

**UNIVERZA V LJUBLJANI  
EKONOMSKA FAKULTETA**

**DIPLOMSKO DELO**

**DILEME VARNOSTI ZDRAVIL:  
PRIMER VIOXX (MERCK)**

**Ljubljana, september 2005**

**BOJANA CRNADAK**

## **IZJAVA**

Študentka Bojana Crnadak izjavljam, da sem avtorica tega diplomskega dela, ki sem ga napisala pod mentorstvom prof. dr. Miroslava Glasa in dovolim objavo diplomskega dela na fakultetnih spletnih straneh.

V Ljubljani, dne 29.09.2005

Podpis: \_\_\_\_\_

## KAZALO

1	UVOD .....	1
2	PROBLEMATIKA VARSTVA POTROŠNIKOV Z VIDIKA VARNOSTI PROIZVODOV .....	2
2.1	VARSTVO POTROŠNIKOV IN ODGOVORNOST PROIZVAJALCEV ZA VARNE PROIZVODE .....	2
2.2	VARNOST, UČINKOVITOST IN ČISTOST ZDRAVIL .....	4
2.3	KORISTNI IN STRANSKI UČINKI ZDRAVIL .....	6
3	REGULIRANJE PROIZVODNJE ZDRAVIL .....	7
3.1	PATENTNA ZAŠČITA TER RAZMERJE MED ORIGINATORJI IN GENERIKI .....	7
3.1.1	Vrste patentnega varstva v Sloveniji .....	8
3.1.2	Patentno varstvo v tujini .....	8
3.1.3	Razmerje med originatorji in generiki .....	9
3.2	VLOGA DRŽAVNIH AGENCIJ .....	9
3.2.1	Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke .....	10
3.2.2	Food and Drug Administration .....	10
3.3	POSTOPEK PREIZKUŠANJA ZDRAVIL .....	11
3.3.1	Načini preizkušanja zdravil .....	12
4	PROBLEMI POMANJKLJIVE VARNOSTI ZDRAVIL .....	13
4.1	PRIMER THALIDOMID .....	13
4.1.1	Učinki Thalidomida .....	14
4.1.2	Vrnitev Thalidomida .....	15
4.2	PRIMER DOW CORNING .....	15
4.2.1	Razvoj silikonskih vsadkov .....	16
4.2.2	Problemi zaradi vsadkov .....	16
4.2.3	Oblikovanje skladov za povračilo žrtvam .....	17
4.3	PRIMER LIPOBAY .....	18
4.3.1	Učinki Lipobaya .....	18
4.3.2	Afera z Lipobayem .....	19
4.3.3	Posledice umika Lipobaya .....	19
5	PODJETJE MERCK .....	20
5.1	PROFIL PODJETJA MERCK .....	20
5.2	MERCKOVA ZDRAVILA .....	21
5.3	MESTO MERCKA V FARMACEVTSKI INDUSTRIJI .....	23
6	PRIMER VIOXX .....	24
6.1	ZDRAVILO VIOXX .....	24
6.1.1	Nesteroidna protivnetna zdravila .....	25
6.2	STRANSKI UČINKI ZDRAVILA VIOXX .....	26
6.2.1	Raziskave o varnosti in učinkovitosti zdravila Vioxx .....	26
6.3	PROSTOVOLJNI UMIK ZDRAVILA VIOXX .....	28
6.4	POSLEDICE UMIKA ZDRAVILA .....	29
6.4.1	Vpliv na poslovni izid .....	29
6.4.2	Reakcije na borzah .....	32
6.4.3	Vpliv na konkurente .....	33
6.4.4	Odziv državnih institucij .....	34
6.4.5	Tožbe .....	35
6.4.6	Odziv javnosti in medijev .....	35
6.5	PRIMER TYSABRI .....	36
6.6	VPRAŠANJE VLOGE FDA IN NJENE POMANKLJIVOSTI .....	38

7	NAUKI PRIMERA VIOXX .....	40
8	SKLEPI IN PRIPOROČILA .....	41
	LITERATURA .....	43
	VIRI .....	45
	PRILOGE .....	1

# 1 UVOD

Zdravje je za posameznika največja življenjska vrednota. Namen farmacevtske industrije je, da proizvaja zdravila, ki zdravijo ljudi, lajšajo njihove bolezni, podaljšujejo življenje in izboljšujejo njegovo kvaliteto. Razvoj sodobne medicine je hiter in obsežen. Vsako leto farmacevtska podjetja pošiljajo na trg nova zdravila. Ob tem se poraja vprašanje, ali vsa zdravila, ki bi morala priti na trg kot varna in učinkovita, dejansko taka tudi so. V predtržnih raziskavah se pogosto vsi neželeni učinki zdravila še ne pokažejo. Ko prične nekaj deset ali sto tisoč bolnikov zdravilo uporabljati, se pokažejo tudi ostali neželeni učinki.

Namen diplomskega dela je preučiti dileme varnosti zdravil na trgu. O varnosti določenih zdravil, ki so prišla na trg, so zdravniki podvomili. Majhni odstotki tveganja, ugotovljeni v raziskavah, so pri majhnem številu bolnikov zanemarljivi. Ko pa to zdravilo uporabi veliko število bolnikov, npr. nekaj deset milijonov, postane tudi majhen odstotek tveganja velik problem.

V začetnem poglavju diplomskega dela sem obravnavala problematiko varstva potrošnikov z vidika varnosti proizvodov. Vsak družbeno odgovoren proizvajalec bo poskrbel, da bodo njegovi proizvodi varni. V okviru začetnega poglavja sem predstavila tri ključne značilnosti zdravil, ki so varnost, učinkovitost in čistost, in jih morajo proizvajalci pri razvoju in izdelavi zdravil skrbno upoštevati. Vsako zdravilo ima koristne in stranske učinke, ki so predstavljeni v zaključku začetnega poglavja mojega diplomskega dela.

Farmacevtska industrija velja za panogo, ki za razvoj in raziskave zahteva veliko investicij. V tretjem poglavju sem obravnavala patentno zaščito, ki je v farmacevtski industriji gonilna moč za odkrivanje novih zdravil. Po izteku patentne zaščite lahko generična podjetja ponudijo svojo različico zdravila, ki ima običajno bistveno nižjo ceno kot originalno zdravilo. Zato sem v tem poglavju predstavila tudi razmerje med originatorji in generiki. Ker je trg zdravil poseben, ga je treba močno nadzirati. V okviru tretjega poglavja sem predstavila slovensko in ameriško agencijo za nadzor zdravil. V zaključku istega poglavja sem predstavila še postopke preizkušanja zdravil, ki v farmacevtski industriji predstavljajo velik delež stroškov.

V četrtem poglavju sem se osredotočila na primere zdravil, ki so bila zaradi pomanjkljive varnosti umaknjena s trga. Prva dva primera sta se zgodila v prejšnjem stoletju, in sicer je šlo za umik zloglasnega Thalidomida, ki je povzročil konec petdesetih in v začetku šestdesetih let rojstvo tisočih deformiranih otrok, in za umik silikonskih vsadkov podjetja Dow Corning. Tretji primer pomanjkljive varnosti se je zgodil komaj pred nekaj leti, ko so s trga umaknili zdravilo Lipobay, namenjeno zniževanju holesterola, ker naj bi povzročalo mišično oslabelost.

V petem in šestem poglavju sem se osredotočila na ameriško podjetje Merck in na umik njegovega zdravila Vioxx, ki sodi v novejšo skupino zdravil, imenovano koksibi. Umik ni vplival le na podjetje Merck, ampak tudi na njegove konkurente. Zaradi vprašljive varnosti

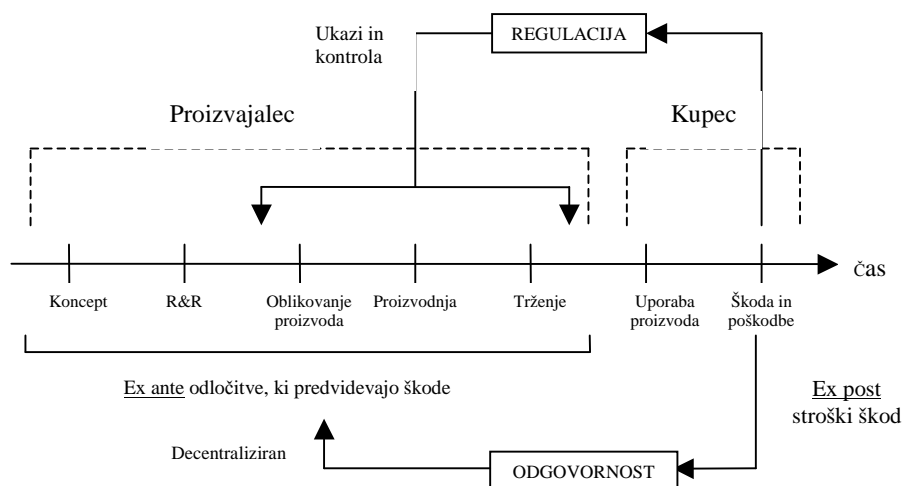
celotne skupine zdravil so pod drobnogled prišla tudi zdravila konkurenčnih podjetij, kot je Pfizer z zdraviloma Celebrex in Bextra. V šestem poglavju sem predstavila tudi reakcije borznega trga, odzive državnih institucij in javnosti ter problem množičnih tožb oškodovanih bolnikov. Primer Vioxx ni edini primer umika nekega zdravila s trga v zadnjem času, zato sem predstavila še en umik zdravila, imenovanega Tysabri, ki je namenjeno zdravljenju multiple skleroze. V šestem poglavju sem analizirala vlogo nadzorne agencije v ZDA in njene pomanjkljivosti. V zadnjem poglavju so nauki, ki izhajajo iz primera Vioxx za prihodnje postopke razvoja in preverjanja zdravil. Diplomsko delo sem zaključila s sklepom in s priporočili.

## 2 PROBLEMATIKA VARSTVA POTROŠNIKOV Z VIDIKA VARNOSTI PROIZVODOV

### 2.1 VARSTVO POTROŠNIKOV IN ODGOVORNOST PROIZVAJALCEV ZA VARNE PROIZVODE

Varnost proizvodov je primarna skrb vsakega odgovornega proizvajalca. Nobeno podjetje si ne želi škode, nastale zaradi nevarnih proizvodov. Preprečevanje vsakršne škode je lahko neizmerno drago in včasih celo nemogoče. Problem varnosti proizvoda je prikazan na Sliki 1. Proizvajalec mora od začetka razvoja proizvoda do trženja sprejeti številne ex ante odločitve, povezane s proizvodom, in sicer s področja zasnove, raziskav in razvoja, oblikovanja, proizvodnje in trženja. Ko pride proizvod na trg, postane last kupca. Potrošnik mora izdelek pravilno uporabljati in ob tem paziti, da ga ne poškoduje in da ne povzroči škode, ko proizvod uporablja (Baron, 2003, str. 400-401).

**Slika 1:** Problem varnosti proizvodov



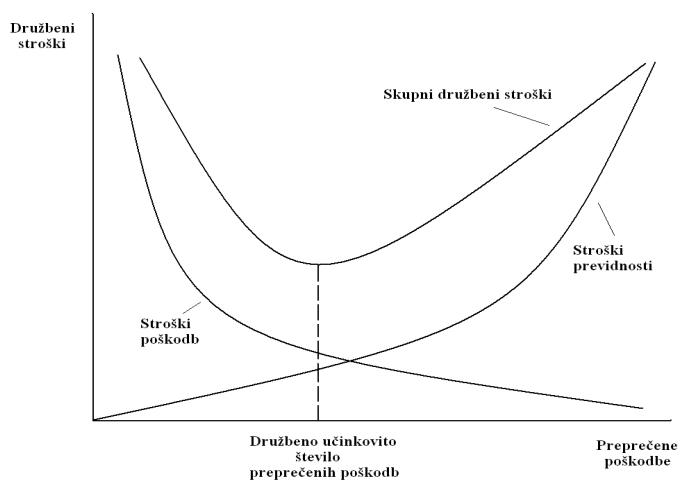
Vir: Baron, 2003, str. 401.

Poleg ex ante odločitev se mora podjetje soočiti tudi z ex post posledicami, ki so povezane s poškodbami potrošnikov ali s škodo, nastalo z uporabo proizvoda. Verjetnost nastanka poškodb je odvisna od samega proizvoda, od njegove oblike, izdelave, upoštevanja varnostnih predpisov in od danih navodil in opozoril, povezanih z njegovo uporabo. Prav tako so poškodbe odvisne od razmer, v katerih je proizvod uporabljen, od strokovnega znanja in izkušenj potrošnika ter od previdnosti pri uporabi (Baron, 2003, str. 401).

Potrošnik ima od vsakega proizvoda določeno korist, zato mora pretehtati družbene stroške previdnosti in poškodb. Varnejši proizvod lahko pomeni zmanjšanje koristi njegove uporabe. To dobro kaže primer verižne žage, kjer zaradi večje varnosti zmanjšamo dolžino reza in povečamo težo žage, s tem pa zmanjšamo njeno delovno učinkovitost. Zaradi večje varnosti se zviša cena proizvoda in zmanjša njegova učinkovitost. To potrošnike lahko spodbudi k nakupu cenejše in manj varne žage ter dodatnih pripomočkov, s katerimi naj bi se zavarovali pri delu z žago (varovalna očala, obutev, kapa). Tako stroški previdnosti zajemajo stroške ukrepov kupca in proizvajalca ter vsakršno izgubo koristi zaradi zmanjšanja uporabnosti proizvoda (Baron, 2003, str. 401).

Družbena učinkovitost zahteva uravnoveženost stroškov poškodb in stroškov previdnosti, ki je prikazana v Sliki 2. Krivulja stroškov poškodb pada s preprečevanjem poškodb. Če bi želeli preprečiti vse poškodbe, bi se stroški preprečevanja znatno povečali. Krivulja skupnih družbenih stroškov je vsota krivulj stroškov previdnosti in stroškov poškodb. Njena najnižja točka predstavlja družbeno učinkovito število preprečenih poškodb, v kateri pride do tako imenovane točke ravnotežja med stroški poškodb in stroški njihovega preprečevanja. Družba dopušča določeno stopnjo poškodb, ker bi bilo njihovo preprečevanje predrago (Baron, 2003, str. 401).

**Slika 2:** Družbeni stroški preprečenih poškodb



Vir: Baron, 2003, str. 402.

Krivulja stroškov previdnosti je najučinkovitejša kombinacija preprečevanja poškodb s strani proizvajalcev in potrošnikov. Pri tem se srečamo s pojmom »najcenejšega izogibanja«, ki pove, da učinkovitost zahteva preprečevanje poškodb s strani proizvajalca ali potrošnika ali s strani obeh, odvisno od tega, kdo ima s tem najnižje stroške (Baron, 2003, str. 402).

Družbeni stroški poškodb in družbeni stroški njihovega preprečevanja s strani proizvajalca se odražajo tudi v cenah proizvodov. Višje cene, s katerimi pokrijemo te stroške, zmanjšajo povpraševanje po proizvodu in s tem tudi poškodbe zaradi uporabe proizvoda. Potrošniki ne bodo kupovali proizvodov, katerih cene in z njo povezani stroški preprečevanja poškodb med uporabo presegajo koristi, ki jih potrošniki pričakujejo. Izjema so tisti potrošniki, ki cenijo proizvod bolj, kot znašajo stroški. Ti se bodo odločili za nakup (Baron, 2003, str. 402).

Če se vrnemo k Sliki 1 (na str. 2), opazimo, da ureditev odgovornosti razdeljuje ex post stroške med proizvajalce in potrošnike tako, da vsak od njih prevzame učinkovito raven preprečevanja poškodb. Tako cena proizvoda odraža njegove stroške in dodatne stroške, nastale zaradi poškodb. To je razvidno na Sliki 2 (na str. 3), in sicer v točki družbeno učinkovitega števila preprečenih poškodb (Baron, 2003, str. 402).

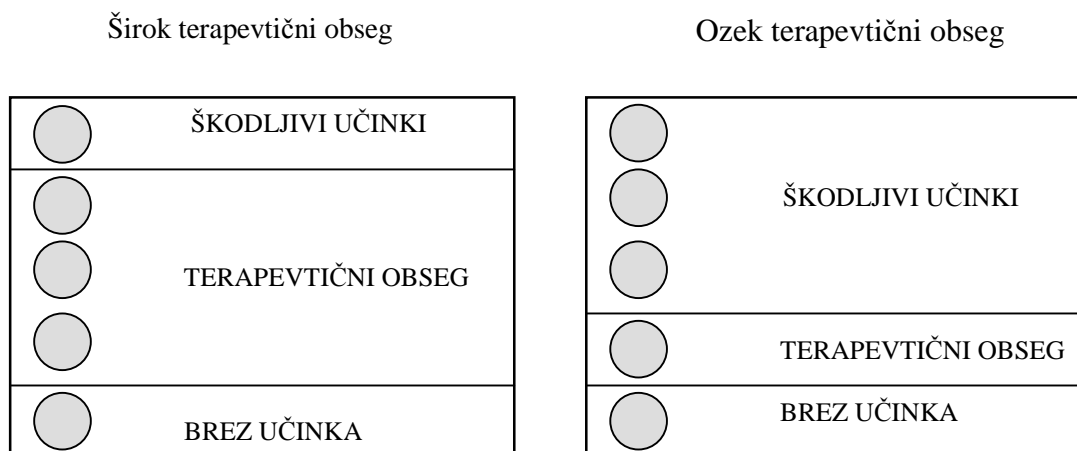
## 2.2 VARNOST, UČINKOVITOST IN ČISTOST ZDRAVIL

Farmacevtska industrija je panoga, v kateri je raziskovalno-razvojna dejavnost osnovnega pomena. Za raziskave in razvoj novih zdravil so potrebna velika sredstva. Ta se vsako leto nenehno še povečujejo. V raziskavi ameriške farmacevtske industrije so ugotovili, da so se povprečni stroški razvoja novega zdravila povečali od 231 milijonov USD v letu 1987 na 802 milijonov USD v letu 2000 (Baron, 2003, str. 19). Pri razvoju novih zdravil je treba paziti na tri ključne značilnosti: na varnost, na učinkovitost in na čistost zdravil.

