

Firmom coraz trudniej utrzymać bezpieczeństwo leków w masowej przemysłowej produkcji

# Braki leków, czyli cena globalizacji



for: iStockphoto

O brakach leków od kilku lat dyskutują uczestnicy rynku farmaceutycznego w wielu krajach. Dotychczas jednak, mimo wysiłku agencji rządowych, wytwórców, środowisk farmaceutów oraz lekarzy i pacjentów, nie znaleziono sposobu na rozwiązanie czasowych lub stałych niedoborów produktów leczniczych.

Dlaczego? Prawdopodobnie dlatego, że problem jest bardzo złożony i dotyczy wielu spraw związanych z wytwarzaniem, dystrybucją i stosowaniem leków, a także z ustalaniem cen na nie, ich refundacją, wprowadzaniem na rynek coraz to nowych produktów generycznych, wygasaniem patentów na leki oryginalne etc. W niniejszym artykule chciałabym przybliżyć jedynie niektóre przyczyny i konsekwencje braków leków na rynkach krajów UE i USA oraz zadać kilka pytań, na które warto szukać odpowiedzi.

## Ostatnie doświadczenia

Zanim jednak przejdę do omawiania raportów opublikowanych ostatnio przez międzynarodowe stowarzyszenia działające w branży przemysłu farmaceutycznego oraz stowarzyszenia zawodowe farmaceutów

i lekarzy, przypomnę, co działo się w zeszłym roku na polskim rynku, a było spowodowane głównie brakami leków onkologicznych, a także innych ratujących życie.

Czy pamiętamy jeszcze alarmujące tytuły w najważniejszych polskich mediach? Przytaczam tylko niektóre: „Wszczęto śledztwo w sprawie braku dostępu do leków onkologicznych”, „Sejm: Arłukowicz pod ostrzałem opozycji za brak leków onkologicznych”, „Resort zdrowia dawno wiedział o braku leków, ale nie ma strategii”.

Czy dzisiaj sytuacja jest inna? Czy coś się zmieniło w porównaniu z ubiegłym rokiem, czy po prostu ten temat został czasowo zastąpiony innymi ważniejszymi sprawami? A może czas wakacji i urlopów nie sprzyja pogłębionej analizie problemu?

Na stronie Naczelnej Izby Aptekarskiej możemy przeczytać pismo skierowane do wszystkich farmaceutów

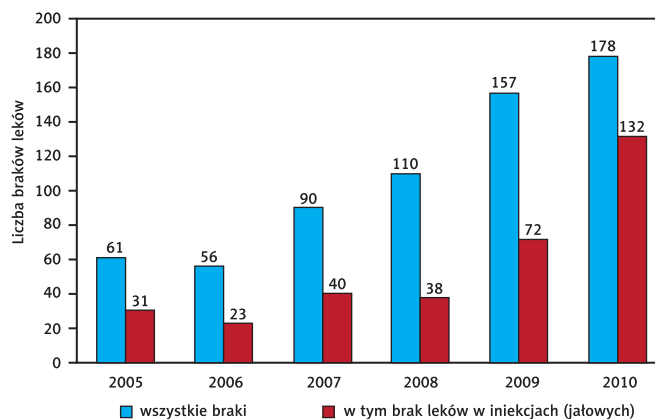
z prośbą o zgłaszanie braków leków (podobne pisma znajdują się również na stronach wojewódzkich inspektoratów Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej), w czerwcu Naczelna Rada Aptekarska sygnalizowała problem braku leków ministrowi zdrowia, a na stronach URPL i MZ ciągle pojawiają się informacje o brakach leków, ale co z tego wynika? Czy ta sytuacja jest analizowana? Czy wiemy, jakich leków brakuje i dlaczego? Czy problem ten istnieje tylko w kontekście wywozu leków za granicę, czy może jest też spowodowany innymi czynnikami? Jeżeli tak, to jakimi? Czy administracja publiczna wspólnie z wytwórcami, hurtowniami i aptekami podejmuje jakieś działania, aby temu zjawisku przeciwdziałać? Czy ma do tego odpowiednie kompetencje i instrumenty prawne? Czy współdziała z innymi krajami UE?

