

# Różne oblicza innowacji



**INFARMA**  
Związek Pracodawców  
Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych

# Różne oblicza innowacji



opracowanie i przygotowane przez OHE Consulting dla EFPIA  
(Europejskiej Federacji Producentów Leków i ich Stowarzyszeń)

18 lutego 2005

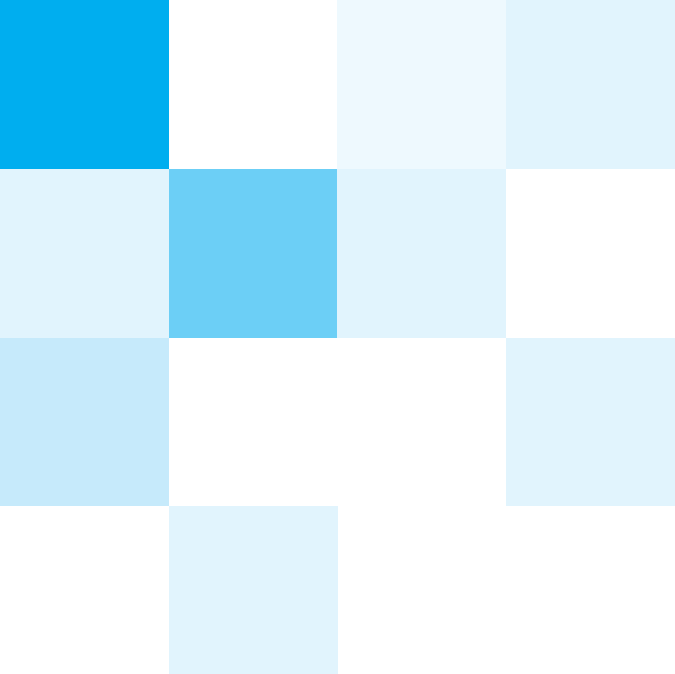
**Zgłoszone przez:**

OHE Consulting  
Wydział Biura Ekonomii Zdrowotnej  
12 Whitehall  
Londyn  
SW1A 2DY  
Wielka Brytania

**Więcej informacji udziela:**

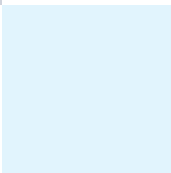
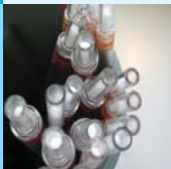
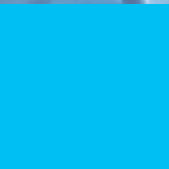
Adrian Towse  
Kierownik  
Tel.: +44 20 7747 1407  
e-mail: [atowse@ohe.org](mailto:atowse@ohe.org)

Raport w języku angielskim jest dostępny na stronie:  
[http://www.efpia.org/2\\_indust/Manyfacesofinnovation.pdf](http://www.efpia.org/2_indust/Manyfacesofinnovation.pdf)



## Spis treści

1. Tło i zakres działalności . . . . .	4
2. Ogólna charakterystyka innowacji . . . . .	6
2.1 Czynniki stymulujące innowację . . . . .	6
2.1.1 Mechanizmy rynkowe i popyt. . . . .	7
2.1.2 Bodźce i przeszkody natury formalnej. . . . .	7
2.1.3 Dane naukowe . . . . .	8
2.2 Innowacja jest działaniem niepewnym . . . . .	8
2.3 Innowacja jest działaniem sumującym się - małe kroki są także ważne . . . . .	9
3. Charakterystyka leków innowacyjnych . . . . .	10
4. Charakterystyczne przykłady innowacji w dziedzinie środków farmaceutycznych . . . . .	14
4.1 Przykłady starszych leków. . . . .	14
4.2 Przykłady nowszych leków . . . . .	16
5. Wartość posiadania produktów następczych . . . . .	24
6. Wnioski . . . . .	27
7. Bibliografia . . . . .	28



## 1. Tło i zakres działalności

Innowacyjność nie jest i nie powinna być traktowana w kategorii „czarne lub białe” ani też „obecne lub nie”. Nieco bardziej wyrafinowane podejście, mające na celu sklasyfikowanie nowych leków (lub innych produktów) jako przełomowe albo bardziej zaawansowane pod względem innowacji lub po prostu jako nieinnowacyjne, jest mylące. Nowe produkty mogą być mniej lub bardziej innowacyjne: innowacja jest kwestią stopnia, a nie jakości, która jest po prostu obecna lub nie. Innowacja powinna być postrzegana raczej jako ciągłość, niż jako pojedyncza jakość lub jej brak. Innowacja jest także wielowymiarowa. Im większy jest postęp na wielu płaszczyznach, tym wyższy poziom innowacji.

Ostateczny odbiorca jest docelowym sędzią wartości produktu, a tym samym stopnia jego innowacyjności w porównaniu do wcześniejszych produktów. W przypadku rynku farmaceutycznego ostateczny odbiorca — pacjent, zazwyczaj nie jest płatnikiem. Płatnik jest zwykle osobą trzecią, działającą w imieniu pacjenta. Tak więc, w przypadku ustalania refundacji leków, osoby trzecie będące płatnikami, powinny wziąć pod uwagę oczekiwania pacjenta i jego gotowość do poniesienia kosztów.

Na przemysł farmaceutyczny wywierana jest coraz większa presja, aby określał się jako innowacyjny. U części płatników w Europie pojawia się coraz

silniejsza niechęć w dostrzeganiu i nagradzaniu innowacyjności wykraczającej poza samą, bardzo ograniczoną definicję tego pojęcia. W wielu krajach europejskich polityka ograniczania kosztów jest wdrażana na rynek farmaceutyczny w oparciu o niektóre definicje innowacji w dziedzinie leków.

Wyraźnym przykładem jest nowy, niemiecki, referencyjny system wyceny. Leki uważane za nieinnowacyjne w oparciu o określony i zawężony pogląd na innowację, zostaną umieszczone w referencyjnym systemie wyceny bez względu na swój stan patentowy. Z mechanizmu tego zostaną wykluczone jedynie opatentowane produkty o udoskonalonych właściwościach terapeutycznych. Jednakże definicja dodanej wartości terapeutycznej, stosowanej obecnie przez Gemeinsamer Bundesausschuß, jest definicją zawężoną. Ostatnia reforma, zapowiedziana przez hiszpańskie Ministerstwo Zdrowia, obejmuje ocenę korzyści terapeutycznych nowych leków do ich zysku terapeutycznego. Jedynie produkty o wyjątkowym poziomie innowacyjności będą natychmiastowo refundowane i to na poziomie ceny wyższej od nominalnej. Wciąż nie jest jasne, jak definiowana będzie owa „wyjątkowa innowacyjność”, jednakże prawdopodobne jest, iż definicja ta będzie również zawężona. W przypadku utrzymania się takiej polityki lekowej, wiele nowych leków o wartościowej, ulepszonej charakterystyce może być traktowanych tak, jakby nie różniły się od generycznych wersji istniejących produktów. Może to działać jako czynnik odstraszący dla farmaceutycznych prac rozwojowo-badawczych.

Inną polityką, zataczającą coraz szersze kręgi wśród Europejskich Organów Ustawodawczych, jest wybiórcze finansowanie leków. W przypadku takiej polityki, uzyskanie przez lek statusu refundowanego (np. poprzez uwzględnienie na zaakceptowanych listach lub formularzach), zależeć będzie od innowacyjności leku. Wynika z tego, iż istotnym czynnikiem określającym ostateczny wpływ wspomnianych nowych mechanizmów na przemysł farmaceutyczny będzie sposób, w jaki płatnicy i organy ustawodaw-

cze zdefiniują innowacyjność. Istnieje ryzyko, że nadmiernie zawężona definicja innowacji może być (lub jest) podejściem, które w szczególności zignoruje istotne zalety posiadania więcej niż jednego produktu w każdym z zastosowań terapeutycznych.

Celem tego dokumentu jest zrozumienie procesu innowacyjności w przemyśle farmaceutycznym. Jest to konieczne dla zapewnienia prawidłowej motywacji ekonomicznej i stworzenia społecznie wartościowych badań i możliwości rozwoju w dziedzinie farmacji. Należy unikać rozporządzeń i przeszkód hamujących inwestycje w projekty, które w przyszłości mogłyby stać się społecznie wartościowymi innowacjami. Biorąc pod uwagę niepewność procesów badań i rozwoju, rodzaje postępowania ograniczające ilość leków dostępnych na każdym polu terapeutycznym mogą zmniejszyć motywację do inwestowania w innowacje, gdyż całkowite poznanie właściwości nowego leku wymaga czasu, a charakterystyka leku może nie zostać w pełni poznana aż do czasu wprowadzenia go na rynek.

Zależność pomiędzy mechanizmami refundacji i nagrodą za innowacyjność była ostatnio przedmiotem dyskusji w Raporcie Priorytetów Lekowych WHO (WHO, 2004). Raport ten stwierdza między

innymi, że ograniczanie kosztów farmaceutycznych w Europie jest osiągane poprzez ustalanie cen na poziomach, które nie nagradzają w pełni innowacyjności oraz poprzez opóźnianie decyzji o refundacji. Problemy te prowadzą do niepewności wśród udziałowców i są powodem, dla którego firmy decydują się na wprowadzanie swoich produktów chętniej w Stanach Zjednoczonych niż w Europie.

Celem tego dokumentu jest określenie wszystkich potencjalnie wartościowych aspektów innowacyjności w dziedzinie leków, łącznie z innowacją motywacyjną i dodaną wartością terapeutyczną.

Struktura dokumentu jest następująca:

- Część 2 opisuje, w jaki sposób innowacyjność jest ogólnie charakteryzowana w literaturze.
- Część 3 opisuje innowacje w dziedzinie wyrobów farmaceutycznych.
- Część 4 ilustruje na przykładach, w jaki sposób proponowana charakterystyka innowacyjności funkcjonuje w praktyce.
- Część 5 omawia potencjalną (ekonomiczną i socjalną) wartość posiadania „produktów nowej generacji”.
- Część 6 zawiera wnioski.

## 2. Ogólna charakterystyka innowacji

Innowacje wprowadzane są we wszystkich dziedzinach gospodarki. Tam, gdzie rynek konsumentów jest efektywny, to ostateczni konsumenci towarów i usług określają, czy nowy produkt jest innowacyjny czy nie. Samo pojęcie nowości nie musi oznaczać innowacyjności. Musi być ona połączona z chęcią konsumentów do poniesienia kosztów. Tak więc, w przypadku prawidłowych warunków rynkowych, konsument będzie ostatecznym sędzią wartości, gdyż jest zarówno użytkownikiem ostatecznym, jak i płatnikiem.

W przypadku leków na receptę konsument/pacjent zwykle nie podejmuje samodzielnie decyzji o zakupie. Główną rolę przejmuje tu osoba przepisująca lek, przy czym zwykle nie jest ona płatnikiem używanych leków, ewentualnie płaci tylko część kwoty. Płatnikiem jest zwykle osoba trzecia, opłacana z podatków lub z ubezpieczenia społecznego albo prywatnego. W rezultacie trudniej jest zastosować siły marketingowe w celu określenia innowacyjności nowych leków. Jednakże zasada, że innowacyjność jest czymś, co ostateczny konsument — pacjent, uważa za bardziej użyteczne od czegoś poprzedniego, pozostaje.

Innowacja jest ogólnie określana jako proces dotyczący: „poszukiwania, odkrywania, eksperymentowania, rozwoju, naśladownictwa i zastosowania

nowych produktów, nowych procesów i nowych sposobów organizacji” (Dosi, 1988). Definicja ta ma odniesienie do wielu dziedzin, łącznie z naukami podstawowymi, ekonomią, zarządzaniem korporacyjnym i marketingiem, jako że przebiega poprzez: „eksplorację i wykorzystywanie możliwości dla nowego lub ulepszanego produktu, procesu lub usługi” (Pavitt, 2003). W związku z tym, odkrycie lub projekt wynalazku z dziedziny nauk podstawowych i stosowanych staje się innowacją, jeżeli jest wprowadzony na rynek lub wykorzystywany w procesie produkcyjnym i zaadaptowany przez inne osoby niż wynalazcy. Innowacja oznacza nie tylko zaawansowanie technologiczne, ale także niesie za sobą następstwa społeczne i ekonomiczne. W wielu przypadkach całkowita wartość innowacji jest niedostrzegalna w momencie powstania wynalazku lub wprowadzenia innowacji. Docenienie wartości innowacji przez odbiorców może być procesem długotrwałym.

Tak więc, innowacja może występować na dużą lub małą skalę i może dotyczyć każdej cechy z bardzo szerokiego zakresu charakterystyki produktów o istotnym znaczeniu dla społeczeństwa. Innowacja nie jest zjawiskiem typu „plus lub minus” ani „czarne lub białe”. Jest kwestią stopnia. Innowacyjność nie jest również ograniczona do wąskiego zakresu aspektów. Może obejmować wszystko, co ludzie uważają za użyteczne. Innowacja nie jest procesem powielania, ale raczej procesem ewolucji. Stąd też, charakteryzowanie innowacyjności w oparciu o kryteria statyczne nie jest wystarczające.

Innowacja może nastąpić jako wynik zarówno publicznych jak i prywatnych badań i rozwoju. W tym dokumencie skupiamy się na prywatnych badaniach i rozwoju w dziedzinie farmacji.

