εφαρμογή από την 1^η Μαΐου του 2001. Είναι η πρώτη Οδηγία που αφορά αποκλειστικά στις κλινικές μελέτες και ισχύει για όλα τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Αυστρία, Βέλγιο, Δανία, Φινλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ιρλανδία, Ιταλία, Ισπανία, Λουξεμβούργο, Πορτογαλία, Σουηδία, Ολλανδία και Ηνωμένο Βασίλειο), τα οποία έπρεπε να τροποποιήσουν την εθνική τους νομοθεσία μέχρι τον Μάιο του 2003, ενώ μέχρι το Μάρτιο του 2004 η Οδηγία έπρεπε να έχει εφαρμοστεί πλήρως από όλα τα κράτη μέλη²³.

Ο σκοπός της Οδηγίας είναι η απλοποίηση και η εναρμόνιση της διεξαγωγής των κλινικών μελετών, με τη θέσπιση σαφών και διαφανών διαδικασιών και με τον κατάλληλο συντονισμό αυτών από τους αρμόδιους φορείς στην Κοινότητα⁶⁰. Πιο συγκεκριμένα, η εναρμόνιση αφορά κυρίως στην εξάλειψη διαφορών μεταξύ των κρατών μελών ως προς τη διεξαγωγή των μελετών και ως προς τη λειτουργία των Επιτροπών Δεοντολογίας²³.

Στην Οδηγία αναφέρεται ότι βασίζεται στις αρχές του GCP⁶¹, οι οποίες «αποτελούν το σύνολο διεθνώς αναγνωρισμένων ποιοτικών απαιτήσεων δεοντολογικού και επιστημονικού χαρακτήρα που πρέπει να τηρούνται κατά το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την καταγραφή και την κοινοποίηση των κλινικών μελετών στις οποίες συμμετέχουν άνθρωποι. Η τήρηση της ορθής κλινικής πρακτικής εξασφαλίζει την προστασία των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ακεραιότητας των συμμετεχόντων, καθώς και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των μελετών»²³.

Αυτή η Οδηγία εστιάζει κυρίως στην προστασία των συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες, στα Επιστημονικά Συμβούλια - των οποίων ο ρόλος διευρύνεται και καθορίζεται ο χρόνος έγκρισης του ερευνητικού πρωτοκόλλου σε 30 ημέρες, στις επιθεωρήσεις που είναι δυνατό να πραγματοποιηθούν από οποιαδήποτε χώρα που είναι κράτος μέλος – πριν από αυτή την Οδηγία επιθεωρήσεις στις χώρες της Ευρώπης

⁶⁰ Singarayer N. (2001)

⁶¹ Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων (2001)

πραγματοποιούνταν πολύ σπάνια⁶². Παράλληλα, τονίζεται η ανάγκη για γνωστοποίηση και αναφορά όλων των διαδικασιών, εγγράφων και ανεπιθύμητων ενεργειών στην αρμόδια υπηρεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Με την εφαρμογή της Οδηγίας έγιναν σημαντικές βελτιώσεις στον τομέα των κλινικών μελετών στην Ευρώπη. Αρχικά, επιτεύχθηκε εναρμόνιση όχι μόνο σε επίπεδο διαδικασιών, αλλά και σε επίπεδο προστασίας της ακεραιότητας των συμμετεχόντων, η οποία διέτρεχε συχνά κίνδυνο εξαιτίας των διαφορών στη νομοθεσία των κρατών μελών⁶³. Η εναρμόνιση αυτή είχε σα σκοπό τη μείωση του χρόνου έναρξης μιας κλινικής μελέτης, αφού απαιτούνται σε όλα τα κράτη μέλη τα ίδια έγγραφα, ενώ η απλούστευση των διαδικασιών έγκρισης από τα Επιστημονικά Συμβούλια είχε σα στόχο τη μείωση του κόστους και την αύξηση της ποιότητας των μελετών²³.

2.7.2 Η Ευρωπαϊκή Οδηγία για το GCP

Το 2005 εκδόθηκε μια νέα Ευρωπαϊκή Οδηγία, η οποία συμπληρώνει την Ευρωπαϊκή Οδηγία για τις κλινικές μελέτες, θέτοντας τις νομικές βάσεις για τα κράτη μέλη να συμμορφωθούν με τις αρχές και τις οδηγίες της ορθής κλινικής πρακτικής, όπως αυτές ορίζονται στο ICH-GCP⁶⁴.

Σε αυτή την Οδηγία τονίζονται οι αρχές του GCP με περισσότερες λεπτομέρειες από ό,τι στην προηγούμενη Οδηγία σχετικά με τις κλινικές μελέτες, θέτονται κανόνες για την παρασκευή και την κατασκευή των φαρμάκων, ορίζεται η περίοδος διατήρησης σημαντικών εγγράφων στα κέντρα που διεξάγεται μία μελέτη στα 5 χρόνια μετά τη λήξη αυτής. Επίσης, η πρόσβαση στα αρχεία του χορηγού επιτρέπεται μόνο σε συγκεκριμένα άτομα. Πολύ σημαντικό είναι ότι τονίζονται οι απαιτήσεις μιας επιθεώρησης καθώς επίσης, καθορίζονται τα προσόντα που πρέπει να έχει ένας επιθεωρητής⁶⁴.

2.7.3 Η Ευρωπαϊκή Οδηγία του 2014

Στις 2 Απριλίου του 2014, το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ψήφισε τη νέα ρύθμιση για τις κλινικές μελέτες, η οποία θα αντικαταστήσει την Οδηγία για τις κλινικές μελέτες του 2001. Η νέα ρύθμιση περιέχει όρους που θα επιτρέπουν την καλύτερα συντονισμένη και πιο αποτελεσματική προσέγγιση, η οποία θα είναι άμεσα δεσμευτική για τα κράτη μέλη

⁶² Geussenhainer S. (1993)

⁶³ Watson R. (2001)

⁶⁴ Κανελλόπουλος Π.Ι. (1999)

και τους χορηγούς. Προβλέπεται μια ενιαία υποβολή αίτησης της κλινικής μελέτης για όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη μέσω της μελλοντικής πύλης και βάσης δεδομένων της Ευρωπαϊκής Ένωσης και μία καθορισμένη και συντονισμένη εθνική διαδικασία ανασκόπησης από τις αρμόδιες αρχές και επιτροπές δεοντολογίας. Το αποτέλεσμα αυτής της ανασκόπησης θα οδηγεί σε μία μόνο διοικητική απόφαση για όλα τα κράτη μέλη. Επιπλέον, αποσαφηνίζονται οι όροι για την ασφάλεια και την ακεραιότητα των συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες. Η ρύθμιση αναμένεται να ισχύσει από τα μέσα του 2016, καθώς βρίσκεται σε εξέλιξη η δημιουργία της πύλης της Ευρωπαϊκής Ένωσης και η βάση δεδομένων του EMA (αντίστοιχος ΕΟΦ της Ευρώπης).

Αυτή η ρύθμιση εισάγει σημαντικές βελτιώσεις για τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ευρώπη.

Αρχικά, η διαδικασία αίτησης απλοποιείται για όλες τις κλινικές μελέτες καθώς θα κατατίθεται ηλεκτρονικά ένας εναρμονισμένος φάκελος μέσω ενός σημείου εισόδου – την ηλεκτρονική πύλη της ΕΕ. Αυτό αντικαθιστά την ισχύουσα κατάσταση κατά την οποία κάθε κράτος μέλος καταθέτει ξεχωριστά στις δικές του κανονιστικές αρχές και επιτροπές δεοντολογίας. Η πύλη θα χρησιμοποιείται για όλες τις αιτήσεις, ακόμα και αν η μελέτη πρόκειται να διεξαχθεί σε μία ή περισσότερες χώρες της ΕΕ.

Άρα, θα πραγματοποιείται μόνο μία διαδικασία έγκρισης για όλες τις κλινικές μελέτες, αντικαθιστώντας τις εγκρίσεις από τις κανονιστικές αρχές και τις επιτροπές δεοντολογίας της εκάστοτε χώρας. Τα χρονικά περιθώρια θα είναι συγκεκριμένα και στην περίπτωση που αυτά ξεπερνιούνται θα ισχύει η σιωπηρή έγκριση, κάτι που δίνει στους χορηγούς μεγαλύτερη σιγουριά. Η μελέτη αρχικά θα δίνεται προς έγκριση από την επιτροπή δεοντολογίας μιας χώρας αναφοράς και στη συνέχεια οι αντίστοιχες επιτροπές κάθε κράτους μέλους θα έχουν τη δυνατότητα να υποβάλουν τα σχόλιά τους μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Μετά την παρέλευση αυτού, θα θεωρείται ότι τα κράτη μέλη που δεν έχουν απαντήσει δίνουν σιωπηρή έγκριση⁶⁵.

2.8 Ελλάδα – Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ)

Ο ΕΟΦ ιδρύθηκε το 1983 με το Νόμο 1316 και αποτελεί νομικό πρόσωπο δημόσιου δικαίου του Υπουργείου Υγείας. Η αποστολή του είναι η προστασία της Δημόσιας Υγείας στην Ελλάδα, όσον αφορά στην κυκλοφορία φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης, κτηνιατρικά φάρμακα και ζωοτροφές,

⁶⁵ <http://www.cf.ac.uk/racdv/resgov/clintrials/directives/index.html>

συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα ειδικής διατροφής, βιοκτόνα προϊόντα, ιατρικά βοηθήματα, καλλυντικά⁵³.

Στην Ελλάδα πριν τη διεξαγωγή μιας μελέτης απαιτείται η έγκριση της από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) και από το Επιστημονικό και Διοικητικό Συμβούλιο των νοσοκομείων στα οποία αυτή θα διεξαχθεί.

Το όργανο αποφάσεων του ΕΟΦ είναι το Διοικητικό Συμβούλιο, το οποίο αποτελείται από τον Πρόεδρο, τον Αντιπρόεδρο και τον Γραμματέα. Το έργο του ΕΟΦ επιτελείται μέσω προεγκριτικών και μετεγκριτικών ελέγχων. Ως προεγκριτικοί έλεγχοι θεωρούνται οι εγκρίσεις άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης, η παρακολούθηση των κλινικών μελετών και οι διαδικασίες έγκρισης λοιπών φαρμακευτικών προϊόντων. Οι μετεγκριτικοί έλεγχοι περιλαμβάνουν τη φαρμακοεπαγρύπνηση, η οποία αποτελεί μια συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων που κυκλοφορούν και βασίζεται στη συλλογή και αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και αλληλεπιδράσεων που καταγράφουν σε ένα ειδικό εμπιστευτικό έντυπο οι υγειονομικοί και οι υπεύθυνοι φαρμακοεπαγρύπνησης των φαρμακευτικών εταιριών. Οι μετεγκριτικοί έλεγχοι αφορούν επίσης και στους ελέγχους μονάδων παραγωγής και κυκλοφορίας, καθώς και στους εργαστηριακούς ελέγχους⁶³.

Σύμφωνα με το ICH-GCP το Επιστημονικό και το Διοικητικό Συμβούλιο του νοσοκομείου στο οποίο θα διεξαχθεί μια κλινική μελέτη, αποτελούν ανεξάρτητους οργανισμούς. Και τα δύο εξετάζουν την ορθότητα του πρωτοκόλλου και επιβεβαιώνουν την ορθότητα του σκοπού διενέργειας του ερευνητικού προγράμματος, με άξονα το όφελος του ασθενούς. Επιπλέον, ελέγχουν την καταλληλότητα του κύριου ερευνητή και των εγκαταστάσεων του κέντρου, επιθεωρούν το Έντυπο Ενημέρωσης και Συγκατάθεσης του ασθενούς και παρακολουθούν τη μελέτη καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής της, ελέγχοντας για ανεπιθύμητες ενέργειες που ίσως εμφανιστούν, και ενημερώνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα για την πορεία του ερευνητικού πρωτοκόλλου²³.

Οι δράσεις του ΕΟΦ σχετικά με τις κλινικές μελέτες βασίζονται στο νόμο της 12^{ης} Σεπτεμβρίου 1984, οι διατάξεις του οποίου θέτουν τις «γενικές και ειδικές προϋποθέσεις για την προστασία του ανθρώπου κατά τις κλινικές δοκιμές των φαρμάκων και τους όρους διεξαγωγής τους»⁶⁶. Σύμφωνα με αυτό το νόμο, οι κλινικές μελέτες είναι οι συστηματικές μελέτες σε ανθρώπους με σκοπό τη διερεύνηση των

⁶⁶ O'Donnell P.(2002)

δράσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών των υπό δοκιμή φαρμάκων, καθώς και οι μελέτες φαρμακοκινητικής²³.

Ο νόμος του 1984 ορίζει ότι οι κλινικές μελέτες θα διεξάγονται όταν οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ιατρικά αποδεκτές, ο ασθενής έχει ενημερωθεί και έχει δώσει έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή του στη δοκιμή, ο ερευνητής διαθέτει επαρκή πείρα και το κέντρο διεξαγωγής της μελέτης είναι κατάλληλα εξοπλισμένο, έχουν προηγηθεί τοξικολογικοί και φαρμακολογικοί έλεγχοι του ερευνητικού φαρμάκου, ο γιατρός έχει ενημερωθεί για τα αποτελέσματά τους και οι συμμετέχοντες είναι ασφαλισμένοι από τη χορηγό εταιρεία σε περίπτωση θανάτου ή βλάβης της υγείας τους²³. Σύμφωνα με τον ίδιο νόμο, ο ΕΟΦ πρέπει να ενημερώνεται για τις πιθανές τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου, για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, για την εισαγωγή των ερευνητικών φαρμάκων στην Ελλάδα και με την τελική γραπτή αναφορά για τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών⁶⁷.

Σε γενικές γραμμές οι νόμοι οι οποίοι εφαρμόζονται στην Ελλάδα, εναρμονίζονται με τις Οδηγίες οι οποίες δίνονται από την Ευρωπαϊκή Ένωση, οι οποίες με τη σειρά τους εναρμονίζονται με το GCP, το οποίο έχει παγκόσμια επιρροή. Αυτό βέβαια δεν ισχύει μόνο για την Ελλάδα αλλά και για όλες τις χώρες στις οποίες διεξάγονται κλινικές μελέτες.

2.9 Οικονομική διαχείριση των κλινικών μελετών

Για τη διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης, οι θυγατρικές εταιρείες κάνουν έναν πρώτο σχεδιασμό σε κάθε περίπτωση για τη μελέτη που θέλει να διεξάγει η κεντρική εταιρεία. Κάνοντας έρευνα υπολογίζει περίπου πόσους ασθενείς από πόσα κέντρα και σε πόσο χρόνο μπορεί να εντάξει στο εκάστοτε πρωτόκολλο. Υπολογίζονται και άλλες λειτουργικές δαπάνες, όπως μισθοί, έξοδα μετακίνησης, έξοδα για την υποβολή της μελέτης στις αρμόδιες αρχές, αμοιβές γιατρών κ.ο.κ.

Σε γενικές γραμμές οι δαπάνες για τη διεξαγωγή μιας μελέτης μπορούν να χωριστούν σε εσωτερικές και εξωτερικές δαπάνες.

Ως εσωτερικές δαπάνες μπορούν να θεωρηθούν οι μισθοί όλων όσοι ασχολούνται με την εκάστοτε μελέτη εντός της εταιρείας, τα μεταφορικά έξοδα αυτών και οποιεσδήποτε άλλες παροχές μπορεί να έχουν.

⁶⁷ <http://www.eortc.be>

Ως εξωτερικές δαπάνες χαρακτηρίζονται οι δαπάνες οι οποίες δίνονται εκτός εταιρείας για την εκτέλεση της μελέτης. Αυτά μπορεί να είναι αμοιβή των γιατρών για τη διεξαγωγή της μελέτης, έξοδα για την υποβολή της μελέτης στις αρμόδιες αρχές, εκτυπώσεις και ό,τι άλλο χρειάζεται για τη σωστή εκτέλεση του πρωτοκόλλου.

Πρέπει να προστεθεί εδώ ότι υπάρχουν εταιρείες CRO (Contract Research Organization) οι οποίες μπορεί να αναλάβουν την εκτέλεση μιας μελέτης από μία φαρμακευτική εταιρεία, να γίνει δηλαδή outsourcing της μελέτης.

2.10 Ανακεφαλαίωση

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάστηκε συνοπτικά η εξέλιξη του ηθικού και κανονιστικού πλαισίου των κλινικών μελετών από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και τις αναθεωρήσεις του, τις αρχές Ορθής Κλινικής Πρακτικής και το πώς αυτές οι οδηγίες εφαρμόζονται εναρμονισμένα σε παγκόσμιο, πανευρωπαϊκό και εθνικό επίπεδο.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

3.1 Απόδοση της φαρμακευτικής έρευνας και ανάπτυξης βάσει του μεγέθους της επιχείρησης

Η αποδοτικότητα της έρευνας και ανάπτυξης των φαρμακευτικών επιχειρήσεων, έχει αρχίσει να απασχολεί όλο και περισσότερο τη βιομηχανία, τους ρυθμιστές και τους νομοθέτες. Στο άρθρο του DiMasi, χρησιμοποιήθηκαν δημόσια και ιδιωτικά δεδομένα για να εκτιμηθούν η μετάβαση σε στάδια κλινικών μελετών και η πιθανότητα έγκρισης φαρμάκων για τις γραμμές παράγωγης των 50 μεγαλύτερων (σε πωλήσεις) φαρμακευτικών επιχειρήσεων, οι οποίες χωρίστηκαν σε 3 κλάσεις, οι top 10 εταιρείες, οι top 11-20 εταιρείες και οι top 21-50 εταιρείες. Για ενώσεις που η έρευνα έγινε εξολοκλήρου στην εταιρεία, οι επιτυχίες εγκρίσεις ήταν 14,3%, 16,4% και 18,4% για τις top 10, τις top 11-20 και τις top 21-50 επιχειρήσεις αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα δείχνουν μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας για τις μικρότερες επιχειρήσεις, κάτι που οφείλεται στα αποτελέσματα των φαρμάκων που αποτελούνται από μικρά μόρια (small-molecule drugs). Προσαρμογές που έγιναν σχετικά με τις μικρές διαφορές στην κατανομή των θεραπευτικών κατηγοριών στις κλάσεις των φαρμακευτικών επιχειρήσεων, έδειξαν ότι τα ποσοστά επιτυχίας για τα μικρομοριακά φάρμακα τα οποία είναι προϊόντα έρευνας της εταιρείας, ήταν 6% κάτω από τον μέσο όρο για τις top 10 επιχειρήσεις και 17% πάνω από τον μέσο όρο για τις top 21-50 επιχειρήσεις. Το γεγονός ότι τα ποσοστά επιτυχίας για τις μικρές επιχειρήσεις ήταν υψηλότερα, αντισταθμίζεται σε κάποιο βαθμό από τις χαμηλότερες αποδόσεις των εγκεκριμένων φαρμάκων, κάτι το οποίο προτείνει διαφορετικούς στρατηγικούς στόχους σε σχέση με το ρίσκο και την ανταμοιβή από το μέγεθος της επιχείρησης⁶⁸.

3.2 Μελέτη του 2006 για τη φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη

Στη μελέτη αυτή η οποία πραγματοποιήθηκε από τον CBO (Congress of the United States, Congressional Budget Office) το 2006, περιγράφεται η τότε κατάσταση της φαρμακευτικής έρευνας και ανάπτυξης, αναλύονται οι δυνάμεις που την επηρεάζουν και αναλογίζεται πόσο καλά δουλεύουν οι αγορές για τη διάθεση νέων φάρμακων.

⁶⁸ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23344103>

Πολύ από το κοινό ενδιαφέρον για τη φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη αφορά στη σχέση μεταξύ των τιμών των φαρμάκων, στο κόστος των επιχειρήσεων και στο ρυθμό και κατεύθυνση της καινοτομίας. Η μέση τιμή των νέων προϊόντων αυξανόταν πολύ γρηγορότερα από τον πληθωρισμό, αλλά και τα ετήσια έξοδα για την έρευνα και ανάπτυξη αυξάνονταν ακόμα περισσότερο. Παρ' όλα αυτά, ο ρυθμός εισαγωγής νέων φαρμάκων είχε μειωθεί. Παράλληλα, οι φαρμακευτικές εταιρείες μπορούσαν να πωλούν σε υψηλές τιμές λιανικής νέα φάρμακα τα οποία διέφεραν πολύ λίγο από κάποια παλιότερα των οποίων η τιμή είχε πέσει. Λόγω του ότι στις ΗΠΑ οι καταναλωτές πληρώνουν περισσότερο για νέα φάρμακα από σχεδόν οπουδήποτε αλλού στον κόσμο και της αντίληψης ότι η βιομηχανία φαρμάκων έχει γίνει λιγότερο καινοτόμος, τέθηκε το ερώτημα εάν χρειάζεται κάποια πολιτική παρέμβαση.

Ωστόσο, οι φαρμακευτικοί δείκτες είναι υπερβολικά πολύπλοκοι από πολλές απόψεις. Μεγάλες επενδύσεις του δημόσιου τομέα όσον αφορά στη βιοϊατρική έρευνα και ανάπτυξη επηρεάζουν τις επιλογές των ιδιωτικών εταιρειών σε σχέση με την επένδυση και την κατεύθυνση των εργασιών τους. Η ζήτηση των καταναλωτών για συνταγογραφούμενα φάρμακα είναι έμμεση λόγω της παρέμβασης των γιατρών και των ασφαλιστών υγείας. Τα νέα φάρμακα υπόκεινται σε δαπανηρές και χρονοβόρες διαδικασίες πριν βγουν στην αγορά. Επιπλέον, μπορεί να δαπανηθούν εκατοντάδες εκατομμύρια δολάρια για την ανάπτυξη ενός καινοτόμου νέου φαρμάκου, το οποίο στη συνέχεια ίσως κοστίζει μόλις λίγα cents ανά δόση για την παρασκευή του – και η τιμή του τελικά δεν θα συνδέεται με κανένα από τα δυο αυτά κόστη. Συγκριτικές πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα των φαρμάκων που προέρχονται από αμερόληπτες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν ανταγωνιστικά φάρμακα, σπάνια δημοσιεύονται, αν και κάτι τέτοιο θα διευκόλυνε τους αγοραστές φαρμάκων να κάνουν την καλύτερη επιλογή και στη συνέχεια θα βοηθούσε να βελτιωθούν οι δείκτες της αγοράς που κατευθύνουν τις αποφάσεις των ιδιωτικών εταιρειών σχετικά με τις μελλοντικές τους επενδύσεις. Μια καλύτερη κατανόηση του πώς τέτοιοι παράγοντες αλληλεπιδρούν με τη διαδικασία της έρευνας και ανάπτυξης είναι απαραίτητη για να αναγνωριστούν οι υποκείμενες αιτίες της αποτυχίας της αγοράς να ενθαρρύνει την κοινωνικά καλύτερη επένδυση για έρευνα και ανάπτυξη φαρμάκων.

3.2.1 Αξιολογώντας την απόδοση της φαρμακευτικής έρευνας και ανάπτυξης

Η συνολική δαπάνη για την έρευνα που σχετίζεται με την υγεία από τη φαρμακοβιομηχανία και την ομοσπονδιακή κυβέρνηση, τριπλασιάστηκε από το 1990

έως το 2006 σε πραγματικούς όρους. Ωστόσο, ο αριθμός των καινοτόμων φαρμάκων που εγκρίθηκαν από τον FDA ανά έτος, δεν φάνηκε να έχει την ίδια ανοδική τάση. Οι εγκρίσεις για νέες μοριακές οντότητες αυξήθηκαν για λίγα χρόνια στη μέση της δεκαετίας του '90 και μετά μειώθηκαν ξανά. Συνολικά, τέτοιες εγκρίσεις κυμαίνονται σταθερά μεταξύ στις 20 και 30 ανά έτος. Αν αναλογιστούμε τον αριθμό των φαρμάκων που εγκρίθηκαν ανά δολάριο που επενδύθηκε στο R&D, η καινοτόμος απόδοση της φαρμακοβιομηχανίας, φαίνεται να έχει μειωθεί. Παρ' όλα αυτά, αν τα νέα φάρμακα ήταν καλύτερης ποιότητας από τα παλαιότερα, θα δικαιολογούταν μερικώς ή ολικώς αυτή η μείωση στους ανεπεξέργαστους αριθμούς φαρμάκων ανά δολάριο R&D. Η ποιότητα των φαρμάκων είναι πολυδιάστατη και δύσκολα μετρήσιμη. Σαν αποτέλεσμα, δεν υπάρχει κάποια προσεκτική και ολοκληρωμένη εκτίμηση για να δείξει πώς οι αλλαγές στην ποιότητα έχουν επηρεάσει την πραγματική απόδοση του R&D του κλάδου.