### Gospodarka globalna

Na pierwszy rzut oka wydaje się, że w sprawie braków leków w Polsce można zadać więcej pytań niż udzielić odpowiedzi. Dlaczego? Bo jest to zagadnienie złożone, obejmujące wiele różnych aspektów wymagających konkretnych długofalowych działań oraz współdziałania firm, instytucji i organizacji zarówno publicznych, jak i prywatnych. Można oczywiście zadać odpowiednie pytania decydentom z administracji publicznej, szefom firm farmaceutycznych, hurtowni i aptek oraz prezesom korporacji zawodowych. Żeby jednak móc je zadać, potrzebna jest wiedza na temat możliwych przyczyn braku leków, nie tylko na rynku polskim, nie tylko w pozostałych krajach Unii Europejskiej, lecz także w USA i Kanadzie. Jest to bowiem problem globalny. W dobie coraz większej koncentracji przemysłu farmaceutycznego oraz rozwinięcia się zjawiska wytwarzania kontraktowego może się zdarzyć, że kłopoty jednego wytwórcy, np. z USA, wpłyną na dostępność leków także w Polsce.

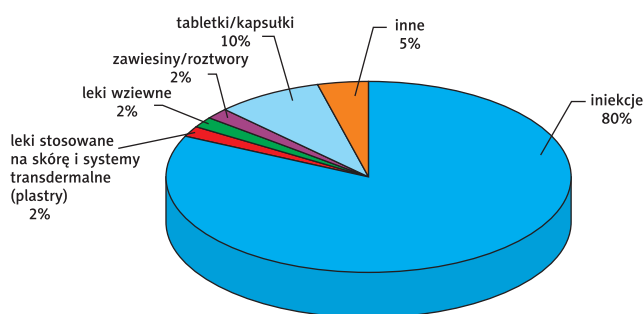
Dobrym przykładem jest historia firmy Ben Venues Laboratories z USA, która wytwarza produkty lecznicze dla wielu podmiotów (Pfizer, Janssen-Cilag International, Celgene Europe, Chiesi Pharmaceuticals, Gilead Sciences International, Pierre Fabre Medicament). Jeżeli prześledzimy leki wycofane z polskiego rynku w 2011 r. przez Główny Inspektorat Farmaceutyczny, zauważymy, że kilka decyzji dotyczyło właśnie tego wytwórcy, a uzasadnienie było we wszystkich wypadkach bardzo podobne: „Przyczyną podjęcia decyzji o wycofaniu z obrotu produktu leczniczego X jest wystąpienie potencjalnego zagrożenia dla zdrowia publicznego związanego z niespełnieniem wymagań GMP w procesie wytwarzania w firmie Ben Venues Laboratories”. Każdy, kto choć trochę zna się na wytwarzaniu, wie, że podane powody nie są błahé ani łatwe do usunięcia w krótkim czasie, szczególnie jeżeli niespełnienie wymogów dotyczy produkcji leków sterylnych do stosowania we wlewach lub w iniekcjach, czyli takich, których wytwarzanie jest o wiele bardziej wymagające niż produkcja preparatów niejałowych. Ten przykład pokazuje, w jaki sposób problemy ame-

Rycina 1. Liczba braków leków w USA wg danych FDA w latach 2005–2010

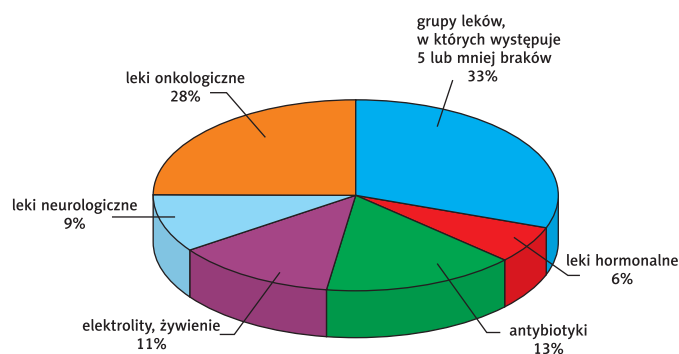


Źródło: CDER (Center for Drug Evaluation and Research) Drug Shortage Program

Rycina 2. Braki leków wg drogi podania w latach 2010–2011



Rycina 3. Braki leków wg grup leków w latach 2010–2011





„ W dobie coraz większej koncentracji przemysłu farmaceutycznego może się zdarzyć, że problemy jednego wytwórcy, np. z USA, przełożą się bezpośrednio na dostępność leków na całym świecie, także w Polsce. Problem dotyczy szczególnie leków sterylnych do stosowania we wlewach lub w iniekcjach, czyli takich, których produkcja jest o wiele bardziej wymagająca niż niejałowych ”

rykańskiej firmy wytwarzającej leki mogą wpływać na nasz rynek, a także rynek wszystkich krajów UE.