### 2.1 Czynniki stymulujące innowację

Każda firma rozważająca decyzję inwestycyjną, której ostatecznym celem ma być wprowadzenie nowe-

go, innowacyjnego produktu na rynek, spodziewa się dodatniej, oczekiwanej, aktualizowanej wartości netto tego produktu (co oznacza, że zdyskontowane, oczekiwane zyski netto, które ma on przynieść przeważają nad zdyskontowanymi kosztami badań i rozwoju). Czynniki stymulujące innowację przedstawione w tej części mogą wpływać na warunki finansowe dla innowacji.

Innowacja jest ciągłym procesem dopasowywania pomiędzy technologicznymi i organizacyjnymi praktykami wprowadzającego innowację i jest napędzana następującymi czynnikami:

- mechanizmami rynkowymi i popytem,
- formalnymi bodźcami zachęcającymi i przeszkodami,
- wiedzą naukową i możliwościami technologicznymi.

Przedstawimy je po kolei.

### 2.1.1 Mechanizmy rynkowe i popyt

Innowacja komercyjna jest zasadniczo napędzana przez poboczne czynniki podaży: za co konsumenci chcieliby zapłacić lub za co mogliby zapłacić więcej. Oczywiście przedsięwzięty proces innowacji motywowany zyskiem obejmuje dostrzeżenie niewykorzystanych możliwości ekonomicznych i oczekiwanie, że istnieje rynek, który mógłby usprawiedliwić nakłady na badania i rozwój.

Niektórzy autorzy podkreślają rolę czynników naciąganego popytu (patrz: Schmookler, 1966) i przedstawiają empiryczne dowody na prymat rynkowych sił popytu w zakresie procesu innowacyjności. Jednak odwoływanie się do argumentów naciąganego popytu nie zawsze zapewnia użyteczny wgląd w złożoność procesu innowacyjności, który może odpowiedzieć na popyt istniejący, ale może również wytworzyć nowy, niezauważany wcześniej przez konsumenta. Dla przykładu: w późnych latach

70. XX wieku rodziny nie postrzegały domowego komputera jako rzeczy użytecznej i nie mogły z tego powodu przewidzieć, jak wiele może on mieć zastosowań. Garcia i Calantone (2002) podkreślili, że nowa technologia: „działa jako katalizator dla powstania nowych rynków i/lub nowych gałęzi przemysłu”.

Firmy wprowadzają innowacje w celu osiągnięcia zysku. Wprowadzenie innowacji produktu pozwala firmie na czasowe uzyskanie przewagi we współzawodnictwie, co może wynikać z posiadania patentu lub z długości trwania procesu naśladowczego u konkurencji.

Słynna analiza Schumpetera dotycząca zmiany technicznej postrzega proces innowacji jako *modus operandi* rynku: firmy konkurują ze sobą zarówno poprzez innowację, jak i poprzez ceny (Schumpeter, 1942). Rosenberg (2001) wykracza poza ten uproszczony model innowacji, ignorujący znaczenie niepewności związanej z wdrażaniem nowych technologii. Zakłada, że firma wprowadzająca innowację ma za zadanie wyłącznie wprowadzenie nowej technologii na rynek i automatycznie otrzymuje zyski z jej udostępniania. Procesowi innowacji towarzyszy podstawowy element niepewności, zwłaszcza w odniesieniu do ostatecznej charakterystyki udoskonalanego produktu, a co za tym idzie, także jego wartości rynkowej.

### 2.1.2 Bodźce i przeszkody natury formalnej

Institucje państwowe i warunki strukturalne określają szerokie parametry, w obrębie których przeprowadzane są działania związane z innowacją. To ogólne środowisko instytucjonalne składające się z ustaleń legislacyjnych, instytucji finansowych i systemów edukacyjnych, wpływa na proces innowacji poprzez ustalanie reguł i zakresu możliwości dla innowacji (OECD, 1997). Edquist i Johnson (1997) obserwują instytucjonalne wyznaczenie działań związanych z innowacją poprzez:

- zmniejszanie niepewności, gdyż mogą dostarczyć informacji i zwiększyć stopień właściwego ekonomicznie zastosowania innowacji
- mediację konfliktów i wspomaganie kooperacji, gdyż może to zapewnić stabilność, respektowanie zasad społecznych i wspomaganie restrukturyzacji ekonomicznej wymaganej przy wysokim stopniu innowacyjności
- zapewnianie czynników motywujących, zarówno pieniężnych (np. schematy płacowe, ulgi podatkowe, prawa do własności intelektualnej, dotacje rządowe na badania i rozwój), jak i niepieniężnych (np. prestiż, status)
- wprowadzenie przeszkód, takich jak sztywne reguły, do których należy się dostosować.

Ponadto instytucje mogą pomóc w skierowaniu środków na określone obszary, zwłaszcza poprzez wspólnie wykonywane programy badań i rozwoju (Pavitt, 2003).

### 2.1.3 Dane naukowe

Technologiczne innowacje wykorzystują wiedzę naukową, dostarczającą podstawy teoretyczne i zrozumienie dla innowacji w biznesie. Z jednej strony każdy z obszarów wiedzy może określać kierunki postępu technologicznego i wskazywać możliwości tworzenia nowych lub ulepszania działania już istniejących produktów, może również dostarczać technologie pozwalające na istotne obniżenie kosztów produkcji. Z drugiej strony historia uczy nas, że pojawiające się w społeczeństwie zapotrzebowanie na nowinki techniczne, często na różne nieprzewidywalne sposoby stymulowało działalność naukową. Dobrym przykładem jest tu rozwój bakteriologii zapoczątkowany przez Ludwika Pasteura, którego odkrycie „było rezultatem dążenia do rozwiązania problemów fermentacji i gnicia we francuskim przemyśle winnym” (Rosenberg, 1982).

Kreatywność i intuicja badaczy może również być ważnym naukowym mechanizmem napędowym

innowacji. Co więcej, talent do przypadkowych odkryć odgrywa poważną rolę w jej procesie.

## 2.2 Innowacja jest działaniem niepewnym

Proces innowacyjny, obejmujący poszukiwania i eksperymenty pociąga za sobą dużą niepewność, jako że jego wyniku rzadko można spodziewać się przed zakończeniem procesu. Wprowadzający innowacje mają intencję dokonania skutecznego rozwoju i wykorzystania możliwości technicznych i ekonomicznych, których skuteczność i koszt nie mogą być dokładnie przewidziane we wczesnych stadiach procesu innowacji. Nawet po udowodnieniu działania nowej technologii i wprowadzeniu jej na rynek, trudno jest przewidzieć:

- jej ewentualny wpływ społeczny i ekonomiczny
- potencjalne kierunki zmian technologicznych, to jest ulepszenia technologiczne, redukcję kosztów, rywalizację ze starymi i nowymi technologiami.

Niepewność dotycząca wpływu innowacji jest związana z: „niemożliwością przewidzenia stopnia, w jakim nastąpią ulepszenia działania i redukcja kosztów, jak również szybkość, z jaką te nowe właściwości znajdą nowych użytkowników” (Rosenberg, 2001). Ulepszenia technologiczne i redukcje kosztów mogą zaowocować spadkiem cen i rozprzestrzenieniem się technologii, jednakże mogą też zachęcić do ulepszania starych technologii i wprowadzania jeszcze nowszych.

Fakt, że nowe technologie pojawiają się na rynku w swej prymitywnej formie, która może być ulepszona i zaadaptowana do szerokiego użytku już po pierwszym jej wprowadzeniu, pokazuje kolejny ważny aspekt innowacji: możliwość doskonalenia. Jak dowodzą Lipsey i Carlow (1998): „duże i radykalne innowacje nigdy nie są powodem pojawienia się nowych technologii w ich całkowicie rozwi-

niętej formie. Natomiast technologie te pojawiają się początkowo w surowym stanie embrionalnym z zaledwie kilkoma konkretnymi zastosowaniami". Kolejne ulepszenia uzyskują istotne ekonomicznie działanie dzięki procesom **nauki poprzez wykonywanie** i **nauki poprzez użytkowanie**. Mogą być one zdefiniowane następująco:

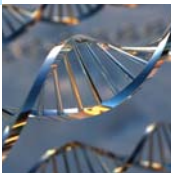
- **nauka poprzez wykonywanie** występuje na poziomie procesu produkcji, kiedy robotnicy zwiększają swoje umiejętności wytwarzania produktu (Arrow, 1962)
- ulepszenia związane z **nauką poprzez użytkowanie** wynikają ze stosowania nowej technologii przez ostatecznego użytkownika. Znaczenie tego aspektu uczenia się jest szczególnie ważne, kiedy wiedza naukowa lub techniki nie mogą dokładnie przewidzieć niektórych cech charakterystycznych dla działania danego produktu (Rosenberg, 1982). Przykładowo, wiele istotnych danych w dziedzinie projektowania i konstrukcji samolotów pochodzi z obserwacji uzyskanych w trakcie lotu. Rzeczywiście: „intensywne wykorzystywanie samolotu pozwala w końcu odkryć błędy i ograniczenia części składowych maszyny lub błędy w konstrukcji, na przykład zjawisko zmęczenia materiału, które może prowadzić do istotnego skrócenia czasu przeżycia Komety lub występowanie w czasie lotu rezonansu mogącego w końcu osłabić mocowanie silników Elektry i także prowadzić do śmiertelnych w skutkach katastrof” (Rosenberg, 1982).

### 2.3 Innowacja jest działaniem sumującym się — małe kroki są także ważne

Aspekty nauki uzupełniane są przez kumulatywną i wielokrotną naturę innowacji. Rosenberg (1982) podkreśla, że: „całkowity wzrost produkcji przybiera formę powolnego i często niewidocznego przyrostu indywidualnych małych ulepszeń w innowacji”.

Istnieje tendencja do przypisywania dużych innowacji indywidualnemu wynalazcy w określonym czasie. Takie myślenie jest mylące. Ważne jest, aby zrozumieć wpływ pojawiających się z biegiem czasu wielu małych ulepszeń, których kumulacja pozwala stworzyć produkt mogący lepiej niż jego wcześniejsze wersje spełniać oczekiwania klientów. Kline i Rosenberg (1986) przedstawiają przykład wytwarzania prądu elektrycznego, który w XX wieku miał jeden z największych wskaźników wzrostu produkcji całkowitej, mimo że nie nastąpiła żadna pojedyncza, duża innowacja. Autorzy ci dowodzą, że: „małe, kumulujące się ulepszenia wydajności scentralizowanych elektrowni były powodem niezwykle dużych, długoterminowych wzrostów w dziedzinie ekonomii paliwowej”.

Wspomniana charakterystyka innowacji jest dobrze podsumowana przez Kline’a i Rosenberga (1986), którzy zwracają uwagę na to, że: „...traktowanie innowacji tak, jakby była ona czymś dobrze zdefiniowanym i jednorodnym jest poważną pomyłką... następcze udoskonalenia wynalazku po jego pierwotnym wprowadzeniu mogą mieć znacznie większe znaczenie ekonomiczne niż początkowe właściwości wynalazku w jego pierwotnej formie”.



### 3. Charakterystyka leków innowacyjnych

Innowacja w obszarze farmacji jest zjawiskiem złożonym, znacząco przyczyniającym się do zdrowia i ogólnego dobrobytu społeczeństwa. Zaangażowane w nie są różne podmioty (przemysł, pacjenci, lekarze, naukowcy, rządy, organizacje międzynarodowe), a wpływ leków nie ogranicza się do sektora farmaceutycznego, ale jest ważny dla całej ekonomii. Innowacja może mieć różne wymiary i dlatego właśnie mylące są próby zmierzenia innowacyjności jakiegokolwiek leku tylko jednym wskaźnikiem. Dotychczas nowe leki często określane są albo jako „przełomowe”, albo „me too” (ja też). Według tej klasyfikacji, lek przełomowy lub wielką innowacją można by zdefiniować jako pierwszy lek spełniający określoną funkcję kliniczną lub farmakologiczną albo jako pierwszy lek dający ten sam efekt kliniczny co już istniejące ale o innym mechanizmie działania farmakologicznego. Leki „me too” (inaczej innowację inkrementalną) można określić jako zmodyfikowanego w swojej strukturze molekularnej lub w dawkowaniu następcę mającego podobne — ale nie identyczne — skutki farmakologiczne, inną formułę dawkowania, metabolizmu lub inny profil wydalania.

Jednym z głównych problemów w używaniu tej dwoistej klasyfikacji jest znaczenie słowa „inkrementalny”. Biorąc pod uwagę złożoność i wielowymiarowość, innowacja w farmacji nie powinna być określana poprzez tę dychotomię. Oceniając inno-

wację w medycynie, należy patrzeć szerzej. Inaczej bowiem staniemy przed ryzykiem zignorowania niektórych lub wszystkich zalet produktów następczych. Argumentowaliśmy już, że wynalazek staje się innowacją, kiedy jest z sukcesem wdrożony i znajduje się na rynku. Wynika z tego, że konsumenci, ostateczni odbiorcy i płatnicy muszą ocenić wynalazek i być skłonni za niego zapłacić. Dla leków należy jednak dokonać rozróżnienia pomiędzy ostatecznym odbiorcą (pacjentem), a płatnikiem, ponieważ oba te podmioty często nie są ze sobą zbieżne. Dlatego też innowacja w przemyśle farmaceutycznym może albo uzyskiwać lepszy wskaźnik zwrotu kosztów pacjenta, albo mieć pozytywny wpływ z punktu widzenia płatnika, albo przynosić obie te korzyści jednocześnie.