Dva glavna cilja razvoja zdravila sta **učinkovitost** in **varnost**. Vsako zdravilo je le relativno varno, ker lahko pomaga in tudi škoduje. Zaradi različnega odziva bolnikov na zdravila je treba odmerek marsikdaj prilagoditi dejavnikom, kot so starost, telesna teža ali splošno zdravstveno stanje bolnika. Odmerek mora biti tolikšen, da koristi oziroma da ne povzroča preveč neželenih učinkov. Če je odmerek premajhen, utegne zdravilo ostati brez vsakega učinka. Če je odmerek prevelik, zdravilo bolniku ne bo nič bolj koristilo, povzroči pa lahko neželene učinke. Cilj zdravljenja z zdravili je v tem, da bi v krvi oziroma v tkivih dosegli koncentracijo zdravila, ki bi bila nekje med najmanjšo učinkovito in največjo še varno. To razmerje imenujemo **terapevtični obseg** (Henry, 1996, str. 15). Terapevtični obseg nekaterih zdravil je zelo ozek, tako da je meja varnosti/učinkovitosti nizka, medtem ko imajo druga zdravila, kot je penicilin, terapevtični obseg mnogo širši (glej Sliko 3, na str. 5).



**Slika 3:** Terapevtični obseg dveh različnih zdravil



Vir: Henry, 1996, str. 15.

Najboljše je učinkovito in povsem varno zdravilo. Primer takšnega zdravila je penicilin, ki v velikih odmerkih ne povzroča neželenih učinkov, razen osebam, ki so nanj alergične. V praksi je včasih treba uporabiti zdravilo z ozkim terapevtičnim obsegom. Odmerek je treba določiti pazljivo, da bi dosegli želeni učinek. Primer takšnega zdravila je varifan za preprečevanje krvnih strdkov, ki lahko povzroči krvavitve. Zato morajo bolniki, ki ga jemljejo, redno nadzorovati čas strjevanja krvi (Berkow, 2000, str. 31). Pri zdravilih s širokim terapevtičnim obsegom se odmerek lahko zelo spreminja, kar pa ne vpliva na njihov učinek (Henry, 1996, str. 15).

Vsak bolnik bi moral pri svojem zdravniku ali farmacevtu pridobiti o zdravilu in njegovem namenu vse potrebne informacije, sam pa zdravstvenemu osebju posredovati vse podatke o predhodnem in tekočem zdravljenju. Kadar bolnik ve, kaj lahko pričakuje od zdravila, lahko zdravnik skupaj z njim bolje presodi, kako uspešno bo zdravljenje z danim zdravilom in kakšne potencialne težave so ob uporabi zdravila možne. To je edini način, da se bolniku zagotovi učinkovito in varno uporabo zdravil (Berkow, 2000, str. 31).

Poleg učinkovitosti in varnosti zdravil je treba poskrbeti tudi za **čistost zdravil**. Pojem čistosti se pogosto zamenjuje s pojmom varnosti. Čisti strihnin je vse prej kot varen. Ameriška agencija za zdravila FDA loči pri standardu čistosti dva različna pojma – sestavo in onesnaženje. Pri standardu sestave gre za to, da mora na primer 5-gramski aspirin dejansko vsebovati pet gramov te zmesi, medtem ko standard onesnaženja prepoveduje umazane, gnile in razkrojene proizvode (Greer, 1993, str. 435).

## 2.3 KORISTNI IN STRANSKI UČINKI ZDRAVIL

Zdravila so spojine, ki se uporabljajo za zdravljenje, lajšanje, preprečevanje ali odkrivanje bolezni oziroma so namenjene za učinkovanje na zgradbo ali delovanje telesa (Berlow, 2000, str. 28). Vsak bolnik lahko na posamezno zdravilo reagira drugače. Za enak učinek potrebujejo telesno močnejši bolniki večji odmerek zdravila kot slabotnejši. Novorojenčki in starejši bolniki presnavljajo učinkovine mnogo počasneje kot bolniki srednjih let. Ledvični in jetrni bolniki se tudi močneje odzivajo na zdravila, ker se iz telesa izločajo počasneje (Berlow, 2000, str. 30).

Običajni zdravilni odmerek posamezne učinkovine določijo z laboratorijskimi poskusi na živalih in s kliničnim testiranjem na ljudeh. Tako je zamisel povprečnega odmerka podobna zamisli »ena številka za vse« pri oblačenju, kjer se precejšnjemu številu oseb povprečni odmerek dobro prilega, nobenemu pa popolnoma (Berlow, 2000, str. 30).

V vsakdanjem življenju prevladuje mnenje, da lahko učinke zdravil ostro ločimo v dve kategoriji, in sicer v **želene** ali **zdravilne učinke** in **neželene** ali **stranske učinke**. Takšno mnenje je napačno, saj ima v resnici večina zdravil več učinkov, toda zdravnik ponavadi želi doseči le enega ali dva, drugi so neželeni. Čeprav večina ljudi govori o stranskih učinkih, je za vse tiste vplive, ki niso dobrodošli, pač pa neprijetni ali celo potencialno škodljivi, primernejši izraz neželeni učinek (Berlow, 2000, str. 46).

Neželeni učinki so pogosti, saj je npr. v ZDA vzrok 10 odstotkom sprejemov v bolnišnico potreba po zdravljenju neželenih učinkov zdravil. Vsaj en neželen učinek doživi 15 do 30 odstotkov bolnišničnih bolnikov. Čeprav so v večini blagi in po prenehanju jemanja zdravil izginejo, jih je nekaj tudi zelo nevarnih in dolgotrajnih. Neželene učinke lahko razdelimo v dva glavna tipa (Berlow, 2000, str. 46):

- Preizraziti učinki znanega in zelenega zdravilnega delovanja zdravil; ta tip učinkov je napovedljiv, vendar se mu je včasih težko izogniti. Nastopi v primerih, ko je odmerek zdravila previsok, ko postane bolnik nenadno občutljiv na zdravilo ali med sočasno uporabo drugega zdravila, ki upočasnjuje izločanje prvega. Primer: sladkorni bolniki lahko občutijo slabost, znojenje, bruhanje in neenakomerno bitje srca, če insulin ali druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni delujejo premočno in koncentracijo glukoze v krvi preveč zmanjšajo.
- Reakcije, ki jih sprožijo še neraziskani vzroki; teh učinkov ni mogoče napovedati, dokler zdravnik ne izve o podobnih reakcijah pri drugih bolnikih. Običajno se pojavijo pri majhnem številu bolnikov, ki jemljejo zdravila. Lahko gre za alergijo ali čezmerno občutljivost na zdravilo zaradi genetskih razlik v presnavljanju zdravil ali zaradi telesnega odgovora na zdravilo. Pojavijo se kožni izpuščaji, zlatenica, anemija, zmanjšanje števila belih krvnih celic, okvara ledvic itd.

Nekaterih neželenih učinkov ne moremo uvrstiti v nobeno od navedenih dveh skupin. Ti učinki so napovedljivi, ker je njihov mehanizem že dobro poznan. Takšni učinki se lahko pojavijo v primeru, ko bolnik dolgo jemlje nesteroidna protivnetna zdravila, kot je ibuprofen. To lahko pripelje do krvavitve in draženja želodčne sluznice (Berlow, 2000, str. 46).

Za merjenje izrazitosti neželenih učinkov nimamo objektivnih meril, zato je njihova ocena pretežno subjektivna. Zdravila večinoma zaužijemo. Zato so najpogostejši neželeni učinki prebavne motnje, kot so izguba apetita, slabost, bruhanje, napenjanje, driska in zaprtje (Berlow, 2000, str. 46).

Vsako zdravilo lahko koristi in hkrati škodi, zato mora zdravnik pri predpisovanju zdravila vedno presoditi, ali so **pričakovane koristi večje od možnih tveganj**. Prav tako mora upoštevati tudi, kaj se lahko zgodi, če zdravila bolniku ne bo predpisal. Pri uporabi zdravil ne moremo računati samo na koristi, ne da bi se zavedali tudi možnega tveganja. Možne koristi in tveganja je mogoče le redko določiti z matematično natančnostjo. Ko zdravnik presoja koristi in tveganja uporabe zdravila, mora pretehtati resnost bolezni in njen vpliv na kakovost bolnikovega življenja. Manjše težave, kot so prehlad, redki glavoboli in pretegnjene mišice, lahko zdravimo z zdravili iz proste prodaje, pri katerih je tveganje neželenih učinkov majhno, če jih uporabljamo po navodilih. Tveganje se poveča v primerih, ko bolnik sočasno jemlje več zdravil brez recepta ali jih kombinira z zdravili, ki mu jih je predpisal zdravnik. Pri zdravljenju hudih bolezni, kot je srčni infarkt, je večje tveganje hudih neželenih učinkov zdravil treba kar sprejeti (Berlow, 2000, str. 48).

### **3 REGULIRANJE PROIZVODNJE ZDRAVIL**

#### **3.1 PATENTNA ZAŠČITA TER RAZMERJE MED ORIGINATORJI IN GENERIKI**

Patenti so gonilna moč farmacevtske industrije in omogočajo tesno zaščito in močno spodbudo za raziskave, razvoj in testiranje novih zdravil. Patentna zaščita zdravil in pridobljena dovoljenja za proizvodnjo in prodajo zdravil dajejo originalnim proizvajalcem monopolni položaj, ki jim omogoča, da svoja zdravila prodajajo po visokih cenah in si s tem ustvarjajo primerne rente (Baron, 2003, str. 394).

Patent je izključna pravica fizične ali pravne osebe za izum, ki je nov, na inventivni ravni in je industrijsko uporabljiv. Odkritja, znanstvene teorije, matematične metode in druga pravila, načrti, metode in postopki za duhovno aktivnost se ne štejejo za izume in zato niso predmet patentnega varstva. Patent ne sme biti podeljen za izume kirurškega ali diagnostičnega postopka ali postopka zdravljenja, ki se opravlja neposredno na živem človeškem ali živalskem telesu. Izjema je izum, ki se nanaša na snovi in zmesi, ki se uporabljajo pri takšnem postopku. S patentom se tudi ne da zavarovati izuma, katerega uporaba je v nasprotju z javnim redom ali moralo (Urad RS za intelektualno lastnino, 2005).

### 3.1.1 Vrste patentnega varstva v Sloveniji

V Sloveniji ločimo tri vrste patentnega varstva (Urad RS za intelektualno lastnino, 2005):

- **Normalni patent** ima dobo veljavnosti dvajset let ali toliko, kolikor imetnik patenta plačuje pristojbine za vzdrževanje. Pred iztekom devetega leta mora imetnik uradu predložiti pisno dokazilo, da patentirani izum izpolnjuje vse bistvene pogoje novosti, kar pomeni, da je nov, na inventivni ravni in industrijsko uporabljiv. Če dokazila ne predloži pravočasno, veljavnost patenta po desetih letih nepreklicno preneha.
- **Patent s skrajšanim trajanjem** traja le deset let. S tem patentom ni mogoče zavarovati postopkov in novih rastlinskih ali živalskih vrst, imetniku pa ni treba predložiti dokazila o novosti, inventivnosti in industrijski uporabljivosti izuma.
- **Izložena patentna prijava** se uporablja v primerih, ko izum, za katerega se zahteva varovanje s patentom, ni enoten oziroma ko imamo več izumov, ki pa med seboj niso tako povezani, da bi pomenili enotno izumiteljsko zamisel.

### 3.1.2 Patentno varstvo v tujini

Patentno varstvo je v drugih državah možno pridobiti po treh različnih poteh (Urad RS za intelektualno lastnino, 2005):

- **Nacionalna prijava** je najosnovnejša oblika prijave, ki se vloži pri ustreznem organu države, v kateri želimo varovanje. V večini držav je postopek podoben kot pri nas, le da del uradov pred podelitvijo patenta izvede celoten postopek popolnega preizkusa.
- **Mednarodna prijava** je prijava, katere vložitev mora biti v skladu s Pogodbo o sodelovanju na področju patentov. Pogodbo ima več kot 100 držav članic. Postopek se prične pri slovenskem uradu in se nadaljuje pred Mednarodnim uradom v Ženevi. Ko je tam končan, prijavitelj zahteva postopek podelitve patenta pri ustreznih organih držav, ki jih je v mednarodni prijavi označil.
- **Evropski patent** velja v petindvajsetih državah članicah Evropske patentne konvencije in v državah, ki imajo z Evropsko patentno organizacijo sklenjene posebne sporazume o razširitvi veljavnosti evropskih patentov na te države. Slovenija je od 1. decembra 2002 polnopravna članica te organizacije. Postopek pred Evropskim patentnim uradom lahko prijavitelj iz Slovenije izvede sam ali preko zastopnika. Po podelitvi evropskega patenta mora imetnik uradom držav, ki jih je v prijavi označil, v roku treh mesecev predložiti obrazec in prevod patenta v jezik te države ter plačati ustrezne pristojbine.

### 3.1.3 Razmerje med originatorji in generiki

Originalni proizvajalec, ki je razvil zdravilo, lahko poleg **izdelanega zdravila** patentno zaščiti tudi **način izdelave in uporabe**. Patentna zaščita zdravil traja 17 let (v ZDA). Ponavadi od odkritja do izdaje dovoljenja za uporabo preteče 10 let. Tako preostane za trženje novega zdravila ob patentni zaščiti samo 7 let. Po izteku patentne zaščite je drugim proizvajalcem dovoljeno, da ponudijo generično različico zdravila in jo prodajajo precej ceneje kot originalni proizvajalec (Berkow, 2000, str. 53).

Cene generičnih zdravil se v mnogih primerih znižajo od 30 do 80 odstotkov in njihova uporaba se prav zato poveča. To prispeva k večji družbeni blaginji (Baron, 2003, str. 394). Prve generične različice stanejo v ZDA približno dve tretjini cene originalnega zdravila. Sčasoma cene generikov še padajo in se ustavijo pri petini cene originalnega zdravila (Protection racket, 2001, str. 72). Generična zdravila so zaradi cenovne ugodnosti pri zdravstvenih zavarovalnicah zelo priljubljena. To potrjuje tudi podatek, da predstavljajo generična zdravila več kot 50 odstotkov vseh predpisanih zdravil v ZDA. Za proizvodnjo generičnih zdravil napovedujejo v prihodnosti hitrejšo rast kot za industrijo originalnih zdravil (Whalen, 2005, str. R6).

Kljub temu vsa zdravila, ki jim poteče patentna zaščita, nimajo generične različice. Vzroki so lahko v tem, da je zdravilo pretežko posneti ali da ni primernih testov, ki bi dokazali, da je generično zdravilo enako učinkovito in varno kot originalno. Praviloma so generična zdravila zanesljiva (Berkow, 2000, str. 53). Poleg tega je vzrok za pomanjkanje generične različice lahko tudi dejstvo, da farmacevtska podjetja namenoma podaljšujejo patentno zaščito oziroma zavirajo možnost nastopa generične različice na trg. Proizvajalci originalnih zdravil uporabljajo različna pravna sredstva, kot je v ZDA na primer Hatch-Waxmanov zakon, ki ureja trženje generičnih zdravil. Zakon ima nekatere vrzeli, ki jih farmacevtska podjetja izkoriščajo tako, da ob predložitvi prošnje za trženje generičnega zdravila sprožijo tožbo zaradi posega v tuje pravice. Takšna tožba avtomatsko povzroči zamudo pri nastopu generične različice na trg, včasih tudi za 30 mesecev (Protection racket, 2001, str. 72).

## 3.2 VLOGA DRŽAVNIH AGENCIJ

Državne agencije za nadzor nad zdravili igrajo v sodobnem svetu pri varstvu potrošnikov pomembno vlogo. Njihova naloga je zaščititi potrošnike pred nevarnimi zdravili in jim omogočiti dostop do učinkovitih in varnih zdravil. Slovenski trg zdravil ureja na novo oblikovana Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. V ZDA, ki so največji farmacevtski trg na svetu, izvaja nadzor zvezna agencija Food and Drug Administration (FDA), ki je v zadnjem času deležna mnogih kritik zaradi neučinkovitega nadzora nad zdravili, ki se pojavljajo na ameriškem trgu.

### 3.2.1 Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke

Pristojni organ za nadzor nad zdravili v Sloveniji predstavlja Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (v nadaljevanju Agencija). Nastala je iz Urada Republike Slovenije za zdravila, ki je prenehal delovati februarja 2004. Agencija je organ v sestavi Ministrstva za zdravje. Pri svojem delu je samostojna. Izvaja strokovne, upravne in inšpekcijske naloge na področju zdravil in medicinskih pripomočkov za humano in veterinarsko uporabo (glej Sliko 1 v Pril.). Agencijo vodi prof. dr. Stanislav Primožič (Splošno o agenciji, 2005).

Najpomembnejša dejavnost Agencije je omogočiti bolnikom dostop do kakovostnih, varnih in učinkovitih zdravil ob upoštevanju farmakoekonomskih načel. Za uresničitev teh ciljev je treba opraviti vrsto dejavnosti in sodelovati z institucijami, ki se ukvarjajo s farmacevtsko problematiko v Sloveniji in tujini. Dejavnosti s področja zdravil so naslednje (Dejavnosti urada, 2005):

- priprava in implementacija izvršilnih predpisov k Zakonu o zdravilih in medicinskih pripomočkih, ki bodo usklajeni z evropskim pravnim redom,
- strokovno ovrednotenje koristi, varnosti in učinkovitosti zdravil za pridobitev dovoljenja,
- priprava soglasij za klinična preizkušanja zdravil na podlagi preverjanja in ovrednotenja dokumentacije ter njihovo spremljanje,
- izdaja dovoljenj za proizvodnjo zdravil in za dejavnost prometa z zdravili ter za uvoz rizičnih in nujnih neregistriranih zdravil,
- nadzor kakovosti zdravil, ki so že v prometu,
- spremljanje stranskih učinkov zdravil ob sodelovanju domačih in mednarodnih ustanov,
- priprava registra zdravil in farmakoterapevtskega priročnika o zdravilih,
- sodelovanje pri pripravi informacijskega biltena o zdravilih - Farmakon,
- izdelava in organizacija računalniško vodenega informacijskega sistema za zdravila na ravni države,
- sodelovanje s Komisijo za Evropsko farmakopejo in dejavno sodelovanje v njenih delovnih telesih,
- dopolnjevanje nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji,
- priprava farmacevtskega kodeksa,
- sodelovanje v delovnih telesih Evropske komisije za področja Telematics Committee, Transparency Committee in Notice to Applicants. Tu sodelujemo samo kot opazovalci.