### „Stare generyki”

Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA) uważa, że źródłem dwóch trzecich sytuacji związanych z brakami leków są problemy dotyczące jakości

w miejscu wytwarzania. Przy czym 80 proc. problemów jakościowych ma związek z lekami jałowymi, np. zakażenia mikrobiologiczne, obecność grzybów, zanieczyszczenia kawałkami szkła, co spowodowane jest często tym, że produkcja leków odbywa się na urządzeniach przestarzałych i niedoinwestowanych. Dotyczy to głównie produkcji tzw. starych generyków, uważanej za mało opłacalną. Często wytwarzanie takich preparatów odbywa się w kilku fabrykach na świecie, a w niektórych wypadkach nawet w jednej lub dwóch. Gdy więc wytwórca podejmie decyzję o zaprzestaniu wytwarzania „starych generyków” na rzecz leków bardziej opłacalnych lub jeśli inspekcja FDA wstrzyma produkcję z powodu niespełnienia wymogów GMP, na rynku nagle powstaje dziura. I mimo że od 2012 r. producenci na rynku amerykańskim mają obowiązek sygnalizowania z dużym wyprzedzeniem spodziewanych braków leków i ich przyczyn, nie jest to wystarczające działanie zmniejszające znacząco skalę tego zjawiska. W lutym Centrum Informacji o Leku przy Uniwersytecie Utah podało, że posiada dane o 320 brakujących lekach na rynku amerykańskim. Jest to rekordowa liczba w porównaniu z poprzednimi latami. Jak bardzo problem ten narastał w ostatnich latach, widzimy na wykresie z raportu FDA (ryc. 1.). Podejmowano wiele inicjatyw na poziomie FDA, wytwórców oraz stowarzyszeń zawodowych lekarzy i farmaceutów, ale rozwiązania nie znaleziono.

### Ankieta ISPE

Sięgnijmy do raportu *International Society for Pharmaceutical Engineering* (ISPE), który ukazał się w czerwcu, żeby lepiej zrozumieć przyczyny i złożoność problemu. Wskazuje on, podobnie jak raport FDA, że główną przyczyną niedoborów leków jest nieprzestrzeganie standardów jakości w firmach wytwarzających produkty lecznicze.

W raporcie wykorzystano dane z ankiety przeprowadzonej wśród 175 osób, które zetknęły się w swojej działalności z brakami leków, reprezentujących 37 firm farmaceutycznych, biofarmaceutycznych, wytwórców leków generycznych, wytwórców kontraktowych i wytwórców substancji czynnych oraz sprzętu z całego świata. Najczęściej podawaną przyczyną braku leków był system jakości, a konkretnie takie jego elementy, jak kontrola zmian, zwalnianie serii, roczny przegląd produktu, protokoły walidacyjne i protokoły z inspekcji. Co ciekawe, niezależnie od tego, czy odnosiło się to do producentów leków jałowych czy niejałowych, odsetek respondentów wskazujących system jakości jako najważniejszą przyczynę braku leków wynosił odpowiednio 28,6 proc. i 24,7 proc.

Kolejne wymieniane przez ankietowanych czynniki to sprzęt i media (woda, gazy) używane do produkcji (20 proc.) oraz problemy dotyczące procesu produkcji, tj. skład serii, postacie leków, próbkowanie, walidacja



procesów. Stanowiły one według badanych 17 proc. przyczyn braków leków. Innymi elementami wpływającymi na braki leków były problemy związane z pakowaniem i etykietowaniem (16 proc.) oraz problemy w laboratorium kontroli jakości dotyczące pomieszczeń i niesprawnego sprzętu (9 proc.).

### Kłopoty ze sterylizacją sprzętu

Jeśli chodzi o sprzęt, respondenci ankiety wskazywali, że 80 proc. problemów było związanych z urządzeniami do sterylnej produkcji leków, natomiast w wypadku leków niejałowych główną przyczyną problemów była kwalifikacja sprzętu (62,5 proc.).

Wyniki raportu ISPE pokrywają się z badaniem opublikowanym w 2011 r. przez FDA, w którym stwierdzono, że 46 proc. przyczyn wszystkich braków leków na rynku amerykańskim związane jest z uchybieniami w systemach jakości oraz innymi czynnikami, tj. niedostosowanymi możliwościami produkcyjnymi, problemami z substancjami czynnymi oraz pakowaniem.