Rycina 1. podsumowuje różny charakter i cechy innowacji, które muszą być brane pod uwagę w dyskusji na temat innowacji w przemyśle farmaceutycznym. Te cechy mogą być zgrupowane w trzech bardziej ogólnych obszarach:

- zyski zdrowotne
- wygoda pacjenta (która często będzie połączona z lepszymi wynikami zdrowotnymi)
- inne zyski społeczne.

Konkretne, praktyczne przykłady wszystkich możliwych elementów innowacji pokazanych w Rycinie 1. są zaprezentowane i omówione w rozdziale czwartym.

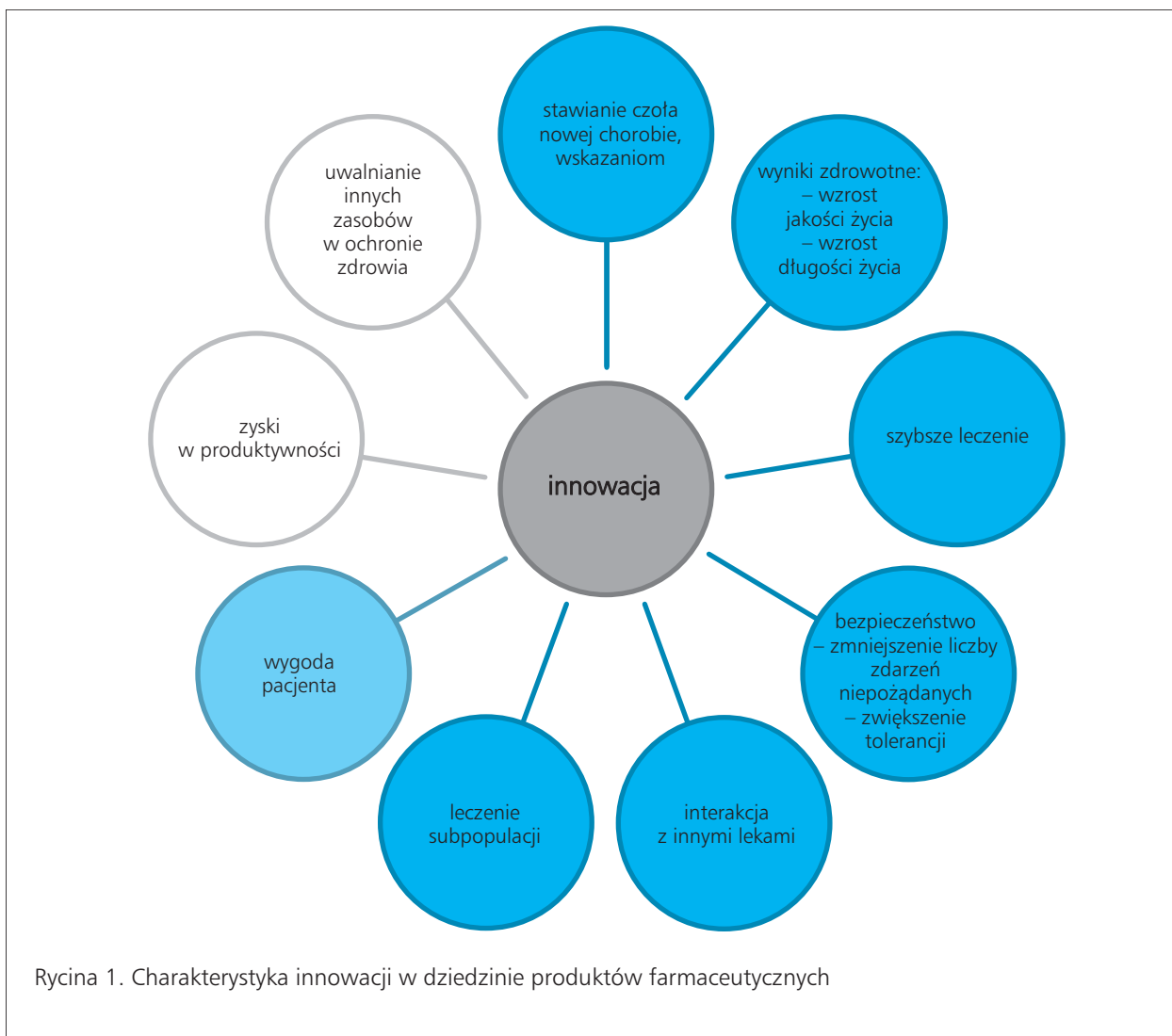
*Zyski Zdrowotne* (koła zaznaczone kolorem ciemnoniebieskim na Rycinie 1.), wskazują na udoskonalenia wynikające z wprowadzenia nowego leku. Udoskonalenia te mogą świadczyć o innowacyjności w zakresie:

1. stawiania czoła każdej nowej chorobie i/lub wskazaniom
2. wyników zdrowotnych (zysków) w porównaniu z istniejącymi sposobami leczenia, które mogą obejmować albo jakość, albo długość życia lub obie te korzyści naraz

3. szybszą poprawę stanu zdrowia (np. skrócenie czasu powrotu do zdrowia może być zjawiskiem cennym dla pacjenta, nawet jeśli ta wartość jest zbyt mała, aby wykryć ją tradycyjnymi pomiarami wyniku — QUALYs, itp.)
4. zmniejszenie liczby działań niepożądanych i/lub zwiększenia tolerancji (prowadzącej do większych zysków zdrowotnych dla pacjenta zarówno w mechanizmie bezpośrednim, jak i przez bardziej rygorystyczne stosowanie się do zaleceń)
5. zmniejszenie niekorzystnych interakcji z innymi lekami
6. możliwość zastosowania bardziej efektywnego leczenia wobec jednej lub kilku różnych sub-

populacji pacjentów. Dodatkową korzyścią jest to, że pacjenci są mniej narażeni na przyjmowanie leków o nieodróżnionych dostępnych dawkach.

Zyski zdrowotne mogą pojawić się zarówno w przypadku, gdy nowym lekiem rozpoczyna się leczenie schorzeń, którym do tej pory nie można było zapobiegać ani skutecznie ich leczyć (np. leki jedyne w swojej klasie terapeutycznej), jak również gdy oferuje on jakieś zyski zdrowotne w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Nie wszystkie leki ratują życie, mogą natomiast zapewniać ulgę i/lub polepszenie jakości życia.



Rycina 1. Charakterystyka innowacji w dziedzinie produktów farmaceutycznych

**Wygoda pacjenta** (kolor jasnoniebieski na Rycinie 1.), obejmuje wszystkie cechy, które zwiększają wygodę pacjenta dzięki czemu zarówno podnoszą satysfakcję *per se* (przykładowo poprzez zmniejszenie dyskomfortu pacjenta), jak i zapewniają lepsze stosowanie się do zaleceń (co wpływa na poprawę wyników zdrowotnych). Przykłady takich cech mogą objąć nowe postaci lub formy podawania istniejących związków, takie jak: poprawki, możliwość leczenia się samemu w domu przez pacjentów zamiast leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnego oraz specjalne formy leku dla dzieci.

**Wygoda pacjenta** jest aspektem innowacji, ponieważ ostateczny użytkownik byłby gotów za nią zapłacić, gdyby tylko miał taką możliwość. Z perspektywy pacjenta, większa wygodę sama w sobie jest pożądanym celem, powinna więc zapewnić bardziej owocną współpracę pacjenta i dalsze zyski zdrowotne. Lepsze stosowanie się pacjenta do zaleceń może także prowadzić do redukcji kosztów, gdyż nie dochodzi do marnotrawienia środków, które pojawia się w przypadku, gdy pacjent nie stosuje się do zaleceń terapeutycznych.

**Uwalnianie innych zasobów w ochronie zdrowia i zyski produkcyjne** (kolor biały na Rycinie 1.) są zyskami raczej dla świadczeniodawców usług zdrowotnych lub gospodarki jako całości, niż dla indywidualnego pacjenta. Inne zasoby mogą zostać uwolnione na skutek wprowadzenia nowych leków, w chwili obecnej lub w przyszłości, poprzez zapobieganie chorobom i/lub ich wolniejszemu postępowi. Jeżeli nowe leki umożliwiają zmianę w sposobie świadczenia usług zdrowotnych dla grupy pacjentów, wtedy mogą zostać uwolnione inne zasoby (łącznie z zasobami niezwiązanymi z ochroną zdrowia, jak np. opieka społeczna). Przykładem jest sytuacja, kiedy podawane leki zmniejszają koszty hospitalizacji poprzez skrócenie czasu pobytu pacjenta w szpitalu lub poprzez całkowitą eliminację potrzeby hospitalizacji. Nowe leki mogą prowadzić także do zysków w produktywności, jako rezultatu szybszego powrotu do pracy (braku absencji w pra-

cy) lub większej produktywności w czasie pracy w przypadku pacjentów albo opiekunów.

Część 4 dokumentu ilustruje za pomocą przykładów, jak pojedyncze leki (lub klasy leków) przyniosą poprawę w wymiarach ukazanych na Rycinie 1. Nie wszystkie z omawianych leków są przyczynami ulepszeń we wszystkich wymiarach, jednakże ulepszenia w jakimkolwiek wymiarze mogą być cenne społecznie, co stanowi punkt wymagający podkreślenia.

Rycina 1. charakteryzuje innowację jako fenomen wielowymiarowy w dowolnym punkcie czasowym, tj. przedstawia obraz zastygłej chwili. Jednakże my, potrzebujemy, jak było to omawiane w poprzedniej części, obrazu dynamicznego, kiedy bierzemy pod uwagę zyski które mogą narosnąć w wyniku pojawienia się na rynku nowych leków. Biorąc pod uwagę poprzednio opisane efekty wpływu doświadczenia (**nauka poprzez wykonywanie i nauka poprzez użytkowanie**), jest to proces **nauki poprzez użytkowanie**, który ma szczególne znaczenie na rynku farmaceutycznym. Po wprowadzeniu leku na rynek i zastosowaniu go w prawdziwych warunkach życiowych, mogą nastąpić dwa typy ulepszeń:

- trafniejsze zastosowanie w pierwotnym wskazaniu
- dodatkowe wskazania.

Kettler (1998) pokazuje, jak doświadczenie zdobyte po akceptacji rynkowej może prowadzić do nowych lub lepszych zastosowań tych samych produktów. Istnieją trzy główne drogi tego zjawiska:

1. nowy skład, nowe formy dawkowania lub podawania mogą prowadzić do poprawienia bezpieczeństwa i skuteczności lub zwiększenia ilości wskazań w pierwotnym obszarze terapeutycznym
2. mogą nastąpić rozszerzenia obszarów terapeutycznych poprzez zastosowanie znanych działań farmakologicznych

3. mogą pojawić się nowe, niespodziewane zastosowania terapeutyczne, odkrywane zwykle przypadkowo.

Gelijns i Moskowitz (2000) popierają ostatni punkt twierdzeniem, że innowacja w ogóle (a w szczególności w dziedzinie leków) w dużym stopniu zależy od szczęścia i kreatywności, których nie można zaplanować. Tak więc element niepewności występuje nie tylko podczas etapu badań i rozwoju, ale także długi czas po wprowadzeniu nowych produktów do praktyki lekarskiej. Autorzy dowodzą, że wiele nowych wskazań zostało odkrytych dopiero po wprowadzeniu nowych leków i urządzeń do praktyki klinicznej. Podają oni, że w przypadku 20 leków najlepiej sprzedawanych w 1993 roku w Stanach Zjednoczonych, w 1995 roku 40% dochodów ze sprzedaży pochodziło ze wskazań drugorzędnych. Pritchard i wsp. (2000) przeprowadzili podobną analizę dla 50 najlepiej sprzedających się produktów w Wielkiej Brytanii i odkryli, że dochody ze sprzedaży we wskazaniach drugorzędnych stanowiły mniejszą, ale wciąż istotną część sprzedaży (25%). Jednakże Pritchard i wsp. (2000) stwierdzili

wypaczenie dystrybucji ze znaczną ilością produktów, które nie posiadają kolejnych wskazań i innymi lekami posiadającymi bardzo istotne zastosowania.

Rosen i Beerman (1999) sklasyfikowali stopień innowacyjności nowych związków chemicznych wprowadzonych w Szwecji w okresie 1987–1997. Jednym z ich głównych wniosków było, że obserwowane były istotne różnice pomiędzy zastosowaniami terapeutycznymi postulowanymi przed i po wprowadzeniu na rynek. Autorzy dowodzą, że każde zadanie mające na celu ocenę innowacji w dziedzinie leków powinno brać pod uwagę realia doświadczeń po wprowadzeniu na rynek.

Istotne cechy każdego z leków (lub rodziny leków) mogą ulec zmianie z upływem czasu, zarówno w sensie pozytywnym, jak i negatywnym. Znaczenie [nauki poprzez użytkowanie](#) na rynku farmaceutycznym sugeruje konieczność istnienia elementu elastyczności w definicji innowacji, w celu uchwycenia nieoczekiwanych korzyści medycznych, które ujawniają się w trakcie stosowania produktu po wprowadzeniu na rynek.



#### 4. Charakterystyczne przykłady innowacji w dziedzinie środków farmaceutycznych

Ta część przedstawia na przykładach, w jaki sposób innowacja może być charakteryzowana na rynku farmaceutycznym. Część pierwsza omawia starsze przykłady, podczas gdy część druga skupia się na nowszych produktach.