### 3.2.2 Food and Drug Administration

Food and Drug Administration (v nadaljevanju FDA) je državna agencija v ZDA, ki skrbi za varstvo potrošnikov pri uporabi farmacevtskih in prehrambenih izdelkov. FDA je odgovorna

za varnost, učinkovitost in varovanje zdravil v humane in veterinarske namene, poleg tega skrbi tudi za biološke proizvode, medicinske pripomočke, prehrabene izdelke, kozmetiko in elektronske proizvode, ki oddajajo sevanje. Njen cilj je tudi povečevanje varstva potrošnikov s pospeševanjem inovacij, s katerimi naj bi bila zdravila učinkovitejša, varnejša in cenovno dostopnejša (FDA's Mission Statement, 2003).

Na področju regulacije zdravil FDA skrbi za (What FDA Regulates, 2005):

- odobritev zdravil,
- etiketiranje zdravil na recept in v prosti prodaji,
- določanje standardov proizvajalcem zdravil.

### 3.3 POSTOPEK PREIZKUŠANJA ZDRAVIL

Preden dobi novo zdravilo dovoljenje za uporabo, mora proizvajalec opraviti stroge raziskave na živalih in ljudeh. Velik del preizkušanja je namenjen oceni učinkovitosti in relativne varnosti zdravila. Raziskave opravijo najprej na živalih. S tem pridobijo podatke o kinetiki (absorpciji, razporeditvi, presnovi in izločanju), o dinamiki (delovanju in mehanizmi delovanja) in o varnosti zdravila. Poleg tega dobijo tudi informacije o možnih reprodukcijskih učinkih in vplivih na zdravje potomstva. Številna zdravila zavrnejo že na tej stopnji, ker nimajo zadostnega zdravilnega učinka ali pa so preveč toksična (Berkow, 2000, str. 47).

**Tabela 1:** Značilnosti posameznih faz kliničnih preiskav

FAZE	ŠTEVILO PACIENTOV	TRAJANJE	NAMEN	% USPEŠNIH ZDRAVIL*
Faza 1	20-100	nekaj mesecev	varnost	70
Faza 2	nekaj 100	nekaj mesecev do 2 let	učinkovitost, delno varnost	33
Faza 3	nekaj 100 do nekaj 1000	1-4 let	varnost, doziranje, učinkovitost	25-30

Opomba: \* Od 100 zdravil, za katere se zaprosi dovoljenje, je 70 takšnih, ki uspešno opravijo fazo 1 kliničnih preiskav in nadaljujejo pot v fazo 2; 33 zdravil od začetnih 100 preživi fazo 2 in vstopi v fazo 3; samo 25-30 zdravil od začetnih 100 uspešno zaključi tudi fazo 3. Le 20 zdravil od začetnih 100 pridobi dovoljenje za uporabo.

Vir: Flieger, 1995.

Če je testiranje na živalih uspešno, mu sledijo raziskave na ljudeh, ki potekajo v več fazah. Preden pride zdravilo na trg, mora iti skozi tri faze kliničnega testiranja (glej Tabelo 1). V prvi fazi preučijo zdravilo pri majhnem številu zdravih prostovoljcev in želijo tako ugotoviti varnost zdravila pri ljudeh, ki včasih reagirajo drugače od laboratorijskih živalih. Če zdravilo prestopi prvo fazo, gre v drugo fazo, ko preizkušajo zdravilo na večjem številu ljudi,

ogroženih z boleznijo, ki jo novo zdravilo zdravi ali preprečuje. Nato sledi še tretja faza, v kateri opravijo zelo obsežna testiranja učinkovitosti zdravila (Carr, 1998, str. 13). Med raziskavami na ljudeh ne ugotavljajo samo zdravilne učinkovitosti, ampak tudi tip in pogostost neželenih učinkov ter dejavnike, ki povečujejo nagnjenost k takšnim reakcijam (npr. starost, spol, druge bolezni in medsebojni učinki z drugimi zdravili).

Proizvajalec zdravila mora predložiti vse podatke iz preizkusov, opise predvidenih proizvodnih postopkov, navodila za uporabo in ovojnine posebni državnim službam, da bi pridobil dovoljenje za prodajo zdravila. Tudi po pridobitvi dovoljenja mora proizvajalec spremljati novo zdravilo po prihodu na trg še naprej (četrti faza). Vsak nov in dotlej neznan neželeni učinek je treba takoj prijaviti. Pri tem igrajo pomembno vlogo zdravniki in farmacevti. Takšno spremljanje je pomembno, kajti tudi najboljše predtržne raziskave lahko odkrijejo samo tiste neželene učinke, ki se pojavijo enkrat na 1000 odmerkov. Tiste neželene učinke, ki se pojavijo komaj enkrat na 10.000 ali celo samo enkrat na 50.000 odmerkov, je možno odkriti šele, ko je zdravilo na trgu in ga uporablja velik krog ljudi. Če se zdravilo izkaže za nevarno, lahko ustrezna služba odvzame dovoljenje za njegovo uporabo (Berkow, 2000, str. 47).

### **3.3.1 Načini preizkušanja zdravil**

Zdravilo lahko v osnovi preizkušamo na dva različna načina, in sicer s kliničnim testiranjem in s t.i. »opazovalno raziskavo«. Pri kliničnem testiranju so bolniki razdeljeni v dve skupini, ki se ujemata po starosti, spolu in zdravstvenem stanju. Ena skupina prejme novo zdravilo, ki ga želijo preizkusiti, druga skupina pa dobi placebo ali standardno, že preizkušeno zdravilo za dano bolezen. Da bi bila klinična testiranja objektivna, je treba zagotoviti »dvojno slepost« testa (Cookson, 2005, str. 9). To pomeni, da je v testu prisoten še tretji udeleženec, ki poskrbi, da placebo pripravijo tako, da je na videz enak novemu zdravilu, bolniki in njegovi zdravniki pa ne vedo, ali so dobili novo zdravilo ali placebo. Tako je mogoče izločiti čisti učinek placeba in dejansko določiti učinkovitost zdravila (Henry, 1996, str. 15).

V nasprotju s kliničnim testiranjem opazovalna raziskava opazuje ljudi na naravnejši način. Te raziskave zajamejo mnogo večje število bolnikov kot klinična testiranja. Zaradi opazovanja ljudi v njihovem naravnem okolju je znanstvenikom bistveno težje razvrstiti dejavnike, ki so odstranjeni v kliničnih testih. Mnoga zdravila, ki so bila dokazana za varna in učinkovita s pomočjo opazovalnih raziskav, so doživela pritožbe s strani kliničnih testov. Primer takšnih zdravil so hormonske terapije za preprečevanje srčnih bolezni ali vitaminski dodatki za preprečevanje raka (Cookson, 2005, str. 9).

Čeprav so klinični testi pri preizkušanju zdravil zelo razširjeni, imajo precej pomanjkljivosti. Prva med njimi je zunanja veljavnost, kar pomeni, da morajo biti opravljeni testi smotrni za raziskovalce, ki vodijo preiskave, in tudi za zunanji svet. Klinični testi pogostokrat ne dajejo dovolj zanesljivih odgovorov, ker se opravljajo na premajhnem številu ljudi oziroma ker so skupine bolnikov prilagojene raziskovalcem, ki novo zdravilo preizkušajo. Zato se vsi



stranski učinki novega zdravila ne pojavijo. Zaradi slabe zunanje veljavnosti kliničnih testov zdravniki ne jemljejo takšnih podatkov za verodostojen vir, na osnovi katerega bi predpisovali novo zdravilo (Cookson, 2005, str. 9).

Omenjene težave so sprožile razvoj nove statistične tehnike, imenovane Meta analiza, ki združuje rezultate več manjših poskusov. Dobro zasnovan poskus s 1000 bolniki bo postregel z zanesljivejšimi podatki kot kombinacija izsledkov 10 različnih testiranj skupin po 100 bolnikov. Pri tem se pojavi problem organizacije tako velikih raziskav, ker raziskovalci, ki izpeljujejo klinična testiranja, mnogokrat ravnajo po svojih izkušnjah (Cookson, 2005, str. 9).

Poleg zunanje veljavnosti so tu še druge težave. Klinični testi so zelo dragi, zato so mnogokrat financirani in vodeni s strani farmacevtskih podjetij, kar je pogosto predmet kritike kliničnih testiranj. Velik problem predstavlja tudi (ne)objavljanje rezultatov raziskav. Farmacevtski industriji je v večjem interesu predstaviti raziskave s pozitivnimi rezultati, medtem ko skušajo negativne ali neprepričljive rezultate prikriti. Vzrok neobjavljenim rezultatom je tudi dejstvo, da se raziskovalcem ne ljubi pisati o rezultatih, ki so negativni in neprepričljivi. Del odgovornosti za to nosijo tudi strokovne revije, ki raje objavljajo novice s pozitivnimi rezultati, saj to koristi reviji in proizvajalcu, potrošnik pa je zaradi tega na veliki izgubi (Cookson, 2005, str. 9).

## **4 PROBLEMI POMANJKLJIVE VARNOSTI ZDRAVIL**

V preteklosti je bilo veliko zdravil, ki so neslavno končala ali zaradi neustreznega preizkušanja ali zaradi neprimerne uporabe. V nadaljevanju bom predstavila tri primere pomanjkljive varnosti zdravil: Thalidomida, silikonskih vsadkov podjetja Dow Corning in Lipobaya. Prva dva sta se zgodila v preteklem stoletju, tretji pa komaj pred nekaj leti.

### **4.1 PRIMER THALIDOMID**

Thalidomid je uspavalo in pomirjevalo, ki ga je v petdesetih letih razvilo nemško podjetje Chemie Grünenthal (v nadaljevanju Grünenthal). V Grünenthalu so bili prepričani, da je Thalidomid zdravilo, ki naj praktično ne bi imelo nobenih stranskih učinkov. Zaradi prepričanosti v njegovo neškodljivost so ga predpisovali tudi nosečnicam za preprečevanje jutranje slabosti. Z močno tržno kampanjo je Thalidomid v kratkem času dosegel visoko prodajo in se razširil tudi po drugih državah sveta. Uporabljalo ga je nekaj tisoč žensk, ki niso bile seznanjene z njegovimi katastrofalnimi posledicami za zarodek (Punch, 1996, str. 155-156).

V 50. letih prejšnjega stoletja še ni bilo znano in potrjeno, da določene učinkovine lahko vplivajo na zarodek v maternici. Zdravila so namreč testirali na miših in na morskih prašičkih, le redko na bregih živalih (Punch, 1996, str. 163). Grünenthal ni izvedel kliničnih testiranj, da

bi ugotovil, ali je Thalidomid varen za nosečnice. Prav tako ni opravil testiranj na brejih živalih, čeprav so nekatera podjetja v tistem času to že izvajala (Punch, 1996, str. 156).

#### 4.1.1 Učinki Thalidomida

Konec 50. let so se začeli množično rojevati otroci z grozljivimi deformacijami. Thalidomid je poškodoval več kot 15.000 zarodkov, od katerih je bilo 12.000 otrok v 46 državah rojenih z deformacijami. Od teh jih je le 8.000 preživel prvo leto življenja (Thalidomide, 2005). Thalidomid je povzročil rojstva otrok s hudimi prirojenimi napakami, saj je v času razvoja organov povzročal zaustavitev razvoja rok in nog ter okvare črevesja, srca in žil (glej Sliki 2 in 3 v Pril.).

Zaradi katastrofalnih posledic so Thalidomid v šestdesetih letih umaknili s trga. V mnogih državah tedaj ni bilo ustrezne zakonodaje, ki bi urejala področje poškodb otrok pred rojstvom. Čeprav so Thalidomid uporabljali v številnih državah, so v tej tragediji odigrale pomembno vlogo le tri države – Nemčija, Velika Britanija in ZDA. V **Nemčiji** je veliko vlogo odigrala država, ki se je lotila Grünenthala s sodnim procesom in ustanovila odškodninski sklad za žrtve Thalidomida. Grünenthal je dolgo časa vodil pravno bitko, potem se je odločil za poravnavo izven sodišča in izplačal 114 milijonov nemških mark žrtvam Thalidomida in 50 milijonov nemških mark državi (Punch, 1996, str. 157).

V **Veliki Britaniji** so se stvari odvijale drugače. Zdravilo so umaknili leta 1962, odškodnine so izplačali šele po 15 letih (1977). Država ni izvedla uradne preiskave o Thalidomidu. Tamkajšnje podjetje DCBL (Distillers Company Biochemicals Ltd.), ki je tržilo Thalidomid, je močno pritiskalo na neizkušene pravnike, ki so zastopali žrtve in njihove družine. Te so prisilili, da bi sprejele nizke odškodnine, ki so bile povsem neprimerne za družine, ki so morale nositi psihično in finančno breme pohabljenih otrok. Leta 1967 je začel s svojo raziskavo tudi časopis Sunday Times, ki je 1972 objavil prvi članek na to temo. Ker v Veliki Britaniji prepovedujejo objavljanje informacij, povezanih s sodnim procesom, je tamkajšnje sodišče prepovedalo izdajo nadaljevanja prvega članka. Zaradi neprimernih odškodnin se je v primer vpletel tudi član parlamenta Jack Ashley, tudi sam invalid. S svojim položajem je povečal zanimanje parlamenta za primer Thalidomid. Ugled podjetja DCBL je v javnosti upadal, ker so doma in v tujini bojkotirali njegove proizvode. To je pripeljalo podjetje do tega, da je prvotno odškodnino 5 milijonov funtov umaknilo in ponudilo novo v višini 2 milijonov funtov letno za dobo desetih let. Država je prispevala svoje tako, da je družine oprostila davka na odškodnine. Leta 1977 je Sunday Times dosegel, da so lahko objavili nadaljevanje članka, ki bi ga morali objaviti že pred petimi leti (Punch, 1996, str. 159-161).

Ameriško podjetje Richardson-Merrell, ki naj bi tržilo Thalidomid v **ZDA**, od FDA ni uspelo pridobiti dovoljenja za prodajo, in to zahvaljujoč dr. Frances Kelsey, ki ji je bil to prvi primer. Richardson-Merrell je posredoval tablete Thalidomida zdravnikom za klinična testiranja, v katerih je 20.000 bolnikov tablete sprejelo. Zdravnikom so zatrjevali, da so zdravila varna, čeprav dokazov o vplivu na nosečnost niso imeli. Čeprav je podjetje močno lobiralo pri FDA,

dr. Kelsey s pregledom dokumentacije o Thalidomidu ni prenehala. Pri raziskovanju je naletela na članek, objavljen v *British Medical Journal*, ki je povezoval Thalidomid z nevrološkimi stranskimi učinki (Punch, 1996, str. 158-159). Ker s Thalidomidom niso opravili dovolj preiskav, je bila prošnja za pridobitev dovoljenja zavrnjena. Tako je dr. Kelsey preprečila rojstva tisočev deformiranih otrok in leta 1962 prejela nagrado za posebne civilne dosežke (Thalidomide, 2005).

#### **4.1.2 Vrnitev Thalidomida**

Kljub mračni preteklosti so Thalidomid uporabili za zdravljenje skoraj 130 bolezni. Sredi 60. let je izraelski zdravnik spoznal, da Thalidomid ozdravi boleče kožne izpuščaje pri bolnikih z gobavostjo. Trideset let kasneje so ugotovili, da je koristen tudi za Kaposijev sarkom, redko obliko kožnega raka, ki je pogubna za bolnike, okužene z virusom HIV. Prav tako je učinkovit pri zdravljenju multiplega mieloma, redke oblike krvnega raka, in pri drugih avtoimunskih boleznih, kot je kožna tuberkuloza (Good stuff, 2001, str. 103-104).

Thalidomid ima kljub pozitivnim učinkom nezanemarljive stranske učinke, kot so tromboza, boleče kožne reakcije, okvare živcev in upočasnjeno bitje srca. Bolnice, ki jemljejo Thalidomid, ne smejo biti noseče, saj mehanizem delovanja, ki ovira rast rakastih celic, ovira tudi rast rok in nog plodu v zgodnji nosečnosti. Thalidomid namreč onemogoča rast žil, torej prav tistih celic, ki s krvjo preskrbujejo razvijajoče se roke in noge zarodka, in tudi rast tistih žil, s katerimi se prehranjuje maligni tumor (Zmagoslavna vrnitev zloglasnega talidomida?, 2004, str. 18).

Velik problem Thalidomida je v tem, da ga niso pravočasno testirali in ugotovili njegovih stranskih učinkov. V 50. letih so poskuse izvajali le na miših in na morskih prašičkih, ne pa tudi na živalih višjega reda, kot so zajci in opice. Prav tako niso izvajali testov na brejih živalih, da bi ugotovili, kakšen vpliv ima zdravilo na plod. V začetku 60. let je dr. Summer, znanstvenik v DCBL, napravil preizkus, v katerem je dal Thalidomid štirim brejim zajkljam. Od 18 zajčkov, ki so prišli na svet, je bilo 13 hudo deformiranih (Punch, 1996, str. 159). Če bi Grünenthal izpeljal takšen preizkus pred prodajo Thalidomida, bi zagotovo preprečil tragedijo, ki je zajela nekaj tisoč otrok in njihovih družin. Omogočil bi, da bi bil Thalidomid uporaben za zdravljenje drugih vrst bolezni.

## **4.2 PRIMER DOW CORNING**

Želja mnogih žensk po lepem zunanjem videzu izvira že iz daljne preteklosti. Moderna doba je ženskam prinesla možnost, da svoj videz popravijo s pomočjo plastične kirurgije. Že po drugi svetovni vojni so pričeli razvijati različne materiale za povečevanje ženskih prsi. Z uporabo silikonskih vsadkov se je znatno povečalo zanimanje za to. Za lepotne operacije se je večina žensk odločila iz estetskih vzrokov, druge pa zaradi korekturnih operacij po raku na dojkah (glej Sliko 4 v Pril.).