Poza przyczynami podanymi powyżej, warto odnotować, że aż co czwarty respondent badania ISPE wskazał, że ważnym elementem wpływającym na niedobory leków są inspekcje i zalecenia poinspekcyjne oraz proces akceptowania zmian w dokumentacji rejestracyjnej przez urzędy. Ankietowani zidentyfikowali wiele obszarów, w których poziom i jakość interakcji z władzami rejestracyjnymi mogłyby się poprawić. Co ciekawe, firmy, w których postawiono na system jakości, często podkreślały, że ma to przełożenie na ich dobre relacje z inspekcją i władzami rejestracyjnymi, a tym samym ułatwia rozwiązywanie na bieżąco problemów, które mogłyby doprowadzić do braku leków na rynku.

### Konsultacje

Po zidentyfikowaniu części ważnych przyczyn braków leków na rynkach międzynarodowych ISPE planuje zorganizowanie jesienią spotkania przedstawicieli przemysłu i administracji publicznej w celu przedyskutowania wyników ankiety i przeformułowania współpracy administracji publicznej z firmami, by przyczyniała się do rozwoju nowych praktyk dotyczących wytwarzania i rejestracji produktów oraz do wsparcia technicznego i naukowego. Chodzi przede wszystkim o to, aby zharmonizować wysiłki dwóch stron i doprowadzić do współdziałania na rzecz jakości wytwarzanych produktów leczniczych, a tym samym wpłynąć na poprawę dostępności leków. Czy ta inicjatywa przyniesie jakieś wymierne działania i efekty? Należy mieć nadzieję, że tak.

### Konsekwencje braków leków

W lutym Europejskie Stowarzyszenie Farmaceutów Szpitalnych (EAHP) opublikowało wyniki dwóch ankiet na temat braków leków przeprowadzonych wśród 300 farmaceutów szpitalnych z 27 krajów. Wynika z nich, że 99 proc. farmaceutów ma na bieżąco do czynienia

z brakami leków, w tym 63 proc. co tydzień lub nawet każdego dnia, a 77 proc. uważa, że problem ten bardzo narasta w ostatnich kilku latach. Na podstawie wyników ankiet widać wyraźnie, że braki leków dotyczą wszystkich krajów, przekraczają granice państw i wymagają pilnej uwagi i przyjęcia rozwiązań, które zapobiegłyby kolejnym problemom, a w konsekwencji pogarszaniu opieki nad pacjentami.

Najbardziej wrażliwymi obszarami, w których braki leków zagrażają życiu i zdrowiu pacjentów, są onkologia oraz intensywne terapie. W 2012 r. z brakami leków onkologicznych borykało się 71 proc. farmaceutów, 44 proc. ze stosowanymi w intensywnej terapii, a 35 proc. z sercowo-naczyniowymi. Ponad połowa farmaceutów wskazywała także takie przyczyny braków leków, jak słabość łańcucha dostaw, w którym dany pro-

„ Najbardziej wrażliwymi obszarami, w których braki leków zagrażają życiu i zdrowiu pacjentów, są onkologia oraz intensywne terapie „

dukt jest oferowany przez jednego lub kilku dostawców, a także problemy z jakością w miejscu wytwarzania oraz z substancjami czynnymi.

Wiemy już, że leków brakuje i że jest to problem globalny. Co z tego wynika dla pacjentów? Czy prowadzone są jakieś ankiety lub badania na temat konsekwencji braków leków przy łóżku chorego? W Polsce nie natknęłam się na takie opracowania i trudno mi powiedzieć, czy jakaś instytucja lub korporacja zawodowa zbiera i analizuje dane dotyczące braków leków i ich konsekwencji zdrowotnych dla pacjentów, a także finansowych dla budżetu państwa. Dlatego odwołam się do dwóch ciekawych artykułów, które ukazały się ostatnio w USA i dotyczą pacjentów oddziałów onkologicznych.