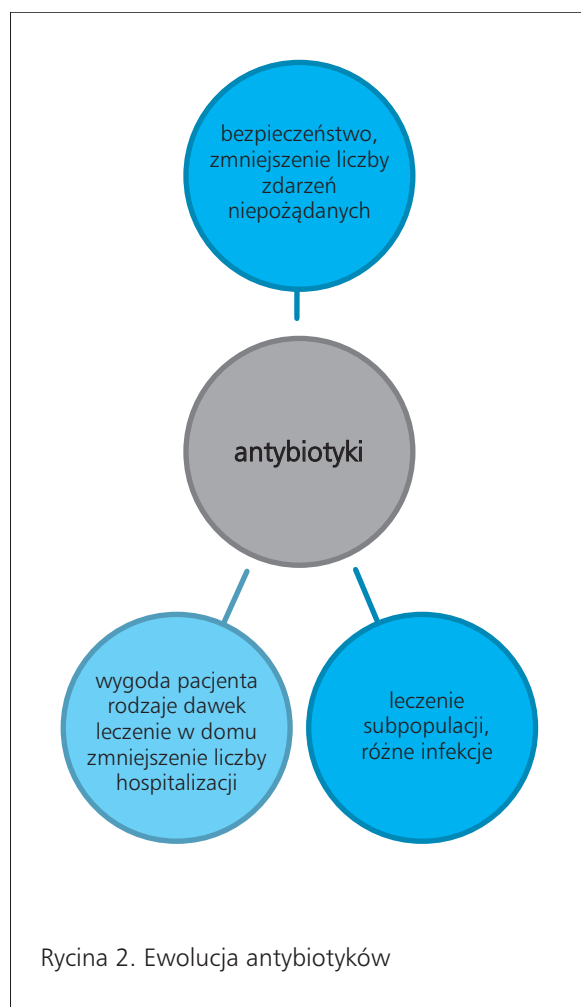
##### 4.1 Przykłady starszych leków

###### Antybiotyki

Antybiotyk — penicylina G został wyprodukowany po raz pierwszy w 1940 roku. Substancja ta ma kilka ograniczeń zastosowania, więc opracowano kilka modyfikacji antybiotyków, co spowodowało, że mogą być one stosowane w szerszym zakresie. Ponadto nowe antybiotyki — łącznie z cefalosporynami — zostały opracowane jako odpowiedź na pojawienie się szczepów bakterii antybiotykoopornych. W momencie pierwotnego wprowadzenia na rynek w latach 60. XX wieku, pierwsza cefalosporyna miała szersze spektrum działania przeciwbakteryjnego niż penicylina G, jednakże słabo wchłaniała się po podaniu doustnym i powodowała bóle podczas iniekcji domięśniowych (Landau i wsp., 1999). W chwili obecnej istnieją cztery generacje związków w tej rodzinie antybiotyków, gdzie każda generacja jest chemiczną modyfikacją podstawowej cząsteczki cefalosporyny. Każda z generacji jest w stanie zapewnić leczenie innych infek-

cji (a tym samym różnych subpopulacji). Ponadto są one dostępne w różnych dawkach, w formach do wstrzyknięć, podawania miejscowego i doustnego, które mogą poprawić wygodę pacjenta. Innowacje w dziedzinie antybiotyków pozwoliły na podawanie leku raz dziennie, zapewniły pacjentowi możliwość leczenia w domu, albo przynajmniej skróciły czas pobytu w szpitalu. Ulepszenia te oczywiście poprawiają jakość życia pacjenta i pozwalają na oszczędność kosztów ponoszonych na opiekę zdrowotną. Ulepszenia te ukazuje schematycznie Rycina 2., podkreślając najistotniejsze dla tego przykładu elementy Ryciny 1.

Pierwszy syntetyczny kortykosteroid został opracowany w 1949 roku i był stosowany w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Od tej pory poczyniono kilka modyfikacji, dzięki którym uzyskano związki o różnej



Rycina 2. Ewolucja antybiotyków

sile i czasie działania. Wynika z tego, że stosowanie takich leków może prowadzić do bardziej indywidualnych sposobów leczenia. Oprócz tego, możliwość stosowania kortykosteroidów w postaci wziewnej może potencjalnie zwiększyć wygodę pacjenta.

### Antracykliny

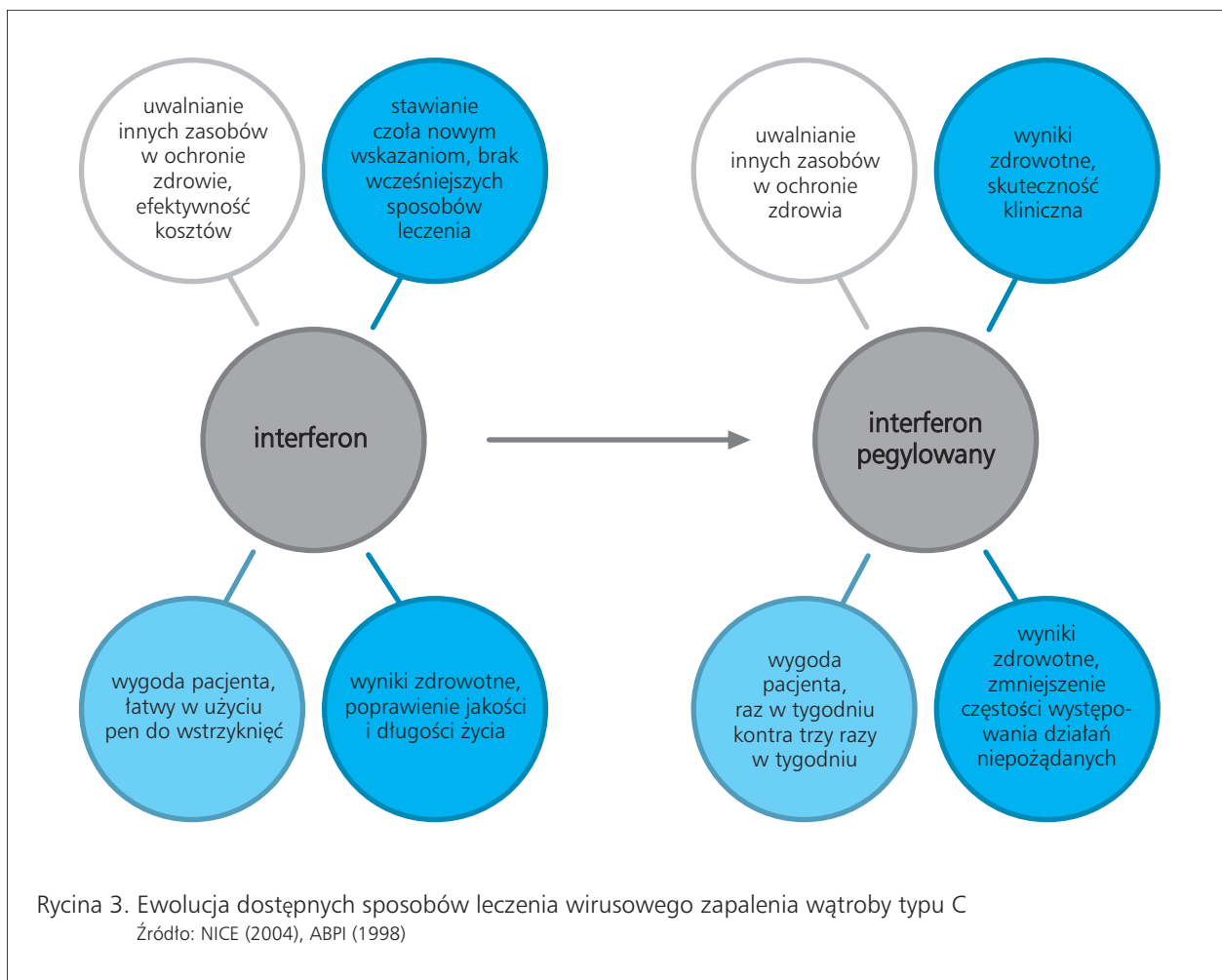
Przeciwnowotworowe antracykliny od kilku lat stosowane są w leczeniu guzów litych. Druga klasa substancji z tej rodziny może powodować mniejsze działania niepożądane w porównaniu z protoplastą klasy, co poprawia profil bezpieczeństwa.

### Leki antyhistaminowe

Drugą generację leków antyhistaminowych cechuje kilka ulepszeń w porównaniu do pierwszej generacji tych leków:

- rzadsze podawanie,
- brak ubocznego działania antycholinergicznego
- mniejsza sedacja.

Rzadsze dawkowanie implikuje poprawę w wymiarze **wygoda pacjenta** (por Rycina 1.), podczas gdy ostatnie dwa ulepszenia klasyfikują się do wymiaru znajdującego się przy haśle **bezpieczeństwo**. W oparciu o drugą generację leków antyhistaminowych, opracowywana jest ich trzecia generacja, która może przynieść ulepszoną tolerancję, ulepszoną farmakokinetykę, mniej działań niepożądanych i większe bezpieczeństwo (Wertheimer i wsp., 2001). Obniżenie działania sedacyjnego już zmniejszyło liczbę wypadków związanych z pracą i ograniczyło spadek produktywności.



Rycina 3. Ewolucja dostępnych sposobów leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C  
Źródło: NICE (2004), ABPI (1998)

## 4.2 Przykłady nowszych leków

### Wirusowe zapalenie wątroby typu C

W chwili obecnej nie istnieje szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C. Jeszcze kilka lat temu jedynym zatwierdzonym sposobem leczenia był interferon alfa, którego działanie u 25% chorych uniemożliwia namnażanie wirusa i całkowicie likwiduje chorobę. W innych przypadkach choroba może się odnawiać. Interferon alfa poprawia także kilka wskaźników pomiaru jakości życia, chociaż daje również działania niepożądane, trudne do tolerowania dla wielu (jednak nie wszystkich) chorych. Odsetek zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych jest szacowany na około 7–14%.

Ostatnio do użycia dopuszczony został nowy rodzaj interferonu alfa — *interferon pegylowany*. W ciągu ostatnich dwóch lat przyznano dwie licencje na leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C. Ewolucja dostępnych sposobów leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C jest przedstawiona na Rycinie 3. Zaznaczone są na niej te wymiary, które w wyniku wprowadzenia nowych leków zostały ulepszone (wymiar por. Rycina 1.).

Dowody dostarczone przez Brytyjski Narodowy Instytut Doskonałości Klinicznej (NICE) wykazują, że interferon pegylowany jest — w porównaniu z interferonem alfa — bardziej skuteczny klinicznie, jak również bardziej opłacalny pod względem kosztów (NICE, 2004). Podczas, gdy interferon alfa był pierwszym środkiem przeznaczonym do leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C, interferon pegylowany przyniósł dodatkowe korzyści zdrowotne, łącznie z ograniczeniem występowania większości działań niepożądanych, a także zwiększeniem wygody pacjenta i redukcją kosztów. Rycina 3. ilustruje ten proces schematycznie, podkreślając jedynie te wymiary innowacyjności (pokazane wcześniej na Rycinie 1.), w których interferon pegylowany w wyraźny sposób różni się od interferonu alfa.

### Cukrzyca

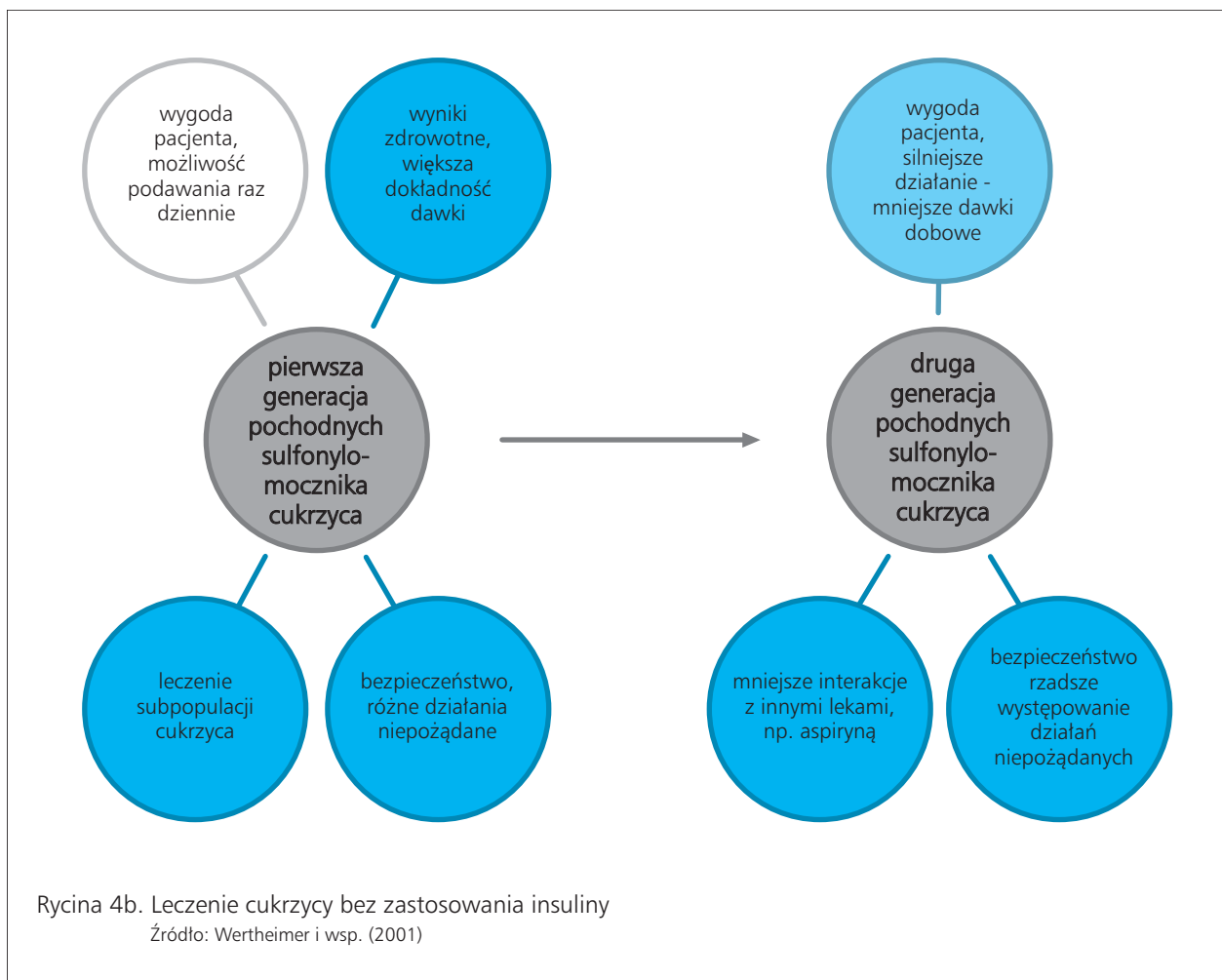
Cząsteczka insuliny została silnie zmodyfikowana w celu otrzymania całej gamy produktów insulinowych stosowanych w leczeniu cukrzycy. Produkty insuliny są dostępne od lat 70. XX wieku i w ciągu ostatnich dekad wprowadzono ulepszenia techniczne w dziedzinie ogólnej wygody pacjenta, lepszego stosowania się do zaleceń, większej dokładności dawki i zmniejszenia częstotliwości występowania działań niepożądanych, łącznie ze zmniejszonym ryzykiem hipoglikemii (Wertheimer i wsp., 2001). Ponadto ulepszono metody podawania insuliny, między innymi stworzono urządzenia do aplikowania wielokrotnych dawek typu pen, czyli w formie długopisu. W chwili obecnej prowadzone są badania nad opracowaniem sprayów donosowych z insuliną, które mogłyby