Και άλλοι παράγοντες έχουν συνεισφέρει στην εντύπωση ότι έχει μειωθεί η καινοτόμος απόδοση του φαρμακευτικού κλάδου. Στη δεκαετία 1997-2006, ένα μεγάλο μερίδιο της παραγωγής του R&D της βιομηχανίας αποτελούνταν από σταδιακές βελτιώσεις στα υπάρχοντα φάρμακα αντί για νέα μόρια. Μέθοδοι μέτρησης οι οποίες λαμβάνουν υπόψη μόνο τα εξολοκλήρου νέα φάρμακα – όπως ο αριθμός εγκρίσεων ανά έτος από τον NME – παραβλέπουν αυτή τη διαφορά και υποτιμούν την παραγωγικότητα του R&D της βιομηχανίας. Επιπλέον, μία σύγκριση της απόδοσης ανά δολάριο R&D σε μεγάλα χρονικά διαστήματα, μπορεί να είναι παραπλανητική λόγω των αλλαγών στον τύπο των φαρμάκων που αναπτύσσονται. Παρά τις ανησυχίες για την καινοτόμο απόδοση και το πώς αυτή μετράται, το εύρος των ασθενειών για τις οποίες υπάρχουν φαρμακευτικές θεραπείες ποτέ δεν ήταν μεγαλύτερο και η τεχνολογική πρόοδος έχει αποφέρει νέες, έξυπνες, άνετες και αποτελεσματικές θεραπείες.

Ακόμα και έτσι είναι δύσκολο να διαπιστωθεί εάν έχει μειωθεί ή όχι η συνεισφορά στην κοινωνία από τα χρήματα που ξοδεύονται για το R&D των φαρμάκων. Υπάρχουν αρκετοί πιθανοί λόγοι που η απόδοση του R&D έχει μειωθεί. Είναι πιθανόν οι εταιρείες να μην έχουν κατανοήσει και εκμεταλλευτεί πλήρως τις πολύπλοκες νέες τεχνολογίες τις οποίες χειρίζονται, εν αναμονή περαιτέρω εξελίξεων στη βασική επιστήμη ίσως έχει στερέψει η δεξαμενή των σχετικά φτηνών ανακαλύψεων, ίσως, τέλος, η έντονη ζήτηση των καταναλωτών για νέα φάρμακα να οδήγησε τις εταιρείες να επενδύσουν στην έρευνα πέρα από τα όρια των φθινόντων

επιστροφών. Επιπλέον, η συχνότητα με την οποία οι μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες συγχωνεύτηκαν μεταξύ τους τα προηγούμενα χρόνια, κάτι για το οποίο μπορεί μερικώς να οφείλεται στη μείωση ανάπτυξης νέων φαρμάκων, έχει δημιουργήσει ανησυχίες σχετικά με την αποδοτικότητα του R&D της βιομηχανίας. Σύμφωνα με κάποιους παρατηρητές, οι μεγάλες εταιρείες τείνουν να είναι πιο καινοτόμες από τις μικρότερες. Οι συγχωνεύσεις, αρχικά είχαν μικρό αντίκτυπο στις συνολικές δαπάνες για το R&D, αν και ο τελικός αντίκτυπος στην εισαγωγή καινοτόμων νέων φαρμάκων, παραμένει αβέβαιος.

Αν έχει μειωθεί η απόδοση του R&D της βιομηχανίας, πρόσφατες εξελίξεις στις βασικές επιστήμες (όπως η μοριακή και κυτταρική βιολογία και η βιοχημεία) μπορεί τελικά να αντιστρέψουν αυτή την τάση, διευκολύνοντας την ανάπτυξη περισσότερων νέων φαρμάκων. Επιπλέον, οι εγκρίσεις των νέων φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν μόνο με την αύξηση του αριθμού των πιθανών νέων φαρμάκων που εισήχθησαν στη γραμμή ανάπτυξης τα τελευταία χρόνια, σύμφωνα με τις φαρμακευτικές εταιρείες. Επίσης, είναι πιθανό μεγαλύτερη εμπορευματοποίηση του βασικού R&D και η αυξημένη εξειδίκευση η οποία έχει προκύψει στη φαρμακοβιομηχανία, να ενισχύσουν την παραγωγικότητα. Παράλληλα, ίσως ο μεγαλύτερος ρόλος του ιδιωτικού τομέα στη βασική έρευνα, έκανε το ρυθμό και την κατεύθυνση της ανάπτυξης νέων φαρμάκων πιο εξαρτημένους από διάφορους οικονομικούς παράγοντες της βιομηχανίας.

3.2.2 Τα κέρδη και η επένδυση στην έρευνα της φαρμακοβιομηχανίας

Μιλώντας με βάση τυποποιημένα λογιστικά μέτρα, η φαρμακοβιομηχανία κατατάσσεται σταθερά σαν μια από τις πιο κερδοφόρες βιομηχανίες στις Ηνωμένες Πολιτείες. Αυτά τα μέτρα ωστόσο, αναφέρονται στις δαπάνες του R&D σαν έξοδα και όχι σαν επένδυση οι οποίες προσθέτουν αξία σε μία επιχείρηση. Με αυτόν τον τρόπο, παραλείπεται από τα περιουσιακά στοιχεία της επιχείρησης η αξία των συσσωρευμένων αποθεμάτων γνώσης της. Για βιομηχανίες, όπως η φαρμακευτική, οι οποίες βασίζονται στην έρευνα, αυτή η παράλειψη μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική υπερεκτίμηση της κερδοφορίας. Εάν αυτή προσαρμοστεί στην αξία του R&D της, η πραγματική κερδοφορία της φαρμακοβιομηχανίας συνεχίζει να φαίνεται ότι είναι υψηλότερη από το μέσο όρο όλων των βιομηχανιών της Αμερικής, αλλά όχι δύο ή τρεις φορές υψηλότερη όπως υποδεικνύουν τα τυποποιημένα μέτρα.

Η αντίληψη ότι οι φαρμακευτικές εταιρείες απολαμβάνουν εξαιρετικά κέρδη, ενισχύεται από τη σχέση τιμών και κοστών στη φαρμακοβιομηχανία. Οι μεγάλες

δαπάνες για έρευνα και τα σχετικά μικρά κόστη για παρασκευή δημιουργούν μια διάρθρωση του κόστους παρόμοια με αυτή της βιομηχανίας λογισμικού. Και οι δύο βιομηχανίες έχουν υψηλά πάγια έξοδα (για έρευνα και ανάπτυξη) και χαμηλά μεταβλητά κόστη (για να εισαχθεί μια εφαρμογή λογισμικού σε ένα CD-ROM ή για την παραγωγή ενός μπουκαλιού συνταγογραφούμενου φαρμάκου). Συνεπώς, οι τιμές σε αυτές τις βιομηχανίες είναι συνήθως πολύ υψηλότερες από το κόστος παροχής μιας επιπλέον μονάδας προϊόντος, γιατί, τελικά, τα έσοδα από τις πωλήσεις θα πρέπει να καλύπτουν τα πάγια έξοδα. Αν και τα τυποποιημένα λογιστικά μέτρα υπερεκτιμούν την κερδοφορία της φαρμακοβιομηχανίας, η μεγάλη αύξηση στις επενδύσεις για έρευνα ανά τα χρόνια, υποδηλώνει ότι η απόδοση του φαρμακευτικού R&D ήταν ελκυστική.

Τελικά, πόσο επαρκώς οι τιμές και τα κέρδη υποδεικνύουν το είδος των φαρμάκων που θέλουν να αγοράσουν οι καταναλωτές, καθορίζει το βαθμό στον οποίο ο ρυθμός και η κατεύθυνση της καινοτομίας είναι με τη σειρά τους επαρκείς. Οι υψηλές τιμές στα νέα προϊόντα ενθαρρύνουν συνεχώς την καινοτομία. Λόγω του ότι οι ασφάλειες υγείας (ιδιωτικά σχέδια όπως το Medicaid και το Medicare) εμποδίζει τους καταναλωτές να επιβαρύνονται από το κόστος, η ζήτηση για νέα φάρμακα είναι υψηλότερη από ό,τι θα ήταν σε οποιαδήποτε τιμή. Το γεγονός αυτό μεγεθύνεται από το γεγονός ότι οι ομαδικές εταιρικές ασφάλισεις δεν υπόκεινται σε φόρους εισοδήματος, κάτι το οποίο μειώνει το κόστος για τους καταναλωτές. Σαν αποτέλεσμα, υπάρχουν πολλοί ασφαλισμένοι και πολλοί έχουν μεγαλύτερη ασφαλιστική κάλυψη, από ό,τι σε διαφορετική περίπτωση.

Οι συνέπειες των ασφαλειών υγείας στα έσοδα των φαρμακευτικών εταιρειών, σε συνδυασμό με την προστασία λόγω πατέντας που βοηθά τις φαρμακευτικές να διατηρούν τις υψηλές τιμές, μπορεί να δημιουργήσουν κίνητρα για υπερβολικές επενδύσεις στο R&D (από την άποψη του ποσού της επένδυσης το οποίο είναι το βέλτιστο για την κοινωνία). Ο ρόλος της ασφάλειας υγείας μπορεί να μετριαστεί με διάφορους τρόπους. Οι ασφαλιστές και άλλοι μεγάλοι αγοραστές φαρμάκων μπορούν να ασκήσουν πιέσεις για να πετύχουν χαμηλότερες τιμές. Επίσης, οι ασφαλιστές μπορούν να δώσουν στους ασθενείς και στους γιατρούς κίνητρα για να αναλογιστούν τις διαφορές των τιμών μεταξύ των φαρμάκων. Όσο ακριβέστερα αντανακλά η τιμή του φαρμάκου την αξία του στους καταναλωτές, τόσο πιο αποτελεσματικά η αγορά θα κατευθύνει τις επενδύσεις για έρευνα σε φάρμακα με κοινωνική αξία. Ωστόσο, οι τιμές μπορούν να χρησιμεύσουν σαν κατευθυντήριες δυνάμεις, στο βαθμό που υπάρχει έγκυρη και καλή πληροφόρηση για τα συγκριτικά πλεονεκτήματα διαφόρων φαρμάκων

και ότι οι καταναλωτές αλλά και οι πάροχοι φροντίδας υγείας χρησιμοποιούν αυτές τις πληροφορίες.

3.2.3 Οι τάσεις των δαπανών σε R&D και η παραγωγή νέων φαρμάκων

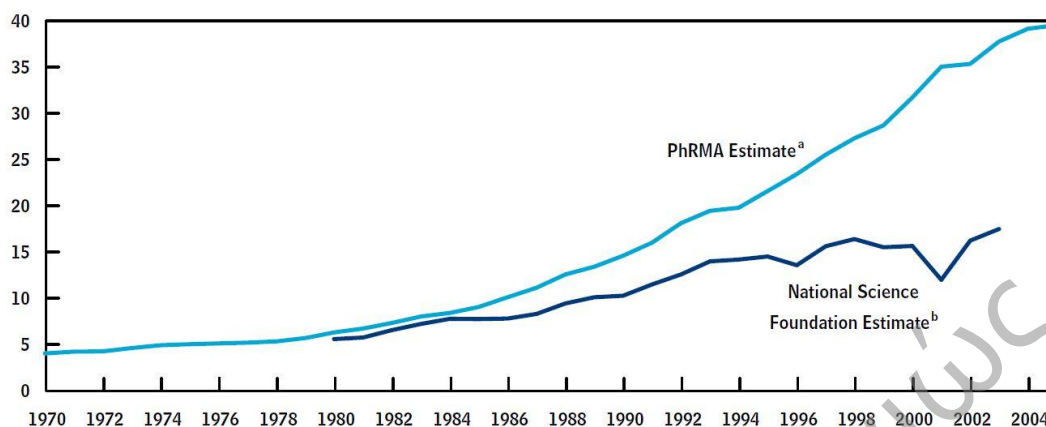
Η φαρμακοβιομηχανία ξοδεύει τα περισσότερα χρήματα σε έρευνα, σε σχέση με τα έσοδα από πωλήσεις, από ό,τι σχεδόν οποιαδήποτε άλλη βιομηχανία στις ΗΠΑ. Σύμφωνα με διάφορους εκτιμητές, τα αληθινά έξοδα (προσαρμοσμένα στον πληθωρισμό) για το R&D των φαρμάκων, έχουν αυξηθεί τρεις με έξι φορές τα τελευταία 25 χρόνια – αυτή η αύξηση είναι στενά συνδεδεμένη με αύξηση στις πωλήσεις. Παρά αυτές τις αυξήσεις, μικρές είναι οι αλλαγές στον αριθμό των καινοτόμων φαρμάκων τα οποία εγκρίνονται κάθε χρόνο, αν και η ομοσπονδιακή κυβέρνηση έχει απλουστεύσει τις διαδικασίες έγκρισης.

Μόνο το ένα τρίτο των εγκεκριμένων φαρμάκων ανά έτος στις ΗΠΑ αποτελείται από νέες ενώσεις. Τα υπόλοιπα αποτελούν τροποποιημένες μορφές ή νέες χρήσεις ήδη υπάρχοντων φαρμάκων. Οι εταιρείες δημιουργούν νέα φάρμακα σε ανταπόκριση διαφόρων παραγόντων. Αυτοί συνδέονται όχι μόνο με τη ζήτηση στην εκάστοτε αγορά φαρμάκων, η οποία επηρεάζεται από τη διαθέσιμη ασφαλιστική κάλυψη, την πρακτική συνταγογράφησης των γιατρών και τις δημογραφικές αλλαγές, αλλά και από την κυβερνητική πολιτική απέναντι στην ασφάλεια και την καινοτομία των φαρμάκων και στο ρυθμό της επιστημονικής προόδου σχετικά με την κατανόηση και θεραπεία της ασθένειας.

3.2.3.1 Οι δαπάνες για την έρευνα και ανάπτυξη

Το 1980, οι αμερικανικές εταιρείες ξόδεψαν συνολικά \$5,5 δισεκατομμύρια (σε παρούσες αξίες του 2005) για έρευνα και ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων και φαρμάκων, σύμφωνα με το Εθνικό Ίδρυμα Επιστημών (National Science Foundation-NSF). Μέχρι το 2003, ο αριθμός αυτός είχε αυξηθεί σε περισσότερα από \$17 δισεκατομμύρια (Διάγραμμα 3.1). Ο εμπορικός σύνδεσμος φαρμακοβιομηχάνων της Αμερικής, ο PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America), ανέφερε ακόμα μεγαλύτερα έξοδα και γρηγορότερη ανάπτυξη. Οι δαπάνες των οργανισμών μελών του συνδέσμου αυξήθηκαν τουλάχιστον έξι φορές μεταξύ του 1980 και του 2004, από περίπου \$6 δισεκατομμύρια (σε παρούσες αξίες του 2005) σε \$39 δισεκατομμύρια. Αυτά τα νούμερα αντιπροσωπεύουν μια πραγματική ανάπτυξη περίπου 8%, κατά μέσο όρο, ανά έτος. Συγκριτικά, τα μικτά περιθώρια κέρδους των

φαρμακευτικών εταιρειών – έσοδα από τις πωλήσεις μείον τα κόστη και τους φόρους εισοδήματος - αυξάνονταν πιο αργά, περίπου κατά 4% ετησίως.



Πηγή: <http://www.cbo.gov/sites/default/files/cbofiles/ftpdocs/76xx/doc7615/10-02-drugr-d.pdf>

Διάγραμμα 3.1

Εκτιμήσεις των ετησίων δαπάνων της αμερικανικής φαρμακοβιομηχανίας για έρευνα και ανάπτυξη (δισεκατομμύρια σε αξίες του 2005)

Οι εκτιμήσεις από τον NSF δεν περιλαμβάνουν τις δαπάνες για τις μελέτες φάσης IV, οι οποίες πραγματοποιούνται μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, καθώς και για την ανάπτυξη των διαδικασιών παραγωγής – και τους δύο αυτούς παράγοντες ο PhRMA τις υπολογίζει στο R&D. Επιπλέον, οι αριθμοί του NSF δεν περιλαμβάνουν το R&D φαρμακευτικών εταιρειών οι οποίες πωλούν τα δικά τους προϊόντα, εάν οι δραστηριότητες των πωλήσεων τους αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο μέρος της μισθοδοσίας τους (τέτοιες εταιρείες κατηγοριοποιούνται στον τομέα του χονδρικού εμπορίου). Ο NSF εκτιμά ότι οι δαπάνες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αποτελούσαν μέχρι πρόσφατα το 20% του συνόλου του PhRMA. Περιλαμβάνοντας αυτές τις δαπάνες αλλά και το R&D για τα φάρμακα από τις εταιρείες του τομέα του χονδρεμπορίου, το σύνολο από τον NSF θα ήταν περίπου \$1,7 δισεκατομμύρια ή περίπου 5% της εκτίμησης του PhRMA. Μεγάλο μέρος της διαφοράς μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι ο PhRMA συμπεριέλαβε κάποιες δαπάνες για R&D από εταιρείες εκτός Αμερικής.

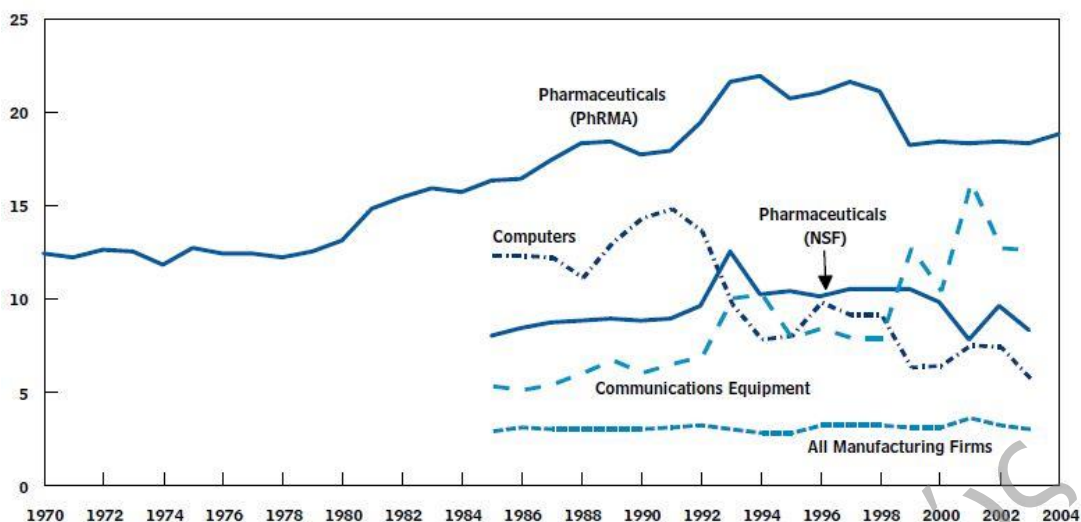
Πέρα από αυτές τις διαφορές, η αύξηση των δαπανών για έρευνα και για τις δύο εκτιμήσεις, αντανακλά μια αύξηση στον μέσο όρο R&D κόστους ανά φάρμακο, κάτι

για το οποίο ευθύνονται διάφοροι παράγοντες. Το πεδίο έρευνας των φαρμάκων έχει επεκταθεί πολύ, τροφοδοτούμενο τόσο από τα έσοδα λόγω πωλήσεων αλλά και από τις εξελίξεις στη βασική επιστήμη. Ο αριθμός των στόχων των φαρμάκων (συνήθως είναι ένα πρωτεϊνικό μόριο στο οποίο στοχεύει η δραστική ουσία ενός φαρμάκου) έχουν αυξηθεί από 500 σε 3.000 τα πρόσφατα χρόνια, και σύμφωνα με έναν αναλυτή «η επέκταση των ερευνητικών δραστηριοτήτων για τη διερεύνησή τους είναι φυσική... συνέπεια». Οι ίδιες επιστημονικές εξελίξεις έχουν οδηγήσει σε μια στροφή από τα χημικά φαρμακευτικά προϊόντα σε έρευνα βασισμένη στη μοριακή βιολογία, κάνοντας τις φαρμακευτικές εταιρείες να επενδύσουν περισσότερο σε κεφαλαιουχικό εξοπλισμό και εκπαίδευση. Επιπλέον, στον απόηχο μιας απόφασης του Ανώτατου Δικαστηρίου των ΗΠΑ η οποία κατοχυρώνει με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας τους ζωντανούς οργανισμούς, τα βιολογικά μόρια μπορούν τώρα να πατεντάρονται. Συνεπώς, οι φαρμακευτικές εταιρείες είναι αναγκασμένες να πληρώσουν για να έχουν πρόσβαση σε βασική έρευνα που πραγματοποιείται από εξειδικευμένες εταιρείες – έρευνα η οποία παραδοσιακά θα διεξαγόταν στο δημόσιο τομέα. Αυτά τα πρόσθετα έξοδα οδηγούν σε αύξηση των συνολικών δαπανών για το R&D από τις φαρμακευτικές εταιρείες, αν και το καθαρό κόστος για την κοινωνία ουσιαστικά δεν έχει αλλάξει.

3.2.3.2 Ένταση του R&D

Η φαρμακοβιομηχανία έχει ένα από τα πιο εντατικά R&D στις ΗΠΑ. Οι φαρμακευτικές εταιρείες επενδύουν έως και πέντε φορές περισσότερο σε έρευνα και ανάπτυξη, σε σχέση με τις πωλήσεις τους, από ό,τι μια μέση κατασκευαστική εταιρεία.

Λόγω του ότι οι αυξήσεις στις δαπάνες για το φαρμακευτικό R&D συγκρίνονται με την αύξηση των εσόδων από τις πωλήσεις, η ένταση του R&D της βιομηχανίας – η αναλογία του R&D προς τα συνολικά έσοδα από τις πωλήσεις – δεν έχει αυξηθεί στο βαθμό που οι δαπάνες για το R&D έχουν αυξηθεί. Τα τελευταία 25 χρόνια, η ένταση του R&D έχει αυξηθεί κατά 50%. Το μεγαλύτερο μέρος αυτής της αύξησης παρουσιάστηκε το 1980, και από τότε κινείται γύρω στο 19%, σύμφωνα με τον PhRMA (Διάγραμμα 3.2).



Πηγή: Congressional Budget Office based on Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Pharmaceutical Industry Profile 2005 (Washington, D.C.: PhRMA, March 2005); and National Science Board, Science & Engineering Indicators 2000, Appendix Table 2-57, available at www.nsf.gov/statistics/seind00/pdf/append/c2/at02.pdf, and Science & Engineering Indicators 2006, Appendix Table 4-22, available at www.nsf.gov/statistics/seind06/pdf/volume2.pdf

Διάγραμμα 3.2

Δαπάνες για R&D σαν ποσοστό των εσόδων από πωλήσεις για διάφορες αμερικανικές βιομηχανίες

Υπάρχει μία σχετικά στενή σχέση μεταξύ του τρέχοντος R&D και των εσόδων από τις πωλήσεις για δύο λόγους. Πρώτον, τα επιτυχημένα νέα φάρμακα δημιουργούν μεγάλες εισροές οι οποίες μπορούν να επενδυθούν στην έρευνα (τα κόστη παρασκευής τους είναι, συνήθως, πολύ μικρά σε σχέση με την τιμή τους). Δεύτερον, οι εναλλακτικές πηγές επενδυτικού κεφαλαίου – από την αγορά ομολόγων και μετοχών – δεν αποτελούν τέλεια υποκατάστατα για τη χρηματοδότηση των ταμειακών ροών. Αυτές οι εναλλακτικές πηγές κεφαλαίου είναι πιο ακριβές καθώς οι δανειστές και οι μελλοντικοί μέτοχοι απαιτούν αποζημίωση (στη μορφή υψηλότερων επιστροφών) για τον επιπλέον κίνδυνο που έχουν σε σχέση με την εταιρεία, η οποία έχει περισσότερες πληροφορίες για το αναπτυσσόμενο φάρμακο, την κατάσταση στην οποία βρίσκεται και τις πιθανότητές του να πετύχει.

Ο NSF εκτιμά επίσης ότι η ένταση του φαρμακευτικού R&D είναι σχετικά σταθερή τα τελευταία χρόνια, κυμαινόμενη μεταξύ 8 και 10% από το 1985. Αυτή η εκτίμηση είναι μικρότερη από μισή αυτής του PhRMA, μερικώς επειδή ο NSF συμπεριλαμβάνει και προϊόντα που δεν σχετίζονται με τα συνταγογραφούμενα φάρμακα (όπως οι βιταμίνες, μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, χημικές ουσίες οι

οποίες πωλούνται σε ερευνητές για πειράματα, καθώς και προϊόντα περιποίησης για τους καταναλωτές και τα ζώα). Ακόμα και σε αυτή την χαμηλότερη εκτίμηση, η φαρμακοβιομηχανία κατατάχθηκε σαν τη βιομηχανία με το πιο εντατικό R&D στον τομέα των παρασκευαστικών για το μεγαλύτερο μέρος της δεκαετίας του '90, σύμφωνα με τον NSF (μέχρι που ανατράπηκε από τον επικοινωνιακό εξοπλισμό, του οποίου η ένταση του R&D ήταν 12,7% το 2003).