#### **4.2.1 Razvoj silikonskih vsadkov**

Konec 50. let prejšnjega stoletja so razvili prve silikonske vsadke v podjetju Dow Corning, katerega sta leta 1943 ustanovili podjetji Dow Chemical Company in Corning Incorporated z namenom, da bi v njem razvijali in tržili silikon in njegove proizvode. Dow Corning ni opravil za vsadke nobenih preizkušanj na živalih in nobenih kliničnih testov na ljudeh, ker takratna zakonodaja za medicinske pripomočke ni zahtevala testiranja. Tako so prišli prvi silikonski vsadki na trg leta 1963 brez kakršnihkoli testiranja (Glas, 2005, str. 231-232).

Dow Corning je zatrjeval, da so njegovi silikonski vsadki varni. Povpraševanje po njih je vsako leto naraščalo in Dow Corning je dosegel monopolni položaj na trgu. Zaradi vse močnejše konkurence so razvili novejšje silikonske vsadke, t.i. »flo-gel«, ki so bili tanjši in so ponujali lepši videz prsi. Tudi o tem izdelku so bili prepričani, da je varen, vendar so želeli preveriti, ali novi vložki morda le puščajo gel skozi svojo tanko ovojnico. Do odtekanja gela pride takrat, ko molekule silikona potujejo skozi tanko plastično ovojnino, ki obdaja novi tekoči gel. Ugotovili so, da so vsadki mastni in gladki na otip, kar je predstavljalo za Dow Corning hud udarec. Februarja 1975 so naredili nekaj testov na živalih in pri njih so vsadki povzročali nenehno vnetje (Glas, 2005, str. 233-234).

Dow Corning je brez nadaljnjih preiskav pričel s trženjem svojih silikonskih vsadkov. S prodajo so pričeli jeseni 1975 in kmalu naleteli na številne pritožbe, kot so izlivanje gela iz vsadkov, premikanje puščajočega gela in predrtje vsadkov. Pri operiranih ženskah so se pojavila močna vnetja. Zaradi pritožb niso izvedli dodatnih preiskav in so zadevo raje prikrili. Kljub burnemu začetku je Dow Corning z novimi »flo-gel« vsadki dosegel monopolni položaj. Naslednjih 15 let se je njihova poraba močno povečala in večina žensk je bila z njimi zadovoljna. Poročila o težavah so se nadaljevala, vendar so bila redka, zato niso zamajala zaupanja podjetja v lastni proizvod (Glas, 2005, str. 234).

#### **4.2.2 Problemi zaradi vsadkov**

V letu 1977 so se pričele prve tožbe zoper Dow Corning, ker je razdrtje vsadkov ženskam, ki so jih imele, povzročilo številne težave in bolečine. Oškodovane ženske so dobile tožbe, podjetje pa je bilo spoznano za krivo, ker je prikrivalo možna tveganja vsadkov in prodajalo proizvode z napako. V garanciji so trdili, da bodo vsadki trajali vse življenje. Podjetje se je odzvalo s popravilom besedila na embalaži in razkrilo možna tveganja ob vsaditvi (Glas, 2005, str. 236).

V 80. letih ni bilo tožb, vendar se je podjetje soočilo z novo težavo. Prišlo je do spremembe zakonodaje, ki je po novem zahtevala, da morajo proizvajalci za vse medicinske pripomočke, za katere FDA predvideva, da so tvegani, dokazati njihovo varnost. Dow Corning je v letu 1991 pripravil obsežno poročilo, s katerim je želel dokazati varnost vsadkov. FDA ni bila zadovoljna s poročilom. Medtem je že potekal nov sodni proces, v katerem je bil Dow Corning obtožen, da so njegovi vsadki hudo oškodovali imunski sistem neke ženske. Dow

Corning ni pričakoval, da bo to tožbo izgubil. Kmalu po procesu je sledil 45-dnevni moratorij na prodajo silikonskih vsadkov, ki ga je uvedla FDA. Postopoma se je povečevalo število tožnikov. Vmes je FDA pregledala nova poročila o vsadkih in ugotovila, da ni primernih dokazov o njihovi varnosti, zato se je odločila za podaljšanje moratorija za nedoločen čas. Po tem je Dow Corning prenehal izdelovati silikonske vsadke (Glas, 2005, str. 236-238).

Zaradi vedno večjega števila tožnikov so se pričele oblikovati skupinske tožbe, ki so bile dodeljene zveznemu sodniku v Alabami. V aprilu 1994 so dosegli 4,25 milijard USD vredno poravnavo. Ženske, ki so bile oškodovane zaradi vsadkov, naj bi prejele odškodnine, vendar se to ni zgodilo, ker se je za poravnavo prijavilo preveliko število oškodovank, več kot štiristo tisoč. Dogovorjena poravnava ni uspela. Neuspele poravnave in vedno večje število novih tožb bi Dow Corning pripeljalo do tega, da bi ostal brez denarja za vsakdanje poslovne operacije. Zato je Dow Corning razglasil stečaj in tako zamrznil vse terjatve, ki so ga bremenile, in s tem tudi tožbe (Glas, 2005, str. 238-240).

Medtem ko so se odvijali sodni procesi, so bile izvedene številne raziskave. Najpogostejše težave zaradi vsadkov so bila huda vnetja, okužbe in razdrtje vsadkov. Ta tveganja so bila jasna. Vendar so se v tožbah pričele pojavljati celo obtožbe, da so vsadki vzrok tudi za nastanek rakastih obolenj in imunskih bolezni. Predhodne raziskave so bile zaradi majhnega števila udeležencev neustrezne. Sredi 90. let so pričeli z novimi raziskavami, ki so pokazale, da povezave med silikonskimi vsadki in različnimi avtoimunskimi obolenji ni. Tožniki so te dokaze spodbijali z argumentom, da je bilo v raziskave vključeno premajhno število žensk. Za objektivne rezultate bi potrebovali najmanj 64.000 žensk, ne pa 10.000, kolikor jih je dejansko bilo vključenih v raziskavo. Kljub temu so z raziskavami nadaljevali, a nobena od njih ni dokazala, da bi vsadki povzročali rakasta obolenja ali avtoimunske bolezni (Glas, 2005, str. 240-242).

#### **4.2.3 Oblikovanje skladov za povračilo žrtvam**

Po razglasitvi stečaja mora vsako podjetje pripraviti načrt poplačila dolga. Dow Corning je pripravil tri različice skladov za povračilo žrtvam. Prva dva sklada so odvetniki žrtev zavrnili, ker se jim predlog ni zdel pravičen. V letu 1998 so končno sprejeli tretji sklad, vreden 3,2 milijarde USD. V povprečju je vsaka ženska, ki se je odločila za poravnavo, prejela 31.000 USD. Za vse ostale, ki so se odločile za nadaljevanje sodnega procesa, so oblikovali sklad 400 milijonov USD, iz katerega so lahko prejele odškodnino samo v primeru zmage na sodišču (Glas, 2005, str. 242-244).

Dow Corning se je odločil za povračilo žrtvam, čeprav so ga podpirali trdni znanstveni dokazi, da njegovi silikonski vsadki niso vzrok za nastanek hudih bolezni. Za oblikovanje skladov so se odločili iz treh vzrokov. Prvi vzrok so bili visoki pravni stroški vsakega procesa, ki bi stal v primeru zmage podjetja približno milijon USD. Drugi vzrok je bil v tem, da so tožniki postavljali takšne obtožbe, ki bi jim omogočile, da bi prejeli denar od obeh matičnih podjetij, od Dow Chemicala in Corninga. Obstajala je možnost, da bi podjetji prišli

zaradi visokih odškodnin celo v stečaj. Ker so se sodni procesi in z njimi negativna medijska pozornost vlekli že dolgo časa, se je želel Dow Corning teh problemov rešiti in se osredotočiti na bodoče poslovne priložnosti (Glas, 2005, str. 244).

Dow Corning je primer še enega podjetja, ki je zaradi močnega pritiska konkurence razvilo proizvod, ne da bi ga pred prodajo ustrezno preizkusilo. Predpisi v 60. letih niso zahtevali preizkusov za medicinske pripomočke, kot so silikonski vsadki, čeprav so jih vstavljali v telo. Podjetje je prav zaradi tega prišlo v stečaj, čeprav so silikonski vsadki v času nastanka predstavljali le desetino odstotka letnih prihodkov prodaje Dow Corninga (Glas, 2005, str. 231).

### 4.3 PRIMER LIPOBAY

Opisana primera sta se dogajala v 50. in 70. letih prejšnjega stoletja. Zato smo bili prepričani, da podobnih primerov pomanjkljive varnosti zdravil ne bo več. Vendar se še dogajajo. Nemška farmacevtska družba Bayer AG je namreč 8. avgusta 2001 umaknila s trga Lipobay, zdravilo za zniževanje ravni holesterola (v ZDA z imenom Baycol).

Vzrok za umik je bilo naraščajoče število poročil o neželenih škodljivih učinkih – o mišični oslabelosti in posledični rabdomiolizi pri bolnikih, ki so kljub opozorilom v navodilih za uporabo prejeli Lipobay (učinkovina cerivastatin) v kombinaciji z zdravilom za nižanje plazemskih lipidov – gemfibrozilom (Bošnjak, 2001, str. 3). Za posledicami mišične oslabelosti je umrlo več kot 50 ljudi. Samo v ZDA naj bi po podatkih FDA umrlo zaradi škodljivih posledic jemanja zdravila Baycol 31 ljudi. V Nemčiji so zabeležili 5 smrtnih primerov (Že 52 primerov smrti, 2001, str. 28).

V Sloveniji je zdravilo Lipobay uporabljalo približno 8.000 ljudi, pojavili so se le trije primeri resnejših zdravstvenih težav. Lipobay je prišel na slovenski trg konec leta 1998 v dveh oblikah, kot 0,2 in 0,4 mg tablete (glej Sliko 5 v Pril.), ki jih je bilo možno dobiti le na zdravniški recept (Bošnjak, 2001, str. 3).

#### 4.3.1 Učinki Lipobaya

Učinkovini **cerivastatin** in **gemfibrozil** znižujeta raven holesterola. Gemfibrozil ne znižuje le celokupnega holesterola, ampak poveča tudi t.i. dobri holesterol (HDL). Ta je po zdravljenju višji do 12%, celokupni holesterol pa se zniža do 15 ali 20 %. Na enak način deluje cerivastatin, ki tudi znižuje holesterol, le da na drugačen način. Kombinacija obeh se predpisuje le v izrednih primerih, ko je raven celokupnega holesterola visoko nad normalno vrednostjo. Običajno se bolnikom predpisuje samo eno zdravilo (Bošnjak, 2001, str. 3).

**Statini** so zdravila, ki zavirajo encim, ki v jetrih tvori holesterol, in tako znižajo raven holesterola (Henry, 1996, str. 83). V preteklosti je bilo opravljeno veliko raziskav s statini. Ena od obsežnejših je bila skandinavska raziskava 4S, v kateri so spremljali zdravljenje 2222

bolnikov s simvastatinom (vrsta statina). Ugotovili so, da se je šestim bolnikom povečala raven enega od encimov, zaznali pa so le en primer rabdomiolize. Gre za bolezenski zaplet, pri katerem se mišične celice odprejo in začnejo propadati, njihova vsebina se prične kopičiti v krvi, kar lahko pripelje do odpovedi ledvične funkcije, v najhujših primerih se lahko konča celo s smrtjo (Bošnjak, 2001, str. 3).

Na splošno veljajo statini za varna zdravila in so sama zase lahko zelo učinkovita in varna, vendar v kombinaciji z drugimi zdravili nastajajo lahko različne neželene posledice, kot so povečan ali zmanjšan učinek enega ali drugega zdravila ali tudi nevarnejši zapleti. V primeru Lipobaya je očitno, da cerivastatin v kombinaciji z gemfibrozilom povzroča stranske učinke v večjem odstotku kot preostali statini. To ne pomeni, da je cerivastatin slabši od ostalih učinkovin v skupini statinov, vendar je stranskih učinkov v kombinaciji z gemfibrozilom več (Bošnjak, 2001, str. 3).

#### **4.3.2 Afera z Lipobayem**

Po umiku zdravila so se skušale državne agencije za nadzor izvleči iz afere. Nemški Zvezni inštitut za zdravila v Bonnu je obsodil ravnanje Bayerja kot nesprejemljivo, saj so za stranske učinke vedeli že v letu 1997, ko so zbirali dovoljenja za uporabo Lipobaya. Inštitut se je kljub temu odločil za izdajo dovoljenja potem, ko je pretehtal koristi in tveganja. Podobno so se poskušali izvleči tudi v Evropski agenciji za nadzor zdravil s sedežem v Londonu (EMEA), ki je zatrjevala, da so že v juniju leta 2001 od Bayerja zahtevali spremembo navodil za uporabo Lipobaya, s katero naj bi uporabnike opozorili na možne kontraindikacije v povezavi z drugimi zdravili (Vsi bi se radi izognili krivdi, 2001, str. 16).

Bayer se je zagovarjal z dejstvom, da hudih stranskih učinkov ni bilo mogoče dokazati z nobenimi testi, ki so jih opravili pred prodajo zdravila na trgu. Lipobay so pred vstopom na trg preizkusili v petdesetih študijah in na najmanj 2500 bolnikih. Lipobay so najprej prijavili pri britanskih nadzornih oblasteh in februarja leta 1997 jim je londonska Medicines Control Agency izdala dovoljenje za prodajo. Po pravilih EU velja, da je uporaba zdravila, ki je bila dovoljena v eni izmed članic, v naslednjih devetdesetih dneh samodejno dovoljena tudi v vseh ostalih članicah. Zato EMEA meni, da je le posredno odgovorna za primer Lipobay, ker ga je odobrila druga britanska agencija in je bila kot evropska institucija le posredno odgovorna za nadzor zdravila. V EMEA so prepričani, da so to nalogo korektno opravili, ko so v juniju zahtevali spremembo navodil za uporabo Lipobaya (Vsi bi se radi izognili krivdi, 2001, str. 16).

#### **4.3.3 Posledice umika Lipobaya**

Zaradi umika Lipobaya s tržišča je cena Bayerjevih delnic padla za več kot 20% (Bayer beware, 2001, str. 25). Bayer je že v prvem polletju 2001 ustvaril za 23% slabši dobiček v primerjavi z enakim obdobjem v letu 2000. Dobiček je znašal 1,5 milijarde evrov. Kljub

slabšemu dobičku so vrednost prodaje povečali za 8%. Vzrok za slabe poslovne rezultate naj bi bile po mnenju vodstvačasne težave v proizvodnji bioloških izdelkov, v naraščajočih cenah surovin in v manjšem povpraševanju glavnih strank v avtomobilski, električni in gradbeni industriji (Bayer s 23 odstotkov manjšim dobičkom, 2001, str. 3).

Podjetje Bayer je razdeljeno v štiri glavne sektorje: zdravila, polimeri, kemikalije in agrobusiness. Delničarji že leta dolgo spodbujajo, naj se sektorji ločijo, saj bi bil sektor zdravil uspešnejši, če bi se ločil od sektorja kemikalij. Sektor zdravil se je v preteklosti ubadal s številnimi težavami, dodatne je povzročil še umik Lipobaya, o katerem so napovedali, da bo zmanjšal celotni dobiček podjetja za 650 milijonov evrov (Bayer beware, 2001, str. 25). Bayer je s prodajo Lipobaya v letu 2001 računal na milijardo evrov prihodkov (Bayer s 23 odstotkov manjšim dobičkom, 2001, str. 3). Sledil je val tožb. Do sredine leta 2003 so za odškodnine plačali 477 milijonov USD in s tem poravnali 1342 tožb. Vloženih je še nekaj več kot 11.000 tožb (Lipobay Bayer stal za 477 milijonov dolarjev odškodnin, 2003). Bayer je svoj Lipobay predvsem zaradi ameriških tožb plačal skoraj s stečajem, v Nemčiji se je izvil mnogo ceneje (Kramžar, 2003, str. 14).

Afera z Lipobayem je primer, v katerem so se odgovorni morda preveč zanašali na dobre lastnosti zdravila. To je vodilo v njegovo preveč svobodno uporabo in v kombiniranje z drugimi vrstami zdravil za zmanjšanje holesterola, kar je proizvajalec Bayer odsvetoval. Povečani holesterol in s tem večje tveganje za bolezni srca in ožilja so tipični problemi sodobne družbe, ki jih spodbujajo nepravilno prehranjevanje in pomanjkanje gibanja. Ideja, da bo tableta poskrbela za vse, je prej domena farmacevtske industrije kot res učinkovito sredstvo za zmanjšanje holesterola, saj naj bi bila sodobna medicina nekakšen podaljševalec življenja in ponudnik rešitev za vsakdanje prestopke.

Ob zaključku vseh treh primerov pomanjkljive varnosti se postavlja vprašanje, ali je zaradi nekaj primerov neželenih posledic smiselno umakniti zdravilo, ki je pomagalo tisočim. Smiselna rešitev takih problemov je v podrobnejših raziskavah zdravila, ki bi natančno opredelile, katerim skupinam bolnikov je tvegano predpisati takšno zdravilo in katerim skupinam bolnikov naj bi zdravilo pomagalo. Tako bi se podjetja izognila posledicam umika zdravila in preprečila marsikatero obolenje, nastalo zaradi neželenih stranskih učinkov. V primeru Thalidomida so bile raziskave nujne, saj je prav pomanjkanje raziskav pripeljalo do katastrofalnih posledic. Podobno velja tudi za silikonske vsadke, ki so zaradi pomanjkljivih raziskav pripeljale podjetje v stečaj. Primer Lipobay je nekoliko drugačen, ker so zdravilo kombinirali z učinkovino, katero je proizvajalec odsvetoval.