wyeliminować u niektórych pacjentów konieczność podawania leku w porach posiłków (ABPI, 1999). Zaletą tej metody, obok wielu innych, jest zwiększenie wygody pacjenta. Rycina 4a. pokazuje, w jaki sposób szeroki zakres produktów insulinowych wpływa pozytywnie na różne wymiary innowacji przedstawione na Rycinie 1.

Istnieje także możliwość leczenia cukrzycy insulinoniezależnej wykorzystująca doustne środki obniżające poziom glukozy. Pod koniec ostatniej dekady dostępne były dwie możliwości stosowania tych środków: monoterapia (przyjmowanie metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika) lub połączenie obu sposobów leczenia (jednoczesne przyjmowanie obu leków). Skuteczność terapii łączonej została udowodniona w latach 80. XX wieku u pacjentów,

którzy nie byli leczeni za pomocą monoterapii, po wprowadzeniu metforminy i pierwszej generacji pochodnych sulfonilomocznika. Terapia łączona zwiększyła zakres możliwości leczniczych i pozwoliła na skuteczniejsze leczenie cukrzycy (NERA, 2004). Dostępnych jest kilka leków będących pochodnymi sulfonilomocznika pierwszej generacji. Mimo że mają podobną budowę cząsteczki, różnią się siłą i czasem działania, zakresem dawek i skutkami niepożądanymi (Wertheimer i wsp., 2001). Różnice te sprawiają, że każdy z leków jest bardziej odpowiedni dla innej grupy pacjentów, odpowiednio dla ich stanu odżywienia i nawyków żywieniowych, wieku i innych uwarunkowań natury medycznej. Zalety wynikające z mnogości pochodnych sulfonilomocznika pierwszej generacji są pokazane na Rycinie 4b.



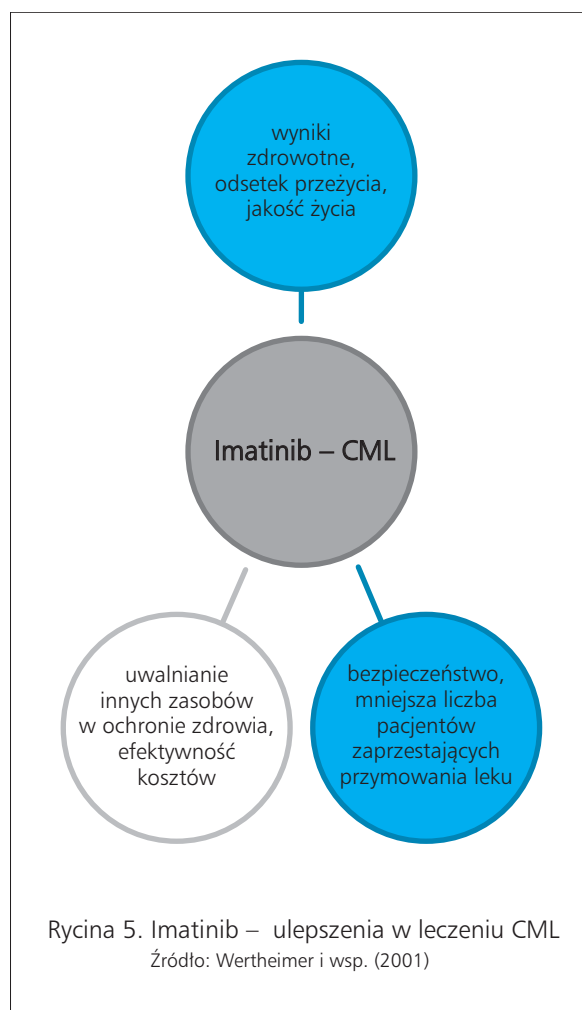
W latach 80. XX wieku zatwierdzono drugą generację pochodnych sulfonilomocznika. Podobnie jak w pierwszej, istnieje kilka podobnych cząsteczek, różniących się siłą i czasem działania, zakresem dawek, zdarzeniami niepożądanymi i wygodą dla pacjenta. Leki drugiej generacji pochodnych sulfonilomocznika mają silniejsze działanie, czego zaletą jest konieczność przyjmowania mniejszych dawek dziennych. Zdarzenia niepożądane występują rzadziej, mniejsza jest również możliwość wystąpienia negatywnych interakcji z aspiryną (Wertheimer i wsp., 2001). Zalety wynikające z zastosowania drugiej generacji w porównaniu z pierwszą generacją pochodnych sulfonilomocznika są pokazane na Rycinie 4b.

Na początku 2000 roku wprowadzono nowy rodzaj doustnych leków obniżających poziom glukozy, glitazony. Ta nowa klasa leków jest szczególnie wskazana dla pacjentów, którzy cierpią z powodu niepożądanych lub szkodliwych działań ubocznych związanych z przyjmowaniem metforminy lub sulfonilomocznika (NICE, 2003a). Tak więc, te nowe leki są skuteczne w leczeniu subpopulacji z jednoczesnym występowaniem mniejszej liczby działań niepożądanych.

### Przewlekła białaczka szpikowa

Jedynym sposobem leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CML) rokującym wyleczenie, jest przeszczep komórek macierzystych. Jednakże z wielu powodów, łącznie z niedostateczną liczbą dawców i uwarunkowaniami zależnymi od pacjentów, ta możliwość jest znacznie ograniczona. W ostatnich latach leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów bez możliwości przeszczepienia komórek macierzystych, było leczenie za pomocą interferonów alfa. W momencie wprowadzenia na rynek były one postrzegane jako oferujące istotne korzyści medyczne w leczeniu niektórych białaczek (łącznie z CML), nawet pomimo występowania trudnych do zniesienia działań niepożądanych (łącznie z objawami grypopodobnymi) u około jednej czwartej pacjentów z CML (NICE, 2003b).

Wprowadzenie do użycia *imatinibu* było ważnym przełomem w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Dane poddane analizie przez NICE pokazują, że — pod względem klinicznym i efektywności kosztów — imatinib jest skuteczniejszym od najlepszego dostępnego obecnie sposobem leczenia. Wyniki zdrowotne w przypadku jego stosowania są lepsze zarówno pod względem ilościowym (odsetek przeżycia), jak i jakości życia. W przypadku imatinibu mniejszy jest także odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych leku. Rycina 5. pokazuje poprawę cech jako rezultatu leczenia imatinibem. Pomimo istotnych korzyści oferowanych przez ten produkt, interferon alfa nadal daje korzyści w leczeniu niektórych pacjentów z CML (ABPI, 2004).

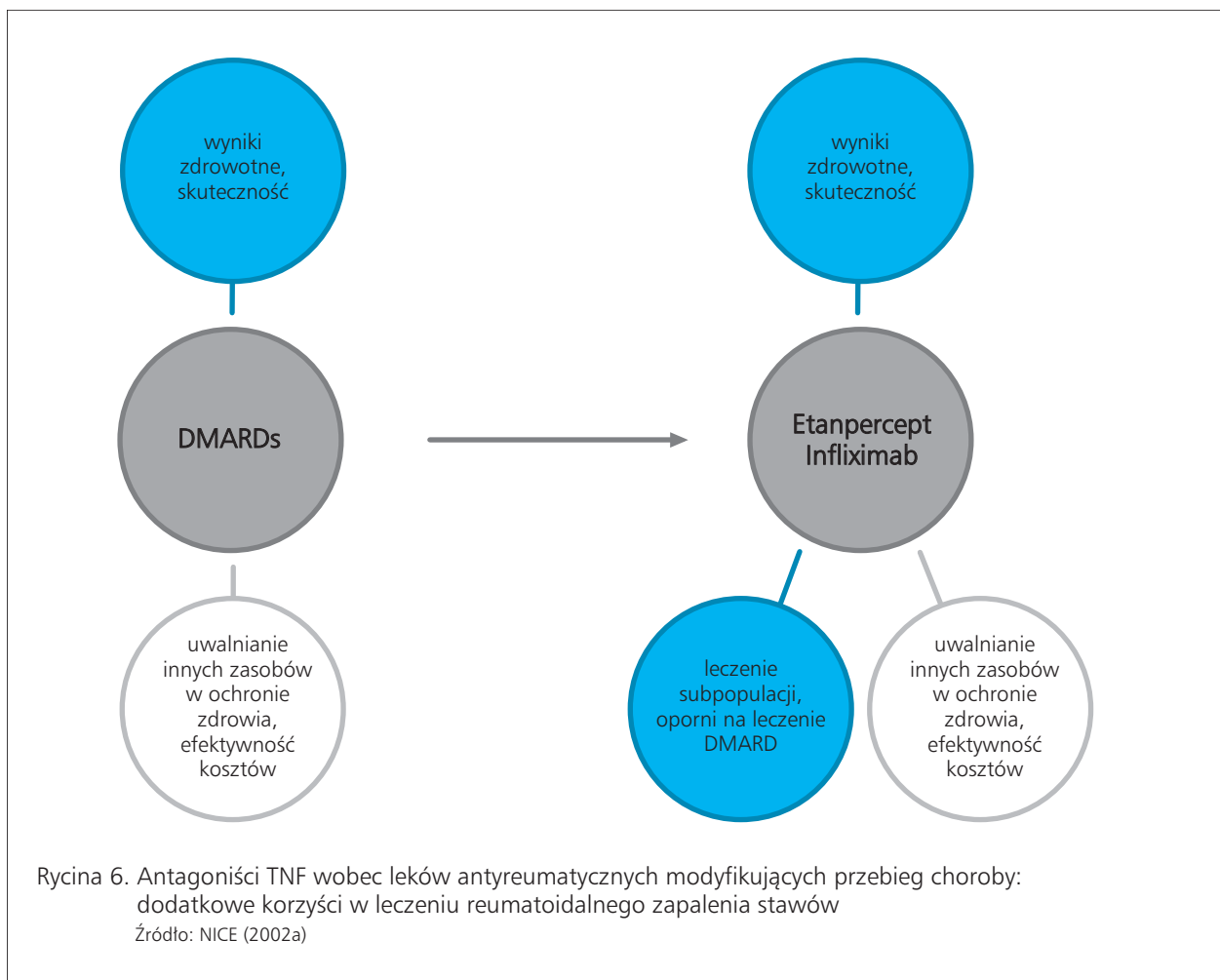


## Reumatoidalne zapalenie stawów

Obecne metody leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RA) korzystają z szeregu leków antyreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARDs), których podawanie powinno być rozpoczęte niezwłocznie po postawieniu diagnozy. Jednym z najlepszych stosowanych obecnie sposobów jest przede wszystkim wstępne podawanie *metotreksatu* (NICE, 2002a; Blumenauer i wsp., 2003). Jak podkreślono podczas „Przeglądowego Panelu Medycznego”, przeprowadzonego w ramach Fundacji Zapalenia Stawów: „jeżeli przed sześciu laty cierpiełeś z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów, które nie reagowało na leczenie za pomocą leków antyreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, miałeś pecha” (AF, 2004). W chwili obecnej podgrupa pacjentów, którzy nie

odpowiadają na leczenie lub nie tolerują tradycyjnych leków antyreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, może być leczona za pomocą *etanerceptu* i *infiximabu*, które są związkami biologicznymi, hamującymi działanie czynnika martwicy nowotworów (TNF), a tym samym hamującymi proces zapalny.