Η σχετική σταθερότητα της σχέσης μεταξύ του φαρμακευτικού R&D και των πωλήσεων υπονοεί ότι οι εταιρείες βρίσκουν πιο κερδοφόρο να επενδύουν οποιοδήποτε επιπλέον κέρδος από τις πωλήσεις στη δική τους έρευνα για φάρμακα. Ωστόσο, οι αλλαγές στις πραγματικές τιμές των φαρμάκων, μπορεί να επηρεάσουν την ένταση του R&D των εταιρειών ή την τάση τους να επενδύσουν σε αυτό τα έσοδα τους. Ίσως ο λόγος να είναι ότι οι υψηλότερες τιμές των φαρμάκων τείνουν να αυξήσουν τις ταμειακές ροές, και κάτι τέτοιο αποτελεί μια φτηνή πηγή επενδυτικού κεφαλαίου. Επιπλέον, οι αλλαγές στα επίπεδα των τιμών επηρεάζουν επίσης τις προσδοκίες των εταιρειών για κέρδος. Έτσι, οι υψηλότερες τιμές ίσως αυξάνουν την αξία του να ολοκληρωθούν ήδη υπάρχοντα προγράμματα πιο γρήγορα, και ενθαρρύνουν τις εταιρείες να αναλαμβάνουν πιο πολλά νέα προγράμματα. Και στις δύο αυτές περιπτώσεις οι δαπάνες για το R&D αυξάνονται άρα αυξάνεται και η έντασή του. Οι αναλυτές γενικά βλέπουν ότι αυτή η σύνδεση έχει ξεκάθαρες επιπτώσεις στην προσπάθεια μείωσης των τιμών και των κερδών, καθώς οποιαδήποτε παρέμβαση θα οδηγούσε σε μετρίαση των επενδύσεων για έρευνα.

3.2.4 Κόστος ανάπτυξης νέου φαρμάκου

Μπορεί να πάρει πολλά χρόνια να αναπτυχθεί και να δοκιμαστεί ένα καινοτόμο φάρμακο το οποίο περιέχει μια νέα δραστική ουσία. Μετά από λεπτομερή εξέταση πολλών χημικών ενώσεων για να βρεθεί η επιθυμητή, μια εταιρεία πρέπει να δοκιμάσει το φάρμακο χρησιμοποιώντας ένα επίσημο και αυστηρό πρωτόκολλο έτσι ώστε να καθοριστούν με στατιστική εγκυρότητα η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του. Αυτές οι δοκιμές μπορεί να πάρουν πολύ περισσότερο χρόνο από την εργαστηριακή έρευνα η οποία παρήγαγε την ουσία. Καθώς οι δαπάνες αυξάνονται σε κάθε στάδιο, το συνολικό κόστος μπορεί να είναι πολύ υψηλό. Επιπλέον, για κάθε επιτυχημένο νέο φάρμακο, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός αποτυχημένων προσπαθειών για δημιουργία φαρμάκων τα οποία ή δεν κατάφεραν να περάσουν τις δοκιμασίες των κλινικών

μελετών ή δεν πήραν έγκριση από τον FDA. Εκτιμήσεις του μέσου κόστους για το R&D ανά φάρμακο, περιλαμβάνουν αυτές τις αποτυχίες.

Το συνολικό κόστος ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου μπορεί να είναι το διπλάσιο αυτών των άμεσων κοστών, λόγω των έμμεσων, οικονομικών κοστών της δέσμευσης επενδυτικού κεφαλαίου για χρόνια στα ερευνητικά προγράμματα (τα οποία δεν θα αποδώσουν μέχρι να αναπτυχθεί ένα εμπορεύσιμο φάρμακο). Τα κόστη αυτά μπορεί να φτάσουν και το πραγματικό μέγεθος των δαπανών για το R&D. Αυτά τα οικονομικά κόστη, τα οποία συχνά αποκαλούνται κόστη ευκαιρίας, αντανακλούν τις επιστροφές που μια εταιρεία θα μπορούσε να έχει από εναλλακτικές επενδύσεις αν το κεφάλαιό της δεν δεσμευόταν στην ανάπτυξη φαρμάκων. Τα ευκαιριακά κόστη υπάρχουν σε όλες τις βιομηχανίες και για όλα τα καινοτόμα προϊόντα, αλλά είναι ιδιαίτερα μεγάλα στη φαρμακοβιομηχανία γιατί τα φάρμακα έχουν μεγαλύτερο χρόνο ανάπτυξης από πολλούς άλλους τύπους προϊόντων.

Με τις δαπάνες για το R&D στη φαρμακοβιομηχανία να αυξάνονται από τη μία και τον αριθμό των νέων φαρμάκων που παίρνουν έγκριση κάθε χρόνο να δείχνει μικρές μεταβολές από την άλλη, ο μέσος όρος δαπανών για κάθε νέο φάρμακο έδειξε σημαντική αύξηση. Σύμφωνα με μία ευρεία εκτίμηση, αυτό το κόστος είναι κατά μέσο όρο πάνω από \$800 εκατομμύρια για καινοτόμα νέα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων τόσο των άμεσων όσο και των έμμεσων κοστών. Πιθανές αιτίες για την αύξηση του κόστους R&D ανά φάρμακο, περιλαμβάνουν αλλαγές στον αριθμό και το μέγεθος των κλινικών μελετών στις οποίες υπόκεινται τα νέα φάρμακα. Κάποιες από αυτές τις αλλαγές περιλαμβάνουν επιπρόσθετες δοκιμασίες οι οποίες πραγματοποιούνται μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έτσι ώστε να διαχωριστούν τα ανταγωνιστικά φάρμακα μεταξύ τους. Κάποιες από τις αλλαγές αντανακλούν μια πιθανή στροφή του R&D σε φάρμακα για χρόνιες ασθένειες (τα οποία μπορεί να απαιτούν μεγαλύτερες και πιο μακροχρόνιες δοκιμές). Η ανάπτυξη πολύπλοκων ερευνητικών τεχνολογιών και οι εξελίξεις στη βασική επιστήμη οδήγησαν στην αύξηση του κόστους του R&D.

3.2.4.1 Κύριοι καθοριστές του κόστους του R&D

Στη συχνά αναφερόμενη μελέτη των Joseph DiMasi, Ronald Hansen και Henry Grabowski (DHG), εκτιμάται ότι το μέσο κόστος της επιτυχούς ανάπτυξης μιας μοριακής οντότητας, συμπεριλαμβανομένων των αποτυχημένων δοκιμών, ήταν \$802

εκατομμύρια το 2000⁶⁹. Αν και αυτή η εκτίμηση υπονοεί ότι η διαδικασία ανάπτυξης ενός φαρμάκου μπορεί να είναι πολυδάπανη, αποτελεί και ένα μέσο όρο ο οποίος αντανακλά τα κόστη τόσο των επιτυχιών όσο και των αποτυχιών. Επίσης, αντανακλά τις στρατηγικές έρευνας και τις επιλογές ανάπτυξης φαρμάκων τις οποίες κάνουν οι εταιρείες σε σχέση με τις προσδοκίες τους για τα μελλοντικά έσοδα. Εάν οι εταιρείες είχαν μικρότερες απαιτήσεις από τις πωλήσεις των μελλοντικών φαρμάκων, θα προσάρμοζαν τις στρατηγικές έρευνας έτσι ώστε να μειώσουν το μέσο όρο δαπανών R&D ανά φάρμακο.

Τα κόστη της έρευνας και ανάπτυξης για νέα φάρμακα είναι πολύ μεταβλητά. Αν και η μελέτη DHG συμπεριλαμβάνει φάρμακα αντιπροσωπευτικών θεραπευτικών κατηγοριών, απέκλεισε κάποιους τύπους νέων φαρμάκων, όπως αυτά που δεν αφορούν σε νέες δραστικές ουσίες αλλά είναι τροποποιήσεις ήδη υπαρχόντων φαρμάκων, τα οποία κοστίζουν λιγότερο στο R&D. Επιπλέον, η εκτίμηση δεν περιλαμβάνει τα κόστη R&D για μικρότερες φαρμακευτικές εταιρείες. Παρ' όλα αυτά, εστιάζοντας σε νέες μοριακές οντότητες (NME – New Molecular Entities), η εκτίμηση κόστους αυτής της μελέτης, βασίζεται στον τύπο των φαρμάκων τα οποία ήταν η πηγή των περισσότερων φαρμακευτικών ανακαλύψεων.

Οι επιτυχώς ανεπτυγμένες NME οι οποίες συμπεριλήφθησαν στο δείγμα της μελέτης απαιτήθηκαν 4,3 χρόνια για να ανακαλυφθούν και να περάσουν όλους τους προκλινικούς ελέγχους και άλλα 7,5 χρόνια για κλινικές μελέτες και έγκριση από τον FDA (η έγκριση και μόνο χρειάζεται περίπου 1,5 χρόνο). Έτσι, η ανάπτυξη και η εμπορευματοποίηση μιας NME χρειάστηκε κατά μέσο όρο 11,8 χρόνια (Πίνακας 3.1).

⁶⁹ DiMasi J.A., Hansen R.W., Grabowski H.G. (2003)

Πίνακας 3.1

Η εκτίμηση του DiMasi και άλλων για τα μέσα κόστη και τους χρόνους των επιτυχώς ανεπτυγμένων μοριακών οντοτήτων

	Average Length of Research Phase		
	Preclinical Phase (4.3 years) ^a	Clinical Trials and FDA Approval (7.5 years)	Total (11.8 years)
Research and Development Costs (Millions of 2000 dollars)			
Direct costs	121	282	403
Opportunity costs ^b	214	185	399
Total Costs	335	467	802

Πηγή: Joseph A. DiMasi, Ronald W. Hansen, and Henry G. Grabowski, “The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs,” *Journal of Health Economics*, vol. 22, no. 2 (March 2003), pp. 151-185.

Για αυτές τις διάφορες φάσεις της έρευνας και ανάπτυξης, η μελέτη DHG εκτιμά το μέσο όρο των άμεσων, out-of-pocket εξόδων και τις πλήρως κεφαλαιοποιημένες δαπάνες (υποθέτοντας ένα κόστος κεφαλαίου κοντά στο 11% ανά έτος). Η διαφορά ανάμεσα σε αυτά τα δύο αντιπροσωπεύει το ευκαιριακό κόστος, το οποίο σε αυτή τη μελέτη αποτελεί το μισό του συνολικού μέσου κόστους ανάπτυξης ενός φαρμάκου. Αυτά τα κόστη θα αποτελούσαν μικρότερο ποσοστό των συνολικών δαπανών για πιο σύντομα προγράμματα. Εν πάση περιπτώσει, τα ευκαιριακά κόστη αποτελούν μεγαλύτερο μερίδιο στην προκλινική φάση από ότι στη φάση των κλινικών μελετών, καθώς οι επενδύσεις οι οποίες έγιναν σε πιο πρώιμα στάδια είναι πλέον άρρηκτα συνδεδεμένες.

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη είναι απόρρητα και δεν μπορούν να επαληθευτούν ξεχωριστά. Ωστόσο, οι αναλυτές της Ομοσπονδιακής Ένωσης Εμπορίου (Federal Trade Commission) οι οποίοι προσπάθησαν να αναπαράγουν τα αποτελέσματα της μελέτης, βρήκαν ότι η διάρκεια των μελετών ήταν σημαντικά παρόμοια κατά μέσο όρο, για ένα αρκετά μεγαλύτερο δείγμα φαρμακευτικών project⁷⁰. Βρήκαν επίσης, ότι η διάρκεια των μελετών διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τη θεραπευτική κατηγορία και την εταιρεία. Το Γραφείο Αξιολόγησης Τεχνολογιών (Office of Technology Assessment – OTA) αξιολόγησε μια προγενέστερη μελέτη από τον DiMasi και άλλους, η οποία χρησιμοποίησε πολύ παρόμοια μεθοδολογία. Το OTA κατέληξε ότι ο μέσος όρος του χρόνου και τα ποσοστά μεταβολής στις δαπάνες για

⁷⁰ Adams C. P., Brantner V. V. (2006)

R&D από διάφορες εταιρείες, ήταν σύμφωνα με τις δημόσιες και ελεγμένες οικονομικές καταγραφές της εκάστοτε εταιρείας⁷¹. Αν και το ΟΤΑ δεν αποκλείει το γεγονός ότι η μελέτη μπορεί να έχει υπερεκτιμήσει τις πραγματικές δαπάνες για έρευνα, σημειώνει ότι τα αποτελέσματα της επανεξέτασης ήταν τουλάχιστον «εσωτερικώς συνεπή το ένα με το άλλο», από έτος σε έτος.

Ένα άρθρο στην «Εφημερίδα των Οικονομικών της Υγείας» (Journal of Health Economics), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εκτίμηση των \$802 εκατομμυρίων της μελέτης DHG, κατασκευάστηκε αυστηρά και προσεκτικά. Επίσης, υποστήριξε ότι το μέσο κόστος για την έρευνα και ανάπτυξη ενός τροποποιημένου φαρμάκου, ήταν πιθανώς πολύ χαμηλότερο από αυτό το ποσό. Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι σε γενικές γραμμές, οι δαπάνες τροποποίησης ενός ήδη υπάρχοντος φαρμάκου, αντιστοιχεί σε λιγότερο από το ένα τρίτο των συνολικών δαπανών για R&D, αν και οι τροποποιημένες μορφές αντιστοιχούν σε περίπου τα δύο τρίτα όλων των νέων φαρμακευτικών προϊόντων. Έτσι, το μέσο άμεσο κόστος του R&D για ένα τροποποιημένο φάρμακο μπορεί να είναι λιγότερο από το ένα τέταρτο αυτού για μία νέα μοριακή οντότητα. Το πλήρως κεφαλαιοποιημένο κόστος του μπορεί να αποτελεί ακόμα μικρότερο ποσοστό – εάν, απ' ό,τι φαίνεται, η τροποποίηση ενός φαρμάκου παίρνει πολύ λιγότερο από ότι η ανακάλυψη ενός νέου.

Ένας άλλος αναλυτής ισχυρίζεται ότι η εκτίμηση της μελέτης DHG είναι αντιπροσωπευτική μόνο για την έρευνα η οποία γίνεται από τις μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες, οι οποίες συμμετείχαν στη μελέτη⁷². Τέτοιες εταιρείες δίνουν μεγαλύτερη έμφαση σε θεραπείες για τον καρκίνο και άλλες χρόνιες ασθένειες από ό,τι οι μικρότερες εταιρείες. Τα φάρμακα για τέτοιου είδους ασθένειες μπορεί να έχουν πολύ δαπανηρή ανάπτυξη σε σχέση με φάρμακα για οξείες ασθένειες. Αυτό συμβαίνει γιατί συνήθως απαιτούνται μεγαλύτερες και πιο μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές. Επιπροσθέτως, οι δαπάνες για R&D που αναφέρουν οι εταιρείες, μπορεί να είναι «διογκωμένες» κατά κάποιον τρόπο, γιατί η ομοσπονδιακή έρευνα και η έκπτωση των φόρων λόγω πειραμάτων, δίνει τη δυνατότητα στις εταιρείες να είναι επεκτατικές όσον αφορά στην κατηγοριοποίηση των δαπανών τους που σχετίζονται με την έρευνα και ανάπτυξη. Έτσι, η εκτίμηση της μελέτης DHG μπορεί να περιλαμβάνει κάποια παρεπόμενα έξοδα, τα οποία δεν αφορούν αποκλειστικά στο R&D. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αποδείξεις απόγία κάτι τέτοιο ή όχι.

⁷¹ U.S. Congress (193) and DiMasi J.A. (1991)

⁷² Scherer F.M. (2004)

Τελικά, λόγω του ότι οι αναμενόμενες αποδόσεις από τα μεμονωμένα προγράμματα εξαρτώνται τόσο από τις αναμενόμενες πωλήσεις όσο και από τις δαπάνες για το R&D, ένα φτηνό πρόγραμμα μπορεί να είναι περισσότερο ή λιγότερο ελκυστικό σε σχέση με ένα πιο ακριβό. Σαν αποτέλεσμα, μια εκτίμηση του μέσου κόστους για το R&D, μπορεί να μη βοηθήσει πολύ μια εταιρεία να αποφασίσει εάν θα αναλάβει κάποιο πρόγραμμα. Η κύρια χρησιμότητα μελετών όπως αυτή των DHG, είναι να δείχνουν πόσο χρόνο παίρνει και πόσο ακριβό είναι, κατά μέσο όρο, να αναπτυχθούν τα είδη των καινοτόμων φαρμάκων τα οποία παρουσιάζονται σε αυτές, όπως επίσης και πώς έχει αλλάξει ο χρόνος και οι δαπάνες που απαιτούνται, με την επιδίωξη της βιομηχανίας για διαφορετικά είδη φαρμακευτικών αγωγών, μέσω της χρήσης εξεζητημένων ερευνητικών τεχνολογιών.

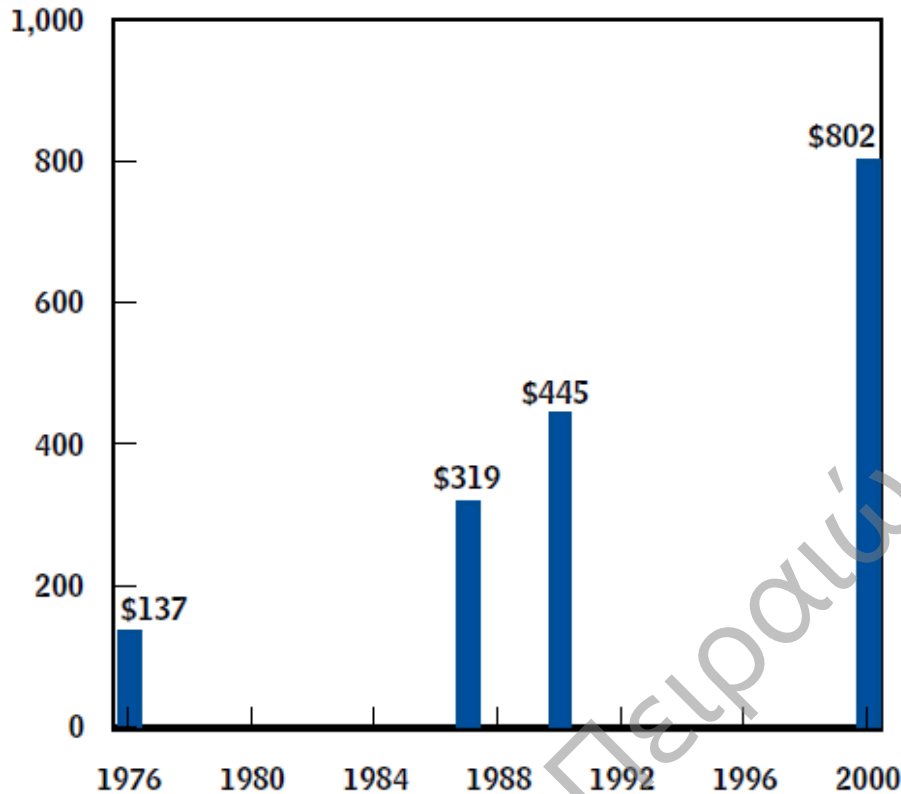
3.2.4.2 Λόγοι αύξησης του κόστους του R&D για τα καινοτόμα νέα φάρμακα
Διάφορες μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν μεταξύ 1976 και 2000 προτείνουν ότι κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, το μέσο ποσό που ξόδευαν οι εταιρείες που συμμετείχαν στις μελέτες για νέες μοριακές οντότητες, εξαπλασιάστηκε σε πραγματικούς όρους (Διάγραμμα 3.3). Οι DiMasi, Hansen και Grabowski, υπολογίζουν ότι το μέσο κόστος για R&D, συμπεριλαμβανομένων των κοστών ευκαιρίας, αυξήθηκε με έναν ετήσιο ρυθμό της τάξης του 7,4% πάνω από τον πληθωρισμό κατά τη δεκαετία του 1980 (η πιο πρόσφατη δεκαετία για την οποία έγινε μια τέτοια εκτίμηση) και της τάξης του 9,4% πάνω από τον πληθωρισμό κατά τη δεκαετία του 1970. Οι παρατηρητές αποδίδουν τη συνεχόμενη αύξηση των δαπανών για R&D για καινοτόμα νέα φάρμακα, σε διάφορους παράγοντες:

- μια αύξηση στο ποσοστό των φαρμάκων που αποτυγχάνουν να «πετύχουν» στις κλινικές δοκιμές,
- μια τάση για μεγαλύτερες και πιο μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές, καθώς επίσης και μια πιθανή αύξηση στον αριθμό των κλινικών μελετών που διεξάγονται (συμπεριλαμβανομένων των κλινικών μελετών που γίνονται για εμπορικούς λόγους, όπως για να διαφοροποιηθεί ένα προϊόν από τα ανταγωνιστικά του),
- μια στροφή στον τύπο των φαρμάκων πάνω στα οποία επικεντρώνονται οι εταιρείες προς εκείνα που έχουν σαν στόχο χρόνιες και εκφυλιστικές ασθένειες,
- εξελίξεις στις ερευνητικές τεχνολογίες και στις επιστημονικές ευκαιρίες,

- η αύξηση της εμπορευματοποίησης της βασικής έρευνας, καθώς οι εταιρείες πληρώνουν όλο και πιο συχνά για πρόσβαση σε ευρήματα βασικής έρευνας, κάτι στο οποίο παλαιότερα η πρόσβαση ήταν ελεύθερη και
- η παράταση του μέσου χρόνου που τα φάρμακα περνούν στην προκλινική φάση.

Από την άλλη πλευρά, διάφορες εξελίξεις – γρηγορότερα reviews από τον FDA, αλλαγές στις κανονιστικές αρχές και ταχύτερες μέθοδοι αναγνώρισης πιθανόν αποτυχιών του R&D – μπορεί να συγκράτησαν τα κόστη για έρευνα και ανάπτυξη από το να αυξηθούν τόσο γρήγορα όσο θα γινόταν σε κάποια άλλη περίπτωση.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς



Πηγή: Congressional Budget Office based on R.W. Hansen, "The Pharmaceutical Development Process: Estimates of Current Development Costs and Times and the Effects of Regulatory Changes," in R.I. Chien, ed., *Issues in Pharmaceutical Economics* (Lexington, Mass.: Lexington Books, 1979), pp. 151-187; Joseph A. DiMasi and others, "Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry," *Journal of Health Economics*, vol. 10, no. 2 (July 1991), pp. 107-142; U.S. Congress, Office of Technology Assessment, *Pharmaceutical R&D: Costs, Risks, and Rewards*, OTA-H-522 (February 1993); and Joseph A. DiMasi, Ronald W. Hansen, and Henry G. Grabowski, "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs," *Journal of Health Economics*, vol. 22, no. 2 (March 2003), pp. 151-185.)

Διάγραμμα 3.3

Διάφορες εκτιμήσεις του μέσου κόστους R&D για μια επιτυχώς ανεπτυγμένη νέα μοριακή οντότητα (NME) – σε αξίες του 2000

(Η ημερομηνία που φαίνεται για κάθε εκτίμηση, είναι το έτος κατά το οποίο έγινε η επισκόπηση, όχι το έτος κατά το οποίο δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα)

3.2.4.3 Υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας

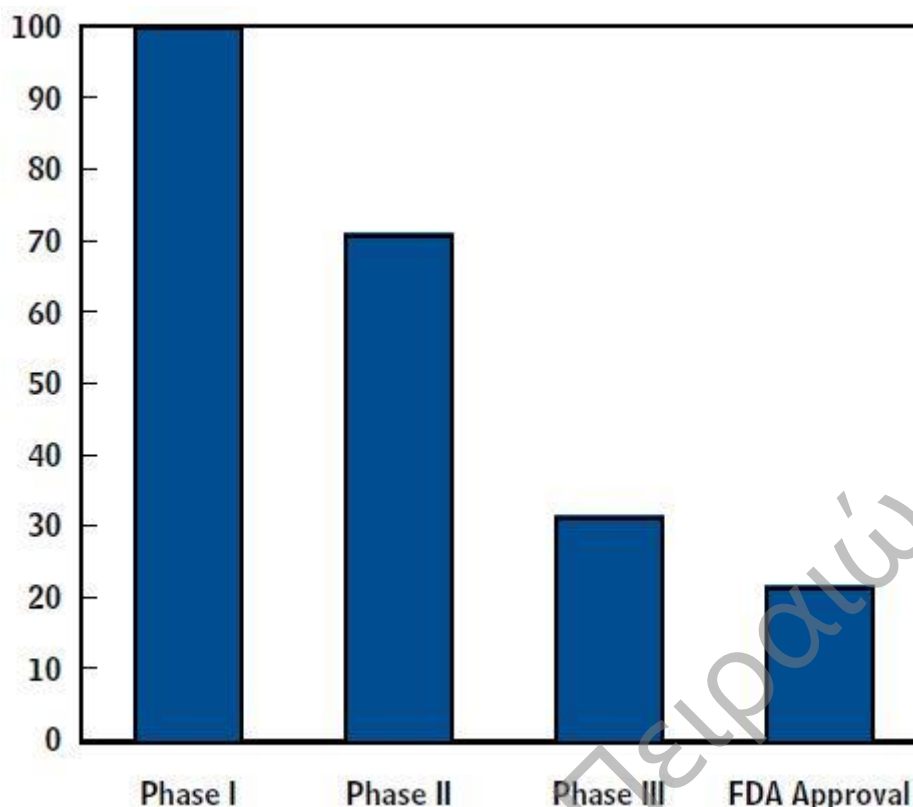
Για να εγκριθεί ένα φάρμακο από τον FDA, πρέπει να περάσει από τις κλινικές μελέτες φάσης I, II και III. Σύμφωνα με τον FDA το ποσοστό των νέων φαρμάκων τα οποία εισέρχονται στη Φάση I, έχει πέσει γύρω στο 8% από έναν ιστορικό μέσο όσο της

τάξεως του 14%⁷³. Αυτή η πτώση θα μπορούσε να εξηγήσει ένα σημαντικό μέρος της αύξησης του μέσου κόστους του R&D για ένα καινούριο φάρμακο – τόσο περισσότερο όσο πιο αργά αποτυγχάνει το φάρμακο στη διαδικασία των κλινικών μελετών.