## **5 PODJETJE MERCK**

### **5.1 PROFIL PODJETJA MERCK**

Merck & Co., Inc. (v nadaljevanju Merck) je globalno raziskovalno usmerjeno farmacevtsko podjetje, ki odkriva, razvija in trži širok izbor inovativnih zdravil za izboljšanje zdravja ljudi



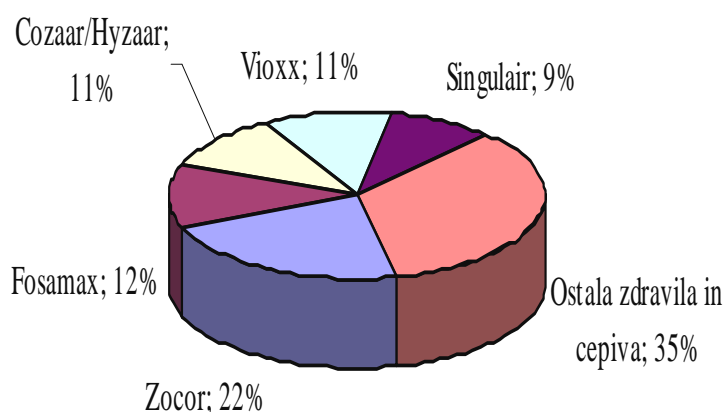
in živali neposredno ali preko pridruženih partnerjev. Podjetje je bilo ustanovljeno leta 1891. Sedež družbe se nahaja v ZDA, v zvezni državi New Jersey. Izven ozemlja ZDA je družba Merck znana pod imenom Merck Sharp & Dohme in ima svojo podružnico tudi v Sloveniji. Predsednik in izvršni direktor družbe Merck je bil do afere Vioxx Raymond V. Gilmartin, ki je s položaja odstopil maja letos. Zamenjal ga je Richard T. Clark, ki je bil dotlej vodja oddelka za proizvodnjo v Mercku (Lublin, Martinez, 2005, str. A4).

Podjetje Merck ima za svoje poslanstvo namen nuditi bolnikom inovativna, visoko kakovostna zdravila, razvita in izdelana v lastnih raziskovalnih laboratorijih in tovarnah, ter naj sodobnejše metode zdravljenja za izboljšanje kakovosti človeškega življenja in za njegovo ohranjanje. V podjetju Merck postavljajo bolnike na prvo mesto. Zdravila razvijajo za več kot 20 področij zdravstvenih indikacij. Poleg tega podjetje veliko vlaga v napore, da poveča dostop do svojih zdravil preko različnih programov, ki darujejo zdravila in pomagajo pri dostavi teh zdravil ljudem, ki jih potrebujejo. V Mercku prav tako skrbijo za objavlanje nepristranskih in neprofitnih informacij o zdravju (Mission Statement, 2005).

## 5.2 MERCKOVA ZDRAVILA

Merck ima v svoji ponudbi na trgu večje število zdravil, katerih letni prihodki od posameznega zdravila presegajo milijardo USD (glej Tabelo 1 v Pril.). Zdravilo, ki dosega tako visoko prodajo, dobi naziv »blockbuster« (uspešnica). Merckov najpomembnejši »blockbuster« je Zocor, zdravilo za zniževanje holesterola, ki je v letu 2003 podjetju prineslo 5 milijard USD. Po doseženi prodaji mu sledijo zdravila Fosamax, Cozaar/Hyzaar, Vioxx in Singulair. Našeta zdravila predstavljajo v Merckovih prihodkih od prodaje pomemben delež (glej Sliko 4).

**Slika 4:** Deleži prihodkov od prodaje posameznih Merckovih zdravil v letu 2003



Vir: Merck Announces Full-Year 2003 Earnings Per Share (EPS) From Continuing Operations of \$2.92, Fourth-Quarter 2003 EPS of 62 Cents, 2004.

Merck se v zadnjih letih sooča s težavami, ki so povezane prav z njegovimi najuspešnejšimi proizvodi. V ospredju se pojavljajo trije ključni problemi (Barrett, 2001, str. 69):

- iztek patentne zaščite nekaterih najuspešnejših zdravil,
- upočasnjena rast prodaje Vioxxa zaradi sumov povečanega tveganja kardiovaskularnih dogodkov,
- pomanjkanje nadomestnih zdravil.

Problem iztekajoče se patentne zaščite obstaja že nekaj let. V letu 2000 sta patentno zaščito izgubili zdravili Pepcid, zdravilo za zdravljenje želodčnih težav, in Vasotec, zdravilo za zdravljenje visokega krvnega pritiska, v letu 2002 pa še Prinivil, prav tako zdravilo za zdravljenje visokega krvnega pritiska. Sredi leta 2006 bo patentno zaščito izgubilo najuspešnejše Merckovo zdravilo Zocor (Barrett, 2001, str. 69).

Merck je zaradi poteka patentnih zaščit nekaterih zdravil gradil velike upe na svojem novem zdravilu Vioxx, ki sodi v novejšo generacijo nesteroidnih protivnetnih zdravil. Prihod Vioxxa na trg je ena od najuspešnejših prodajnih kampanj v farmacevtski zgodovini. V kratkem času je dosegel visok tržni delež, ki je začel postopoma upadati zaradi sumov povečanega tveganja kardiovaskularnih dogodkov. V letu 2004 so ga celo umaknili s trga.

Velika farmacevtska podjetja, med njimi tudi Merck, se soočajo z izteki patentne zaščite svojih najuspešnejših zdravil. Tradicionalne metode farmakologije so dosegle svoje meje, saj so revolucionarna odkritja komaj še mogoča. Mnoge obetavne poskuse morajo raziskovalci prekiniti, saj imajo učinkovine preveč stranskih učinkov. Prodaja zdravil postopoma upada, ker je blockbusterjev vsako leto manj, starim pa poteče patentna zaščita. Skupna prodaja vseh zdravil, katerim do leta 2007 poteče patentna zaščita, znaša 82 milijard USD. Zato se nekatera velika farmacevtska podjetja odločajo za nakup farmacevtskih podjetij, da bi povečala ponudbo svojih zdravil, medtem ko se druga farmacevtska podjetja odločajo za sodelovanje z biotehnološkimi podjetji, ki so manjša in odkrivajo zdravila veliko ceneje (Urbanija, 2005, str. 14). Merck se je odločil za drugo možnost in je v letu 2003 sklenil 47 takšnih sodelovanj, podobno število je načrtoval tudi za leto 2004 (Bowe, 2004, str. 13). Merck sklepa takšna zavezištva v podporo lastnim znanstvenikom in niso nadomestek za lastna raziskovanja (Inamdar, Oberholzer-Gee, 2004, str. 2148).

Da bi zmanjšal konkurenco generičnih proizvajalcev po izteku patentne zaščite Zocora, se je Merck odločil za skupni razvoj nadomestnega zdravila z ameriškim farmacevtskim podjetjem Schering–Ploughom (Barrett, 2001, str. 69). Njun skupni proizvod je Zetia (izven ZDA ga tržijo pod imenom Ezetrol), ki je lani ustvaril 1,1 milijarde USD. V lanskem letu je na trg prišel še en nov proizvod, ki ga je Merck prav tako razvil skupaj s Schering–Ploughom. Gre za novo zdravilo za zmanjševanje holesterola (Vytorin), ki naj bi po novejših raziskavah uspešneje zmanjševal holesterol kot dosedanja zdravila (Merck Announces Full-Year 2004 Earnings Per Share (EPS) of \$2.61, Fourth-Quarter 2004 EPS of 50 Cents, 2005). To je dobra

rešitev za nadomestitev Zocora, vendar bo moral Merck dobiček obeh proizvodov deliti s soustvarjalcem Schering–Ploughom.

Med obetavna zdravila sodi tudi Arcoxia, še eno novejšo nesteroidno protivnetno zdravilo, ki je odobreno v 50 državah Evrope, Azije in Latinske Amerike. Merck nadaljuje s procesom odobritve zdravila Arcoxia v drugih državah, vključno z ZDA (Merck Announces Full-Year 2004 Earnings Per Share (EPS) of \$2.61, Fourth-Quarter 2004 EPS of 50 Cents, 2005).

V zadnjih fazah razvoja ima Merck še nekaj zdravil in cepiv. V sodelovanju z ameriškim podjetjem Bristol-Myers Squibb razvija novo obliko zdravljenja sladkorne bolezni. Veliko upanje gradi tudi na novih cepivih za preprečevanje nekaterih bolezni (Merck Announces Full-Year 2004 Earnings Per Share (EPS) of \$2.61, Fourth-Quarter 2004 EPS of 50 Cents, 2005).

Pri razvoju zdravil se v zadnjih fazah lahko zgodi, da zdravilo opustijo zaradi neželenih stranskih učinkov. V letu 2003 je Merck moral opustiti razvoj dveh zdravil, za kateri je bil prepričan, da bosta prišli na trg. Zdravili za sladkorno bolezen in zdravljenje depresij so opustili v tretji fazi razvoja, kar je za podjetje predstavljalo velik neuspeh (Bowe, 2004, str. 13).

Kljub nekaterim perspektivnim zdravilom se postavlja vprašanje, ali bo Mercku uspelo z njimi nadomestiti luknjo, ki jo je za seboj pustil umik Vioxxa in ki jo bo kmalu pustil tudi iztek patentne zaščite zdravila Zocor.

### **5.3 MESTO MERCKA V FARMACEVTSKI INDUSTRIJI**

Merck zavzema pomembno mesto v svetovni farmacevtski industriji. Na ameriškem trgu sodi med pet najboljših farmacevtskih podjetij (glej Tabelo 2 v Pril.). V lanskem letu je svetovna prodaja Merckovih zdravil znašala 22,9 milijarde USD, od katerih je bilo 15 milijard USD ustvarjenih na ameriškem trgu. Tudi v svetovnem merilu sodi Merck v vrh največjih farmacevtskih podjetij. Zaradi umika zdravila Vioxx jeseni 2004 se je tržna kapitalizacija Mercka močno zmanjšala in ga potisnila po lestvici največjih farmacevtskih podjetij navzdol (glej Tabelo 2, na str. 24).

**Tabela 2:** Tržna kapitalizacija (v januarju 2005), prodaja in dobiček 15 največjih farmacevtskih podjetij

	<b>PODJETJE</b>	<b>DRŽAVA</b>	<b>TRŽNA KAPITALIZACIJA (V MILIJARDA H USD)</b>	<b>PRODAJA* (V MILIJARDA H USD)</b>	<b>DOBIČEK PRED DAVKI* (V MILIJARDA H USD)</b>
1	Pfizer	ZDA	190,5	52,3	20,4
2	Johnson & Johnson	ZDA	187,1	49,9	13,8
3	GlaxoSmithKline	VB	132,3	39,7	12,1
4	Novartis	Švica	128,9	30,2	7,8
5	Sanofi-Aventis	Francija	106,7	35,3	10,3
6	Roche	Švica	95,4	27,8	6,8
7	Abbott Laboratories	ZDA	71,7	21,5	5,2
8	Aventis	Francija	71,1	23,6	5,8
9	Merck & Co.	ZDA	69,4	21,6	7,4
10	Eli Lilly	ZDA	65,1	14,9	4,4
11	Wyeth	ZDA	59,6	18,6	5,0
12	AstraZeneca	VB	58,4	22,8	5,3
13	Bristol-Myers Squibb	ZDA	47,5	21,0	4,3
14	Schering-Plough	ZDA	29,9	9,0	0,6
15	Novo Nordisk	Danska	17,9	5,5	1,3

Opomba: \* Napoved za leto 2005

Vir: Jack, 2005a, str. 22.

## 6 PRIMER VIOXX

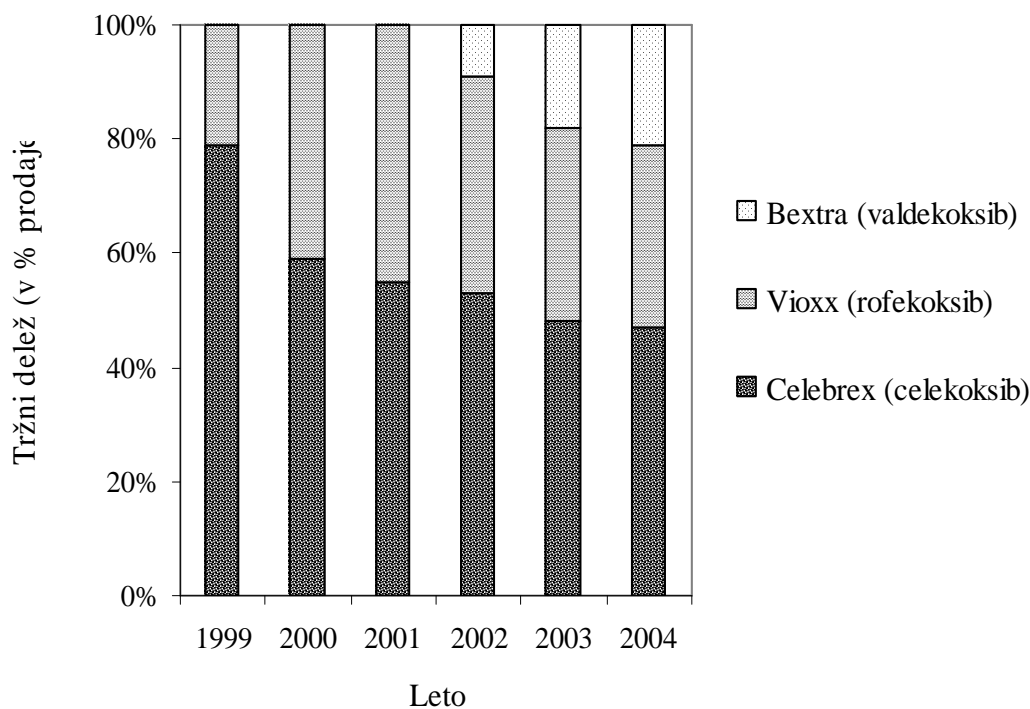
V tem poglavju je podrobneje predstavljeno zdravilo Vioxx, ki ga je uporabljalo na milijone bolnikov po svetu, med drugim tudi v Sloveniji. Dolgotrajna uporaba Vioxxa povzroča neželene stranske učinke, zato ga je njegov proizvajalec prostovoljno umaknil z vseh svetovnih trgov. Umik tako uspešnega zdravila prinaša neugodne posledice za številne interesne skupine, ob njem pa se pojavljajo tudi številna vprašanja o učinkovitosti državnih agencij za nadzor zdravil.

### 6.1 ZDRAVILO VIOXX

Vioxx (rofekoksib) je zdravilo za osteoartrozo in za akutno bolečino. Sodi v skupino novejših nesteroidnih antirevmatikov, ki vsebujejo zaviralce encima COX-2 (koksibi). Merck je v letu 2003 z Vioxxom zaslužil 2,5 milijarde USD (Praprotnik, 2004, str. 3). Tako sodi Vioxx med uspešnejša Merckova zdravila in je za podjetje izrednega pomena, saj je v letu 2003 prispeval petino dobička podjetja (Inamdar, Oberholzer-Gee, 2004).

Na ameriški trg je prišel leta 1999, v Slovenijo pa leta 2002. Na trgu se poleg Merckovega Vioxxa pojavljajo še trije koksibi: Arcoxia (Merck), Celebrex in Bextra (oba Pfizerjeva). Med Merckom in Pfizerjem vlada na trgu koksibov že leta močno rivalstvo za prevlado. S spodnje slike je razvidno, da je Vioxx od prihoda na trg postopoma povečeval svoj tržni delež, ki se od leta 2002, ko je prišla na trg še Bextra, počasi zmanjšuje.

**Slika 5:** Tržni deleži Vioxxa, Celebrexa in Bextre v obdobju 1999-2004



Opomba: Podatki za leto 2004 so le do konca julija.

Vir: Inamdar, Oberholzer-Gee, 2004, str. 2148.

### 6.1.1 Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidni antirevmatiki so protibolečinska in protivnetna zdravila, ki zavirajo delovanje encima ciklooksigenaze, ki sodeluje pri nastanku prostagladinov. Iz razgovora z mag. farm. Tatjano Mateović Rojnik s Fakultete za farmacijo v Ljubljani sem izvedela, da so prostagladini mediatorji bolečine in vnetnih procesov (Mateović Rojnik, 2005). Prostagladini nastajajo normalno v telesu, v povečanih količinah pa v primeru patoloških stanj na določenih mestih v organizmu. Zanje je značilno, da nastajajo iz membranskih lipidov pod vplivom dveh encimov. Eden od teh encimov je ciklooksigenaza (krajše COX). Pred nedavnim so ugotovili, da obstajata dve obliki tega encima. Encim ciklooksigenaza 1 (COX-1) se nahaja v približno konstantnih koncentracijah v telesu vedno, koncentracija encima ciklooksigenaze 2 (COX-2) pa se v primeru patogenega stanja poveča. Tako COX-1 pomaga pri tvorbi prostagladinov, ki na primer ščitijo želodčno sluznico, medtem ko COX-2, ki je povezan s prostagladini, sodeluje pri nastanku vnetja in bolečine.

Nesteroidni antirevmatiki sodijo v skupino nesteroidnih protivnetnih zdravil. V praksi ločimo dve skupini teh zdravil. Prva so klasična nesteroidna protivnetna zdravila, ki neselektivno zavirajo izoencima COX-1 in COX-2, medtem ko druga novejša skupina zdravil, imenovana COX-2 selektivna protivnetna zdravila, zavira encim COX-2 od 200 do 300-krat močneje kot COX-1 (Kos-Golja, 2005, str. 5). To skupino zdravil imenujejo tudi koksibi.

Iz razgovora z mag. farm. Tatjano Mateović Rojnik sem izvedela, da koksibi predstavljajo napredek z vidika zmanjšanja stranskih učinkov, ki jih povzročajo klasična nesteroidna protivnetna zdravila (Mateović Rojnik, 2005). Najbolj izražen stranski učinek klasičnih nesteroidnih zdravil je poškodba sluznice zgornjih prebavil. Prostagladini delujejo v tem procesu varovalno. Če se njihova koncentracija zmanjša, sluznica ni več tako zaščitena. Zato redno jemanje teh zdravil poveča tveganje za resne gastrointestinalne zaplete. To lahko pripelje celo do predrtja želodca, do nastanka razjed in krvavitev (Bošnjak, 2002, str. 20). Koksibe so razvili zato, da bi se izognili neželenim učinkom klasičnih nesteroidnih protivnetnih zdravil predvsem na zgornjih prebavilih in da bi ohranili podobne protivnetne in analgetične učinke (Kos-Golja, 2005, str. 4).