Pierwszy artykuł, opublikowany na łamach „American Society of Health-System Pharmacists” (ASHP) pod koniec kwietnia, mówi o tym, że pacjenci onkologiczni płacą wysoką cenę za przesuwanie w czasie leczenia i zmianę terapii spowodowaną brakami leków onkologicznych. Dane pochodzą z ankiety koordynowanej przez dr n. farm. Ali McBride – specjalistkę ds. farmacji onkologicznej ze szpitala James Cancer Hospital & Solove Research Institute, a dotyczą m.in. takich popularnych leków onkologicznych, jak metotreksat, lizosomalna dokсорubicyna, fluorouracyl, folinian wapnia i paklitaksel.



foto: iStockphoto

„ W lutym Centrum Informacji o Leku działające przy Uniwersytecie Utah podało, że posiada dane o 320 brakujących lekach na rynku amerykańskim. Jest to rekordowa liczba w porównaniu z poprzednimi latami ”

Jakie problemy pojawiają się najczęściej, gdy brakuje leków onkologicznych? Otóż 93 proc. badanych (z 243, którzy odpowiedzieli na ankietę) uważa, że powoduje to przesunięcia w rozpoczęciu lub kontynuowaniu chemioterapii i zmiany planowanego sposobu leczenia na inny. Poza tym 85 proc. ankietowanych wskazuje na problem wzrostu kosztów w związku z brakami leków, a 10 proc. na problemy w refundacji zmienionych terapii. Badanie pokazuje, że braki leków onkologicznych wpływają zarówno na bezpieczeństwo, jak i na jakość opieki onkologicznej. Dlaczego? Dlatego że skuteczna zamiana jednego leku na drugi jest często niemożliwa lub nieznana. Specjaliści, którzy decydują się na zmianę leczenia, wybierając inne dostępne leki onkologiczne, podej-

mują ryzyko zastosowania mniej skutecznej terapii, a także narażają dodatkowo pacjentów na wystąpienie działań niepożądanych. Kolejnym czynnikiem wpływającym na wzrost kosztów terapii jest to, że niedostępne leki generyczne są zastępowane o wiele droższymi lekami oryginalnymi lub innymi, mającymi zastosowanie w leczeniu danego nowotworu, tyle że w terapii dużo droższej. W badaniu podkreślono jeszcze jeden aspekt wzrostu kosztów, który łączy się z dodatkowymi godzinami pracy farmaceutów szpitalnych. Pozostałymi problemami, na które zwracają uwagę respondenci, są błędy spowodowane niewłaściwym stosowaniem leków (16 proc.) wybieranych jako alternatywne leczenie oraz przerwanie lub opóźnienie badań klinicznych z lekami onkologicznymi (44 proc.) spowodowane ich brakiem.

Drugim ciekawym materiałem, który warto przytoczyć, jest opracowanie *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) zaprezentowane na czerwcowym kongresie towarzystwa w Chicago. Zostało ono sporządzone na podstawie odpowiedzi od 245 lekarzy onkologów, którzy musieli podejmować bardzo trudne decyzje dotyczące leczenia pacjentów onkologicznych związane z brakami leków. Zobaczmy, na co się zdecydowali: 79 proc. przedstawiało pacjentów na inne leczenie, co mogło zmniejszać skuteczność terapii, 43 proc. odwlekało leczenie w oczekiwaniu na potrzebne leki, 37 proc. wybierało spośród pacjentów tych, którzy mieli otrzymać chemioterapię, a innym nie podawali leków, 29 proc. pomijało dawki leków, co powodowało zmniejszenie możliwości kontrolowania wzrostu nowotworu, 20 proc. zmniejszało dawki leków, co mogło spowodować zmniejszenie przeżycia pacjentów, i w końcu 17 proc. odsyłało pacjentów do innych lekarzy. Poza tym 38 proc. lekarzy przestało pacjentów z tańszych niedostępnych leków generycznych na dużo droższe leki oryginalne.

Przytoczone raporty i wyniki badań nie wyczerpują oczywiście tematu braków leków – ich przyczyn i konsekwencji. Pokazują jedynie fragment problemu z punktu widzenia producentów, farmaceutów, lekarzy i pacjentów. Nie znajdują tu Państwo analizy innych czynników wpływających na braki leków, jak chociażby polityka lekowa państwa, a w szerszym ujęciu polityka zdrowotna, ani takich jak współdziałanie na rzecz dostępności leków przemysłu farmaceutycznego i administracji publicznej oraz samorządów zawodowych i organizacji pacjentów w Polsce. Ostatnie pytanie, jakie warto być może zadać, brzmi następująco: Czy w Polsce prowadzona jest analiza braków leków i proponowane są skuteczne rozwiązania krótko- i długofalowe mogące zmniejszyć skalę problemu, czy może przy kolejnym pospolitym ruszeniu związanym z nagłośnieniem braków leków będziemy znowu szukać winnego?

Ewa Zygałdo

Autorka jest ekspertem Centrum Informacji o Leku