Τα αυξημένα ποσοστά αποτυχίας θα μπορούσαν να υποδεικνύουν ότι το απόθεμα των εύκολα ανακαλύψιμων νέων φαρμάκων έχει προσωρινά εξαντληθεί, εν αναμονή περαιτέρω επιστημονικών εξελίξεων. Ωστόσο, κάτι τέτοιο θα μπορούσε να έχει προκύψει από την αυξημένη ζήτηση των καταναλωτών για νέα φάρμακα. Οι εταιρείες είναι πιο πιθανό να επενδύσουν πρώτα σε προγράμματα με τις μεγαλύτερες αναμενόμενες επιστροφές, οι οποίες είναι εν μέρει ένα δείγμα του κατά πόσο είναι πιθανόν αυτά να είναι επιτυχημένα. Η αυξημένη ζήτηση οδηγεί τις εταιρείες στο να αναπτύξουν επιπλέον, λιγότερο υποσχόμενα προγράμματα, τα οποία κρατούσαν σαν «αποθέματα», συμπεριλαμβανομένων αυτών που είναι λιγότερο πιθανό να πετύχουν.

Τα μέσα ποσοστά επιτυχίας για νέες μοριακές οντότητες είναι πολύ υψηλότερα από ότι οι αιτήσεις για νέα φάρμακα στο σύνολό τους, αλλά και πάλι διαφαίνεται σχετικά πόσα λίγα φάρμακα επιβιώνουν της διαδικασίας των κλινικών μελετών. Από τις NME της βάσης δεδομένων του Tufts Center για τη Μελέτη της Ανάπτυξης Φαρμάκων (Study of Drug Development) – από την οποία αντλήθηκαν τα δεδομένα για τη μελέτη DHG – το 71% επέζησαν της φάσης I και εισήλθαν στη φάση II και 31,4% επέζησαν και εισήλθαν στη φάση III (Διάγραμμα 3.4). Λόγω του ότι οι μελέτες φάσης III είναι πολύ μεγαλύτερες και πολύ πιο ακριβές απ' ό,τι οι μελέτες προγενέστερων φάσεων, το κόστος της αποτυχίας αυξάνεται δυσανάλογα κατά τη διάρκεια των μελετών. Συνολικά, μόνο το 21,5% των NME ολοκλήρωσαν τη φάση III και εγκρίθηκαν από τον FDA, ένα ποσοστό σχεδόν τρεις φορές μεγαλύτερο απ' ό,τι όλες οι αιτήσεις για νέα φάρμακα.

⁷³ Food and Drug Administration (2004)



Πηγή: Congressional Budget Office based on Joseph A. DiMasi, Ronald W. Hansen, and Henry G. Grabowski, "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs," *Journal of Health Economics*, vol. 22 (2003), pp. 151-185

Διαγραμμα 3.4

Ποσοστά νέων ενώσεων οι οποίες εισέρχονται σε κάθε στάδιο των κλινικών μελετών

3.2.4.4 Αλλαγές στις κλινικές μελέτες

Συνεισφέροντας στην αύξηση των δαπανών για R&D, το μέσο κόστος για τη φάση των κλινικών μελετών πενταπλασιάστηκε μεταξύ του 1987 και του 2000, σύμφωνα με τη μελέτη DHG – ή, σε πραγματικούς όρους, κατά 12% το χρόνο. Αυτή η αύξηση οφείλεται σε αλλαγές στο μέγεθος και τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Οι εκτιμήσεις της μελέτης DHG δείχνουν ότι ο μέσος όρος των ασθενών ανά μελέτη, αυξήθηκε κατά 7,5 ετησίως, από περίπου 2.300 άτομα τη δεκαετία του 1980 σε περισσότερα από 5.600 στις αρχές της δεκαετίας του 2000. Η μέση διάρκεια της φάσης των κλινικών μελετών αυξήθηκε κατά 27% μέσα στη δεκαετία του 1980 αλλά μετά μειώθηκε κατά 4% τη δεκαετία του 1990.

Είναι επίσης πιθανό, οι εταιρείες να αναλαμβάνουν περισσότερες μελέτες από ότι στο παρελθόν, πραγματοποιώντας συγκριτικές δοκιμές για εμπορικούς σκοπούς

αλλά και για λόγους διαφοροποίησης των προϊόντων τους (στις διαδικασίες έγκρισης από τον FDA, ένα φάρμακο συγκρίνεται με ένα εικονικό φάρμακο παρά με άλλα φάρμακα). Σε κάποιες περιπτώσεις, μια εταιρεία μπορεί να γίνει χορηγός μιας κλινικής μελέτης της οποίας στόχος είναι να οικειοποιηθούν οι συμμετέχοντες ιατροί με ένα νέο φάρμακο – τέτοιες μελέτες μπορεί να μην είναι αυστηρά επιστημονικές. Σε άλλες περιπτώσεις, οι εταιρείες μπορεί να δεχτούν πιέσεις από ασφαλιστές υγείας για να επιδείξουν την υπεροχή των προϊόντων τους με επιστημονική σοβαρότητα, σαν όρο για να συμπεριληφθούν αυτά στις λίστες προτεινόμενων φαρμάκων. Στην περίπτωση που επιπλέον δοκιμασίες μπορεί να τεκμηριώσουν την ανωτερότητα ενός φαρμάκου σε σχέση με τα υποκατάστατά του, οι εταιρείες μπορεί να θέσουν μεγαλύτερες τιμές. Παρ' όλα αυτά, οι ποιοτικές διαφορές μεταξύ των εγκεκριμένων φαρμάκων είναι πιθανόν να είναι μικρότερες απ' ό,τι μεταξύ ενός φαρμάκου και ενός εικονικού φαρμάκου, και για να δειχθεί ότι αυτές είναι κλινικά και στατιστικά σημαντικές, απαιτούνται μεγαλύτερες και πιο πολυδάπανες κλινικές μελέτες.

3.2.4.5 Αλλαγές στο είδος των αναπτυσσόμενων φαρμάκων

Η στροφή των προσπαθειών του R&D σε φάρμακα που αφορούν σε χρόνιες ή εκφυλιστικές ασθένειες παρά οξείες ασθένειες, θα μπορούσε να έχει συνεισφέρει επίσης στις υψηλότερες δαπάνες για έρευνα. Από τη στιγμή που τα φάρμακα για τις χρόνιες ασθένειες απαιτούν περισσότερο χρόνο για να δείξουν μετρήσιμα αποτελέσματα, μπορεί να απαιτούν μεγαλύτερες και πιο ακριβές δοκιμές. Επίσης, λόγω του ότι κάποια φάρμακα προορίζονται για μακροχρόνια χρήση, πρέπει να δοκιμάζονται για παρενέργειες για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Επιπλέον, η θεραπευτική δράση τους μπορεί να περιορίζεται στη μείωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων και να μη θεραπεύει την ασθένεια. Αυτό κάνει δύσκολη τη διάκριση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων του φαρμάκου από αυτά άλλων παραγόντων στον πληθυσμό των ασθενών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, μια μεγαλύτερη μελέτη με περισσότερους συμμετέχοντες μπορεί να είναι απαραίτητη για στατιστικούς λόγους. Τελικά, όπως σημειώνει και η μελέτη DHG, οι θεραπείες για χρόνιες ασθένειες, χρειάζονται συνήθως πιο πολύπλοκη φροντίδα και παρακολούθηση των ασθενών, αυξάνοντας έτσι το κόστος των κλινικών δοκιμών.

3.2.4.6 Επιστημονικές Εξελίξεις

Μια άλλη αλλαγή που ίσως έπαιξε ρόλο στην αύξηση των δαπανών για το R&D, είναι το γεγονός ότι οι εξελίξεις στη βασική επιστήμη εξόπλισαν τη φαρμακοβιομηχανία. Ο προσδιορισμός της αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος, η οποία ολοκληρώθηκε το 2003, άνοιξε νέους παραγωγικούς κλάδους για τη φαρμακευτική έρευνα. Ωστόσο, αυτό το επιστημονικό ορόσημο, συνέπεσε με μια αναπάντεχη μείωση του ρυθμού των καταθέσεων για νέα φάρμακα παγκοσμίως. Μια εξήγηση γι' αυτό το γεγονός μπορεί να αποτελεί ότι οι νέες τεχνολογίες και οι δυνατότητες που αυτές προσφέρουν – όπως η στροφή της βιομηχανίας από παραδοσιακά χημικές μεθόδους και τυχαία διαλογή για την εύρεση νέων φαρμακευτικών ενώσεων, σε αυτοματοποιημένη διαλογή μέσω υπολογιστή – υπαγορεύουν δαπάνες για εκπαίδευση, προσωρινά μετριάσιμα ερευνητικά αποτελέσματα και αυξημένες δαπάνες για R&D.

3.2.4.7 Παράγοντες που επιβραδύνουν την αύξηση των δαπανών για R&D

Παρά τη συνολική αύξηση του μέσου κόστους για έρευνα και ανάπτυξη νέων φαρμάκων, κάποιες αλλαγές συνέβαλαν στην επιβράδυνση αυτής της αύξησης. Το επιπλέον προσωπικό ανασκόπησης στον FDA, το οποίο χρηματοδοτείται από τα Τέλη Χρήσης των Συνταγογραφούμενων Φαρμάκων (Prescription Drug User Fee Act) του 1992, βοήθησε στην επιβράδυνση του ρυθμού αύξησης των δαπανών για R&D, μειώνοντας τον απαιτούμενο χρόνο για έγκριση από τον FDA. Ο μέσος χρόνος ανάπτυξης νέων φαρμάκων μειώθηκε κατά 10% μέσα στη δεκαετία του '90, από σχεδόν 99 μήνες σε 90, σύμφωνα με τη μελέτη DHG. Μεγάλο μέρος αυτής της μείωσης οφείλεται στο νόμο του 1992, ο οποίος σύμφωνα με εκτιμήσεις, μείωσε το χρόνο ανασκόπησης από τον FDA κατά 10 μήνες. Άλλες αλλαγές στον FDA – συμπεριλαμβανομένου και του εξορθολογισμού των προκλινικών ρυθμιστικών διαδικασιών, όπως ζητήθηκε από την κίνηση εκσυγχρονισμού του FDA το 1997 – μπορεί να κράτησαν τους χρόνους ανάπτυξης των φαρμάκων μικρότερους από ό,τι θα ήταν σε άλλη περίπτωση.

Ο FDA ισχυρίζεται ότι η ανακάλυψη μεθόδων για καλύτερη πρόβλεψη των αποτελεσμάτων του R&D και για την απόδειξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων πιο γρήγορα, μελλοντικά θα οδηγήσουν σε μειώσεις στις δαπάνες για το R&D. Επίσης, η έρευνα στους τομείς της πρόβλεψης και επίδειξης έχει καθυστερήσει σε σχέση με την εξέλιξη της βασικής επιστήμης. Καλύτερα προγνωστικά μέσα θα μπορούσαν να ελαττώσουν τον αριθμό των φαρμάκων που

εισέρχονται στη φάση των κλινικών μελετών, αναγνωρίζοντας αποτελεσματικότερα πιθανές αποτυχίες πριν την έναρξη των δοκιμών. Σε κάθε περίπτωση, υπάρχουν αποδείξεις οι οποίες υποστηρίζουν ότι οι επιχειρήσεις έχουν γίνει πιο έμπειρες στην αναγνώριση πιθανών αποτυχιών εγκαίρως: τα ποσοστά επιτυχίας για μελέτες αρχικών σταδίων μειώθηκαν ελαφρώς μεταξύ της μελέτης του DiMAσι και άλλων το 1991 και της μελέτης DHG το 2003, ενώ η πιθανότητα επιτυχίας στις κλινικές μελέτες φάσης III αυξήθηκε κατά 5%.

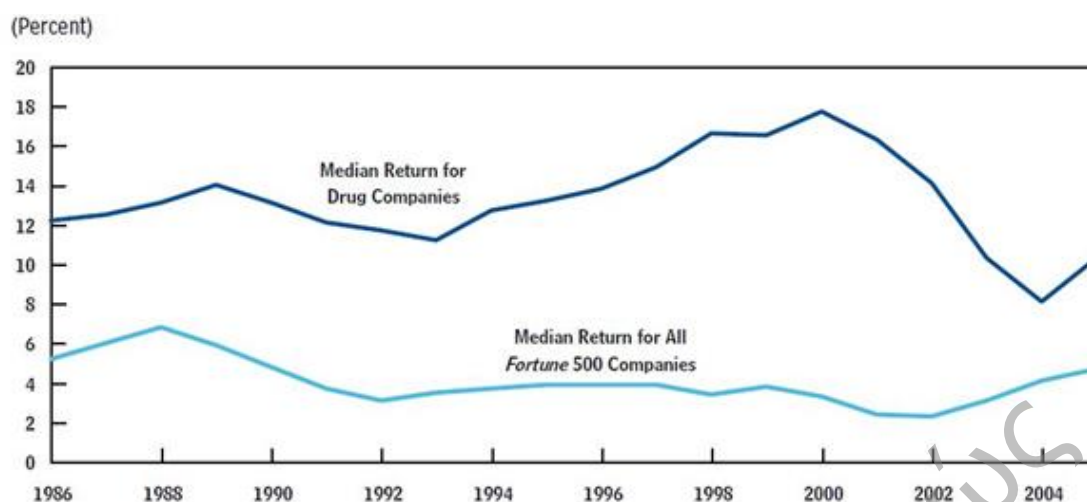
3.2.5 Κερδοσκοπία και επενδύσεις στο R&D για τη φαρμακοβιομηχανία

Οι άνθρωποι δίνουν μεγάλη αξία στην υγεία τους. Εφόσον το μεγαλύτερο μέρος της ζήτησης για φαρμακευτικά προϊόντα προέρχεται από καταναλωτές οι οποίοι δεν είναι πλήρως υγιείς, η προθυμία τους να πληρώσουν για κάποιου είδους φάρμακα μπορεί να είναι αρκετά μεγάλη (όχι μόνο σε απόλυτους όρους, αλλά και σε σχέση με το κόστος παραγωγής και παροχής αυτών των φαρμάκων). Επιπλέον, οι ασφάλειες υγείας, προστατεύουν πολλούς καταναλωτές από ολόκληρο το κόστος των επιλογών τους. Όταν στην αγορά είναι διαθέσιμα λίγα ανταγωνιστικά φάρμακα, η ζήτηση μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη σε σχέση με την τιμή. Για όλους αυτούς τους λόγους, πολλά φάρμακα πωλούνται αρκετά ακριβότερα από το κόστος παραγωγής της μονάδας τους.

Η τιμολόγηση των επώνυμων φαρμάκων τονίζει πολλαπλές τάσεις. Η μία είναι μεταξύ του υψηλού μακροχρόνιου κόστους της ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου και του πολύ μικρότερου βραχυχρόνιου κόστους παραγωγής του. Μια άλλη τάση είναι μεταξύ των προσδοκιών των μετόχων ότι οι φαρμακευτικές εταιρείες θα μεγιστοποιήσουν τα κέρδη τους και η αντίληψη των καταναλωτών για τη δικαιοσύνη. Η αντίληψη ότι οι τιμές των φαρμάκων είναι υψηλές – σε συνδυασμό με τη γρήγορη αύξηση των συνολικών δαπανών για συνταγογραφούμενα φάρμακα στην Αμερική – στρέφει συχνά την προσοχή στο ευαίσθητο θέμα της κερδοφορίας της φαρμακοβιομηχανίας.

3.2.5.1 Πρόσφατες Εκτιμήσεις της Κερδοφορίας

Στα χαρτιά, η φαρμακοβιομηχανία κατατάσσεται σταθερά σε μια από τις πιο κερδοφόρες βιομηχανίες στις ΗΠΑ. Το 2005, οι φαρμακευτικές εταιρείες στο Fortune 500, είχαν κατά μέσο όρο 10,3% απόδοση του ενεργητικού, σε σύγκριση με το 3,7% της μέσης επιστροφής για όλες τις βιομηχανίες (Διάγραμμα 3.5). Αυτό το ποσοστό τοποθέτησε τη φαρμακοβιομηχανία στην ένατη από τις 50 θέσεις των βιομηχανιών που συγκρίθηκαν εκείνη τη χρονιά (το 2003 ήταν στη δεύτερη θέση ενώ το 2004 στη 12^η).



Πηγή: Congressional Budget Office based on Fortune magazine (various issues).

Διάγραμμα 3.5

Απόδοση του ενεργητικού για τις φαρμακευτικές εταιρείες σε σύγκριση με όλες τις μεγάλες εταιρείες, σύμφωνα με πρότυπες λογιστικές μεθόδους

Ωστόσο, αυτά τα νούμερα δεν αντιπροσωπεύουν τα πραγματικά κέρδη της βιομηχανίας. Ο λόγος είναι ότι τα πρότυπα λογιστικά μέτρα για τα κέρδη υπερεκτιμούν τις πραγματικές επιστροφές στις βιομηχανίες με έντονο R&D, όπως είναι η φαρμακοβιομηχανία, και έτσι γίνεται δύσκολη η σύγκριση των επιπέδων των κερδών μεταξύ των βιομηχανιών. Τα λογιστικά πρότυπα διαχειρίζονται τις δαπάνες του R&D (εκτός από τον κεφαλαιουχικό εξοπλισμό) σαν δαπάνες που εκπίπτουν παρά σαν κεφαλαιουχικές επενδύσεις. Αλλά τα άυλα περιουσιακά στοιχεία που παράγονται από την έρευνα και ανάπτυξη – όπως η αποκτηθείσα γνώση, οι νέες ερευνητικές δυνατότητες και οι πατέντες – αυξάνουν την αξία της βάσης των περιουσιακών στοιχείων μιας εταιρείας. Ο μη συνυπολογισμός της εν λόγω αξίας υπερεκτιμά την πραγματική απόδοση του ενεργητικού της εταιρείας.

Σύμφωνα με τις πρότυπες λογιστικές μεθόδους, η απόδοση του ενεργητικού της φαρμακοβιομηχανίας (ακόμα και με μια πρόσφατη πτώση), είναι σταθερά δύο με τρεις φορές υψηλότερη από ότι ο μέσος όρος των εταιρειών στο Fortune 500. Αν προσαρμοστεί για τα άυλα περιουσιακά στοιχεία του R&D, η πραγματική κερδοφορία της βιομηχανίας είναι ακόμα μεγαλύτερη από το μέσο όρο, αλλά έχει μικρότερη διαφορά από αυτή που φαίνεται στο Διάγραμμα 3.5. Το Γραφείο Τεχνολογικής Αξιολόγησης (Office of Technology Assessment – OTA), υπολογίζει ότι στις αρχές της

δεκαετίας του '90, οι πρότυπες λογιστικές μέθοδοι υπερεκτίμησαν τα κέρδη της φαρμακοβιομηχανίας κατά 20-25%. Το ΟΤΑ βρήκε ότι με προσαρμογή για τα άυλα περιουσιακά στοιχεία μείωσε το κενό κατά το μισό μεταξύ των μέσων αποδόσεων της φαρμακοβιομηχανίας και αυτών ενός δείγματος μη φαρμακευτικών εταιρειών, με παρόμοια οικονομικά χαρακτηριστικά.

Συμπεριλαμβανομένων των διαφορών στο κόστος των κεφαλαίων μεταξύ των βιομηχανιών, οι οποίες αντανakλούν σε μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο της επένδυσης σε ένα συγκεκριμένο κλάδο, οι εταιρείες, μακροπρόθεσμα θα πρέπει να πετυχαίνουν συγκρίσιμες αποδόσεις, κατά μέσο όρο. Οι διαφορές στις αποδόσεις ανάμεσα στις βιομηχανίες τείνουν να ελαχιστοποιηθούν καθώς οι επενδυτές επιδιώκουν τις μεγαλύτερες διαθέσιμες αποδόσεις: το κεφάλαιο θα ρέει σε μια βιομηχανία με αποδόσεις του R&D μεγαλύτερες από το μέσο όρο, μέχρι οι οριακές αποδόσεις της βιομηχανίας να μειωθούν. Σε αυτό το σημείο οι επενδυτές θα αρχίσουν να αναζητούν υψηλότερες αποδόσεις σε άλλες βιομηχανίες. Έτσι, οι σταθερά άνω του μέσου όρου αποδόσεις του φαρμακευτικού R&D στο Διάγραμμα 6.5, θα μπορούσαν απλά να αντανakλούν το μεγαλύτερο κόστος κεφαλαίου για τη φαρμακοβιομηχανία, ανάλογο με το πιο επικίνδυνο επενδυτικό περιβάλλον.

Βραχυπρόθεσμα, οι αποδόσεις των βιομηχανιών δεν χρειάζεται να αντανakλούν τις διαφορές του κεφαλαιακού κόστους. Μια μελέτη βρήκε ότι ο μέσος όρος απόδοσης στην καινοτομία για τα νέα φάρμακα τη δεκαετία του '90, ξεπέρασε οριακά το κόστος του κεφαλαίου της βιομηχανίας. Το ΟΤΑ αποκλείει οι διαφορές λόγω του κεφαλαιακού κόστους να ευθύνονται για τις υψηλότερες αποδόσεις της φαρμακοβιομηχανίας, καταλήγοντας ότι «το R&D ηγείται της κερδοφορίας και παράγει αποδόσεις για μεγάλες χρονικές περιόδους, οι οποίες μπορεί να ξεπεράσουν το κόστος του κεφαλαίου»⁷⁴. Συνεπώς με την αντίληψη ότι οι επενδυτές επιδιώκουν τις υψηλότερες αποδόσεις, ένας αναλυτής πρότεινε ότι αν η φαρμακοβιομηχανία κερδίζει όντως σημαντικά υψηλότερες αποδόσεις από ό,τι ο μέσος όρος (προσαρμοσμένες για διαφορές στον κίνδυνο), άλλες επιχειρήσεις θα είχαν επιδιώξει να συγχωνευτούν με φαρμακευτικές εταιρείες⁷⁵. Οι οικονομολόγοι συμφωνούν σε γενικές γραμμές ότι μια μείωση στα κέρδη θα προκαλούσε κατάρρευση ή επιβράδυνση στην ανάπτυξη των ιδιωτικών επενδύσεων στο φαρμακευτικό R&D.

⁷⁴ Office of Technology Assessment

⁷⁵ Berndt E.R. (2002)

3.2.5.2 Αναμενόμενα κέρδη σαν ένδειξη της απόδοσης του φαρμακευτικού R&D

Η κερδοφορία της φαρμακοβιομηχανίας είναι ένα σημαντικό θέμα, όχι μόνο λόγω της σύνδεσής της με τις αυξανόμενες δαπάνες για συνταγογραφούμενα φάρμακα στις ΗΠΑ, αλλά και λόγω του ότι τα κέρδη αυτά μπορεί να αποτελέσουν ένα μετρητή του τι τύπου προϊόντα προτιμώνται από τους καταναλωτές. Αν τα κέρδη δεν αντανακλούν με ακρίβεια αυτή την αξία, μπορεί να προτρέψουν τη φαρμακοβιομηχανία να πραγματοποιήσει πολύ ή λίγο R&D, είτε για ένα συγκεκριμένου είδους φάρμακο, είτε σαν σύνολο.