## **6.2 STRANSKI UČINKI ZDRAVILA VIOXX**

Zdravilo Vioxx je znano kot zdravilo, ki so ga predpisovali bolnikom za zdravljenje vnetja in za lajšanje bolečin pri osteoartrozi ali za zdravljenje revmatoidnega artritisa (glej Navodila za uporabo zdravila Vioxx v Pril.). Za takšne bolnike je značilno, da redno jemljejo zdravila za lajšanje bolečin in za zmanjševanje oteklin v sklepih. Redna uporaba klasičnih nesteroidnih antirevmatikov poveča tveganje za gastrointestinalne zaplete. Zato je Vioxx pomenil napredek v zmanjšanju neželenih stranskih učinkov na zgornja prebavila. Kljub pozitivnim učinkom na prebavila ima Vioxx tudi neželene stranske učinke. Problematična je njegova daljša uporaba, saj so pri bolnikih, ki so ga jemali več kot leto in pol, opazili večje število kardiovaskularnih dogodkov, kot so srčni napadi in kapi (Zdravilo Vioxx umaknili s tržišča, 2004, str. 40).

### **6.2.1 Raziskave o varnosti in učinkovitosti zdravila Vioxx**

V Mercku zatrjujejo, da raziskave, ki so podlaga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili, vključno s fazo III, niso pokazale, da obstaja pri Vioxxu v primerjavi s placebom ali drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke (Sporočilo za javnost podjetja Merck Sharp & Dohme, 2004).

Vioxx je prišel prvič na trg maja leta 1999. V tem letu je Merck pričel z raziskavo **VIGOR** (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), s katero je želel dokazati varnost zdravila za zgornja prebavila. Vioxx so primerjali s naproksenom, klasičnim nesteroidnim protivnetnim zdravilom. V raziskavo niso bili vključeni pacienti z visokim tveganjem za kardiovaskularne dogodke in noben bolnik ni jemal aspirinov (Martinez, Wilde Mathews, 2004, str. A8). V marcu leta 2000 so rezultati raziskave VIGOR pokazali, da je tveganje gastrointestinalne

toksičnosti pri Vioxxu manjše kot pri naproksenu, vendar so tudi pokazali, da je tveganje za kardiovaskularne dogodke pri Vioxxu večje kot pri naproxenu (Sporočilo za javnost podjetja Merck Sharp & Dohme, 2004).

Do podobnih ugotovitev sta prišla tudi dr. Eric J. Topol in dr. Steven E. Nissen, priznana kardiologa s Clevelandske klinike v ZDA, ki sta na podlagi tedanjih podatkov ocenila, da uporaba t.i. zaviralcev COX-2 lahko poveča tveganje za kardiovaskularne dogodke. Svoje zaključke sta objavila v strokovni reviji *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, v kateri sta bila do Vioxxa izredno kritična. Po njunem mnenju je pri uporabi Vioxxa več kot dvakrat večja možnost srčnih napadov, kapi in drugih kardiovaskularnih zapletov kot pri naproksenu. V svojem članku omenjata, da je vzrok, da se Vioxx ni dobro izkazal prav v primerjavi z naproksenom, ki srcu koristi tako, da preprečuje nastanek krvnih strdkov, podobno kot aspirin (Burton, Harris, 2001, str. 1-2).

Dr. Topol in dr. Nissen sta iz največje opravljene raziskave o Vioxxu, ki je obsegala več kot 8.000 bolnikov z revmatoidnim artritisom, ugotovila, da je bilo v skupini bolnikov, ki so prejeli Vioxx, 45 takšnih, ki so imeli težave s srcem zaradi nastanka krvnih strdkov, v skupini, ki je prejela naproksen, pa je bilo takšnih primerov le 20. Po njunem izračunu so bili zapleti pri Vioxxu 2,38-krat pogostejši kot pri naproksenu (Burton, Harris, 2001, str. 2).

Mnoga farmacevtska podjetja postavljajo pod vprašaj metodologijo, ki jo uporabljajo pri analizi obsežnih podatkov o posameznem zdravilu neodvisni strokovnjaki. Včasih analizirajo podatke lahko z drugega zornega kota in jih pri tem nekoliko preuredijo, kar je lahko dvomljiv statistični pristop. Podoben korak sta naredila tudi dr. Topol in dr. Nissen, ki sta na osnovi različnih raziskav primerjala stopnje kardioloških zapletov pri bolnikih, ki so prejeli Vioxx in Celebrex, z bolniki, ki so prejeli placebo. Njuna analiza je pokazala, da je stopnja srčnih napadov najmanjša pri placebo, nekoliko večja pri Vioxxu in največja pri Celebrexu (glej Sliko 6 v Pril.). Ob tem je treba pripomniti, da so rezultati takšne analize lahko zelo dvomljivi, ker imajo različne skupine bolnikov različne stopnje srčnih napadov (Burton, Harris, 2001, str. 2).

V februarju 2001 je FDA predstavila o raziskavi VIGOR svoje zaključke, v katerih je ugotovila, da je Vioxx za želodec ugodnejši kot naproksen, vendar se pri njem pojavlja večje tveganje kardiovaskularnih dogodkov. Zato je FDA v aprilu leta 2002 predlagala, da v navodila za uporabo Vioxxa vključijo tudi podatke o povečanem tveganju kardiovaskularnih dogodkov (FDA Approves New Indication and Label Changes for the Arthritis Drug, Vioxx, 2002). Merck se je sprva takšni spremembi navodil upiral, vendar so prišli do kompromisa in so bile v navodilih navedene najprej koristi Vioxxa in njegovi ugodni rezultati o manjšem škodovanju želodcu, šele potem so sledili neugodni rezultati o povečanem tveganju srčnih napadov in kapi (Martinez, Wilde Mathews, 2004, str. A8).

Merck je nadaljeval z raziskavami o Vioxxu. V letu 2000 je pričel z novo raziskavo, imenovano APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX), v kateri so primerjali

Vioxx v odmerku 25 mg s placebom. APPROVe naj bi dokazala učinek zdravljenja z Vioxxom tekom treh let na ponovno pojavljanje polipov v debelem črevesju pri tistih bolnikih, ki so jih predhodno že imeli. Rezultati raziskave so pokazali povečano tveganje kardiovaskularnih dogodkov, kot sta srčni napad in kap. Povečano tveganje se je pojavilo po 18 mesecih zdravljenja pri bolnikih, ki so jemali Vioxx, v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo. V svojih izjavah Merck zatrjuje, da rezultati v prvih 18 mesecih trajanja APPROVe raziskave niso pokazali nobenega povečanega tveganja za kardiovaskularne dogodke in so s tega vidika podobni rezultatom dveh s placebom primerjanih raziskav, ki so opisane v veljavnih ameriških navodilih za predpisovanje zdravila Vioxx (Sporočilo za javnost podjetja Merck Sharp & Dohme, 2004).

### 6.3 PROSTOVOLJNI UMIK ZDRAVILA VIOXX

Rezultati raziskave APPROVe so pokazali povečano tveganje kardiovaskularnih dogodkov pri bolnikih, ki so jemali Vioxx več kot 18 mesecev. Na temelju teh rezultatov se je farmacevtsko podjetje Merck odločilo, da 30. septembra 2004 **prostovoljno umakne zdravilo Vioxx** (rofekoksib) **z vseh svetovnih trgov** (Sporočilo za javnost podjetja Merck Sharp & Dohme, 2004).

Merck je svojo odločitev posredoval FDA in nadzornim organom v drugih državah, vključno slovenski Agenciji za zdravila in medicinske pripomočke. Med drugim je o umiku zdravila obvestil tudi zdravnike v ZDA in v drugih državah, kjer je bil Vioxx na trgu (Sporočilo za javnost podjetja Merck Sharp & Dohme, 2004).

Ob umiku zdravila je Merck ocenil, da so v ZDA v obdobju od maja leta 1999 do avgusta leta 2004 Vioxx predpisali na 105 milijonih receptov. Na osnovi te ocene Merck predvideva, da je Vioxx od prihoda na trg uporabljalo približno 20 milijonov bolnikov. Števila bolnikov, ki so uporabljali Vioxx izven ZDA, v času umika Merck še ni mogel oceniti (Merck Clarifies Number of Patients and Prescriptions for VIOXX®, 2004).

Raymond V. Gilmartin, predsednik in izvršni direktor družbe Merck, je odločitev o umiku Vioxxa utemeljil z besedami: »Za ta korak smo se odločili, ker verjamemo, da najbolje služi interesu bolnikov. Menimo, da bi bilo možno nadaljnje trženje zdravila Vioxx, ki bi v navodilu za uporabo vsebovalo podatke iz te raziskave. Vendar smo se zaradi vprašanj, ki so se porodila s to raziskavo, vseeno odločili, da zdravilo prostovoljno umaknemo. Ta korak dokazuje našo zrelost in zavezanost bolniku.« (Sporočilo za javnost podjetja Merck Sharp & Dohme, 2004).

V Mercku zagovarjajo, da so raziskave takšnega tipa, kot je APPROVe, najprimernejše za ocenitev varnosti zdravila. Po mnenju dr. Petra S. Kima, predsednika Merckovih raziskovalnih laboratorijev, je raziskava APPROVe dala nove podatke o kardiovaskularnem profilu zdravila. Čeprav je vzrok za te rezultate še negotov, dr. Kim meni, da je umik edino



primerno ravnanje kljub dejstvu, da je Vioxx velikemu številu bolnikov koristil (Sporočilo za javnost podjetja Merck Sharp & Dohme, 2004).

Vioxx je prišel na slovenski trg leta 2002 (glej Sliko 7 v Pril.). Po podatkih Agencije za zdravila in medicinske pripomočke so zdravniki leta 2002 Vioxx predpisali na 4000 receptih, v letu 2003 pa se je število povečalo na 12.000. Po številu receptov, ki jih potrebuje posamezen bolnik na leto, lahko sklepamo, da je pri nas v letu 2003 Vioxx jemalo okoli 3000 bolnikov. Podatkov za leto 2004 še ni, vendar se po mnenju dr. Primožiča število ne more bistveno razlikovati od števila predhodnega leta zaradi omejevalnih ukrepov zavarovalnic, ki so Vioxx plačevale le v izjemnih primerih (Praprotnik, 2004, str. 3). Ministrstvo za zdravje in Agencija za zdravila priporočata bolnikom, ki jemljejo Vioxx, da z jemanjem zdravila prenehajo in se o zamenjavi z drugim zdravilom posvetujejo s svojim zdravnikom (Zdravilo Vioxx umaknili s tržišča, 2004, str. 40).

## **6.4 POSLEDICE UMIKA ZDRAVILA**

Umik zdravila Vioxx, ki ga je po nekaterih ocenah jemalo več kot 80 milijonov bolnikov po svetu, je pustil za različne interesne skupine razsežne posledice. Čeprav je odstotek bolnikov, pri katerih je uporaba Vioxxa povečala tveganje kardiovaskularnih zapletov, majhen, ga ne smemo zanemariti, saj majhen odstotek tveganja pri velikem številu uporabnikov pomeni velik zdravstveni problem. Umik vpliva na primarne in na sekundarne interesne skupine. Med primarne štejemo zaposlene, delničarje, kupce (bolnike), konkurente, dobavitelje in prodajalce, v sekundarno skupino pa sodijo strokovna in laična javnost, mediji, vlade in poslovno-interesne skupine (Jaklič, 2002, str. 274-275).

### **6.4.1 Vpliv na poslovni izid**

Umik Vioxxa predstavlja za Merck visoke stroške in zato znižanje dobička. Stroški, povezani z umikom Vioxxa, so zmanjšali dobiček tretjega četrtletja 2004 za 552,6 milijonov USD (glej Tabelo 3, na str. 30). V tem obdobju se je čisti dobiček zmanjšal za 29%. Umik zdravila ni vplival le na dobiček, temveč tudi na prihodke od prodaje, ki so se zmanjšali za 5%.

**Tabela 3:** Prihodki od prodaje, čisti dobiček (v mio USD) in čisti dobiček na delnico (v USD) v podjetju Merck v tretjem četrtnetju leta 2003 in 2004

	<b>3. ČETRTLETJE 2004</b>	<b>3. ČETRTLETJE 2003</b>	<b>ODSTOTNA SPREMEMBA</b>
Prihodki od prodaje	5.500,0	5.800,0	-5
Čisti dobiček	1.325,6	1.865,0	-29
Čisti dobiček/delnico	0,6	0,83	-28

Vir: Merck Announces Third-Quarter 2003 Earnings Per Share (EPS) From Continuing Operations of 83 Cents, 2003; Merck Announces Third-Quarter 2004 Earnings Per Share (EPS) of 60 Cents, 2004; Lastni izračuni.

Rezultati so bili v zadnjem četrtnetju 2004 boljši kot v predhodnem četrtnetju, vendar so še vedno slabši kot pred umikom Vioxxa (glej Tabelo 4). Čisti dobiček je za 21% nižji v primerjavi z istim obdobjem leta 2003, ko so ustvarili skoraj 1,4 milijarde USD čistega dobička. Prodaja je v zadnjem četrtnetju narasla za 2 %. Pri njej se izpad prodaje Vioxxa močno čuti.

**Tabela 4:** Prihodki od prodaje, čisti dobiček (v mio USD) in čisti dobiček na delnico (v USD) v podjetju Merck v zadnjem četrtnetju leta 2003 in 2004

	<b>4. ČETRTLETJE 2004</b>	<b>4. ČETRTLETJE 2003</b>	<b>ODSTOTNA SPREMEMBA</b>
Prihodki od prodaje	5.700,0	5.600,0	+2
Čisti dobiček	1.101,1	1.395,2	-21
Čisti dobiček/delnico	0,5	0,62	-19

Vir: Merck Announces Full-Year 2004 Earnings Per Share (EPS) of \$2.61, Fourth-Quarter 2004 EPS of 50 Cents, 2005; Lastni izračuni.

Zaradi slabših poslovnih rezultatov v tretjem in posledično v zadnjem četrtnetju 2004 so bili poslovni rezultati na letni ravni tudi slabši v primerjavi z letom 2003 (glej Sliko 8 v Pril.). V Mercku so ustvarili čisti dobiček v višini 5,8 milijard USD, ki je bil za 12% nižji kot leta 2003. V nasprotju s čistim dobičkom so bili prihodki od prodaje za skoraj 2% višji kot leta 2003, ko so znašali 22,5 milijard USD.

Merckovi poslovni rezultati leta 2004 vključujejo tudi dodatnih 604 milijonov USD rezervacij za bodoče pravne stroške, povezane s sodnimi procesi o Vioxxu. Merck do konca leta 2004 še ni oblikoval nobenih rezervacij, namenjenih kritju morebitnih odškodnin zaradi zdravila Vioxx. Poleg tega na rezultate negativno vpliva tudi izgubljena prodaja zaradi umika Vioxxa, ki bi v zadnjem četrtnetju 2004 znašala približno 700 do 750 milijonov USD (Merck Announces Full-Year 2004 Earnings Per Share (EPS) of \$2.61, Fourth-Quarter 2004 EPS of 50 Cents, 2005).

Leta 2004 so se stroški podjetja Merck v primerjavi z letom 2003 povečali. Stroški raziskav in razvoja so se povečali za 22% in so znašali 4 milijarde USD, kar potrjuje zavezanost podjetja k raziskovanju novih zdravil. Stroški trženja in administracije so v lanskem letu zrasli za 15%. Vzroki za to so:

- oblikovanje prej omenjenih rezervacij za bodoče pravne stroške v zadnjem četrtnem letu,
- stroški umika zdravila Vioxx v višini 141 milijonov USD v tretjem četrtnem letu,
- stroški načrtnega zmanjševanja števila delovnih mest v višini 105 milijonov USD.

Natančnejši pregled prihodkov leta 2004 kaže, da glavna Merckova zdravila zavzemajo prvo ali drugo mesto v svojih skupinah proizvodov. Največji delež prihodkov prinaša Zocor, zdravilo za zniževanje holesterola. Po višini prihodkov od prodaje mu sledijo še trije Merckovi »blockbusterji« - Fosamax, Cozaar/Hyzaar in Singulair (glej Tabela 5).

**Tabela 5:** Prihodki od prodaje podjetja Merck v zadnjem četrtnem letu 2004 in v letu 2004

<b>PROIZVOD</b>	<b>PRODAJA V ZADNJEM ČETRTELJU 2004 (V MILIJONIH USD)</b>	<b>ODSTOTNA SPREMEMBA V PRIMERJAVI Z ISTIM ČETRTELJEM 2003</b>	<b>PRODAJA V LETU 2004 (V MILIJONIH USD)</b>	<b>ODSTOTNA SPREMEMBA V PRIMERJAVI Z LETOM 2003</b>
Zocor	1.300	8	5.200	4
Fosamax	831	28	3.200	18
Cozaar/Hyzaar	764	11	2.800	14
Singulair	731	44	2.600	30

Vir: Merck Announces Full-Year 2004 Earnings Per Share (EPS) of \$2.61, Fourth-Quarter 2004 EPS of 50 Cents, 2005.