Dane kliniczne dotyczące etanerceptu pokazują istotną statystycznie różnicę w odpowiedziach ACR20 (20% poprawa w skali objawów Amerykańskiej Akademii Radiologii) w trzecim i szóstym miesiącu podawania leku (NICE, 2002a). Wyniki przeglądu Cochrane’a pokazują, że dane radiologiczne po 12 miesiącach wykazują ogólną poprawę w porównaniu z metotrexatem (Blumenauer i wsp., 2003).



Wyniki badań klinicznych porównujących połączenie infliximabu z metotreksatem oraz monoterapię metotreksatem, pokazują statystycznie istotną różnicę w odpowiedzi ACR20 po 30 tygodniach (50% wobec 20%), które utrzymywały się w 54 i 102 tygodniu leczenia. Ponadto NICE ocenił, że wzrastający odsetek efektywności kosztów obu sposobów leczenia jest akceptowalny.

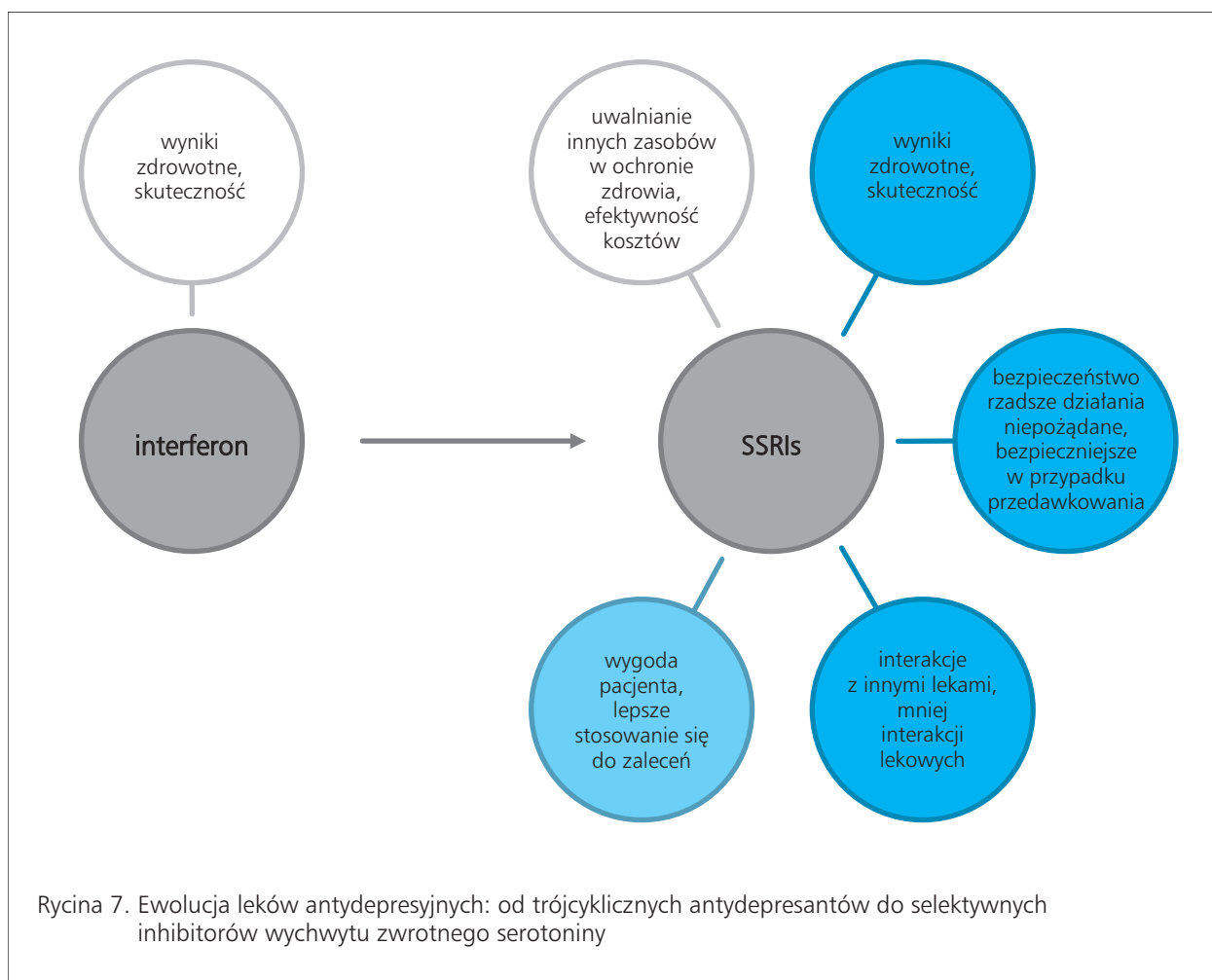
Rycina 6. pokazuje ulepszenia wynikające ze stosowania połączenia infliximabu i etanerceptu wobec leków antyreumatycznych, modyfikujących przebieg choroby w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Metody podawania infliximabu i etanerceptu różnią się od siebie. Pierwszy z nich podawany jest we

wlewie dożylnym z jednoczesnym cotygodniowym podawaniem metotrexatu, a drugi podawany we wstrzyknięciach podskórnych dwa razy w tygodniu. Jak zauważyło NICE, szersze zastosowanie infliximabu może prowadzić do „większego zapotrzebowania na ośrodki jednodniowego pobytu”, podczas gdy szersze upowszechnienie się etanerceptu może prowadzić do „większego zapotrzebowania na miejsca leczenia ambulatoryjnego”.

### Depresja

Depresja jest dość powszechną, dezorganizującą życie i potencjalnie śmiertelną chorobą, która może dotyczyć ludzi obojga płci w każdym wieku. Pomimo że jej przyczyny nie są do końca znane, dostępna jest duża grupa skutecznych leków przeciwdepresyjnych, stosowanych powszechnie przez



psychiatrów w leczeniu różnych podtypów depresji. *Fluoksetyna* była pierwszym lekiem z grupy antydepresantów znanych jako selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRIs). Lek ten został opracowany pod koniec lat 80. XX wieku i są obecnie lekami pierwszego rzutu w leczeniu depresji. Grupa selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny obejmuje: *fluoksetynę*, *fluoksaminę*, *paroksetynę*, *sertralinę*, *citalopram* i *oksalan escitalopramu*.

Dane kliniczne ukazują, że selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny są skuteczne tak samo jak tradycyjne trójcykliczne antydepresanty (TCAs), przy czym stwarzają mniej problemów związanych z bezpieczeństwem i tolerancją. Mniejszy odsetek działań niepożądanych jest przyczyną dokładniejszego stosowania się do zaleceń, co jest obserwowane nawet w kontrolowanych badaniach klinicznych. Ponadto selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny rzadziej wchodzi w interakcje z innymi lekami niż tradycyjne antydepresanty, są też odpowiedniejsze do stosowania w długoterminowej terapii podtrzymującej i zmniejszają ilość zgonów z powodu przedawkowania (Mourilhe i wsp., 1998; Montgomery, 2000; Cipriani i wsp., 2003).

Stewart (1998) w przeglądzie literatury z dziedziny ekonomii porównującej ogólnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny z trójcyklicznymi antydepresantami, stwierdził, że prawie wszystkie badania podważają pogląd, iż selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny są drogie. Wyniki kliniczne połączone z pełnym zakresem kosztów opieki zdrowotnej sugerują większą efektywność produktów droższych. Stokes i wsp. (1997) podkreślali w szczególności, iż fluoksetyna może zmniejszyć koszty opieki zdrowotnej poprzez: „zmniejszenie potrzeby kontaktu z lekarzem ze względu na lepsze stosowanie się do zaleceń, poprzez zmniejszenie liczby pacjentów przerywających leczenie, a co za tym idzie, zmniejszenie liczby pacjentów z pogorszeniem stanu zdrowia, mniej nawrotów i mniejsze

obciążenie służb zdrowia psychicznego”. Ulepszenia te są przedstawione na Rycinie 7.

Rozważania farmakologiczne sugerują, że selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny są klasą niejednorodną (Cipriani i wsp., 2003). Istnieją różnice zarówno w ich głównym działaniu farmakologicznym (tj. selektywne i potencjalne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny), jak i ich działaniu drugorzędym (np. hamowanie wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy). Systematyczne przeglądy bezpośrednich badań porównawczych nie wykazują różnic w skuteczności pomiędzy pojedynczymi składnikami, podkreślają jednakże pewne różnice w ich tolerancji (Edwards i Anderson, 1999).

Tak jak w przypadku wszystkich sposobów terapii za pomocą leków antydepresyjnych, u większości pacjentów z depresją występują różnice pod względem reakcji na inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny: u około 30–40% z nich nie następuje wystarczająca odpowiedź na przyjmowane leki. Stwierdzono jednak, że w przypadku pacjentów którzy nie reagują na terapię jednym lekiem z danej grupy, może nastąpić odpowiedź na inny lek z tej samej klasy (Wertheimer i wsp., 2001). Jedno z badań wykazało, że 26% pacjentów nieodpowiadających na leczenie fluoksetyną reagowało na sertralinę (Zarate i wsp., 1996). Inne badanie wykazało, że 63% pacjentów nieodpowiadających na leczenie sertralina, reagowało na fluoksetynę (Thase i wsp., 1997). Ogólnie mówiąc sugerowano, że zmiana z jednego inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny na inny ma szansę powodzenia w 51% (Joffe i wsp., 1996). Biorąc pod uwagę różnice w ocenie ekonomicznej poszczególnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, niedawna praca przeglądowa Crooma i wsp. (2003) wykazała, że escitalopram może być opłacalną alternatywą do generycznego citalopramu, generycznej fluoksetyny i sertraliny.

Dostępność szerokiej gamy leków z klasy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny zwiększyła również konkurencję cenową pomiędzy tymi leka-

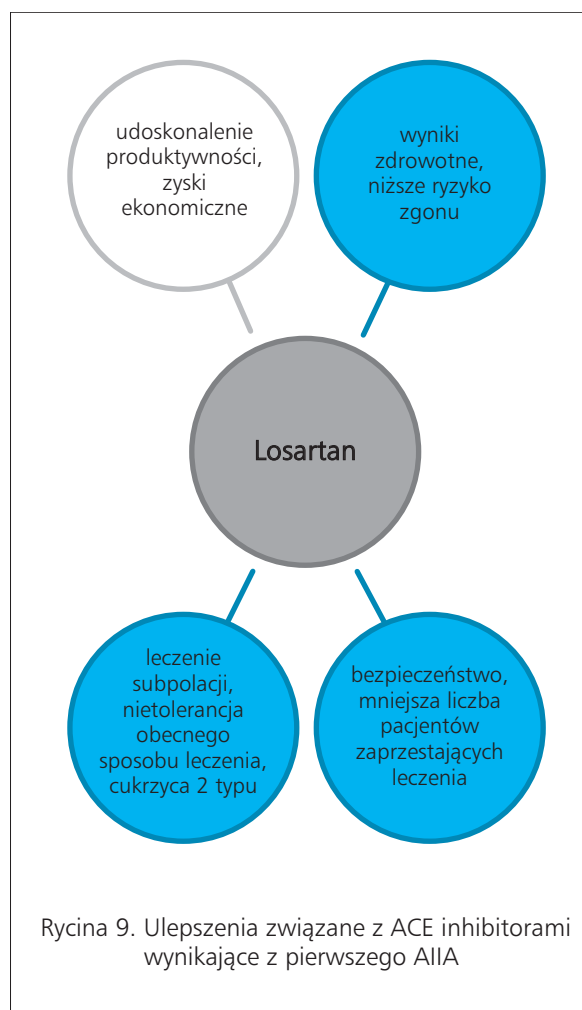
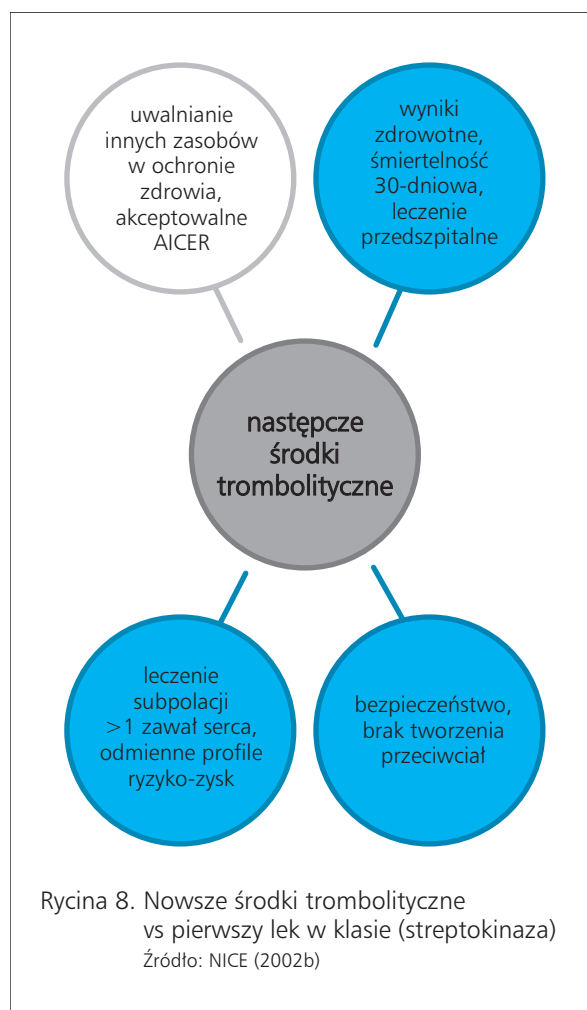
mi. DiMasi (2000) podaje, że *fluvoksamina* i *citalopram* (produkty następcze) były wprowadzone na rynek z niższą w stosunku do najkorzystniejszego cenowo leku swojej klasy, jak również do średniej ceny leków w danej klasie.