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες οι οποίοι μπορεί να μειώσουν την ακρίβεια των κερδών σαν δείκτη κοινωνικής αξίας. Στην περίπτωση των φαρμάκων τα οποία θεραπεύουν ή προλαμβάνουν μια ασθένεια (όπως η φυματίωση, η ελονοσία και άλλες νόσοι του αναπτυσσόμενου κόσμου) οι οποίες πλήττουν δυσανάλογα πληθυσμούς με χαμηλότερα εισοδήματα, τα πιθανά κέρδη είναι συχνά πολύ χαμηλά έτσι ώστε οι εμπορικές δυνάμεις να ενθαρρύνουν από μόνες τους το R&D του ιδιωτικού τομέα, παρά την υψηλή κοινωνική αξία της θεραπείας τέτοιων ασθενειών. Ακόμα και όταν οι αγοραστές προέρχονται από πληθυσμούς με μεγαλύτερα εισοδήματα, η ικανότητα των κερδών να καθοδηγήσουν τις εταιρείες προς το πιο κοινωνικά πολύτιμο είδος R&D, εξαρτάται από τρεις παράγοντες:

- Πόσο καλά ενημερωμένοι είναι οι επαγγελματίες υγείας και οι καταναλωτές για τα χαρακτηριστικά των υπαρχόντων φαρμάκων,
- Πώς οι πατέντες και η ασφαλιστική κάλυψη των συνταγογραφούμενων φαρμάκων επηρεάζουν τις φαρμακευτικές εταιρείες και την απόδοση του R&D, και
- Πόσο ισχυρά είναι τα κίνητρα για τους γιατρούς και τους ασθενείς για να λάβουν υπ' όψιν τους την τιμή όταν πρέπει να επιλέξουν ανάμεσα σε κάποια συνταγογραφούμενα φάρμακα.

3.2.5.2.1 Οι πληροφορίες των φαρμάκων

Στο βαθμό που οι διαθέσιμες πληροφορίες για τα πραγματικά θεραπευτικά οφέλη των φαρμάκων, είναι ελλιπείς, οι ασφαλιστές υγείας και οι καταναλωτές μπορεί να διατίθενται να πληρώσουν πολλά για ένα φάρμακο και όχι αρκετά για κάποιο άλλο. Οι κλινικές μελέτες για τις εγκρίσεις του FDA συγκρίνουν τα υποψήφια φάρμακα με ένα εικονικό και όχι με κάποιο άλλο φάρμακο. Ωστόσο, οι κλινικές μελέτες οι οποίες γίνονται μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και οι μελέτες πεδίου, οι οποίες

συγκρίνουν πολλά φάρμακα, μπορεί να προσθέσουν πολύτιμη πληροφορία στην ήδη υπάρχουσα από τη διαδικασία έγκρισης. Μέχρι πρόσφατα πάντως, δεν υπήρχε κάποια συστηματική διαδικασία για τη δημιουργία αυτής της πληροφορίας. Οι εταιρείες συχνά διεξάγουν δικές τους συγκρίσεις φαρμάκων μέσα στις κλινικές μελέτες, αλλά αυτές οι μελέτες έχουν μικρή αξία για τους καταναλωτές. Με τα αντιψυχωσικά φάρμακα, για παράδειγμα, μια ανάλυση έδειξε ότι το 90% των μελετών στις οποίες χορηγός είναι η παρασκευάστρια εταιρεία, τα αποτελέσματα ευνοούσαν το φάρμακό της. Πολλοί γιατροί βασίζονται έστω και λίγο στους φαρμακευτικούς αντιπροσώπους για πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα που συνταγογραφούν.

Εάν η καλύτερη πληροφόρηση προκαλούσε ευθυγράμμιση των τιμών των φαρμάκων με τη θεραπευτική τους αξία – και ειδικά αν οι γιατροί χρησιμοποιούσαν αυτή την πληροφορία για να επιλέξουν ποιο φάρμακο θα συνταγογραφήσουν – οι εταιρείες θα είχαν κίνητρο για την ανακατανομή των πόρων του R&D (σε αναζήτηση υψηλότερων αποδόσεων) προς φάρμακα με σχετικά μεγαλύτερη κοινωνική αξία. Στις περιπτώσεις που οι τιμές των φαρμάκων θα έπεφταν σαν αποτέλεσμα βελτιωμένης πληροφορίας, οι εταιρείες θα μπορούσαν να πραγματοποιούν λιγότερο R&D, ενώ στις περιπτώσεις που οι τιμές θα αυξάνονταν, οι εταιρείες θα μπορούσαν να διεξάγουν περισσότερη έρευνα και ανάπτυξη.

Ωστόσο, υπάρχουν όρια στο πόσα μπορούν να κερδηθούν από μια πιο εκτενή μελέτη για την ποιότητα των φαρμάκων. Οι πληροφορίες είναι ακριβές, η επιστημονική πολυπλοκότητα περιορίζει το πόσο ακριβής μπορεί να είναι ο προσδιορισμός της ποιότητας και τα οφέλη από τη δημιουργία περισσότερης πληροφορίας θα είναι μεγαλύτερα για κάποιου είδους φάρμακα παρά για κάποια άλλα. Επίσης, τα οφέλη είναι πιθανόν να είναι μεγαλύτερα σε αγορές οι οποίες έχουν πολλά ανταγωνιστικά φάρμακα, εύρος διαφορετικών τιμών και υψηλές πωλήσεις, παρά σε μικρές αγορές με λιγότερα φάρμακα ή χαμηλότερες τιμές.

3.2.5.2.2 Ο ρόλος της ασφάλειας υγείας και των πατεντών

Ο συνδυασμός της ασφάλειας υγείας με την ισχυρή προστασία λόγω πατέντας των φαρμακευτικών καινοτομιών, μπορεί να δημιουργήσει ισχυρά κίνητρα για επένδυση στο R&D από τις φαρμακοβιομηχανίες. Οι πατέντες παρέχουν ισχυρότερη προστασία της πνευματικής ιδιοκτησίας στη φαρμακοβιομηχανία από ό,τι σε πολλές άλλες

βιομηχανίες⁷⁶. Οι προσδοκίες των εταιρειών ως προς την ικανότητα να ορίσουν τις τιμές για τα νέα φάρμακα πάνω από τα ανταγωνιστικά επίπεδα και έτσι να ανακτήσουν βιομηχανίες⁷⁷. Οι προσδοκίες των εταιρειών ως προς την ικανότητα να ορίσουν τις τιμές για τα νέα φάρμακα πάνω από τα ανταγωνιστικά επίπεδα και έτσι να ανακτήσουν τις επενδύσεις τους στο R&D, είναι κρίσιμες για τις αποφάσεις τους για καινοτομία. Η ισχυρή προστασία της πατέντας υποστηρίζει αυτές τις προσδοκίες.

Η ασφάλεια υγείας απαλλάσσει πολλούς καταναλωτές από την πλήρη επίδραση των υψηλών τιμών, αλλά η ζήτηση για ένα νέο φάρμακο – και άρα το εισόδημα της εταιρείας – είναι υψηλότερα σε κάθε τιμή. Επίσης, μεγάλο μέρος της ασφαλιστικής κάλυψης παρέχεται σαν επαγγελματική παροχή, η οποία δεν υπόκειται σε φόρους εισοδήματος. Μειώνοντας τις δαπάνες των καταναλωτών για ασφαλιστική κάλυψη, αυτόματα περισσότεροι άνθρωποι ωθούνται στο να ασφαλιστούν και κάποιοι από αυτούς επιλέγουν μεγαλύτερη κάλυψη. Το επιπλέον εισόδημα που προκύπτει από την επίδραση στις ασφαλιστικές κάλυψης στη ζήτηση των συνταγογραφούμενων φαρμάκων – σε συνδυασμό με την προστασία της πατέντας – μπορεί να ωθήσει τις εταιρείες να επενδύσουν παραπάνω στο R&D⁷⁸. Τα κίνητρα είναι υπερβολικά αν αποσπών επιπλέον πόρους προς την έρευνα και μακριά από πιο κοινωνικές χρήσεις.

3.2.5.2.3 Κίνητρα για την εξέταση των τιμών των φαρμάκων

Οι επιδράσεις της ασφαλιστικής κάλυψης και της αγοραστικής δύναμης από τις ισχυρές πατέντες, μπορούν να μετριαστούν μέσω της δύναμης των αγοραστών να μειώσουν τις τιμές των φαρμάκων, καθώς και επίσης μέσω της αύξησης των κινήτρων των καταναλωτών και των γιατρών να αναλογιστούν τις διαφορές των τιμών μεταξύ των φαρμάκων. Μεγάλες ασφαλιστικές και αγοραστές λιανικής, θα μπορούσαν να διαπραγματευτούν για χαμηλότερες τιμές των φαρμάκων που αγοράζουν. Για παράδειγμα, οι ασφαλιστικές πετυχαίνουν συνεχώς μειώσεις στις τιμές από τους κατασκευαστές, σαν συνθήκη για να συμπεριληφθεί ένα φάρμακο στο συνταγολόγιο των προτιμώμενων (μήπως εννοείς προτεινόμενων;) φαρμάκων.

Τα ασφαλιστικά πακέτα έχουν επεκτείνει τη χρήση των κλιμακωτών πληρωμών, δίνοντας στους καταναλωτές περισσότερα κίνητρα για τη χρήση λιγότερο ακριβών φαρμάκων. Το 2004, περισσότερα από τα δύο τρίτα των αμερικανών εργαζομένων με

⁷⁶ Heres S et al. (2006)

⁷⁷ Edwin Mansfield (1986)

⁷⁸ Burton Weisbrod (1991)

ομαδική ασφαλιστική κάλυψη μέσω της εργοδότης εταιρείας τους, είχαν στη διάθεσή τους 3 κλίμακες συνταγογραφούμενων φαρμάκων (με χαμηλές, μέτριες και υψηλές τιμές για γενόσημα φάρμακα, φάρμακα εντός και εκτός συνταγολογίου, αντίστοιχα). Η χρήση τέτοιων κλιμάκων έχει διπλασιαστεί με το παραπάνω από το 2000⁷⁹. Εάν τέτοια συστήματα δεν υποχρεώνουν τον καταναλωτή να πληρώσει ολόκληρη τη διαφορά στην τιμή εάν αυτός προτιμά ένα πιο ακριβό φάρμακο, υπάρχουν περιθώρια να ενισχυθούν τα κίνητρα προς αυτή την κατεύθυνση⁸⁰. Οι συνταγές των γιατρών επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τις προτιμήσεις των καταναλωτών. Έτσι, οι ασφαλιστές θα πρέπει να εξασκήσουν μεγαλύτερο έλεγχο στις δαπάνες για τα συνταγογραφούμενα φάρμακα, δίνοντας στους γιατρούς ισχυρότερα κίνητρα για να γνωρίζουν τα διάφορα φάρμακα και τις τιμές τους⁸¹.

3.2.5.2.4 Περιπλοκές λόγω των βελτιωμένων κερδών

Κατά το παρελθόν, η μέση απόδοση για την κοινωνία από τη φαρμακευτική έρευνα φαίνεται να είναι μεγάλη. Ωστόσο, λόγω της αναποτελεσματικής κατανομής των πόρων του R&D, όπως αυτό περιγράφηκε παραπάνω, η οριακή απόδοση (το κέρδος από το «τελευταίο δολάριο του R&D») θα μπορούσε να είναι μικρότερη από το οριακό κόστος (το τελευταίο δολάριο) σε κάποιους τομείς φαρμακευτικής έρευνας. Υπερ-επένδυση σε συγκεκριμένους τομείς του R&D θα μπορούσε να μετριαστεί μέσω της καλύτερης πληροφόρησης για την ποιότητα του προϊόντος ή τις τιμές οι οποίες αντανακλούν καλύτερα τις διαφορές στην αποζημίωση από τις ασφαλιστικές μεταξύ των φαρμάκων. Αυτές οι αλλαγές θα παρείχαν στις εταιρείες πιο ακριβείς ενδείξεις για τη σχετική αξία των διαφορετικών φαρμακευτικών αγωγών.

Από μόνη της, η γρήγορη αύξηση που προέκυψε στις δαπάνες για τα συνταγογραφούμενα φάρμακα, δεν αποτελεί απαραίτητα ένδειξη για αναποτελεσματική χρήση των φαρμάκων ή του R&D. Καινοτομίες των επαγγελματιών υγείας συχνά προκάλεσαν αύξηση των δαπανών αυτών, όπως ακριβώς μπορεί να γίνει με την εισαγωγή ενός νέου ή βελτιωμένου τέτοιου τύπου προϊόντος στην αγορά. Για παράδειγμα, τα συνολικά έξοδα για ηλεκτρονικούς υπολογιστές αυξήθηκαν για πολλά χρόνια με τη βελτίωση διαφόρων χαρακτηριστικών τους, όπως η ταχύτητα, ο χώρος

⁷⁹ Henry J. Kaiser Foundation

⁸⁰ Reinhardt

⁸¹ Scherer

αποθήκευσης και η μνήμη⁸². Τα συνταγογραφούμενα φάρμακα τα οποία προσφέρουν νέες θεραπείες ή αντικαθιστούν άλλου είδους θεραπείες, είναι πολύ πιθανό να προκαλέσουν αύξηση στις συνολικές δαπάνες για φάρμακα. Όπως και να έχει, καλύτερες ενδείξεις θα οδηγήσουν σε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της χρήσης των θεραπειών, καθώς και στην έρευνα και ανάπτυξη νέων θεραπειών⁸³.

3.3 Μελέτη του 2013 για την απόδοση της φαρμακευτικής καινοτομίας

Στη μελέτη που έγινε το 2013 από την Deloitte UK Centre Medical Solutions και την Thomson Reuters Life Science Professionals, περιγράφεται η απόδοση της φαρμακευτικής καινοτομίας και του φαρμακευτικού R&D και οι κίνδυνοι που αυτά περιέχουν.

Η Deloitte Centre for Health Solution, αποτελεί μέρος της Deloitte IK, και δημιουργεί σκέψεις ηγεσίας βάσει των τάσεων, των προκλήσεων και των ευκαιριών μέσα στη βιομηχανία της υγείας. Η Thomson Reuters Life Science Professionals δουλεύει με εταιρείες παροχής υπηρεσιών υγείας για να μπορέσει να παρέχει μεγαλύτερη κατανόηση ως προς τις ασθένειες, τις θεραπείες αλλά και την επιχειρηματικότητα, παρέχοντας παράλληλα καλύτερες δυνατότητες στη λήψη αποφάσεων.

Από το 2010 οι δύο εταιρείες συνεργάζονται για την ποσοτικοποίηση της απόδοσης που περιμένουν να έχουν από τις επενδύσεις τους 12 μεγάλες εταιρείες επιστήμης ζωής, από τα τελευταία στάδια παραγωγής. Οι γραμμές παραγωγής περιλαμβάνουν στοιχεία του ενεργητικού τα οποία ίσως είναι στη Φάση III ή έχουν κατατεθεί προς έγκριση στις αρμόδιες αρχές, και άρα αναμένεται η κυκλοφορία τους μέσα στα επόμενα τρία με τέσσερα χρόνια.

Το παγκόσμιο οικονομικό περιβάλλον αποδεικνύεται συνεχώς προκλητικό, με συνεχείς πιέσεις προς τα κάτω για τους υγειονομικούς προϋπολογισμούς και περιορισμούς σχετικά με την πρόσβαση στην αγορά και τις τιμές. Ταυτόχρονα, οι ηγέτες της έρευνας και ανάπτυξης (R&D) είναι επιφορτισμένοι με την κατεύθυνση ή την απόκτηση ποιοτικών στοιχείων για τη τροφοδότηση της γραμμής παράγωγης. Παρά αυτά τα εμπόδια, η ανάλυση για το 2013 αναγνωρίζει ότι μακροπρόθεσμα, οι ηγετικές εταιρείες κινούνται στη σωστή κατεύθυνση – χρησιμοποιούν υποσχόμενα μελλοντικά φάρμακα στη γραμμή παραγωγής και διαφημίζουν επιτυχώς την ιατρική καινοτομία.

⁸² Congressional Budget Office (2002)

⁸³ <http://www.cbo.gov/sites/default/files/cbofiles/ftpdocs/76xx/doc7615/10-02-drugr-d.pdf>

Ενώ η τροχιά αυτή είναι σωστή, ο ρυθμός της μεταμόρφωσης της βιομηχανίας πρέπει να επιταχυνθεί σημαντικά, έτσι ώστε να επιτευχθούν βιώσιμα και συναρπαστικά επίπεδα αποδόσεων από την επένδυση στην καινοτομία.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ανάλυση επικεντρώνεται στις 12 κορυφαίες εταιρείες από την άποψη του φαρμακευτικού και βιοτεχνολογικού R&D, όπως έχουν δημοσιευτεί και μετρηθεί οι δαπάνες του R&D τους για τα έτη 2008-2009. Αυτές οι εταιρείες είναι οι: Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck & Co., Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi και Takeda.

Κατά τη διάρκεια αυτής της 4ετούς ανάλυσης, οι 12 υπό μελέτη εταιρείες, κυκλοφόρησαν 105 προϊόντα και μετέφεραν 770 δισεκατομμύρια δολάρια προβλεπόμενης αξίας στα εμπορικά χαρτοφυλάκιά τους, προς όφελος των ασθενών. Την ίδια περίοδο, τα τμήματα R&D αυτών των εταιρειών «έριξαν» 167 νέα στοιχεία στην ανάπτυξη τελευταίου σταδίου, με συνολική αξία (προσαρμοσμένη στον κίνδυνο) 819 δις δολαρίων.

Παρά αυτούς τους θετικούς δείκτες, η προβλεπόμενη απόδοση της επένδυσης στην καινοτομία που αναμενόταν από τα τελευταία στάδια της γραμμής παραγωγής αυτών των εταιρειών, συνέχισε να μειώνεται μέσα στα τέσσερα χρόνια από 10,5% το 2010 σε 4,8% το 2013. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης κρύβουν μεγάλες διακυμάνσεις στην απόδοση των διαφόρων εταιρειών, καθώς κάποιες εταιρείες πετυχαίνουν μεγαλύτερο βαθμό απόδοσης και άλλες προσπαθούν να διαφυλάξουν την ανάπτυξή τους.

Ενώ ο αριθμός των στοιχείων που αφορά στο τελικό στάδιο της γραμμής παραγωγής έχει μείνει σταθερός από το 2010, υποδεικνύοντας ότι η ροή της γραμμής παραγωγής έχει παραμείνει άθικτη, η αντίστοιχη συνολική αναμενόμενη αξία έχει μειωθεί από τα 1.369 στα 913 δις δολάρια. Από το 2010, συγκεκριμένες πτυχές των οικονομικών της δημιουργίας αξίας (ταμειακές εκροές έναντι ταμειακών εισροών) οι οποίες κρατούν σε μειωμένα επίπεδα την απόδοση του R&D, για όλες τις εταιρείες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, είναι:

- μια μείωση της τάξεως του 43% στις προβλεπόμενες μέγιστες πωλήσεις ανά στοιχείο του ενεργητικού, από 816 εκατομμύρια δολάρια σε 466, πιθανώς λόγω του αντίκτυπου των μέτρων λιτότητας και την ανάγκη της βιομηχανίας να αντισταθμίσει τις καινοτόμες επενδύσεις με τις ανάγκες των πληρών, νωρίτερα και συνεπέστερα.
- οι δυσμενείς επιπτώσεις των τερματισμών και των αποτυχιών των φαρμάκων που βρίσκονται στα τελικά στάδια των δοκιμών, οι οποίες αφαιρούν μεγάλη αξία από

τη γραμμή παραγωγής των εταιρειών, φτάνοντας τα 243 δις δολάρια μέσα στην περίοδο των τεσσάρων χρόνων.

- μια αύξηση στα επίπεδα της συνολικής επένδυσης σε R&D καθώς δεν έχει ακόμα διαπιστωθεί πλήρως ο αναμενόμενος αντίκτυπος των προγραμμάτων εξοικονόμησης κόστους του R&D. Το κόστος ανάπτυξης και κυκλοφορίας ενός νέου φαρμάκου έχει αυξηθεί κατά 18% τα τελευταία τέσσερα χρόνια, φτάνοντας το 1,3 δις δολάρια.
- με τη σταδιοποίηση της επένδυσης στο R&D, ξοδεύονται περισσότερα σε πιο μακροχρόνια, περίπλοκα και ακριβά στάδια της ανάπτυξης, ιδιαίτερα μεταξύ του 2012 και του 2013, και ο συνολικός χρόνος ανάπτυξης έχει αυξηθεί από 13,2 στα 14 χρόνια. Χρειάζεται περισσότερος χρόνος για να συλλεχθούν περισσότερα δεδομένα και να αποφασισθεί εάν θα γίνει επένδυση για την επόμενη φάση της ανάπτυξης.

Μια λεπτομερής ανάλυση της κίνησης των αποδόσεων ανά έτος, είναι πιο αποκαλυπτική όσον αφορά τα κίνητρα και την απόδοση. Πιο συγκεκριμένα, η περίοδος του 2010-11 ήταν μια περίοδος επιτυχών κυκλοφοριών, το 2011-12 ήταν μια περίοδος που έγιναν νέες επενδύσεις στα τελευταία στάδια της γραμμής παραγωγής και το 2012-13 ήταν μια χρονιά ισορροπίας – η αξία των νέων επενδύσεων ισορρόπησε με την αξία που μεταφέρθηκε στο εμπορικό χαρτοφυλάκιο.

Συνολικά, οι οργανισμοί που διεξάγουν R&D εμποριοποιούνται αποτελεσματικά, κάτι το οποίο είναι ιδιαίτερα εμφανές την τελευταία χρονιά, αλλά αποτυγχάνουν να συνδυάσουν αυτά τα επίπεδα απόδοσης με τους οδηγούς των επιστροφών του R&D, όπως για παράδειγμα τον περιορισμό του κόστους και τα επίπεδα της καινοτομίας. Οι εταιρείες χρειάζεται να διατηρήσουν την τωρινή πορεία τους, από την άποψη της μετακίνησης των νέων ενώσεων στα τελευταία στάδια της γραμμής παραγωγής και από εκεί στην εμπορευματοποίηση. Ωστόσο, ο ρυθμός των αλλαγών στους παράγοντες που είναι υποκείμενοι των οικονομικών αναγκών του R&D, χρειάζεται να αυξηθεί έτσι ώστε να επιτευχθούν βιώσιμα επίπεδα επιστροφών.

Αναγνωρίζονται τρεις περιοχές-κλειδιά στις οποίες χρειάζεται να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή για να βελτιωθεί η απόδοση του R&D:

- να αυξηθεί η αξία της επιστήμης
- να διαφυλαχθούν και να αναπτυχθούν τα ταλέντα του R&D
- να αξιοποιηθεί η δύναμη της ανάλυσης για να ενισχυθεί η διαδικασία λήψης αποφάσεων στο R&D.

Αν και οι δυσμενείς παγκόσμιες οικονομικές συνθήκες φαίνεται να ομαλοποιούνται, οι συνθήκες της αγοράς θα συνεχίσουν να αποτελούν πρόκληση για τις εταιρείες που έχουν να κάνουν με τη φροντίδα υγείας. Οι πληρωτές θα συνεχίζουν να ασκούν μειωτικές πιέσεις στις τιμές, με την πριμοδότηση των τιμών να περιορίζεται για τα λίγα, πραγματικά καινοτόμα φάρμακα, τα οποία έχουν αποδεδειγμένα καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τις ήδη υπάρχουσες θεραπείες. Οι απαιτήσεις και τα εμπόδια για την πρόσβαση στην αγορά για καλύτερα αποτελέσματα, θα συνεχίσουν να αποτελούν πρόκληση και κίνητρο για βελτιωμένες αποδόσεις του R&D⁸⁴.

Η ανάλυση της απόδοσης του R&D από το 2010 έως το 2013 δείχνει ότι οι αναμενόμενες επιστροφές από το R&D σιγά σιγά μειώνονται. Ο μέσος όρος των εταιρειών που μελετήθηκαν κρύβει μια μεγάλη διακύμανση στην απόδοση, αλλά και πάλι οι 11 από τις 12 εταιρείες κινήθηκαν προς την σωστή κατεύθυνση από την άποψη της ανανέωσης της γραμμής παραγωγής τους και εμπορικοποιώντας με επιτυχία νέα φάρμακα. Η πρόκληση που πρέπει να αντιμετωπιστεί, είναι πώς θα επιταχυνθεί η δυναμική τροχιά της γραμμής παραγωγής με οδηγό την εξοικονόμηση κόστους στις διαδικασίες του R&D. Δυστυχώς, η αξία που παράγουν οι νέες ενώσεις οι οποίες εισέρχονται στο τελευταίο στάδιο της γραμμής παραγωγής δεν αρκεί για να αντισταθμίσει τη μεταφορά αξίας στον εμπορικό χώρο μαζί με τις διαρροές από τους πρόωρους τερματισμούς και τις στάσιμες ενώσεις, υποβαθμίζοντας έτσι τις προβλέψεις για τα υπάρχοντα στοιχεία της γραμμής παραγωγής καθώς και τα οριακά κόστη και τους παράγοντες κόστους, οι οποίοι ασκούν καθοδικές πιέσεις στις αποδόσεις.