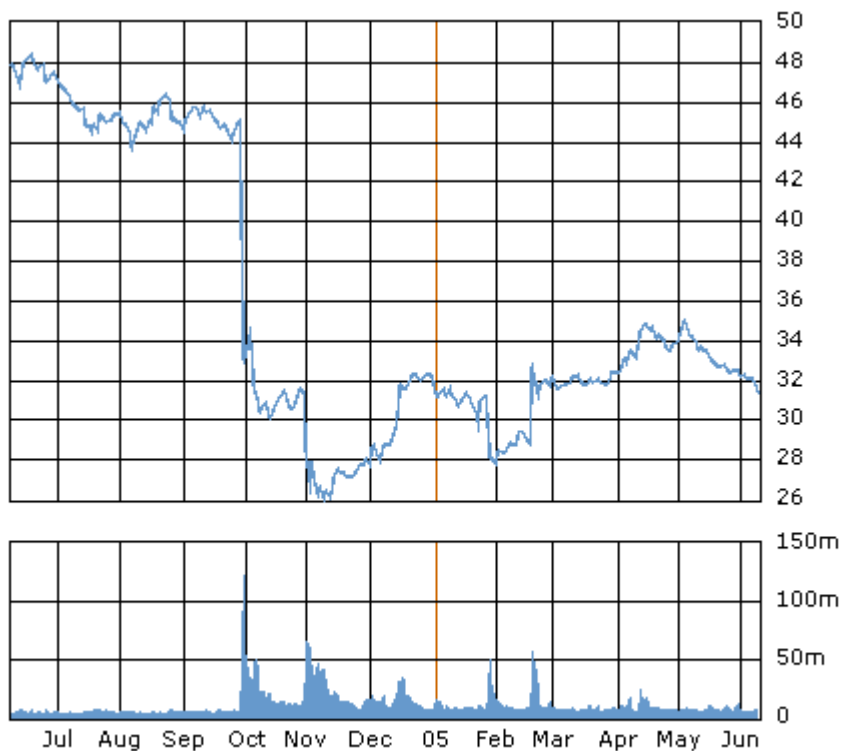
Ostala Merckova zdravila in cepiva so v lanskem letu prispevala 5,5 milijarde USD, od tega 1,5 milijarde v zadnjem četrtnem letu. Prodaja teh zdravil je bila na letni ravni za 9% večja kot leta 2003, v zadnjem četrtnem letu 2004 se je prodaja povečala za 14% v primerjavi z istim obdobjem leta 2003.

V svojem letnem poročilu je Merck za leto 2005 napovedal prodaje svojih najuspešnejših proizvodov. Zaporedje najuspešnejših proizvodov se naj ne bi spremenilo. Največji delež prihodkov naj bi še vedno prispeval Zocor, zdravilo za zniževanje holesterola, kateremu naj bi sledila še ostala Merckova zdravila, kot so Fosamax, Cozaar/Hyzaar in Singulair (glej Tabela 3 v Pril.).

## 6.4.2 Reakcije na borzah

Informacija o umiku zdravila Vioxx je odmevala tudi na ameriškem borznem trgu. V enem samem trgovalnem dnevu se je tržna kapitalizacija podjetja Merck zmanjšala za 26,8 milijard USD. Merckove delnice so izgubile 27 odstotkov svoje vrednosti (Hrnčič Brdnik, 2004, str. 15). Cena delnice je padla s 45 USD v začetku septembra 2004 na 31,67 USD na dan objave umika zdravila (glej Sliko 6). Za Merck je to pomenilo, da se je moral odpovedati 11 odstotnemu deležu prihodkov od prodaje, ki ga je ustvaril Vioxx (Arnst et al., 2004, str. 36).

**Slika 6:** Prikaz nihanja cene Merckovih delnic (zgornja slika) in obseg trgovanja z Merckovimi delnicami (spodnja slika)



Vir: Bloomberg, 2005.

Zaradi tako visokega padca cene delnic je Merck zdrsnil na najnižji nivo v zadnjih osmih letih. Padeč delnice je vplival na vrednost Dow Jones Industrial Average, enega od glavnih indeksov ameriškega delniškega trga. Dow Jones je na dan umika izgubil 0,55 odstotka in dan zaključil pri 10.080 točkah. V septembru 2004 je Dow Jones izgubil slab odstotek, prav tako je bilo zanj negativno tudi tretje četrtletje 2004, saj je zdrsnil za 3,4 odstotka (Kačič, 2004).

Merck je navzdol povlekel Dow Jones, saj so bili borzniki enotni v tem, da če bi Dow Jones sestavljalo le 29 delnic namesto 30, bi trgovalni dan 30. september 2004 zaključili z rastjo.

Drugi kazalci so potrjevali, da je 30. september zadnji dan četrtega, ko se opravljajo standardni nakupi ob koncu četrtega, ki jih v praksi imenujejo »window dressing«. To se dogaja takrat, ko upravljalci skladov kupujejo ob koncu četrtega zmagovalce četrtega in prodajajo poražence. S tem za potencialne vlagatelje nekoliko polepšajo portfelje. Takšne nakupe potrjuje tudi promet dne 30. septembra 2004, ki je bil nadpovprečen, saj je na newyorški borzi zamenjalo lastnika 1,8 milijarde delnic (Kačič, 2004). Tako visok padec cene Merckovih delnic pomeni globoko vrzel v naložbenih strukturah in v skladih, ki jih bo možno premostiti le na dolgi rok. Merck, ki velja za enega največjih in najbolj cenjenih farmacevtskih proizvajalcev v ZDA, je z umikom Vioxxa vnesel dejavnik tveganja v delnice farmacevtske industrije, kjer prej ni bil prisoten (Stewart, 2004, str. M1).

### **6.4.3 Vpliv na konkurente**

Posledice umika so občutili tudi v drugih podjetjih farmacevtske industrije, saj je umik Vioxxa spraval pod drobnogled tudi druga primerljiva zdravila za zdravljenje osteoartroze in akutne bolečine. Pojavilo se je namreč vprašanje, ali tudi pri drugih zdravilih te vrste ne bi mogoče razmišljali o podobnih previdnostnih ukrepih.

Farmacevtska družba Pfizer je dan po umiku Vioxxa v svoji izjavi zatrjevala, da je prepričana v kardiovaskularno varnost svojega zdravila Celebrex tudi ob njegovem dolgoročnem jemanju. Učinkovitost in varnost Celebrexa so potrdili tudi v raziskavi, ki jo je opravila FDA pri 1,4 milijona bolnikov. Rezultati raziskave so pokazali, da se pri bolnikih, ki so jemali Celebrex, povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke ni pokazalo (Sporočilo za javnost podjetja Pfizer, 2004).

Sredi decembra 2004 je prišlo do preobrata, saj je Pfizer objavil novico o novih raziskavah, ki so pokazale, da Celebrex vendar povečuje tveganje za kardiovaskularne dogodke (glej Tabelo 6, na str. 34). Pri bolnikih, ki so jemali Celebrex v odmerkih 400 mg in 800 mg, je bilo tveganje za kardiovaskularne dogodke 2,5-krat in 3,4-krat večje kot pri bolnikih, ki so jemali placebo (FDA Statement on the Halting of a Clinical Trial of the Cox-2 Inhibitor Celebrex, 2004). Raziskavo je opravil ameriški Nacionalni inštitut za boj proti raku, ki je uporabil večje odmerke Celebrexa, kot je priporočeno. Namesto 100-200 mg na dan za osteoartritis in 200-400 mg na dan za revmatoidni artritis so v raziskavi uporabili 400 in 800 mg Celebrexa na dan, da bi ugotovili nove možnosti uporabe Celebrexa pri preprečevanju raka na debelem črevesu (Rubenstein, 2004, str. A4).

**Tabela 6:** Rezultati raziskave ameriškega Nacionalnega inštituta za boj proti raku

<b>ZDRAVILO</b>	<b>ŠTEVILO BOLNIKOV, PRI KATERIH JE PRIŠLO DO KARDIOVASKULARNIH ZAPLETOV</b>	<b>ODSTOTEK BOLNIKOV, PRI KATERIH JE PRIŠLO DO KARDIOVASKULARNIH ZAPLETOV</b>
Placebo	6	0,9
Celebrex (2×200 g na dan)	15	2,2
Celebrex (2×400 g na dan)	20	3

Vir: Hensley et al., 2004, str. A6.

Podobno raziskavo o Celebrexu je opravil tudi Pfizer. V njej je primerjal bolnike, ki so dnevno prejeli 400 mg Celebrexa, z bolniki, ki so jemali placebo. Rezultati te raziskave niso pokazali povečanega tveganja kardiovaskularnih dogodkov (FDA Statement on the Halting of a Clinical Trial of the Cox-2 Inhibitor Celebrex, 2004).

Po objavi novice o Celebrexu je FDA zaprosila Pfizer, naj preneha z oglaševanjem Celebrexa. Medtem naj bi FDA pridobila nove podatke o škodljivih učinkih, povezanih s Celebrexom, in jih ocenila. FDA je prav tako zahtevala, naj popravi informacije, namenjene zdravnikom, tako da bodo iz njih razvidna priporočila FDA, ki bi spodbujala zdravnike, da pri obravnavi svojih bolnikov preučijo nadomestne oblike zdravljenja. Pfizer je zahteve FDA uresničil (FDA Statement on Celebrex DTC Promotion, 2004).

Vse večja zaskrbljenost javnosti zaradi varnosti koksibov je pod drobnogled pripeljala tudi Bextro, drugi Pfizerjev koksib. Na zahtevo FDA je Pfizer v začetku letošnjega aprila Bextro umaknil s trga. FDA je ugotovil, da tveganje zdravila Bextra presega njegove koristi. Zahteva po umiku je bila utemeljena z dejstvi, da Bextra povečuje tveganje kardiovaskularnih dogodkov in resnih kožnih reakcij. Med drugim naj Bextra ne bi pokazala nikakršnih novih prednosti pred že obstoječimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili na trgu (Alert for Healthcare Professionals Valdecoxib (marketed as Bextra), 2005).

Vsi problemi, povezani s Pfizerjevimi koksibi, so vplivali tudi na ceno delnice te družbe (glej Sliko 9 v Pril.). Ker prihodki od zdravila Celebrex predstavljajo 10 odstotkov vseh prihodkov podjetja Pfizer, je cena delnic takoj po objavi novice o Celebrexu padla za 24 odstotkov (Lacić, 2004, str. 19). Vendar umik Bextre ni premočno vplival na ceno delnice, saj je na newyorški borzi padla samo za 0,25 USD, to je na 26,61 USD (Hensley, 2005, str. A4).

#### **6.4.4 Odziv državnih institucij**

Na umik zdravila Vioxx so se odzvale tudi različne državne institucije. Podjetje Merck je v zvezi z Vioxxom pod kriminalno preiskavo ameriškega pravosodnega ministrstva. Prav tako je Vioxx predmet civilne preiskave ameriške Securities and Exchange Commission in

različnih preiskav nekaterih kongresnih odborov. Sredi novembra 2004 so sledila tudi zaslišanja pred ameriškim Senatom zaradi domnev, da je Merck umaknil Vioxx s trga prepozno, čeprav je bil seznanjen, da daljša uporaba tega zdravila poveča tveganje kardiovaskularnih dogodkov. Zaslišanju je prisostvoval tudi Merckov direktor Raymond V. Gilmartin (Bowe, 2004, str. 13).

#### **6.4.5 Tožbe**

Vprašljiva varnost proizvodov sproži številne tožbe, še posebej v ZDA, kjer prihaja največkrat do množičnih skupinskih tožb. V primeru Vioxxa je bilo do konca leta 2004 na ameriških sodiščih vloženi skoraj 600 tožb, ki vključujejo približno 1400 tožečih skupin, ki trdijo, da jim je uporaba Vioxxa povzročila telesne poškodbe, kot so gastrointestinalne krvavitve, kardiovaskularni dogodki, tromboza ali ledvična odpoved (Merck Announces Full-Year 2004 Earnings Per Share (EPS) of \$2.61, Fourth-Quarter 2004 EPS of 50 Cents, 2005).

Število tožb se iz dneva v dan povečuje in je ob koncu prvega četrletja 2005 naraslo na 2.300. Za njimi se nahaja 4.600 tožnikov (Merck Announces First-Quarter 2005 Earnings Per Share (EPS) of 62 Cents, 2005). Kenneth C. Frazier, glavni pravni svetovalec podjetja Merck, pripravlja za prihajajoče sodne procese obrambno strategijo. Prvi sodni procesi so se začeli maja 2005 v zveznih državah Alabama in Teksas (Martinez, 2005a, str. A6). Frazier zagovarja, da so dosedanje raziskave pokazale povečano tveganje kardiovaskularnih dogodkov le pri dolgotrajni uporabi, to je nad 18 mesecev. K nastanku srčnih napadov in kapi bi lahko pripomogli tudi drugi dejavniki tveganja, kot so debelost ali kadilske navade bolnikov, ki so jemali Vioxx. Tožniki bodo zato morali ponuditi dokaze, ki bodo izključili možnost drugih potencialnih dejavnikov tveganja, kar je po Frazierjevem mnenju težko delo. Merck se bo močno trudil, da prepreči združevanje posameznih tožb v skupinske tožbe, saj mu posamezne tožbe bolj ustrezajo (Barrett, 2004a, str. 83).

Med analitiki se v ZDA pojavljajo različne ocene o višini skupne potencialne odškodnine primera Vioxx. Strinjajo se, da bodo tožbe trajale lahko več let. Pri Merrill Lynch & Co. so analitiki ocenili možno višino odškodnine. Do te ocene so prišli na osnovi podatkov, da je od 20 milijonov Američanov, ki so jemali Vioxx, imelo 0,25% bolnikov resne kardiovaskularne težave. To pomeni, da je utrpelo posledice 50.000 bolnikov. Po različnih predvidevanjih o uspešnosti v sodnih procesih in poravnava ter po predvidevanju, da je velikost povprečne odškodnine v razponu od 100.000 do 300.000 USD, je ocenjeno, da je višina skupne odškodnine v razponu med 4 in 18 milijardami USD (Barrett, 2004, str. 51).

#### **6.4.6 Odziv javnosti in medijev**

Primer Vioxx je v javnosti postavil številna vprašanja o načinu delovanja farmacevtske industrije. Veliko kritik je povezanih tudi z delovanjem FDA. Pojavila so se številna vprašanja. Dve sta:

- Ali je način oglaševanja zdravil ustrezen?,
- Zakaj niso umaknili Vioxxa prej?

Prodajna kampanja zdravila Vioxx velja za eno najuspešnejših v farmacevtski zgodovini. Za uspešen prihod na trg je zaslužno tudi t.i. neposredno oglaševanje (direct-to-consumer advertising), ki se je razširilo, ko je FDA sprostila smernice o oglaševanju na televiziji avgusta leta 1997. Od takrat se je delež oglaševanja zdravil na televiziji močno povečal (Go on, it's good for you, 1998, str. 57). Leta 2003 so proizvajalci zdravil namenili 3,3 milijarde USD prav za neposredno oglaševanje, 33,2 milijarde USD pa za raziskave in razvoj (Bowe, Jack, 2005, str. 22). FDA dovoljuje dva tipa oglasov. Prvi oglasni spot se osredotoči na bolezen, vendar ne omeni imena zdravila, ki bi ozdravil takšno bolezensko stanje. Običajno se takšen oglas zaključi z obvestilom, naj se bolnik posvetuje z zdravnikom. V drugem tipu oglasa naročnik lahko omeni ime zdravila, vendar ne sme izdati koristi in tveganja tega zdravila (Adams, 2002, str. A6).

Tudi Merck je oglaševal Vioxx s pomočjo televizijskih oglasov, v katerih je nastopila znana umetnostna drsalka Dorothy Hamill (glej Sliko 10 v Pril.). Posneta sta bila oba tipa oglasov. Že leta 2002 je FDA pregledala Merckove oglase, ker naj bi bili oglasi obeh tipov predvajani v kratkem časovnem razponu (Adams, 2002, str. A6). Po umiku Vioxxa so se postavljala vprašanja, ali je takšno oglaševanje za koksibe primerno. FDA se je odločila, da neposrednega oglaševanja koksibov ne bo prepovedala, vendar bodo morala imeti zdravila posebna, izrazitejša opozorila o kardiovaskularnem tveganju (Bowe, 2005, str. 19).

Med drugim so se mediji spraševali, zakaj Merck ni prej umaknil zdravila, če je že prej vedel za povečano tveganje kardiovaskularnih dogodkov. Nekateri časopisi so se sklicevali na elektronsko pošto Edwarda Scolnicka, nekdanjega predsednika Merckovih raziskovalnih laboratorijev, ki je v enem od elektronskih pisem leta 2000 svojim kolegom dejal, da obstajajo kardiovaskularni dogodki. Podjetje Merck se je zagovarjalo, da je bila ta elektronska pošta izvzeta iz konteksta in da vedenje zaposlenih v podjetju Merck prikazuje nepravilno (Martinez, Wilde Mathews, 2004, str. A8).

## 6.5 PRIMER TYSABRI

Umik zdravil v farmacevtski družbi ni redek pojav. Zaradi pospešenih postopkov odobritve zdravil se je v ZDA povečevalo število zdravil, ki so bila umaknjena s trga. Od devetdesetih let dalje so umaknili nekaj pomembnih zdravil, tudi diabetični zdravili Rezulin in Avandia. Na seznam sta prišli tudi Pondimin in Redux, shujševalni sredstvi. Pred nekaj leti so umaknili tudi Lipobay, zdravilo za zniževanje holesterola. Kmalu po umiku Vioxxa je sledil tudi umik zdravila Bextra, še enega iz skupine koksibov.

Vidimo, da Vioxx ni osamljen primer. Nekatera podjetja se v bojazni, da je njihovo zdravilo odgovorno za smrt bolnikov, raje odločajo za umik zdravila, ker bi s tem ohranila ugled družbeno odgovornega podjetja, ki postavlja skrb bolnikov na prvo mesto. Le nekaj mesecev



po umiku Vioxxa sta se podjetji Biogen Idec Inc. in Elan Corp. odločili za prostovoljni umik zdravila Tysabri, namenjenega zdravljenju multiple skleroze. Vzrok za umik je bil nastanek redke nevrološke bolezni samo pri dveh bolnikih z multiplo sklerozo. Eden od bolnikov je za posledicami te bolezni umrl. Oba bolnika sta uporabljala Tysabri v kombinaciji z Avonexom, drugim Biogenovim zdravilom za multiplo sklerozo, ki je leta 2003 ustvaril prihodke v višini 1,2 milijarde USD (Armstrong, 2004, str. M1). Upanje za morebitno vrnitev zdravila na trg je pokopal še tretji primer bolnika, ki je prav tako umrl za posledicami redke nevrološke bolezni.

Tysabri je zdravilo, ki je prišlo na ameriški trg novembra 2004 po pospešenem postopku odobritve zdravila. FDA ga je odobrila že na osnovi enoletne raziskave namesto dveletne, ki jo postopek odobritve običajno zahteva (Griffith, 2005, str. 21). Prav pospešena odobritev je povzročila dvome v primernost takšnih postopkov pri FDA in v samo varnost zdravila Tysabri.