### Leki trombolityczne

Pierwszym lekiem trombolitycznym stosowanym do leczenia ostrego zawału mięśnia serca (AMI) była *streptokinaza*. Środek ten spowodował istotną ewolucję w leczeniu ostrego zawału mięśnia serca. Jednakże streptokinaza może być użyta tylko raz, ponieważ po jej podaniu pojawiają się we krwi przeciwciała hamujące jej działanie w przypadku ponownego jej użycia. W ostatnich latach wprowadzono nowe środki trombolityczne, które mają istotną zaletę — mogą być stosowane więcej niż jeden raz.

NICE (2002b) rekomendowało stosowanie u pacjentów z zawałem mięśnia serca wszystkich nowszych środków trombolitycznych. W przypadku wyboru konkretnego leku należy wziąć pod uwagę możliwe korzyści i zagrożenia dla poszczególnych pacjentów. Nowsze środki są także uważane za skuteczniejsze pod względem śmiertelności 30-dniowej i mają akceptowalny przyrostowy współczynnik efektywności kosztowej (ICER) w porównaniu ze streptokinazą (pierwszym lekiem w tej klasie).

Najnowsze środki trombolityczne (*reteplaza* lub *tenekteplaza*) mogą być podane zanim pacjent dotrze do szpitala. Te dwa leki są nowymi zmodyfikowanymi formami i mogą być podawane w szybkim wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa zamiast we wlewie. Ta metoda może być bardzo użyteczna w podwyższa-



niu stanu zdrowia, zwłaszcza w przypadku społeczności mieszkających w dużym oddaleniu od szpitala z zapleczem do leczenia nagłych stanów.

Rycina 8. przedstawia innowacyjną charakterystykę nowszych środków trombolitycznych.

### Przewlekła niewydolność serca

Skuteczność inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca jest dobrze udokumentowana. Leczenie to zmniejsza śmiertelność i liczbę osób hospitalizowanych. Zakładając różnicę w mechanizmach farmakologicznych antagonistów receptora angiotensyny II typu (AIIA) względem inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, z połączenia tych leków można oczekiwać dodatkowego, pozytywnego działania (Gremmler i wsp., 2003).

*Losartan* był pierwszym wprowadzonym na rynek antagonistą receptora angiotensyny II typu. W porównaniu z najczęściej stosowanymi inhibitorami ACE, stwierdzono, że *losartan* istotnie obniża ryzyko zgonu i powoduje mniejszą liczbę działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia (Desbach i wsp., 1999). Simpson i McClellan (2000) dowodzą, iż *losartan* powinien być lekiem pierwszego rzutu u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza nieprawidłowo leczonych za pomocą obecnej terapii lub negatywnie tolerujących dotychczas przyjmowane leki. Jonsson i wsp. (2002) wykazują poprawę (w porównaniu z innym ACE inhibitorem) funkcji poznawczych uzyskaną na skutek leczenia *losartanem*, prowadzącą do zysków ekonomicznych większych niż te oczekiwane w związku z kontrolą ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Zaobserwowano,

że zastosowanie *losartanu* jako dodatku do standardowego leczenia nadciśnienia, zmniejszyło częstotliwość występowania schyłkowej niewydolności nerek i przynosiło oszczędności w wydatkach na pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią (Herman i wsp., 2003). Udoskonalenia te przedstawia schematycznie Rycina 9.

Na rynek wprowadzono nową generację antagonistów receptora angiotensyny typu II, mogącą przynieść dodatkowe korzyści w porównaniu z pierwszą generacją antagonistów receptora angiotensyny typu II. Na przykład stwierdzono, że *telmisartan* zmniejsza czas regulowania nadciśnienia, a przy tym obniża koszty związane z innymi, powszechnie przepisywanymi środkami leczniczymi w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o nasileniu od nieznacznego do umiarkowanego (Richter i wsp., 2001). *Irbesartan*, inny z leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny typu II, opóźnia wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów z cukrzycą typu II, co przyczynia się do lepszej jakości życia, wydłużenia czasu życia i istotnych oszczędności w kosztach leczenia (Palmer i wsp., 2004). Croom i wsp. (2004) dokonali przeglądu danych dotyczących stosowania *irbesartanu* w leczeniu nadciśnienia tętniczego i nefropatii cukrzycowej. Autorzy stwierdzili, że *irbesartan* powoduje szybszą redukcję ciśnienia rozkurczowego krwi i większą (lub taką samą) redukcję ciśnienia skurczowego niż *losartan*. Autorzy wywnioskowali, że *irbesartan* jest dobrze tolerowanym i skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym. Biorąc pod uwagę pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu II, Croom i wsp. (2004) wykazali także, że *irbesartan* spowalnia postępowanie choroby nerek w tej subpopulacji, zarówno we wczesnych, jak i późniejszych stadiach nefropatii cukrzycowej.



## 5. Wartość posiadania produktów następczych

Istnieją także dodatkowe zalety posiadania produktów następczych w każdym obszarze terapeutycznym. Nie są to charakterystyczne cechy innowacji, przedstawione obrazowo na Rycinie 1., ale czynniki, które należy wziąć pod uwagę w każdej dyskusji dotyczącej procesu innowacji w przemyśle farmaceutycznym.

Te nieinnowacyjne zalety mają trzy aspekty:

- konkurencja cenowa,
- pośrednie wpływy na wydatki na badania i rozwój,
- konkurencja w dziedzinie badań i rozwoju.

### Konkurencja cenowa

W różnorodnych obszarach terapeutycznych firmy konkurują ze sobą cenowo. Jest to skutek posiadania różnych substancji, które mogą się zastępować w procesie leczenia. Jednak możliwość występowania konkurencji cenowej jako wyniku wprowadzania produktów następczych jest do pewnego stopnia ograniczona przez stopień dowolności cenowej. DiMasi (2000) wykazuje, że w Stanach Zjednoczonych, gdzie wolny rynek odgrywa bardziej znaczącą rolę niż w Europie, większość nowo wprowadzanych na rynek leków ma cenę obniżoną w stosunku do leków

wiodących w danej klasie. Są one również tańsze od leków o średniej cenie w tej klasie. Autor analizuje dane ze Stanów Zjednoczonych z lat 1995–1999 pod kątem pewnej liczby warunków. Raport Amerykańskiego Kongresowego Biura Budżetowego dotyczący konkurencji lekowej w Stanach Zjednoczonych pokazuje także, że w przypadku pojawienia się na rynku jednego lub więcej produktów następczych, proces wzrostu cen wiodących leków ulega spowolnieniu. Raport pokazuje również, że wyżej wymienione produkty następcze pojawiają się na rynku w niższych cenach w porównaniu z lekiem wiodącym cenowo (CBO, 1998). Lu i Comanor (1998) opierając się na starszych danych ze Stanów Zjednoczonych obejmujących okres 1978–1987, wykazali podobne wyniki: wzrost liczby konkurujących ze sobą markowych produktów powoduje — przy wprowadzaniu ich na rynek — obniżenie ceny.

W Europie Towse i Leighton (1998), analizując rynek w Wielkiej Brytanii w okresie 1969–1998, uzyskali podobne wyniki: związki następcze w połowie lat 90. XX wieku pojawiały się zazwyczaj na rynku w cenie niższej od ceny leku wiodącego. W badaniu IGES (IGES, 2002) zaobserwowano identyczne pod względem dziewięciu parametrów terapeutycznych wyniki w Niemczech w okresie 1980–2000. Produkty następcze w Niemczech zdobywają część rynku cenami niższymi od cen produktów oryginalnych. Ponadto pojawienie się produktów następczych powoduje zahamowanie wzrostu cen leków oryginalnych. W Wielkiej Brytanii i Niemczech, przy wprowadzaniu leku na rynek istnieje dowolność cenowa, co rzadko się spotyka w większości rynków w Europie. Badanie Reekiego (1998) nad zachowaniem się cen na poszczególnych rynkach w sześciu krajach (Dania, Holandia, Niemcy, Południowa Afryka, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone), w których istnieje dowolność cenowa pokazuje, że konkurujące produkty pozwalają na zachowanie cen rynkowych.

Jednakże sytuacja ulega zmianie, gdy konkurencja cenowa analizowana jest w krajach z bardziej re-

strykcyjnymi uregulowaniami cenowymi. Dla przykładu: Ekelund i Persson (2003) wykazali, że w kraju z bardziej rygorystycznymi regulacjami cenowymi (np. w Szwecji), obecność substytutów markowych produktów, tj. produktów następczych, nie ma wpływu na ceny czy ich dynamikę przy wprowadzeniu na rynek. Wynik ten różni się od wyników wcześniej wymienionych badań.

#### Pośrednie wpływy na wydatki dotyczące badań i rozwoju

Henderson i Cockburn (1996) pokazują, że istnieje efekt pośredniego wpływu na wydatki dotyczące badań i rozwoju w dziedzinie farmacji. Firmy uzyskują przewagę raczej poprzez strategię skupiania się na kilku dziedzinach przy działaniu na większą skalę. Tańsze jest przedsięwzięcie obejmujące dwa projekty badań i rozwoju w obrębie tej samej firmy niż dwóch różnych firm. Implikuje to obecność efektu pośredniego wpływu na wydatki, pomiędzy programami badań i rozwojem w obrębie firmy. Tak więc, dodatkowe procesy badań i rozwoju przeprowadzane przez dowolną firmę (nawet w przypadku kiedy wiedzą wyłącznie do wprowadzenia na rynek produktów następczych), mogą pozytywnie wpływać na badania naukowe w odniesieniu do innych schorzeń.

Cockburn i Henderson (1994) wykazali także, jak bardzo ważne są takie zależności pomiędzy wiodącymi firmami farmaceutycznymi, tj. efekty pośredniego wpływu na wydatki występujące poza firmami. Dowody przedstawione przez autorów pokazują, że istnieje silny dodatni związek pomiędzy wydajnością własną, a powodzeniem wysiłków firm konkurencyjnych, co wpływa na ogólną wydajność badań. Efekt pośredniego wpływu na wydatki powodowany jest wymianą doświadczeń i wyników badań. Wymiana ta dokonuje się poprzez literaturę i spotkania naukowe, ponieważ firmy odnoszące sukcesy publikują swoje wyniki oraz starają się o patenty, co przynosi korzyści wysiłkom badawczym innych, prowadzących badania w tej samej dziedzinie (Kettler i Towse, 2002). Badania i rozwój prowadzące do powstawania produktów następczych mają, ze względu na tę wymianę myśli

naukowej, pozytywny wpływ pośredni na wydatki innych firm konkurencyjnych.

#### Konkurencja w dziedzinie badań i rozwoju

Oprócz wpływu pozytywnego, w pracach rozwojowo-badawczych w dziedzinie farmacji istnieje również konkurencja. Różne firmy mogą niezależnie od siebie inwestować środki w badania i w rozwój na tym samym polu terapeutycznym bez gwarancji, że ich produkt jako pierwszy wejdzie na rynek. Ograniczenie liczby (lub całkowity brak) produktów następczych w sytuacji, gdy lek był już bliski wprowadzenia na rynek, lecz konkurencyjna firma wprowadziła go jako pierwsza, oznacza, że liczba „niepowodzeń” będzie znacznie większa. Istnieje również ryzyko, że we wczesnym okresie badań firma wycofa się z nich, w obawie, iż prace konkurencji są bardziej zaawansowane. Może to oznaczać mniejszą ilość równoległych programów badawczych i rozwojowych w poszczególnych firmach, co powoduje utratę omówionego wcześniej efektu pośredniego wpływu na wydatki.

Charakter rynku leków stanowi o tym, że proces badań i rozwoju w dziedzinie farmacji nie jest rodzajem wyścigu, w którym zwycięzca zgarnia całą pulę i — jak wykazano w poprzednich rozdziałach — pierwszy lek w swojej klasie nie powinien być postrzegany jako najlepszy w całej danej klasie leków.

Nowe dane pokazują, że opracowanie leków następczych odbywa się często w tym samym czasie, co opracowanie pierwszego leku w klasie. Tak więc, badania i rozwój w dziedzinie przemysłu farmaceutycznego są procesami równoczesnymi, trudno jest dostrzec jednoznacznie granicę pomiędzy badaniami i rozwojem ukierunkowanymi na pierwsze dostępne leczenie dowolnego schorzenia, a badaniami ukierunkowanymi na produkty następcze (DiMasi i Paquette, 2004).

Ponadto DiMasi i Paquette (2004) pokazują, że okresy wyłączności rynkowej dla leków pierwszych w swojej klasie ulegają skróceniu na skutek kon-

kurencji terapeutycznej. W latach 60. XX wieku, średni okres wyłączności marketingowej dla leku będącego pierwszym w swojej klasie wynosił 7,2 roku (zmniejszając się do zaledwie ponad pięciu lat w drugiej połowie lat 80.). We wczesnych latach 90. XX wieku okres ten uległ jeszcze dalszemu skróceniu do mniej niż trzech lat. W okresie 1995–1998 produkt następczy wkraczał na rynek przeciętnie krócej niż po dwóch latach (1,8). Kongresowe Biuro Budżetowe (CBO, 1998) oferuje szerszy zakres okresów wyłączności rynkowej przed wprowadze-

niem na rynek podobnego, opatentowanego produktu (rok do sześciu lat). Towse i Leighton (1999) potwierdzają wyniki DiMasi i Paquette'a, wykazując, że potencjał leków wchodzących po raz pierwszy na rynek w ustanawianiu dominującej pozycji na rynku w Wielkiej Brytanii został ograniczony poprzez coraz krótszy odstęp czasowy między pojawieniem się produktów następczych o takim samym działaniu. Stąd też wprowadzanie produktów następczych powoduje pojawienie się konkurencji na rynku farmaceutycznym.