Τα δεδομένα τεσσάρων χρόνων δεν αρκούν για να προβλεφθούν σωστά οι μελλοντικές τάσεις, αλλά μπορούν να υπογραμμιστούν περιοχές στις οποίες οι εταιρείες έχουν σημειώσει πρόοδο και αυτές που χρειάζεται να δοθεί προσοχή.

Θετικά σημάδια για την απόδοση της απόδοσης του R&D αποτελούν:

- από το 2010 έως το 2013, οι 12 εταιρείες οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, έβγαλαν στην αγορά 105 προϊόντα με μια αναμενόμενη αξία 770 δις δολαρίων και κατάφεραν να βάλουν στα τελευταία στάδια της διαδικασίας παραγωγής 167 ενώσεις με συνολικό κόστος προσαρμοσμένο στον κίνδυνο που άγγιζε τα 819 δις δολάρια.
- στη διάρκεια των τεσσάρων αυτών χρόνων, τα στοιχεία της γραμμής παραγωγής ισορρόπησαν και οι εταιρείες κατάφεραν να αποδώσουν καλά σε όρους καθαρής

⁸⁴ <http://thomsonreuters.com/business-unit/science/subsector/pdf/uk-manufacturing-measuring-the-return-from-pharmaceutical-innovation-2013.pdf>

εμπορικής επιτυχίας και καθαρής ανανέωσης της γραμμής παραγωγής τελευταίου σταδίου.

- οι εταιρείες φαίνεται να έχουν συγκεντρωθεί σε πιο ποιοτικά στοιχεία με μεγαλύτερες εμπορικές πιθανότητες. Στο τελευταίο χρονικό διάστημα, καθώς ο αριθμός των εγκρίσεων μειώθηκε οριακά, η μέση προβλεπόμενη αξία των εγκρίσεων αυξήθηκε κατά 55% σε σχέση με το 2012. Για την ίδια περίοδο, πέντε από τις 12 εταιρείες κατέγραψαν αύξηση στη μέση εισροή για τα στοιχεία των τελευταίων σταδίων της γραμμής παραγωγής.

- τα περιθώρια λειτουργίας συνέχισαν να βελτιώνονται λόγω μιας σταθερής μείωσης στα κόστη που δεν αφορούν στο R&D. Αυτό ασκεί μια μικρή αλλά θετική επίδραση στην απόδοση του R&D.

Περιοχές οι οποίες χρήζουν προσοχής:

- η συνολική αξία των τελευταίων σταδίων της γραμμής παραγωγής συνέχισε να μειώνεται. Οι εταιρείες πάλεψαν να αυξήσουν τον αριθμό των περιουσιακών στοιχείων που ανήκουν στα τελευταία στάδια, και επιπλέον, οι εισροές από αυτά αναμενόταν να αποδώσουν μειωμένες πωλήσεις.

- στόχος πρέπει να είναι η μείωση του κόστους της αποτυχίας. Η ομάδα των εταιρειών που μελετήθηκαν, έκανε πολύ μικρή, αν όχι καθόλου, πρόοδο στη μείωση της απώλειας αξίας λόγω του τερματισμού μορίων τα οποία βρίσκονται στα τελικά στάδια των δοκιμών.

- αν και η μεθοδολογία ενσωματώνει μια εγγενή χρονική καθυστέρηση και λαμβάνει υπ' όψιν δέκα χρόνια στοιχείων κόστους R&D, αναμενόταν ένας θετικός αντίκτυπος από κινήσεις που έγιναν για τη μείωση του κόστους του R&D. Ωστόσο, πρόσφατα φάνηκε μια αύξηση στο μέσο κόστος ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου (στο οποίο περιλαμβάνεται το κόστος της αποτυχίας) κάτι το οποίο είχε μεγαλύτερο αρνητικό αντίκτυπο στην απόδοση του R&D απ' ό,τι τα προηγούμενα χρόνια.

Τα στοιχεία για το 2013 έδειξαν ότι η απόδοση του R&D για τις επιστήμες υγείας αποτελεί μία πρόκληση, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ηγέτες της βιομηχανίας αντιμετωπίζουν την καταιγίδα.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

4.1 Μεθοδολογία ανάλυσης παλινδρόμησης

Η ανάλυση της παλινδρόμησης είναι μια μεθοδολογία ποσοτικής εκτίμησης μεταξύ μιας εξαρτημένης μεταβλητής και μίας ή πολλών ανεξάρτητων μεταβλητών. Με αυτή τη μέθοδο προσδιορίζεται η ποσοτική σχέση μεταξύ της εξαρτημένης και της/των ανεξάρτητης/των μεταβλητών με σκοπό την πρόβλεψη των τιμών της εξαρτημένης με βάση συγκεκριμένες τιμές των ανεξάρτητων μεταβλητών. Εξετάζονται γραμμικές σχέσεις και αναλόγως αν έχουμε μία ή πολλές ανεξάρτητες μεταβλητές μιλάμε για απλή ή πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση⁸⁵.

Η ανάλυση της παλινδρόμησης πραγματοποιείται σε πέντε στάδια.

Στο πρώτο στάδιο κατασκευάζεται το θεωρητικό υπόδειγμα στο οποίο καθορίζεται το σύνολο των ανεξάρτητων μεταβλητών που αναμένεται να ερμηνεύουν τη συμπεριφορά της εξαρτημένης.

Στο δεύτερο στάδιο γίνεται η συλλογή δεδομένων. Αυτό μπορεί να αποδειχθεί αρκετά δύσκολο και να παρουσιαστούν διάφορα προβλήματα. Σε αυτή την περίπτωση ίσως χρειαστεί αναθεώρηση των αρχικών ανεξάρτητων μεταβλητών σε μεταβλητές για τα οποίες υπάρχουν τα κατάλληλα δεδομένα.

Στο τρίτο στάδιο πραγματοποιείται η εκτίμηση του υποδείγματος, δηλαδή ο προσδιορισμός της ποσοτικής σχέσης μεταξύ της εξαρτημένης και των ανεξάρτητων μεταβλητών.

Στο τέταρτο στάδιο εφαρμόζονται διάφοροι στατιστικοί έλεγχοι για την αξιοπιστία της εκτιμηθείσας μορφής του θεωρητικού υποδείγματος.

Στο πέμπτο στάδιο χρησιμοποιείται το εκτιμηθέν υπόδειγμα για διαμόρφωση προβλέψεων των τιμών της εξαρτημένης μεταβλητής με βάση δεδομένες τιμές των ανεξάρτητων μεταβλητών.

⁸⁵ Αγιακλόγλου Χ., Οικονόμου Γ. (2004)

Στην περίπτωση μας το θεωρητικό υπόδειγμα είναι της μορφής:

$$gr_VAR_{it} = \alpha_0 + \alpha_1 RDR_{it} + \alpha_2 hr1_{it} + \varepsilon$$

όπου gr_VAR : το growth rate της πραγματικής προστεθείσας αξίας ανά χώρα,

RDR : το πραγματικό R&D για τη φαρμακοβιομηχανία ανά χώρα

$hr1$: δαπάνες για ανθρώπινο δυναμικό για τη φαρμακοβιομηχανία ανά χώρα

Το θεωρητικό υπόδειγμα περιγράφει όλο τον πληθυσμό. Πρέπει να σημειώσουμε ότι οι συντελεστές στο θεωρητικό υπόδειγμα γράφονται με ελληνικούς χαρακτήρες σε αντίθεση με το εκτιμηθέν υπόδειγμα το οποίο αναφέρεται μόνο στο δείγμα το οποίο μελετάται και στο οποίο οι συντελεστές γράφονται με αγγλικούς χαρακτήρες. Το ε στο θεωρητικό υπόδειγμα είναι το λάθος. Αν το λάθος είναι μεγάλο, δεν έχουμε καλή πρόβλεψη. Το λάθος περιλαμβάνεται στο θεωρητικό υπόδειγμα καθώς η οικονομετρία είναι μια στοχαστική επιστήμη και σε αντίθεση με τις ντετερμινιστικές επιστήμες (μαθηματικά, φυσική κ.τ.λ.) το αποτέλεσμα δεν είναι σίγουρο και απόλυτο, αλλά κατά προσέγγιση.

Κάτι άλλο που πρέπει να σημειωθεί για τον τρόπο γραφής του θεωρητικού (αλλά και του εκτιμηθέντος όπως θα δούμε στη συνέχεια) είναι ότι εδώ έχουμε σαν δείκτη των μεταβλητών τα γράμματα «it» καθώς μιλάμε για panel data. Αν μιλούσαμε για χρονοσειρά θα είχαμε σαν δείκτη το γράμμα «t», ενώ αν είχαμε διαστρωματικά δεδομένα θα είχαμε το γράμμα «i».

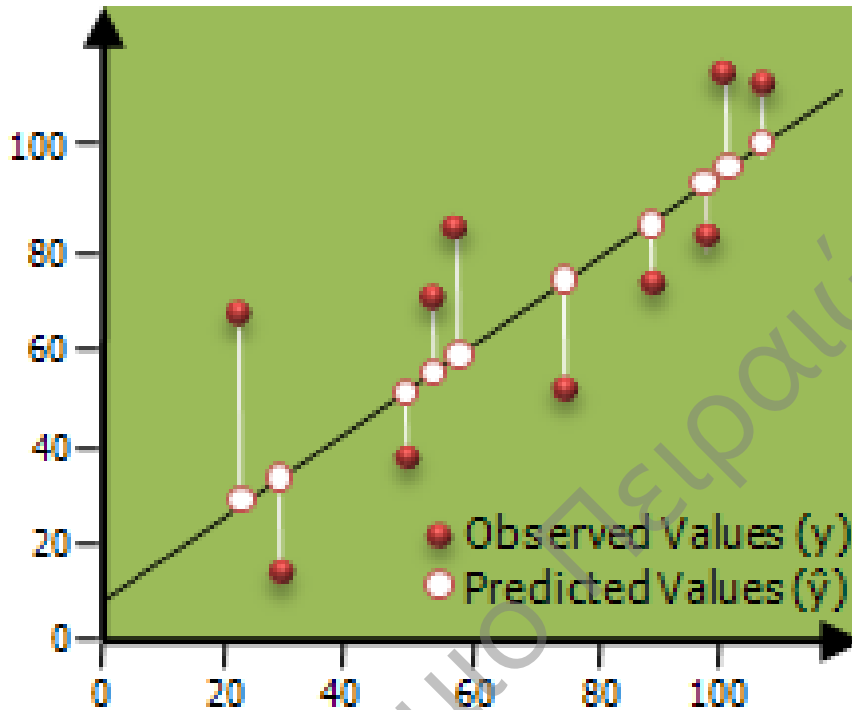
Το εκτιμηθέν υπόδειγμα στην περίπτωση μας θα γραφεί ως εξής:

$$gr\widehat{VAR}_{it} = a_0 + a_1 \widehat{RDR}_{it} + a_2 \widehat{hr1}_{it}$$

Τα «καπελάκια» (^) δηλώνουν τον εκτιμηθέντα συντελεστή. Βλέπουμε εδώ ότι δεν υπάρχει λάθος καθώς αυτό εμπεριέχεται στο εκτιμηθέν υπόδειγμα. Γενικά πρέπει να πούμε ότι το καλύτερο είναι να μελετηθεί όλος ο πληθυσμός, πράγμα που είναι πολύ δύσκολο έως ανέφικτο. Πιο εύκολο είναι να μελετήσουμε το δείγμα το οποίο όμως πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικό και μεγάλο σε νούμερο. Όσο πιο αντιπροσωπευτικό είναι το δείγμα τα i πλησιάζουν τα α_i , δηλαδή οι παράμετροι του δείγματος πλησιάζουν το θεωρητικό υπόδειγμα.

Για να επιλέξουμε το εκτιμηθέν υπόδειγμα που είναι πιο κοντά στο θεωρητικό, εφαρμόζουμε τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων. Σύμφωνα με αυτή επιλέγουμε το μοντέλο του οποίου η γραμμή απέχει λιγότερο από τα σημεία που σημειώνονται από τις παρατηρήσεις. Πιο συγκεκριμένα μπορούμε να πούμε ότι επιλέγουμε το μοντέλο εκείνο του οποίου η ευθεία που σχηματίζει σε ένα καρτεσιανό σύστημα αξόνων, έχει το

μικρότερο άθροισμα τετραγώνων των αποκλίσεων των παρατηρήσεων από το μοντέλο αυτό. Σχηματικά αυτό φαίνεται στο Διάγραμμα 4.1.



Πηγή: <http://resources.esri.com>

Διάγραμμα 4.1

Διαγραμματική εξήγηση της μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων

Στη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων αθροίζονται τα τετράγωνα των αποστάσεων μεταξύ των παρατηρήσεων και των εκτιμηθέντων τιμών και επιλέγεται το μοντέλο με το μικρότερο άθροισμα

Κάτω από κάθε εκτιμηθέντα συντελεστή γράφονται μέσα σε παρενθέσεις οι τιμές των standard errors ή της t-value ή της p-value. Αυτά τα τρία μας δείχνουν αν έχουμε καλή εκτίμηση. Για να έχουμε καλή εκτίμηση πρέπει για κάθε εκτιμητή το s.e. (standard error) να είναι μικρό, το t-value να είναι σε απόλυτο μέγεθος μεγαλύτερο από το 2 και το p-value να είναι μικρότερο του 5% ή του 0,05. Για να δούμε αν το εκτιμηθέν μοντέλο είναι καλό μπορούμε να δούμε και την τιμή του F-value του, η οποία πρέπει σε απόλυτο μέγεθος να είναι μεγαλύτερη από το F που βρίσκουμε για το μοντέλο από πίνακες.

4.2 Συλλογή δεδομένων

Τα δεδομένα τα οποία χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του μοντέλου στην παρούσα εργασία, προέρχονται από τη βάση δεδομένων του Ο.Ο.Σ.Α. (Οργανισμό Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης – OECD⁸⁶). Τα δεδομένα τα οποία συγκεντρώθηκαν αφορούν στο ρυθμό αύξησης της προστιθέμενης αξίας, στις δαπάνες για έρευνα και ανάπτυξη από τη φαρμακοβιομηχανία, στις δαπάνες για το ανθρώπινο δυναμικό στη φαρμακοβιομηχανία και στον ΑΕΠ για τη Γαλλία, τη Γερμανία, την Ιταλία, την Ολλανδία και την Ελλάδα. Αυτά τα δεδομένα χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του μοντέλου το οποίο αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα.

Επίσης συλλέχτηκαν αντίστοιχα δεδομένα για την εταιρεία AstraZeneca Greece.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω της χρήσης του στατιστικού προγράμματος Stata (ver. 11).

4.3 Περιγραφική ανάλυση των δεδομένων

Πίνακας 4.1

Πίνακας περιγραφικής στατιστικής των δεδομένων

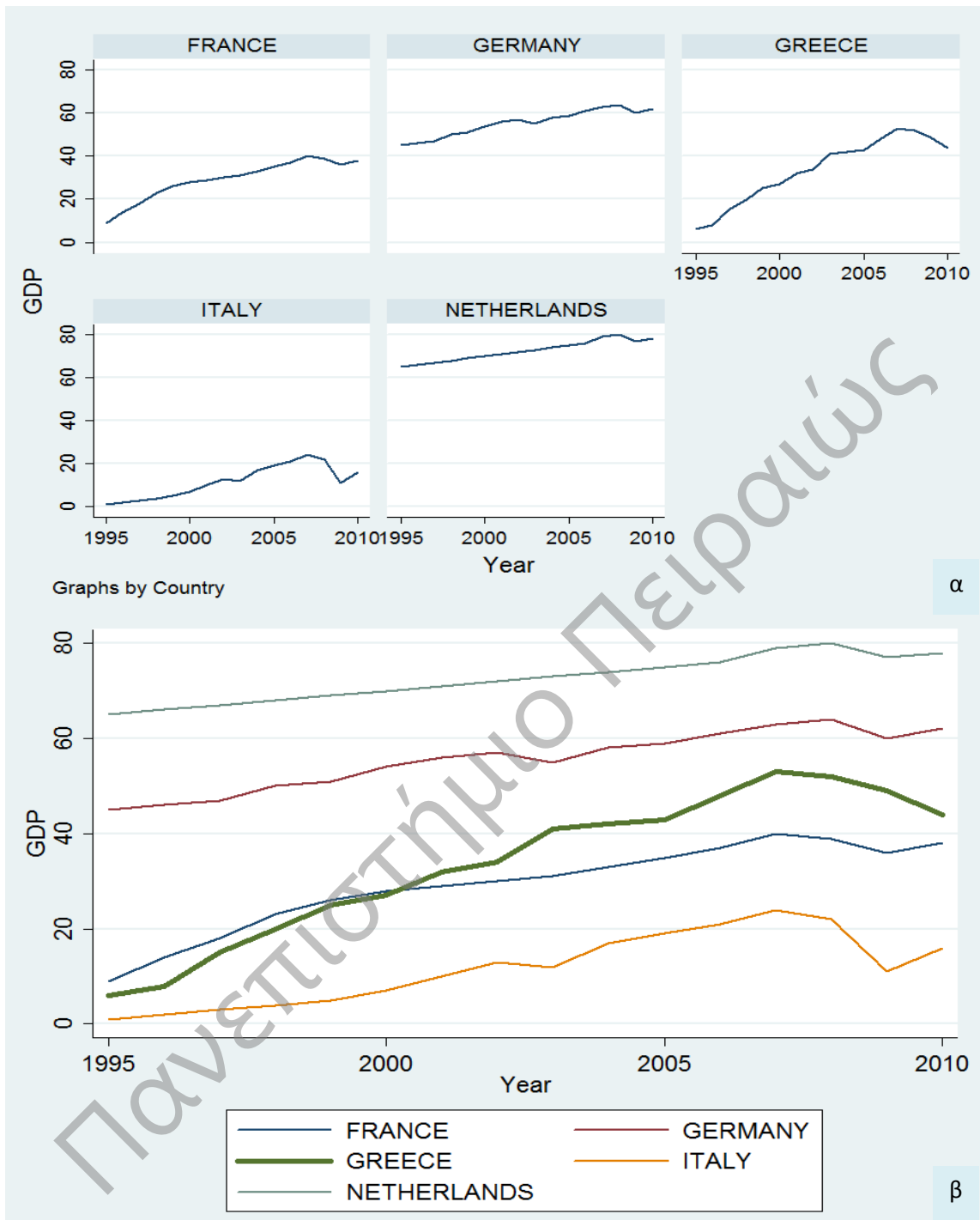
```
. sum rd1 hr1 gdp1 RDr gr_VAR
```

variable	obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
rd1	80	31.1875	22.21648	1	70
hr1	80	12.825	14.34103	1	44
gdp1	80	40.5	23.2379	1	80
RDr	80	1.987242	6.918477	.047619	62
gr_VAR	75	2.607105	11.67723	-.9796792	66.16666

Από τον Πίνακα 4.2 φαίνονται ο αριθμός παρατηρήσεων, ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για κάθε μεταβλητή. Αφαιρώντας και προσθέτοντας την τυπική απόκλιση από τον μέσο όρο παίρνουμε το διάστημα στο οποίο βρίσκεται ο μεγαλύτερος όγκος παρατηρήσεων για κάθε μεταβλητή.

⁸⁶ <http://www.oecd.org>

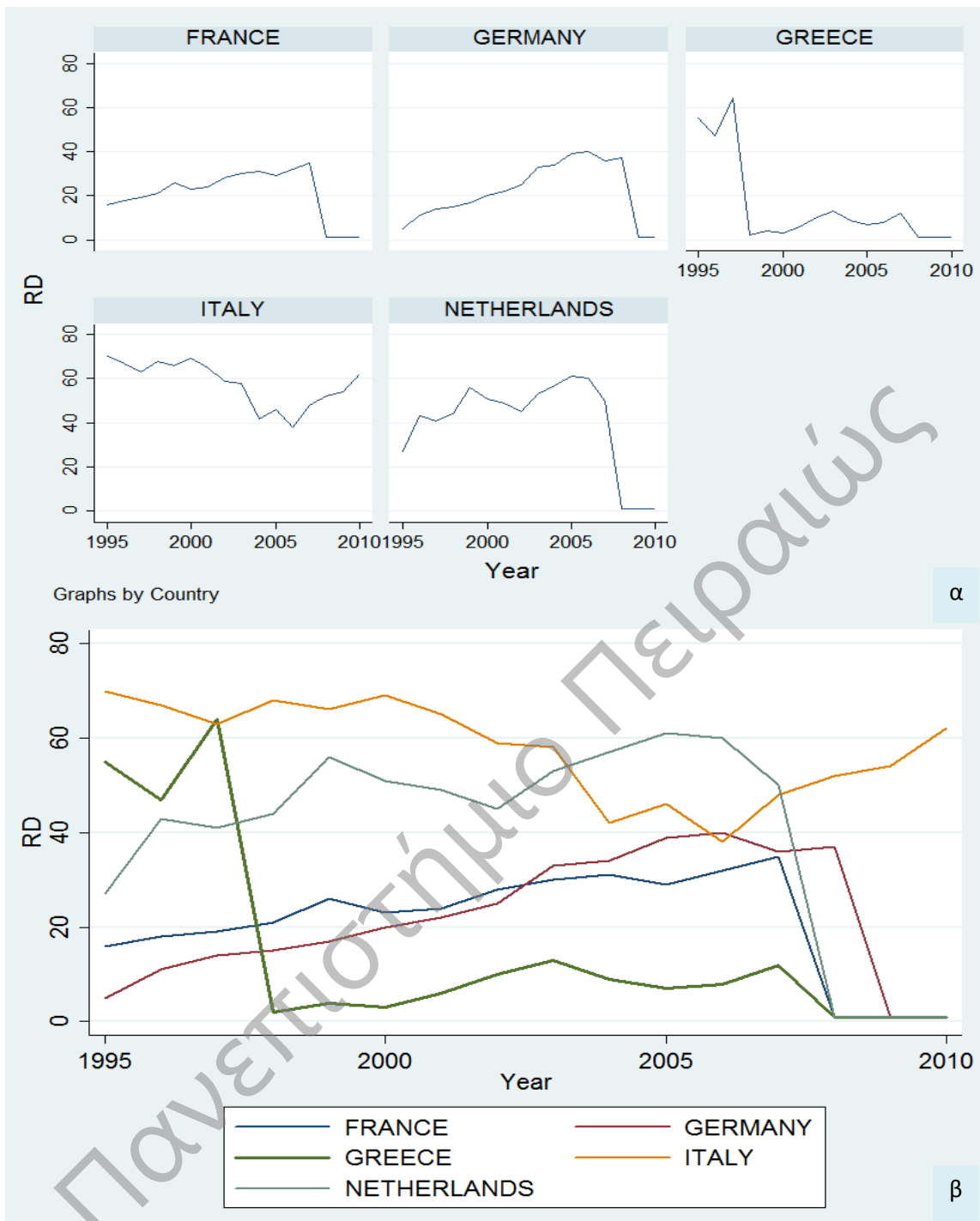
4.3.1 Time Series Plots



Διάγραμμα 4.2

Διαγραμματική απεικόνιση της χρονικής αλλαγής του ΑΕΠ

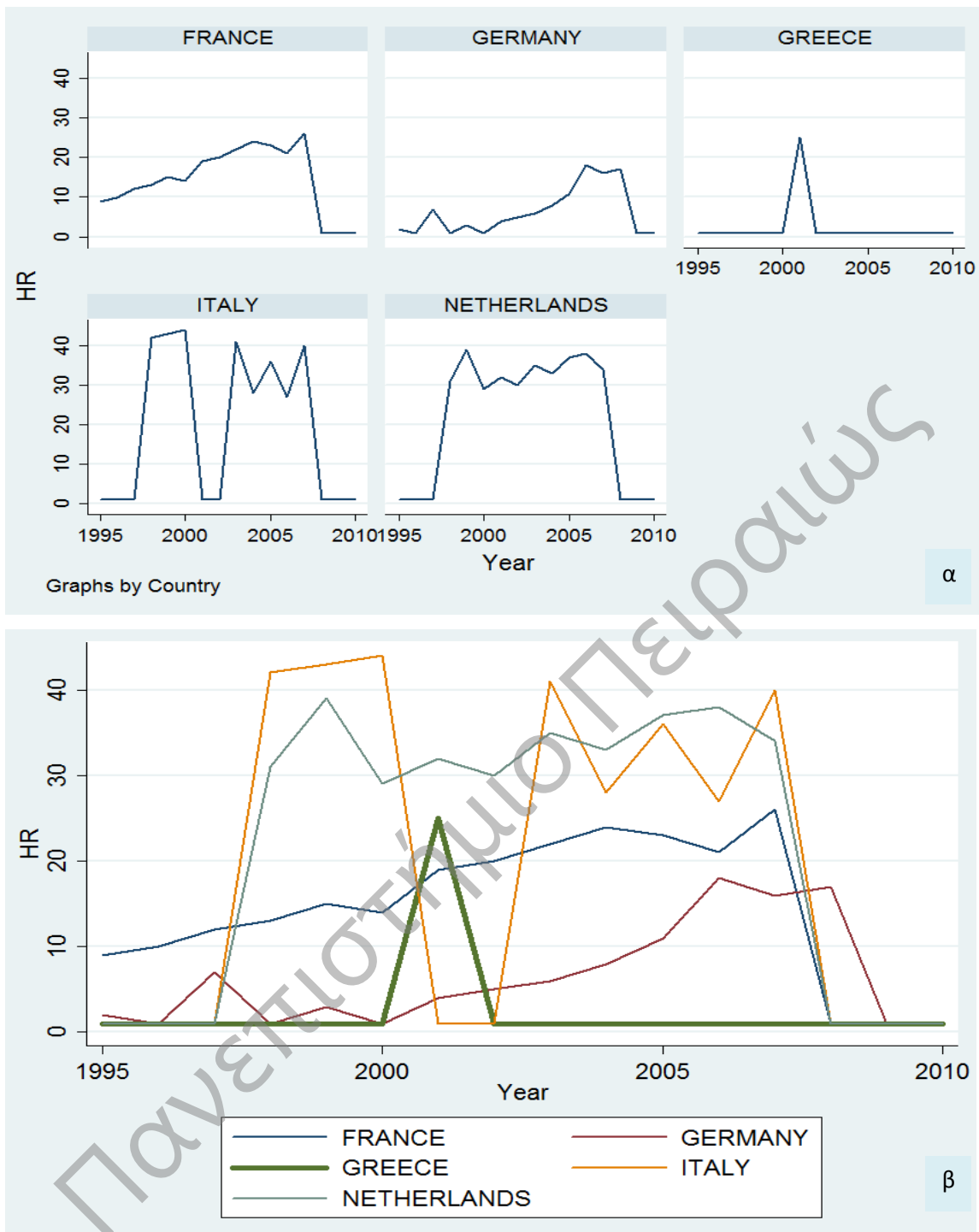
Διαγραμματική απεικόνιση της χρονικής αλλαγής του ΑΕΠ των πέντε χωρών οι οποίες μελετώνται σε διαφορετικά διαγράμματα (α) και σε ένα συγκεντρωτικό (β). Αξίζει να σημειωθεί η μεγάλη αύξηση του ΑΕΠ της Ελλάδας την περίοδο 2000-2010, όπου ξεπέρασε και αυτόν της Γαλλίας.



Διάγραμμα 4.3

**Διαγραμματική απεικόνιση της χρονικής αλλαγής στις δαπάνες του
φαρμακευτικού R&D**

Διαγραμματική απεικόνιση της χρονικής αλλαγής στις δαπάνες του φαρμακευτικού R&D των 5 χωρών οι οποίες μελετώνται, σε διαφορετικά διαγράμματα (α) και σε ένα συγκεντρωτικό (β). Αξίζει να σημειωθεί η απότομη πτώση στις δαπάνες για το φαρμακευτικό R&D της Ελλάδας το 1997 και η πτωτική τάση στις αντίστοιχες δαπάνες της Ιταλίας μεταξύ 2003 και 2006.



Διάγραμμα 4.4

**Διαγραμματική απεικόνιση της χρονικής αλλαγής στις δαπάνες της
φαρμακοβιομηχανίας για το ανθρώπινο δυναμικό**

Διαγραμματική απεικόνιση της χρονικής αλλαγής στις δαπάνες της
φαρμακοβιομηχανίας για το ανθρώπινο δυναμικό για τις πέντε χώρες οι οποίες
μελετώνται σε διαφορετικά διαγράμματα (α) και σε ένα συγκεντρωτικό (β). Δυστυχώς,
τα δεδομένα για την Ελλάδα δεν είναι επαρκή αλλά και για τις υπόλοιπες χώρες τα
δεδομένα είναι ελλιπή.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΕΜΠΕΙΡΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 Εκτίμηση και ανάλυση παλινδρόμησης του μοντέλου

Στον πίνακα 7.1 φαίνεται η ανάλυση παλινδρόμησης του μοντέλου.

Πίνακας 5.1

Ανάλυση παλινδρόμησης του μοντέλου (OLS, pooled data)

`. reg gr_VAr RDr hr1`

Source	SS	df	MS			
Model	4080.21381	2	2040.1069	Number of obs =	75	
Residual	6010.26422	72	83.4758919	F(2, 72) =	24.44	
Total	10090.478	74	136.357811	Prob > F =	0.0000	
				R-squared =	0.4044	
				Adj R-squared =	0.3878	
				Root MSE =	9.1365	

gr_VAr	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
RDr	1.039838	.1492098	6.97	0.000	.742394	1.337283
hr1	-.0143894	.0731023	-0.20	0.845	-.1601163	.1313374
_cons	.7165583	1.485285	0.48	0.631	-2.244303	3.67742

Στη στήλη με τίτλο Coef. (δηλαδή Coefficients) αναγράφονται οι συντελεστές για την κάθε μεταβλητή, άρα μπορούμε να γράψουμε το εκτιμηθέν υπόδειγμα με τους εξής τρόπους:

$$\widehat{gr_VAr}_{it} = 0,7166 + 1,0398RDr_{it} - 0,0144hr1_{it}$$

$$s.e.: \quad (1,4853) \quad (0,1492) \quad (0,0731)$$

ή $\widehat{gr_VAr}_{it} = 0,7166 + 1,0398RDr_{it} - 0,0144hr1_{it}$

$$t: \quad (0,48) \quad (6,97) \quad (-0,20)$$

ή $\widehat{gr_VAr}_{it} = 0,7166 + 1,0398RDr_{it} - 0,0144hr1_{it}$

$$P: \quad (0,000) \quad (0,845) \quad (0,631)$$

$$F(2,27) = 24,44 \quad (\text{Prob} > F = 0,000)$$

$$R^2 = 0,4044$$

$$\text{Obs} = 75$$

Σχολιασμός των εκτιμηθέντων συντελεστών:

Σταθερός όρος: Ο σταθερός όρος μας δείχνει πόσο θα ήταν το κέρδος από τη φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη εάν όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές ισούνταν με 0. Βλέποντας το standard error για το σταθερό όρο βλέπουμε ότι είναι σχετικά μεγάλο, το t είναι μικρότερο από 2 και το P μεγαλύτερο από 0,05 ή 5%, άρα συμπεραίνουμε ότι ο σταθερός όρος δεν είναι στατιστικά σημαντικός για το μοντέλο.

RDr: Η μεταβλητή αυτή εκφράζει τις δαπάνες για την έρευνα και ανάπτυξη της φαρμακοβιομηχανίας και έχει συντελεστή +1,0398. Αυτό σημαίνει ότι αν οι δαπάνες για το φαρμακευτικό R&D αυξηθούν κατά 1€, το growth rate της πραγματικής προστεθείσας αξίας της φαρμακοβιομηχανίας θα αυξηθεί κατά 1,0398%. Το standard error για αυτή τη μεταβλητή είναι σχετικά μικρό, το t είναι μεγαλύτερο από 2 και το P μικρότερο από 0,05 ή 5% άρα μπορούμε να πούμε ότι το RDr είναι στατιστικά σημαντική μεταβλητή για το μοντέλο μας.

Hr1: Η μεταβλητή αυτή εκφράζει τις δαπάνες για το ανθρώπινο δυναμικό στη φαρμακοβιομηχανία και έχει συντελεστή -0,0144. Αυτό σημαίνει ότι αν τις δαπάνες για το ανθρώπινο δυναμικό στη φαρμακοβιομηχανία αυξηθούν κατά 1€, το growth rate της πραγματικής προστεθείσας αξίας της φαρμακοβιομηχανίας θα μειωθεί κατά 0,0144%. Κάτι τέτοιο είναι αντίθετο με την οικονομική θεωρία, αλλά το standard error για αυτή τη μεταβλητή είναι σχετικά μεγάλο, το t είναι μικρότερο από 2 σε απόλυτο αριθμό και το P είναι μεγαλύτερο από 0,05 ή 5%, άρα μπορούμε να πούμε ότι οι δαπάνες για το ανθρώπινο δυναμικό στη φαρμακοβιομηχανία δεν είναι στατιστικά σημαντική μεταβλητή για το μοντέλο μας.

Δεν αρκεί όμως να δούμε τους συντελεστές και αν αυτοί είναι στατιστικά σημαντικοί. Πρέπει να ελέγξουμε και τη σημαντικότητα του μοντέλου μέσω της F . Επειδή $Prob > F = 0.0000$, μπορούμε να πούμε ότι το μοντέλο είναι στατιστικά σημαντικό στο σύνολό του.

Μαζί με την F ελέγχουμε και το R^2 , το οποίο ισούται με 0,4044. Αυτό σημαίνει ότι το growth rate της πραγματικής προστεθείσας αξίας της φαρμακοβιομηχανίας εξηγείται κατά 40,44% από τις ανεξάρτητες μεταβλητές που έχουμε βάλει στο μοντέλο.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή που εξηγεί το growth rate της πραγματικής προστεθείσας αξίας τα φαρμακοβιομηχανίας, είναι η μεταβλητή η οποία εκφράζει τις δαπάνες για την έρευνα και ανάπτυξη του κλάδου (**RDr**). Ωστόσο, όπως φαίνεται από το Root MSE το οποίο ισούται με 9,1365 και εκφράζει το λάθος της εκτίμησης του μοντέλου, το οποίο είναι 9,1365%, μπορούμε

να πούμε ότι ίσως θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο αυτό για να κάνουμε μια πρόβλεψη, με επιφύλαξη.

5.1.1 Ετεροσκεδαστικότητα και αυτοσυσχέτιση

Η ετεροσκεδαστικότητα είναι το φαινόμενο εκείνο κατά το οποίο το ε (λάθος) «κρύβει» πληροφορίες σχετικά με το μοντέλο μας. Στα οικονομετρικά μοντέλα συνήθως εμφανίζεται ετεροσκεδαστικότητα και αυτή είναι πιο έντονη όταν μελετώνται πολλά διαφορετικά id (στο δικό μας μοντέλο αυτά είναι τα διαφορετικά νοσοκομεία).

Η αυτοσυσχέτιση είναι το φαινόμενο εκείνο κατά το οποίο το ε δεν κρύβει πληροφορίες όπως στην ετεροσκεδαστικότητα, αλλά σχετίζεται με το παρελθόν. Αυτό σημαίνει ότι ε στο παρόν μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερο λάθος σε μία χρονική περίοδο μετά ($\varepsilon_t = \rho_1 \varepsilon_{t-1} + \rho_2 \varepsilon_{t-2}$).

Πίνακας 5.2

Ανάλυση παλινδρόμησης του μοντέλου (OLS, pooled data with robust standard errors)

```
. reg gr_VAR RDr hr1, vce(robust)
```

Linear regression

Number of obs = 75
 F(2, 72) = 139.31
 Prob > F = 0.0000
 R-squared = 0.4044
 Root MSE = 9.1365

gr_VAR	Coef.	Robust Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
RDr	1.039838	.0874261	11.89	0.000	.8655576	1.214119
hr1	-.0143894	.0653199	-0.22	0.826	-.1446023	.1158234
_cons	.7165583	1.223434	0.59	0.560	-1.722313	3.155429

Συγκρίνουμε τα s.e. μεταξύ των πινάκων 7.1 και 7.2. Αν έχουμε μεγάλες διαφορές σημαίνει ότι έχουμε ετεροσκεδαστικότητα ή/και αυτοσυσχέτιση.

Λόγω των μικρών διαφορών που παρατηρούνται μπορούμε να πούμε ότι τα δύο μοντέλα δεν έχουν διαφορές μεταξύ τους.

5.1.2 Fixed και random effect

Για να συνοπολογιστεί η «προσωπικότητα» του κάθε νοσοκομείου πρέπει να δώσουμε την εντολή `xtreg`, στη συνέχεια γράφουμε τις μεταβλητές του μοντέλου μας, και στο τέλος της εντολής `fe` ή `re`.

Γράφοντας `fe`, συνοπολογίζεται το fixed-effect, το πρόγραμμα τρέχει regression χωριστά για κάθε χώρα και βγάζει τον μέσο όρο των συντελεστών, άρα συνοπολογίζεται η διαφορετική συμπεριφορά κάθε διαφορετικού i.d., δηλαδή των χωρών οι οποίες μελετώνται. Με την εντολή αυτή ο σταθερός όρος του εκτιμηθέντος μοντέλου δεν είναι a_0 , αλλά a_i .

Πίνακας 5.3

Ανάλυση παλινδρόμησης με fixed effects

`. xtreg gr_VAR RDr hr1, fe`

```
Fixed-effects (within) regression      Number of obs   =      75
Group variable:  country              Number of groups =       5

R-sq:  within = 0.4216                obs per group:  min =      15
        between = 0.1205                avg           =     15.0
        overall = 0.4033                max           =      15

corr(u_i, xb) = -0.1506                F(2, 68)        =     24.79
                                          Prob > F         =     0.0000
```

gr_VAR	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
RDr	1.085836	.1555082	6.98	0.000	.7755247 1.396148	
hr1	.0125682	.0878982	0.14	0.887	-.1628299 .1879663	
_cons	.2605909	1.652782	0.16	0.875	-3.037484 3.558666	
sigma_u	2.3361016					
sigma_e	9.1564603					
rho	.06111405	(fraction of variance due to u_i)				

F test that all $u_i=0$: F(4, 68) = 0.92 Prob > F = 0.4566

Παρατηρώντας τα standard errors, τα t-values και τα p-values για τις ανεξάρτητες μεταβλητές και τον σταθερό όρο, βλέπουμε ότι δεν έχουν αλλάξει οι στατιστικές σημαντικότητές τους σε σχέση με τους πίνακες 5.1 και 5.2.

Το σ_u (σ^2_u) στον παραπάνω πίνακα μας δείχνει τη διασπορά λάθους όλου του μοντέλου, ενώ το σ_e (σ^2_e) τη διασπορά λάθους κάθε χώρας κατά μέσο όρο, δηλαδή κατά πόσο μια χώρα συμβάλει σε αυτό το λάθος.

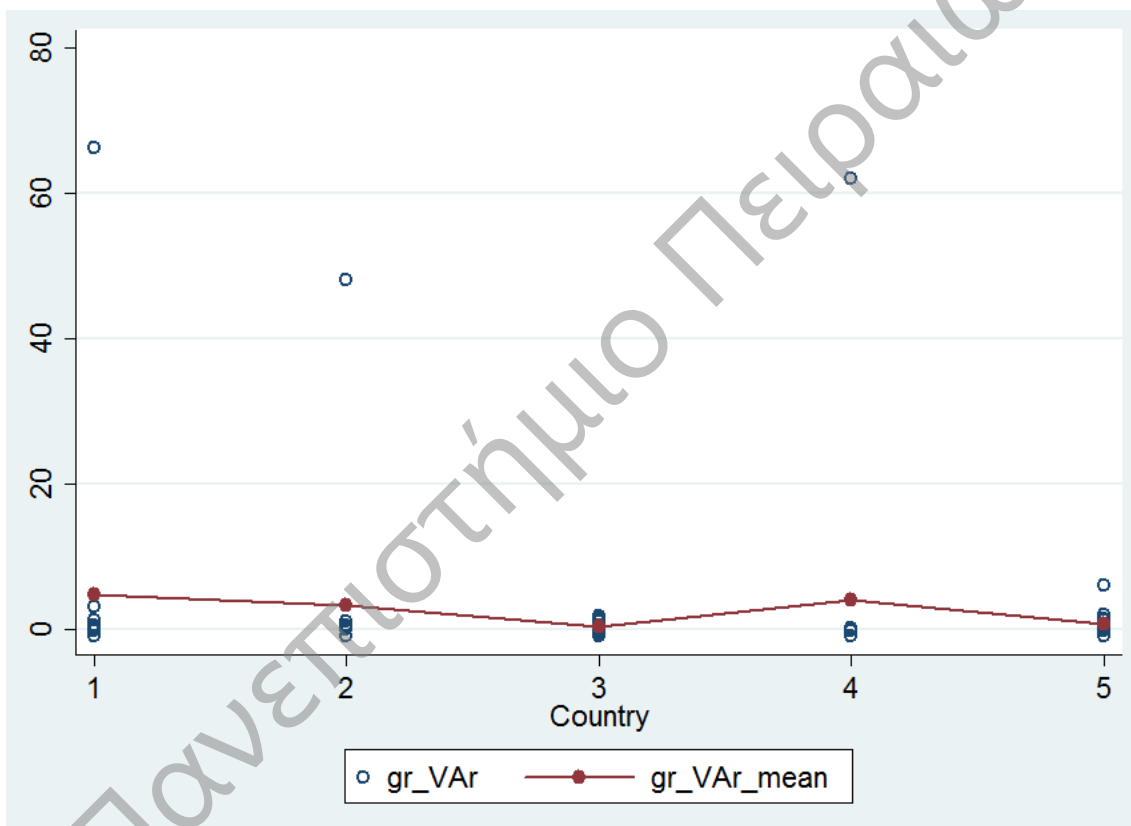
Το R^2 overall δείχνει τη συνολική διακύμανση του μοντέλου, το between τη διακύμανση μεταξύ των χωρών και το within τη διακύμανση στο εσωτερικό της κάθε χώρας.

5.1.3 Επιλογή του καταλληλότερου μοντέλου

Για να επιλέξουμε ανάμεσα στα μοντέλα OLS, FE και RE τα οποία παρουσιάστηκαν πρέπει να πραγματοποιήσουμε μια σειρά από tests.

Το πρώτο test που θα πραγματοποιηθεί είναι για να επιλέξουμε μεταξύ του μοντέλου OLS και των FE-RE. Στη συνέχεια πραγματοποιείται το test LM (Lagrange multiplier για να επιλέξουμε μεταξύ του OLS και του RE μοντέλου και τέλος το test Hausman για να επιλέξουμε μεταξύ των μοντέλων FE και RE⁸⁷.

Στο Διάγραμμα 7.1 απεικονίζεται η ετερογένεια μεταξύ των χωρών. Αν οι χώρες είναι ομογενείς οι μέσοι όροι των χωρών θα ήταν στην ίδια ευθεία. Παρατηρείται ότι οι χώρες εμφανίζουν μια σχετική ομοιογένεια, χωρίς αυτή να είναι απόλυτη.



Διάγραμμα 5.1

Διαγραμματική παρουσίαση της ετερογένειας μεταξύ των χωρών που αναλύονται

⁸⁷ <http://dss.princeton.edu/training>

Για να επιλέξουμε μεταξύ των μοντέλων OLS και RE πραγματοποιούμε το test LM. Σε αυτόν τον στατιστικό έλεγχο η μηδενική υπόθεση είναι υπέρ του OLS μοντέλου, δηλαδή:

H₀: Χρησιμοποιούμε τους εκτιμητές του OLS μοντέλου

H_a: Χρησιμοποιούμε τους εκτιμητές του RE μοντέλου

Αποδεχόμαστε την μηδενική υπόθεση όταν Prob<0,05.

Πίνακας 5.6

Στατιστικός έλεγχος LM

Breusch and Pagan Lagrangian multiplier test for random effects

gr_VAR [country,t] = xb + u[country] + e[country,t]

Estimated results:

	var	sd = sqrt(var)
gr_VAR	136.3578	11.67723
e	83.84077	9.15646
u	1.232169	1.110031

Test: var(u) = 0

chi2(1) = **0.18**
 Prob > chi2 = **0.6685**

Όπως φαίνεται από το αποτέλεσμα του test LM στον Πίνακα 5.6, Prob=0,6685>0,05, άρα αποδεχόμαστε τη μηδενική υπόθεση και άρα μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τους εκτιμητές του OLS μοντέλου.

Τέλος πραγματοποιούμε και το Hausman test το οποίο θα μας βοηθήσει να επιλέξουμε μεταξύ των εκτιμητών των RE και FE μοντέλων.

Σε αυτόν το στατιστικό έλεγχο η μηδενική υπόθεση είναι υπέρ του RE, δηλαδή:

H₀: Χρησιμοποιούμε τους εκτιμητές του RE μοντέλου

H_a: Χρησιμοποιούμε τους εκτιμητές του FE μοντέλου

Και αποδεχόμαστε την μηδενική υπόθεση όταν Prob<0,05.

Πίνακας 5.7

Στατιστικός έλεγχος Hausman

. hausman FE_estimator RE_estimator

	Coefficients		(b-B) Difference	sqrt(diag(v_b-v_B)) S.E.
	(b) FE_estimator	(B) RE_estimator		
RDr	1.085836	1.046981	.0388554	.0430112
hr1	.0125682	-.0110319	.0236001	.0461065

b = consistent under H₀ and H_a; obtained from xtreg
 B = inconsistent under H_a, efficient under H₀; obtained from xtreg

Test: H₀: difference in coefficients not systematic

$$\begin{aligned} \text{chi2}(2) &= (b-B)'[(v_b-v_B)^{-1}](b-B) \\ &= \mathbf{0.83} \\ \text{Prob}>\text{chi2} &= \mathbf{0.6618} \end{aligned}$$

Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 5.7, Prob=0,6618>0,05, άρα αποδεχόμαστε τη μηδενική υπόθεση, δηλαδή έχουμε random effect. Αυτό σημαίνει ότι η διαφορά μεταξύ των οντοτήτων θεωρείται τυχαία και ασυσχέτιστη με τις μεταβλητές.

Συμπερασματικά από τα δύο test τα οποία έγιναν, μπορούμε να πούμε ότι πιο ισχυρό από τα τρία μοντέλα είναι το OLS, ακολουθεί το RE και το πιο αδύναμο είναι το FE. Για να κάνουμε την πιο σωστή πρόβλεψη σύμφωνα με τα παραπάνω θα έπρεπε να χρησιμοποιήσουμε το OLS μοντέλο.

5.2 Παράδειγμα χρονοσειράς με πραγματικά δεδομένα

Συλλέχθηκαν δεδομένα από την AstraZeneca Greece, τα οποία αφορούσαν στην προστιθέμενη αξία για το φαρμακευτικό κλάδο στην Έλλαδα (**valueadded**), αλλά και τα έξοδά της για το R&D (**rd**) και το ανθρώπινο δυναμικό που απασχολούνταν στο αντίστοιχο τμήμα (**hr**) για μία περίοδο δέκα ετών (2004-2013).

5.2.1 Η εταιρεία AstraZeneca

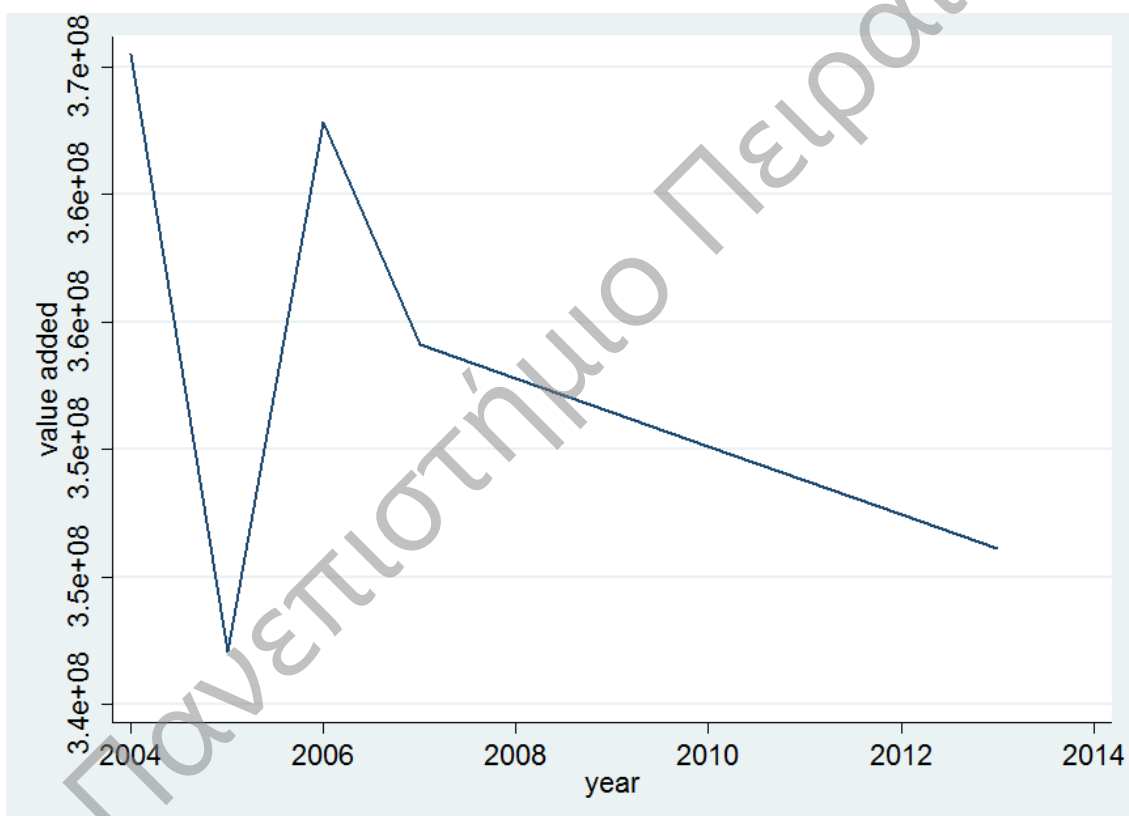
Η AstraZeneca είναι μια Βρετανική-Σουηδική πολυεθνική φαρμακευτική και βιολογική εταιρεία, τα κεντρικά της οποίας βρίσκονται στο Λονδίνο. Είναι η έβδομη μεγαλύτερη φαρμακευτική εταιρεία όπως μετρήθηκε από τις πωλήσεις συνταγογραφούμενων φαρμάκων το 2012 και έχει παραρτήματα σε περισσότερες από 100 χώρες.