## 6. Wnioski

Innowacja w dziedzinie środków farmaceutycznych – podobnie jak w każdej innej dziedzinie – nie powinna być opisywana w sposób binarny. Czy lek jest lekiem przełomowym czy wyłącznie naśladowczym, jest kwestią stopnia, a jego innowacyjność może przejawiać się w jednym lub w kilku wymiarach. Ostatecznym sędzią innowacyjności produktu jest docelowy użytkownik, w przypadku leków — *pacjent*, który na wiele sposobów czerpie korzyści z leków. W związku z tym, innowacyjność w przypadku leków powinna być rozpatrywana jako koncepcja ciągła i wielowymiarowa.

Ogólnie mówiąc, innowacja w dziedzinie leków może skutkować udoskonaleniem w kategoriach korzyści zdrowotnych, zwiększeniem wygody pacjenta i/lub może generować dodatkowe zyski społeczne. Te dodatkowe zyski społeczne obejmują

uwalnianie innych zasobów w ochronie zdrowia, jako że nowe leki umożliwiają zapewnienie opieki zdrowotnej większej grupie pacjentów i zwiększenie produktywności.

Nie każdy nowy lek musi prowadzić do ulepszenia we wszystkich charakterystykach przedstawionych w tym raporcie, jednakże ważne jest, aby zdać sobie sprawę, że ulepszenie w jakimkolwiek wymiarze może być cenne społecznie.

Biorąc pod uwagę osobliwości rynku farmaceutycznego, to zwykle osoba trzecia, będąca *płatnikiem*, działa w imieniu pacjenta, stąd płatnik powinien ocenić możliwości pacjenta do ponoszenia kosztów w ramach ustalonej refundacji. Dla pacjentów najważniejszym czynnikiem będzie ich zdrowie, nie cena leku. Jednakże płatnicy przyjmują inny punkt widzenia, przywiązują większą wagę do ograniczenia wydatków. Płatnicy działający w imieniu pacjentów powinni znaleźć odpowiednie podejście, aby mieć pewność, że za cenne społecznie innowacje płać adekwatnie, a przy tym uniknąć problemu nadużycia, który może powstać wskutek uzyskiwania przez pacjentów leków za darmo.

Polityka koncentrująca się zwłaszcza na zmniejszaniu kosztów, powodująca wzrost ryzyka nieopłacalności, gdyby firmie nie udało się wprowadzić na rynek leku pierwszego w swojej klasie, będzie zniechęcać do potencjalnie opłacalnych inwestycji w badania i rozwój, a nie zachęcać do nich. ■

## 7. Bibliografia

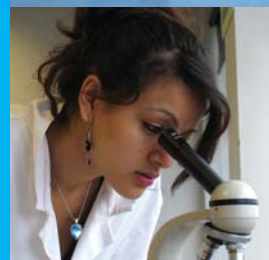
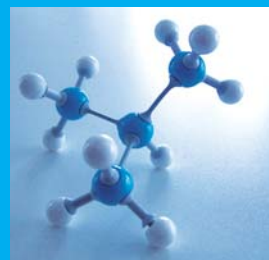
1. Arrow K.: *The economic implications of learning by doing*, Review of Economic Studies, 1962
2. Arthritis Foundation: *Arthritis today's*, Drug Guide, 2004.  
<http://www.arthritis.org/conditions/DrugGuide/default.asp>
3. Association of the British Pharmaceutical Industry: *Target Diabetes*, Londyn, 1999
4. Association of the British Pharmaceutical Industry: *Target Leukaemia*, Londyn, 2004
5. Association of the British Pharmaceutical Industry: *The Value of Medicines: Hepatitis C*, Londyn, 1998
6. Blumenauer B., Judd M., Cranney A., Burls A., Coyle D., Hochberg M., Tugwell P. i Wells G.: *Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis*, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3. Art. No.: CD004525. DOI: 10.1002/14651858.CD004525, 2003
7. Cipriani A., Brambilla P., Barbui C. i Hotopf M.: *Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression*, (Protocol), The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2. art. NO.: CD004185. DOI: 10.1002/14651858.CD004185, 2003
8. Cockburn I. i Henderson R.: *Racing to Invest? The Dynamics of Competition in Ethical Drug Discovery*, Journal of Economics and Management Strategy 3 (3): 481–519, 1994
9. Congressional Budget Office: *How increased competition from generic drugs has affected prices and returns in the pharmaceutical industry*, July 1998
10. Croom K. i Plosker G.: *Escitalopram: a pharmaco-economic review of its use in depression*, Pharmaco-economics 21 (16): 1185–1209, 2003
11. Croom K., Curran M., Goa K. i Perry C.: *Irbesartan: a review of its use in hypertension and in the management of diabetic nephropathy*, Drugs 64 (9): 999–1028, 2004

12. Desbach E., Rich M., Segal R., Gerth W., Carides G., Cook J., Murray J., Snively D. i Pitt B.: *The cost effectiveness of losartan versus captopril in patients with symptomatic heart failure*, *Cardiology* 91 (3): 189–194, 1999
13. DiMasi J.: *Price trends for prescription pharmaceutical: 1995–1999*, Washington, DC: a background report prepared for the Department of Health and Human Services' Conference on Pharmaceutical Pricing Practices, Utilization and Costs, 2000
14. DiMasi J. i Paquette C.: *The economics of follow-on drug R&D: trends in entry rates and the timing of development*, *Pharmacoeconomics* 22, supplement 2: 1–14, 2004
15. Dosi G.: *The nature of the innovative process*, 1988, [wyd.]: Edquist C. i McKelvey M., 2000
16. Edquist C. i Johnson B.: *Institutions and organisations in system of innovation*, 1997, [wyd.]: Edquist C. i McKelvey M., 2000
17. Edquist C. i McKelvey M. (red.): *Systems of innovation: growth, competitiveness and employment*, Vol II, Cheltenham, UK. Northampton, MA, USA, 2000
18. Edwards J. i Anderson I.: *Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors*, *Drugs* 57 (4): 507–33, 1999
19. Ekelund M. i Persson B.: *Pharmaceutical pricing in a regulated market*, *Review of Economics and Statistics* 85 (2): 298–306, 2003
20. Garcia R. i Calantone R.: *A critical look at technological innovation typology and innovativeness terminology: a literature review*, *The Journal of Product Innovation Management* 19: 110–132, 2002
21. Gelijns A. i Moskowitz A.: *Capturing the unexpected benefits of medical research, in Capturing the Unexpected Benefits of Medical Research*, Pritchard C. (red.), Office of Health Economics, Londyn, 2000
22. Gremmler B., Kunert M., Kisters K., Schleiting H. i Ulbricht L.: *Effects of AT1receptor antagonist therapy in patients with severe heart failure pretreated with angiotensin converting enzyme inhibitors*, *Experimental and Clinical Cardiology* 7 (4): 193–198, 2003
23. Henderson R. i Cockburn I.: *Scale, Scope and Spillovers: The Determinants of Research Productivity in Drug Discovery*, *RAND Journal of Economics* 27 (1): 32–59, 1996
24. Herman W., Shahinfar S., Carides G., Dasbach E., Gerth W., Alexander C., Keane W. i Brenner B.: *Losartan reduces the costs associated with diabetic end-stage renal disease: the RENAAL study economic evaluation*, *Diabetes Care* 26 (3): 683–687, 2003
25. Institute für Gerundheits-und Sozialforschung GmbH – IGES: *Analog-Wirkstoffe im Arzneimittelmarkt*, Berlin, 2002

26. Joffe R., Levitt A., Sokolov S. i Young L.: *Response to an open trial of a second SSRI in major depression*, Journal of Clinical Psychiatry 57: 114–115, 1996
27. Jonsson L., Gerth W. i Fatbom J.: *The potential economic consequences of cognitive improvement with losartan*, Blood Pressure 11 (1): 46–52, 2002
28. Kettler H.: *Competition through innovation, innovation through competition*, Office of Health Economics, Londyn, 1998
29. Kettler H. i Towse A.: *Public private partnerships for research and development: medicines and vaccines for diseases of poverty*, Office of Health Economics, Londyn, 2002
30. Kline S. i Rosenberg N.: *An overview of Innovation*, 1986, [wyd.]: Edquist C. i McKelvey M., 2000
31. Landau R., Achilladelis B. i Scriabine A. (red.): *Pharmaceutical Innovation: Revolutionizing Human Health*, The Chemical Heritage Foundation Series in Innovation and Entrepreneurship, Philadelphia, 1999
32. Lipsey R. i Carlow K.: *Technology policy: basic concepts*, 1998, [wyd.]: Edquist C. i McKelvey M., 2000
33. Lu Z. i Comanor W.: *Strategic pricing of new pharmaceuticals*, Review of Economics and Statistics 80 (1): 108–118, 1998
34. Montgomery S.: *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in the Acute Treatment of Depression*, The American College of Neuropsychopharmacology, 2000
35. Mourilhe P. i Stokes P.: *Risk and benefits of selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of depression*, Drug Safety 18: 1, 57, 82, 1998
36. National Institute of Clinical Excellence: *Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis*, Technology Appraisal 36, 2002a
37. National Institute of Clinical Excellence: *Guidance on the use of drugs for early thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction*, Technology Appraisal 52, 2002b
38. National Institute of Clinical Excellence, Glitazones for the treatment of type 2 diabetes: *Understanding NICE guidance – information for people with diabetes and the public*, Technology Appraisal 70, 2003a
39. National Institute of Clinical Excellence: *Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia*, Technology Appraisal 70, 2003b
40. National Institute of Clinical Excellence: *Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C*, Technology Appraisal 75, 2004

41. NERA: *The Human and Economic Value of Pharmaceutical Innovating and Opportunities for the NHS*, Londyn, 2004
42. OECD, Eurostat: *Oslo Manual. Proposed guidelines for collecting and interpreting technological innovation data*, 1997
43. Palmer A., Annemans L., Roze S., Lamotte M., Rodby R. i Bilous R.: *An economic evaluation of the Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) in a UK setting*, *J. Hum Hypertens*, Oct 18 (10): 733–8, 2004
44. Pavitt K.: *The process of innovation. Science and Technology*, Policy Research, 2003
45. Pritchard C., Towse A. i Owen I., *Results of a review of leading NHS medicines, in Capturing the Unexpected Benefits of Medical Research*, Office of Health Economics, Londyn, 2000
46. Reekie D.: *How competition lowers the costs of medicines*, *Pharmacoeconomics* 14, suplement 1: 107–113, 1998
47. Richter A., Gondek K., Ostrowski C., Dombeck M. i Lamb S.: *Mild-to-moderate uncomplicated hypertension: further analysis of a cost-effectiveness study of five drugs*, *Managed Care Interface* 14 (7): 61–69, 2001
48. Rosen A. i Beerman B.: *Rating innovative therapeutic benefits of medicines licensed in Sweden 1987–1997*, *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 13: 123–126, 1999
49. Rosenberg N.: *Inside the black box. Technology and economics*, Cambridge University Press, 1982
50. Rosenberg N.: *Keynote address: challenges for the social sciences in the new millennium*, [w]: OECD, 2001
51. Schmookler J.: *Invention and economic growth*, Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1966
52. Schumpeter, J.: *Capitalism, Socialism, and Democracy*, Harper & Row, Nowy Jork, 1942
53. Simpson K. i McClellan K.: *Losartan: a review of its use, with special focus on elderly patients*, *Drugs and Aging* 16 (3): 227–250, 2000
54. Stewart, A.: *Cost-effectiveness of SSRIs: a European perspective*, *The Journal of Mental Health Policy and Economics* 1: 41–49, 1998
55. Stokes P. i Holtz A.: *Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues*, *Clinical Therapeutics* 19 (5): 1135–250, 1997
56. Thase M., Blomgren S. i Birkett M.: *Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline*, *Journal of Clinical Psychiatry* 58: 16–21, 1997

57. Towse A. i Leighton T.: *The changing nature of new chemical entities pricing of second and subsequent entries*, Risk and Return in the Pharmaceutical Industry, Sussex J. i Marchant N. (red.), Office of Health Economics, Londyn, 1999
58. Wertheimer A., Levy R. i O'Connor T.: *Too many drugs? The clinical and economics value of incremental innovations*, Investing in health: the social and economic benefits of halt care innovation 14: 77–118, 2001
59. World Health Organisation – WHO: *Priority Medicines for Europe and the World*, 2004
60. Zarate C., Kando J., Tohen M. i wsp.: *Does intolerance or lack of response with fluoxetine predict the same will happen with sertraline?*, Journal of Clinical Psychiatry 57: 67–71, 1996



**INFARMA**

**Związek Pracodawców  
Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych**  
02-515 Warszawa, ul. Puławska 17  
Tel.: 0 22 852 82 30  
Faks: 0 22 852 82 31  
E-mail: [biuro@infarma.pl](mailto:biuro@infarma.pl)  
[www.infarma.pl](http://www.infarma.pl)