Η AstraZeneca έχει χαρτοφυλάκιο με φάρμακα για μεγάλες κατηγορίες ασθενειών, περιλαμβανομένων του καρκίνου, των καρδιαγγειακών, του

γαστρεντερικού, της φλεγμονής, των νευροεπιστημών, του αναπνευστικού και των λοιμώξεων. Η εταιρεία ιδρύθηκε το 1999 μέσω της συγχώνευσης της σουηδικής Astra AB και της αγγλικής Zeneca Group, η οποία με τη σειρά της είχε δημιουργηθεί από την διάσπαση της Imperial Chemical Industries το 1993. Έχει κάνει πολλές εταιρικές εξαγορές, περιλαμβανομένων των Cambridge Antibody Technology το 2006, Medimmune το 2007 και Spirogen το 2013.

Στο ελληνικό ιατροφαρμακευτικό περιβάλλον, η AstraZeneca, πέρα από τις δραστηριότητες που σχετίζονται με τις πωλήσεις, συμμετέχει ενεργά με τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών^{88,89,90}.

5.2.2 Time series plots



Διάγραμμα 5.2

Απεικόνιση της χρονικής αλλαγής της προστιθέμενης αξίας για τον φαρμακευτικό κλάδο στην Ελλάδα.

Μεταξύ των ετών 2004 και 2006 υπάρχει έντονη διακύμανση των εσόδων, ενώ από το 2006 φαίνεται μια καθαρά πτωτική τάση στα κέρδη.

⁸⁸ Key Facts (2014)

⁸⁹ Top 100 Pharmaceutical Companies (2014)

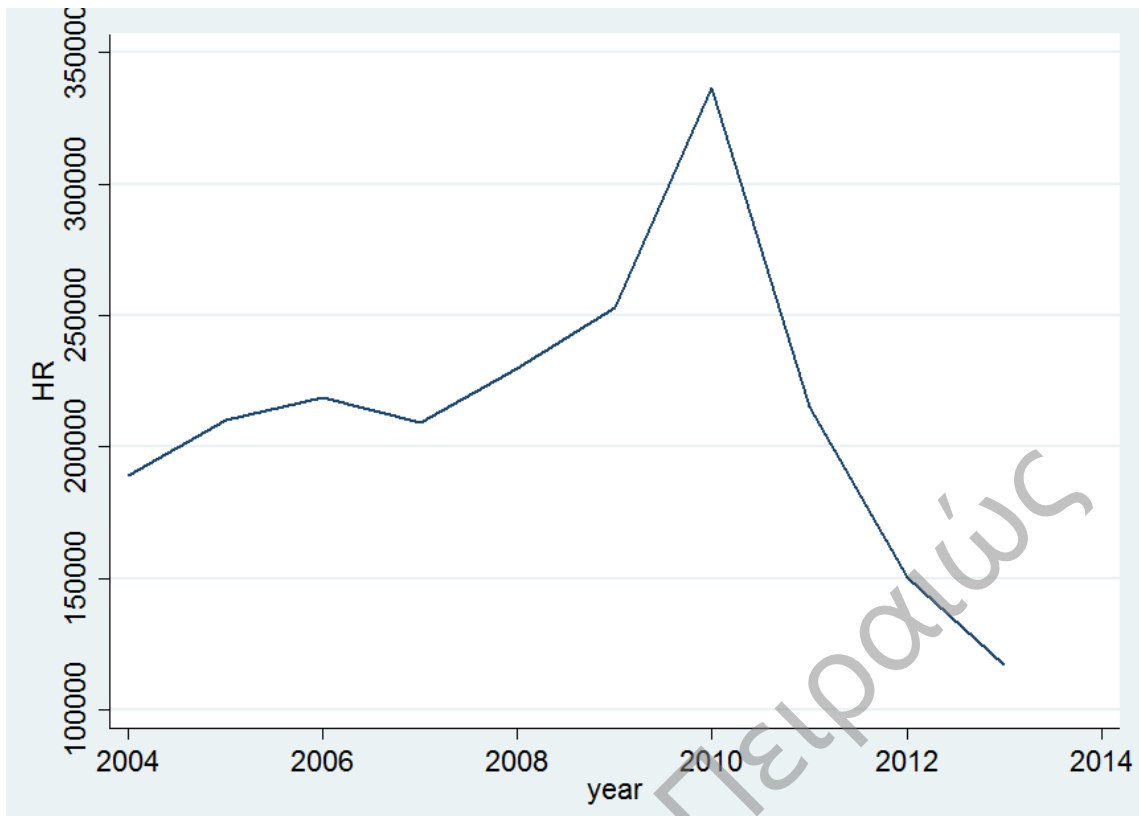
⁹⁰ Global 500-Pharmaceuticals (2009)



Διάγραμμα 5.3

Απεικόνιση της χρονικής αλλαγής των δαπανών για έρευνα και ανάπτυξη της εταιρείας

Από το 2006 έως το 2008 φαίνεται μια ανοδική τάση στις δαπάνες για το R&D ενώ από το 2008 έως το 2013 φαίνεται μια καθαρά πτωτική τάση.



Διάγραμμα 5.4

Διαγραμματική απεικόνιση της χρονικής αλλαγής των δαπανών για το ανθρώπινο δυναμικό που απασχολείται με την έρευνα και ανάπτυξη στην εταιρεία

Φαίνεται μια καθαρά ανοδική τάση μεταξύ 2004 και 2010, αλλά από το 2010 φαίνεται η απότομη πτώση στο ανθρώπινο δυναμικό.

Οι πτωτικές τάσεις οφείλονται κυρίως στην οικονομική κρίση και στην αλλαγή πολιτικής της εταιρείας - αλλά και πολλών άλλων εταιρειών- σε σχέση με την έρευνα, λόγω των δύσκολων συνθηκών.

Στην Ελλάδα λόγω του ότι δεν υπάρχουν εργαστήρια, σαν έρευνα και ανάπτυξη θεωρούνται οι μελέτες φάσης I-III οι οποίες πραγματοποιούνται. Αυτές οι μελέτες αναθέτονται από τις κεντρικές εταιρείες στις θυγατρικές εταιρείες που υπάρχουν σε διάφορες χώρες. Πλέον, υπάρχει έντονα η τάση οι μελέτες να γίνονται outsourced στα πλαίσια της προσπάθειας των εταιρειών να μειώσουν τα έξοδά τους. Αυτό φαίνεται διαγραμματικά στην Διάγραμμα 5.4.

Επίσης, μέχρι το 2008 υπήρχε γενικότερα η τάση να γίνονται μελέτες για νόσους οι οποίες απαιτούσαν πιο μακροχρόνιες και άρα πιο ακριβές μελέτες. Από το 2008 και μετά κάτι τέτοιο άρχισε να αποφεύγεται και υπάρχει πλέον η τάση οι μελέτες

να είναι όσο το δυνατόν πιο σύντομες έτσι ώστε να ελέγχονται οι δαπάνες των εταιρειών. Αυτό φαίνεται και διαγραμματικά στην Διάγραμμα 5.3.

5.2.3 Μοντέλο χρονοσειράς

Πίνακας 5.8

Ανάλυση παλινδρόμησης της χρονοσειράς

reg valueadded rd hr						
Source	SS	df	MS		Number of obs = 10	
Model	7.5347e+13	2	3.7673e+13		F(2, 7) =	0.66
Residual	3.9863e+14	7	5.6947e+13		Prob > F =	0.5456
Total	4.7397e+14	9	5.2664e+13		R-squared =	0.1590
					Adj R-squared =	-0.0813
					Root MSE =	7.5e+06

valueadded	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
rd	6.231296	5.579426	1.12	0.301	-6.961951	19.42454
hr	6.17595	43.27277	0.14	0.891	-96.14788	108.4998
_cons	3.47e+08	9692518	35.83	0.000	3.24e+08	3.70e+08

Το εκτιμηθέν μοντέλο γράφεται ως εξής:

$$valueadded_t = 347000000 + 6,231rd_t + 6,176hr_t$$

s.e.: (9692518) (5,58) (43,27)

ή

$$valueadded_t = 347000000 + 6,231rd_t + 6,176hr_t$$

t: (35,83) (1,12) (35,83)

ή

$$valueadded_t = 347000000 + 6,231rd_t + 6,176hr_t$$

P: (0,301) (0,301) (0,891)

$$F(2,7)=0,66 \text{ (Prob>F=0,5456)}$$

$$R^2=0,1590$$

$$Obs=10$$

Τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με την οικονομική θεωρία, αλλά δεν είναι στατιστικά σημαντικά. Αυτό μπορεί να οφείλεται στον μικρό αριθμό του δείγματος..

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Στόχος της παρούσας έρευνας ήταν η δημιουργία ενός οικονομετρικού μοντέλου το οποίο να εκφράζει το ρυθμό αύξησης της προστιθέμενης αξίας για τον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας συναρτήσει των δαπανών για την έρευνα και ανάπτυξη και για το ανθρώπινο δυναμικό στον κλάδο. Για το λόγο αυτό, συλλέχθηκαν δεδομένα τα οποία αφορούν σε πέντε ευρωπαϊκές χώρες με έντονη δραστηριότητα στη φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη. Αυτές οι χώρες είναι η Γαλλία, η Γερμανία, η Ελλάδα, η Ιταλία και η Ολλανδία. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν πραγματικά δεδομένα από το παράρτημα μιας μεγάλης φαρμακευτικής εταιρείας στην Ελλάδα, με σκοπό τη δημιουργία ενός οικονομετρικού μοντέλου με πραγματικά δεδομένα.

Από την εμπειρική ανάλυση προκύπτει ότι τα κέρδη του φαρμακευτικού κλάδου επηρεάζονται θετικά από τη δαπάνη για έρευνα και ανάπτυξη ενώ η επίδραση του ανθρώπινου δυναμικού δεν φάνηκε να είναι στατιστικά σημαντική. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι επενδύσεις στο φαρμακευτικό R&D είναι πολύ πιθανόν να οδηγήσουν σε κέρδη για τον κλάδο.

Ο λόγος της επιλογής της μελέτης της φαρμακευτικής έρευνας και ανάπτυξης στην Ελλάδα, έγκειται στο ότι υπάρχουν πολλές δυνατότητες για το συγκεκριμένο χώρο. Υπάρχουν πληθώρα επιστημόνων οι οποίοι ενδιαφέρονται για τη σωστή διεξαγωγή κλινικών μελετών. Πιστεύουμε ότι ο χώρος των κλινικών μελετών είναι πολλά υποσχόμενος για την οικονομική ενίσχυση της Ελλάδας. Τροχοπέδη σε αυτό αποτελεί η μη σωστή εφαρμογή των νόμων και των κανονισμών που διέπουν την διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα, παρά το ότι είναι σε εναρμόνιση με τις ευρωπαϊκές αλλά και τις παγκόσμιες οδηγίες.

Για μελλοντική έρευνα προτείνεται η συλλογή δεδομένων για να υπάρξουν αξιόπιστα δεδομένα. Κάτι τέτοιο θα καταστεί δυνατό με τη διάθεση των κατάλληλων στοιχείων στο ευρύ κοινό. Τέτοιες έρευνες θα βοηθήσουν να υπάρξει μια πιο λεπτομερής εικόνα για τον φαρμακευτικό κλάδο, ο οποίος είναι ιδιαίτερα κερδοφόρος ακόμα και σε αυτούς τους πολύ δύσκολους καιρούς και μπορεί να συνεισφέρει αρκετά στην οικονομική στήριξη της Ελλάδας.

Επιπλέον, προς αυτή την πορεία θα βοηθούσε και η σωστή εφαρμογή και τήρηση των νόμων και των Οδηγιών της ευρωπαϊκής ένωσης από όλους όσους

εμπλέκονται στις κλινικές μελέτες στην Ελλάδα. Η μη τήρηση των χρονικών ορίων και άρα η καθυστέρηση της έγκρισης και κατά συνέπεια της έναρξης μιας μελέτης οδηγεί τις μεγάλες εταιρείες να αποφεύγουν τη διεξαγωγή κλινικών μελετών στην Ελλάδα.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνόγλωσση βιβλιογραφία

- Αγιακλόγλου Χ., Οικονόμου Γ. (2004), Μέθοδοι προβλέψεων και Ανάλυσης Αποφάσεων, Εκδόσεις Μπένου, Αθήνα.
- Βερυκοκίδου-Βιτσαροπούλου Ε. (1993), Σημειώσεις Φαρμακογνωσίας Ι.
- Βορριά Ε.Μ. (2003), Οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα. Εφαρμογή των εργαλείων της ολικής Ποιότητας σε κλινική μελέτη περίπτωσης.
- Ε. Σκαλτσά-Διαμαντίδου, Ε. Τσιτσά-Τζαρδή, Σημειώσεις Ιστορίας της Φαρμακευτικής, 1993
- Κανελλόπουλος Π.Ι. (1999), Το δίκαιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης, Εκδόσεις Αντ. Ν. Σακκούλα.
- Κουτσελίνης Α. (1997), Τοξικολογία.
- ΟΔΗΓΙΑ 2001/20/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ, (2001), Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.
- Φώσκολος Γ. (1990), Φαρμακευτική Ανάλυση.

Ξενόγλωσση βιβλιογραφία

- A fifth amendment for Declaration of Helsinki, (2002), The Lancet
- Adams C. P. and Brantner V. V. (2006), Estimating the Cost of New Drug Development: Is It Really \$802 Million?, Health Affairs, vol. 25, no. 2 (March/April 2006), pp. 420-428
- AstraZeneca, Preliminary Results 2013, Key facts. Retrieved 8 February 2014.
- Berndt E. R. (2002), Pharmaceuticals in U.S. Health Care: Determinants of Q and P, Journal of Economic Perspectives, vol. 16, no. 4 (Fall 2002), p. 62.
- Bhatt A. (2010), Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind, Perspect Clin Res. 2010 Jan-Mar; 1(1): 6–10. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149409/
- BioPortfolio, The Top 100 Pharmaceutical Companies, Retrieved 4 May 2014.
- Brower V. (2001), Science versus ethics, European Molecular Biology

Organization, EMBO reports.

- Brown M. (2002), Top of the Form, Drug Discovery Today.
- Bull JP. MD Thesis: University of Cambridge; 1951. A study of the history and principles of clinical therapeutic trials.
- Bjerrum O. J. (2000), New safe medicines faster: A proposal for a key action within the European Union's 6th framework program, Pharmacol Toxicol.
- Caldweell G. W., Ritchie D. M., Masucci J. A., Hageman W., Yan Z. (2001), The new pre – clinical Paradigm: compound optimization in early and late phase drug discovery, Cur. Top. Med. Chem.
- Chalmers I., Milne I., Trohler U., Vandenbroucke J., Morabia A., Tait G., Dukan E., (2008), The James Lind Library editorial team. The James Lind Library: explaining and illustrating the evolution of fair tests of medical treatments. J R Coll Physicians Edinb. 2008;38:259–64.
- Chan A.W., Krleza-Jeric K., Schmid I., Altman D.G. (2004). Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. CMAJ. 2004;171:735–40.
- Claus B.L., Underwood D.J. (2002), Discovery informatics: its evolving role in drug discovery, Drug Discovery Today.
- Collier R. (2009), Legumes, lemons and streptomycin: A short history of the clinical trial. CMAJ. 2009;180:23–24
- Compilation of Selected Acts within the Jurisdiction of the Committee of Interstate and foreign Commerce (1979), Washington, Government Printing Office.
- Congressional Budget Office (2002), The Role of Computer Technology in the Growth of Productivity (May 2002), pp. 9-11.
- Crawley F.P. (2001), The dilemmas involved in revising the Declaration of Helsinki, DrugDev.
- De Boer M. (1995), The Rotterdam Cancer Institute, Good Clinical Practice.
- DiMasi J.A., Hansen R. W., Grabowski H.G. (2003), The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs, Journal of Health Economics, vol. 22, no. 2 (March 2003), pp. 151-185
- Dodgson S.J. (2006), The evolution of clinical trials. The Journal of the

European Medical Writers Association. 2006;15:20–21.

- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
- Food and Drug Administration Amendments Act of 2007; Public law 110-85-Sept 27, 2007.
- Food and Drug Administration, Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products (March 2004), p. 8.
- Forster H.P., Emanuel E., Grady C. (2001), The 2000 revision of the Declaration of Helsinki: a step forward or more confusion?, *The Lancet*, 2001
- Fortune (2009), Global 500 – Pharmaceuticals. 20 July 2009.
- Geddeck P. (2002), Analysis for pharmaceutical scientists, *Trends in Pharmacological Sciences*.
- Geussenhainer S. (1993), Status of the GCP guidelines in Europe, *Methods Find Exp Clin Pharmacol*.
- Great Britain, Ministry of Health, Deformities Caused by Thalidomide, HMSO, 1964
- Greco D.B. (2000), Revising the Declaration of Helsinki: ethics vs economics or the fallacy of urgency, *Can HIVC AIDS Policy Law Rev*.
- Hart P.D. (1999), A change in scientific approach: from alternation to randomised allocation in clinical trials in the 1940s. *BMJ*. 1999 Aug 28;319(7209):572–573.
- Henry J. Kaiser Family Foundation, Prescription Drug Trends, Fact Sheet No. 3057-03 (June 2006), available at www.kff.org/rxdrugs/upload/3057-05.pdf.
- Heres S. and others (2006), Why Olanzapine Beats Risperidone, Risperidone Beats Quetiapine, and Quetiapine Beats Olanzapine: An Exploratory Analysis of Head-to-Head Comparison Studies of Second-Generation Antipsychotics, *American Journal of Psychiatry*, vol. 163, no. 2 (February 2006), pp. 185-194.
- N. Howard – Jones, Human experimentation in historical and ethical perspectives, *Soc. Sci. Med.*, 1982
- Hutchinson D.R. (1993), *How Drugs are developed*, Brookwood Medical Publications
- Indian Council of Medical Research Ethical Guidelines for Biomedical Research on Human Participants, 2006.

- Krleža-Jerić K. and Lemmens T. (2009), 7th Revision of the Declaration of Helsinki: Good News for the Transparency of Clinical Trials, *Croat Med J. Apr* 2009; 50(2): 105–110. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2681053/>
- Kimmelman J., Weijer C., Meslin E.M. (2009), Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials, *Lancet*. 2009;373:13–4. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61936-4.
- Legler U.F. (1993), Experiences with GLP/GCP from pharmaceutical industry's viewpoint, *Methos Find Exp Clin Pharmacol*.
- Lemmens T. (2004), Leopards in the temple: restoring scientific integrity to the commercialized research scene, *J Law Med Ethics*. 32:641–57.
- Lewis J.A., Johnsson B., Kreutz G. (2002), Placebo – controlled trials and the Declaration of Helsinki, *The Lancet*.
- Liebman M.N. (2002), Biomedical informatics: the future for drug development, *Drug Discovery Today*.
- Mansfield E. (1986), Patents and Innovation: An Empirical Study, *Management Science*, vol. 32 (February 1986), pp. 173-181.
- MRC Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee (1948), Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ*. 1948;2:769–83.
- O'Donnell P. (2002), European Change is still in the air, *Applied Clinical Trials*.
- Office of Technology Assessment, *Pharmaceutical R&D*, p. 103.
- Page C., *Integrated Pharmacology*, Mosby
- Panchagnula R., Thomas N.S. (2000), Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research, *International Journal of Pharmaceutics*.
- Pateman T., Bayliss M. (2002), *Pharmacokinetic Optimization in Drug Research*, *Drug Discovery Today*.
- Peet N.P. (2002), The utility of predictivity in drug discovery and use, *Drug Discovery Today*.
- Ramsch K.D. (1993), Experiences with GCP in thw pharmaceutical industry, *Methods Find Exp Clin Pharmacol*.
- Reinhardt, *Perspectives on the Pharmaceutical Industry*, pp. 140-146.
- Scherer F.M. (2004), “The Pharmaceutical Industry—Prices and

Progress,” *New England Journal of Medicine*, vol. 351, no. 9 (August 26, 2004)

- Scherer F.M., “Pricing, Profits and Technological Progress in the Pharmaceutical Industry.”
- Singarayer N. (2001), regulation of clinical trials in the European Union: new regime, *International Journal of Pharmaceutical Medicine*.
- Sparks J., Timeline of laws related to the protection of human subjects Office of History National Institutes of Health. html. http://history.nih.gov/about/timelines_laws_human.html
- Stauder A. (1931), *The acceptable medical research in healthy and ill men*, Munch. Med. Wschr.
- Sprumont D., Girardin S., Lemmens T. (2007), In: Schmidt U, Frewer A, editors. *History and theory of human experimentation*. Stuttgart (Germany): Franz Steiner Verlag; p. 223-52
- Switula D. (2000), *Principles of good clinical practice in clinical research*, *Sci Eng Ethics*.
- The Interagency Advisory Panel on Research Ethics (2008), Draft 2nd edition of the Tri-Council Policy Statement: ethical conduct for research involving humans.
- The main page of the General Ministerial Directive in Prussia (1901), pp 188-189.
- The World Medical Association Declaration of Helsinki (2008), *World Med J*. 2008;54:122–5.
- Tse T., Zarin D.A. (2009), Clinical trial registration and results reporting: *ClinicalTrials.gov* and *FDAAA.Update*. 2009;(1):18–22.
- Twyman R.A. (2004), A brief history of clinical trials. *The Human Genome*, http://genome.wellcome.ac.uk/doc_WTD020948.html
- United States (1979), *Code of Federal Regulations, Title 21, Government Printing Office*.
- U.S. Congress, Office of Technology Assessment (1991), *Pharmaceutical R&D: Costs, Risks, and Rewards, OTA-H-522* (February 1993), pp. 61-62; and Joseph A. DiMasi and others, “Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry,” *Journal of Health Economics*, vol. 10, no. 2 (July 1991), pp. 107–142.
- Wanke L.A., DuBose R.G. (1998), *Designer drugs: the evolving science*

of drug discovery, Pharm Pract Manag Q.

- Watson R. (2001), EU harmonizes rules for trials, BLJ.
- Weisbrod B. (1991), The Health Care Quadrilemma: An Essay on Technological Change, Insurance, Quality of Care, and Cost Containment, Journal of Economic Literature, vol. 29, no. 2 (June 1991), pp. 523-552
- Williams J.R. (2008), Revising the Declaration of Helsinki. World Med J. 2008;54:120–2.
- Wolinsky H. (2006), The battle of Helsinki: two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furore over medical research ethics. EMBO Rep. 2006;7:670–2.
- World Medical Association of Helsinki (2001), Ethical principles for Medical Research Involving Human Subjects, Bulletin of the World Health Organization.
- Yoshioka A. (2008), The Randomized Controlled Trial of Streptomycin in The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. In: Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA, Lie RK, Miller FG, Wendler D, editors. Oxford: University Press Oxford; pp. 46–60.

Διαδικτυακές πηγές

- <http://www.cbo.gov/sites/default/files/cbofiles/ftpdocs/76xx/doc7615/10-02-drugr-d.pdf>
- <http://www.cf.ac.uk/racdv/resgov/clintrials/directives/index.html>
- <http://www.efpia.eu>
- <http://www.eof.gr>
- [http://www.eortc.be/services Ethical and Legal issues](http://www.eortc.be/services/Ethical%20and%20Legal%20issues)
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23344103>
- <http://www.oecd.org>
- http://www.pre.ethics.gc.ca/english/newsandevents/newsreleases/draft_2nd_ed_of_TCPS.cfm
- <http://dss.princeton.edu/training> Oscar Torres-Reyna, Data Preparation & Descriptive Statistics, Princeton University
- <http://www.regulations.gov/fdmspublic/component/main?main=DocumentDetail&o=0900006480537f08>
- <http://www.resources.esri.com>

- <http://thomsonreuters.com/business-unit/science/subsector/pdf/uk-manufacturing-measuring-the-return-from-pharmaceutical-innovation-2013.pdf>
- <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>
- http://www.wma.net/en/40news/20archives/2013/2013_28/

Πανεπιστήμιο Πειραιώς