Umik zdravila konec februarja 2005 je močno vplival na padec cen delnic obeh podjetij, medtem ko so se cene delnic konkurenčnih podjetij zvišale (glej Tabelo 7). Obe podjetji sta pričakovali, da bosta s prodajo Tysabrija dosegli prihodke v razponu med dvema in tremi milijardami USD do leta 2007. Tako bi bil Tysabri eden najuspešnejših biotehnoloških proizvodov v zadnjih letih (Griffith, Jack, 2005, str. 15).

**Tabela 7:** Odstotne spremembe cen delnic Biogena in Elana ter njihovih konkurentov na dan umika zdravila Tysabri (28.2.2005)

PODJETJE	DRŽAVA	MS ZDRAVILO	ODSTOTNA SPREMEMBA CENE DELNIC
Biogen	ZDA	Avonex, Tysabri	-40
Elan	Irska	Tysabri	-70
Serono	Švica	Rebif	+22
Teva	Izrael	Copaxone	+8

Vir: Griffith, Jack, 2005, str. 15; Griffith, 2005, str. 21

Tysabri je za Biogen, ki je tretje največje podjetje v biotehnološkem sektorju, velikega pomena. Biogen ima za multiplo sklerozo že svoje lastno zdravilo, imenovano Avonex, ki prinaša podjetju 65% vseh prihodkov. Zato je Biogen v sodelovanju z Elanom želel razviti novo zdravilo za multiplo sklerozo, ki bi mu še bolj utrdilo položaj na trgu zdravil za multiplo sklerozo. Biogen je želel razširiti uporabo Tysabrija tako, da bi ga bolniki uporabljali v kombinaciji z Avonexom, in bi tako zmanjšal kanibalizacijo prihodkov uspešnega Avonexa (Armstrong, 2004, str. M1). V letu 2004 je Biogen s Tysabrijem ustvaril 45 milijonov USD prihodkov, kar predstavlja dobra dva odstotka celotnih prihodkov od prodaje (Arnst, 2005, str. 57).

Tysabri je za podjetje Elan še večjega pomena kot za Biogen, saj bo uspešnost Elana v veliki meri odvisna od uspešne prodaje zdravila Tysabri v prihodnjih letih. Tysabri naj bi pomagal oživiti Elan potem, ko je leta 2002 zaradi vprašljivih metod knjiženja prihodkov zašel v težave. Elan je investiral v partnerska podjetja za raziskave in v zameno od njih prejemal izplačila. Tako so se Elanove kapitalske investicije preoblikovale v prihodke, čeprav podjetja, ki so pridobila investicije, niso izdelovala nikakršnih proizvodov. V zadnjih dveh letih je Elan obsežno preoblikoval svoje dejavnosti in prodal večino svojih investicij v farmacevtskih podjetjih. Sedaj naj bi se osredotočil na Tysabri in na Prialt, ki je njihovo novo zdravilo za lajšanje bolečin (Armstrong, 2005, str. A6).

Elanu po umiku zdravila Tysabri ne kaže dobro, saj je izgubil večji del svoje tržne kapitalizacije. V ponudbi svojih proizvodov ima tri glavne proizvode. Dvema od njih v naslednjih dveh letih izteče patentna zaščita. Celotna prodaja se mu bo v prihodnjih letih močno zmanjšala, saj v zadnjih fazah razvoja nima obetavnih zdravil. Tako kaže, da bo v bližnji prihodnosti začelo podjetje poslovati z izgubo. Poleg tega ga bremeni tudi visok dolg, ki bo v naslednjih letih moral biti poravnan. Zato bo moral Elan oživiti svojo razvojno dejavnost in razviti nova zdravila ali čakati na vrnitev Tysabrija na trg. Tako bi preprečil svoj propad (Palladino et al., 2005, str. M8).

Zaradi upadanja revolucionarnih farmacevtskih odkritij po tradicionalnih metodah se veliko upanje za nova odkritja gradi na biotehnoških podjetjih, ki naj bi odkrivala zdravila hitreje in ceneje. Kljub temu tudi v tem sektorju prihaja do umikov zdravil kot pri velikih farmacevtskih podjetjih.

## **6.6 VPRAŠANJE VLOGE FDA IN NJENE POMANKLJIVOSTI**

Po umiku Vioxxa se je FDA odločila, da natančno preuči varnost in učinkovitost koksibov s pomočjo dotedanjih opravljenih raziskav. V februarju 2005 se je svetovalni odbor FDA odločil, da Mercku da zeleno luč za vrnitev Vioxxa na ameriški trg. Rezultat glasovanja odbora je bil tesen, saj je 17 članov odbora glasovalo, da se Vioxx vrne na trg vsaj v nekaterih oblikah, 15 članov je glasovalo proti vrnitvi. Odbor je potrdil, da rezultati raziskav dokazujejo, da Vioxx, Celebrex in Bextra povzročajo povečano tveganje kardiovaskularnih dogodkov. Zato so potrebne stroge omejitve. To so lahko t.i. »black box« opozorila na embalaži zdravil, omejeno ali prepovedano neposredno oglaševanje zdravil, priporočila o omejeni uporabi zdravil za določene skupine bolnikov in priporočila o omejeni uporabi določenih odmerkov (Wilde Mathews, 2005, str. A4). Merck ima še vedno dovoljenje za Vioxx, saj je bil umik prostovoljen, vendar je FDA naznanila, da Vioxx ne bo prišel na trg brez ustreznih sprememb v navodilih za uporabo, ki bodo opozarjala na povečano tveganje (Martinez, 2005, str. A4).

Omejena uporaba koksibov bo vplivala tudi na težjo odobritev novih koksibov. Švicarski Novartis in angleški GlaxoSmithKline imata že v končnih fazah razvoja nove koksibe, za

katere se sedaj zahtevajo raziskave, ki bi ugotovile možna kardiovaskularna tveganja pri njihovi uporabi. Zato morajo čakati na odobritev (Wilde Mathews, 2005, str. A4).

Umik Vioxxa je sprožil mnogo polemik o neučinkovitosti delovanja FDA. Kritike o neučinkovitem sistemu nadzora zdravil v ZDA so se vrstile znotraj FDA in tudi v širši javnosti. V novembru 2004 je bil dr. David Graham, strokovnjak pri FDA, na zaslišanju pred ameriškim Senatom in je močno kritiziral FDA, da precenjuje koristi zdravil in podcenjuje njihovo varnost. Po njegovem mnenju je FDA z industrijo, ki bi jo morala nadzirati, v preveč prijateljskem odnosu. V svojem nastopu je navedel, da je na trgu vsaj še pet zdravil (glej Tabela 4 v Pril.) z resnimi potencialnimi tveganji za bolnike (From bad to awful, 2004, str. 65).

V ozadju umika zdravila Vioxx so se pokazale številne pomanjkljivosti delovanja FDA, ki se navezujejo predvsem na odobritev zdravil:

- povezanost Urada za nova zdravila in Urada za varnost zdravil,
- način financiranja FDA,
- pritisk na strokovnjake,
- financiranje raziskav,
- premalo pozornosti za nadzor zdravil, ki so že na trgu.

Med prvimi problemi je tudi struktura FDA in zato javnost zahteva spremembe. Potrebno je ločiti Urad za varnost zdravil, ki ima nadzor nad že obstoječimi zdravili na trgu, od Urada za nova zdravila, ki izdaja dovoljenja za promet z novimi zdravili. Predlagajo, da postane Urad za varnost zdravil povsem neodvisen od FDA. Sedaj urada delujeta skupaj, zato je možno, da prihaja do navzkrižja interesov, saj morajo isti posamezniki, ki so izdali dovoljenje za zdravilo, to zdravilo tudi nadzorovati, ko pride na trg (Bowe, 2004a, str. 13).

V javnosti se pojavljajo kritike, da se je FDA ukvarjala veliko z odobritvijo novih zdravil in premalo z nadzorom že obstoječih zdravil na trgu. Že leta 1992 je bil pod pritiski industrije sprejet t.i. »Prescription Drug User Fee Act«, ki je oblikoval sistem, po katerem morajo proizvajalci novih zdravil plačati FDA provizijo za vsako zdravilo, ko prosijo za dovoljenje za njegovo prodajo. V zameno so podjetjem zagotovljene hitre odločitve, sprejete lahko že v šestih mesecih (glej Tabela 5 v Pril.). Po mnenju kritikov so prav provizije, ki financirajo Urad za nova zdravila, ustvarile sistem, kjer komercialni interesi zameglijo znanstveno presojo (Jack, 2005, str. 9).

Proizvajalci zdravil že v času razvoja zdravil sodelujejo s FDA, kjer je veliko lobiranja in pritiskov s strani industrije. Odločitve strokovnjakov FDA pogostokrat ovirajo tudi njihovi nadrejeni, ki z vrha močno pritiskajo nanje, da bi ugodili zahtevam industrije. Farmacevtska podjetja pogostokrat izkoriščajo luknje v postopku pridobitve dovoljenja za zdravilo tako, da predložijo dodatno dokumentacijo le nekaj tednov prej, preden naj bi bila odločitev o odobritvi zdravila sprejeta. Tako je natančna strokovna ocena zdravila nemogoča. V letu 2002 je FDA opravila med zaposlenimi interno anketo in ugotovila, da se je 18% anketiranih v času

zaposlitve pri FDA že znašlo v položaju, ko so morali odobriti zdravilo kljub pomislekom o njegovi varnosti, učinkovitosti ali kvaliteti. Skoraj 60% anketirancev je prepričanih, da je šest mesecev časa premalo za natančno oceno posameznega zdravila (Jack, 2005, str. 9).

Med vzroki za neučinkovitost FDA je tudi dejstvo, da farmacevtska industrija financira in vodi večino raziskav, na osnovi katerih FDA sprejema svoje odločitve. Mnogi kritiki razlagajo, da način oblikovanja teh raziskav, manipulacija rezultatov raziskav in ukinitvev raziskav, ki dajejo negativne rezultate, ustvarijo pri odobritvi zdravila pristransko mnenje. V mnogih raziskavah primerjajo novo zdravilo s placebom namesto z že obstoječim zdravilom, kar omejuje navajanje resničnih koristi zdravila (Jack, 2005, str. 9).

Na koncu je potrebno še omeniti, da so zdravila s trga redko umaknjena. FDA namenja premalo sredstev za nadzor zdravil, ki so že na trgu. V Uradu za nova zdravila je zaposlenih 800 strokovnjakov, ki se ukvarjajo z odobritvijo zdravil, medtem ko je v Uradu za varnost zdravil le 14 strokovnjakov, ki se ukvarjajo z nadzorom že obstoječih zdravil na trgu. Ko Urad za varnost zdravil poroča Uradu za nova zdravila, to povzroča trenja, ker se od tistih, ki so odobrili zdravilo, zahteva, da ponovno premislijo o svoji odločitvi (Jack, 2005, str. 9).

V javnosti prevladujejo različna mnenja o učinkovitosti FDA. V bran FDA se je postavila Gospodarska zveza farmacevtskih podjetij (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America – PhRMA), ki zatrjuje, da je na ameriškem trgu več kot 10.000 zdravil, katerih večina je varna in učinkovita, in da so v preteklih 20 letih umaknili s trga manj kot 3% zdravil. Medtem so pri Public Citizen, organizaciji za varstvo potrošnikov, drugačnega mnenja, saj je od 538 vodilnih zdravil, predpisanih v ZDA, po njihovi oceni 181 zdravil nevarnih in neučinkovitih (Jack, 2005, str. 9).

## 7 NAUKI PRIMERA VIOXX

Za pridobitev dovoljenja mora biti zdravilo varno in učinkovito. Ob tem ne smemo pozabiti, da je vsako zdravilo le relativno varno, ker lahko pomaga in hkrati tudi škoduje. Umik Vioxxa je postavil razvoj in preverjanje zdravil pod drobnogled. Ob tem se ponujajo nekatere rešitve, povezane z neželenimi učinki zdravil (Carey, 2004, str. 42):

- ***Boljše predtržne raziskave*** bi preprečevale dostop na trg tistim zdravilom, ki niso dovolj varna in učinkovita. Značilne večmesečne raziskave z nekaj tisoč natančno izbranimi bolniki težko zaznajo stranske učinke dolgoročne uporabe zdravil. Raziskave bi morale biti daljše in obsežnejše ter bolje predstavljene širši javnosti. Takšne raziskave naj ne bi močno zviševale stroškov, saj moderna statistična orodja in način oblikovanja raziskav lahko danes ustvarita za dane stroške več informacij.
- ***Učinkovitejši nadzor nad zdravili*** bi bolnikom omogočil hitrejši dostop do zdravil, ki so bila dovolj dolgo preizkušana, da bi se ugotovili njihovi neželeni stranski učinki. V sedanjih predtržnih raziskavah je težko ugotoviti vse kritične točke zdravila, zato je

treba izboljšati tudi raziskave zdravil, ki so že na trgu. Ob tem ima pomembno vlogo zdravstveno osebje, ki je v neposrednem stiku z bolniki. Nadzorne agencije bi morale natančno spremljati prvih 100 do 200 tisoč bolnikov, ki prejema novo zdravilo, in od zdravnikov zahtevati obvezna poročila o morebitnih stranskih učinkih zdravila.

Ob primeru Vioxx se postavlja vprašanje smiselnosti umika zdravila. Vioxx je določenim bolnikom koristil, nekaterim pa škodoval. Za bodoča zdravila bi bilo smiselno, da z natančnejšimi raziskavami opredelijo skupino bolnikov, katerim naj bi zdravilo koristilo, saj umik zdravila, ki škoduje manjši skupini bolnikov, ni le finančno breme za podjetje, ampak tudi velika škoda za tisoče bolnikov, katerim zdravilo koristi in ki so zaradi umika prikrajšani za učinkovito zdravljenje.

Velik del odgovornosti za varna zdravila nosijo državne agencije za nadzor zdravil, ki bi morale delovati učinkoviteje. Na voljo bi morale imeti več sredstev in strokovnega osebja, da bi lahko izvajale lastne raziskave, neodvisno od industrije, ki jo nadzorujejo. V svojih rokah bi morale imeti več pooblastil za opravljanje svoje funkcije. Ob tem bi morale zahtevati, da farmacevtska industrija predstavi vse rezultate svojih raziskav in ne le tistih, ki so v njihovo korist.

Na koncu je treba omeniti potrošnike, v tem primeru bolnike, ker se predvideva, da precenijo koristi zdravil in podcenijo njihova tveganja, še posebej ko gre za zdravila z močnim oglaševanjem. Zato oglaševanje zdravil lahko prispeva k zavajajočem mnenju, da za vsak problem obstaja varno zdravilo (Carey, 2005, str. 36).

## **8 SKLEPI IN PRIPOROČILA**

Farmacevtska industrija je že dolgo časa priljubljen sektor za vlagatelje, saj so zanjo značilni visoki dobički, konstantna rast in ustvarjanje visoke dodane vrednosti. V devetdesetih letih so 80% rasti desetih največjih farmacevtskih podjetij prispevala zdravila blockbusterji, ki so jih na leto odobrili več kot osem (Arnst, 2004, str. 38). Hitrost odkrivanja novih zdravil se postopoma upočasnjuje. Dosedanjim uspešnim zdravilom se patentna zaščita izteka, novih zdravil je vsako leto manj. To sili podjetja, da branijo že osvojene trge in lobirajo pri vladah za večje ugodnosti poslovanja in za večje pravice.

Farmacevtska podjetja morajo zasledovati ekonomske cilje, če želijo preživeti v rivalstvu s konkurenco, vendar jih življenjska odvisnost posameznikov od njihovih zdravil omejuje v zasledovanju ekonomskih ciljev. Ob tem se postavlja dilema, ali je prav, da podjetja postavljajo ekonomske interese pred skrb za bolnike. To dilemo je težko razrešiti. Če podjetje zasleduje le ekonomske cilje, je kmalu kaznovano, običajno z umikom zdravila. V predstavljenih praktičnih primerih se je pokazalo, kako dragi in usodni so umiki za podjetje in njegovo prihodnost. Umik zdravila sproži številne tožbe žrtev (še posebej v ZDA), ki pomenijo za podjetje obveznost velikih razsežnosti.

Poglavje o postopkih preizkušanja zdravil je pokazalo, da razvoj novega zdravila pomeni visoke stroške za proizvajalce, vendar se stroški tukaj še ne končajo, saj podjetja veliko vlagajo tudi v trženje zdravil, da bi dosegla uspešno prodajo, ki bo omogočala financiranje razvoja novih zdravil in ustvarjanje dobička. Vsako inovativno zdravilo še ne pomeni, da bo postalo prodajna uspešnica. Za začetek je potrebna ustrezna patentna zaščita, ki naj bi omogočila, da bo podjetje z uspešno trženjsko kampanjo doseglo dobičke, ki začnejo prihajati šele po več letih, ko so najprej pokriti vsi stroški razvoja zdravila.

V diplomskem delu sem analizirala nekaj primerov pomanjkljive varnosti zdravil. Iz njih je razvidno, kako pomembna je varnost in učinkovitost zdravil, ki so na trgu. Pomanjkanje ene ali druge pusti za seboj neugodne stranske učinke, ki so lahko usodni in množični. V primeru Thalidomida je neustrezno preizkušanje zdravila pustilo za seboj nekaj tisoč otrok s pohabljenimi udi. Površnost pri preizkušanju medicinskih pripomočkov je pripeljala podjetje Dow Corning v stečaj, kateremu se je za las izognil tudi Bayer, ko je umaknil svoj Lipobay. Dolgotrajna uporaba Vioxxa je pokazala, da pri bolnikih lahko povzroči srčni napad ali kap. Na njegove neželene stranske učinke so strokovnjaki opozarjali že leta 2001, vendar je Merck zdravilo umaknil šele leta 2004, ko so njegove raziskave pokazale povečano tveganje kardiovaskularnih dogodkov.

Vsi primeri iz preteklosti so pokazali, da je treba izboljšati nadzor nad zdravili, saj sedanji očitno ni učinkovit in ne opravlja svojih nalog, kot je potrebno. Ob primeru Vioxx so se v ZDA sprožili dvomi o učinkovitosti FDA, kateri so očitali, da se posveča le odobritvi zdravil, ne pa tudi nadzoru nad že obstoječimi zdravili na trgu. Tako bolniki nimajo dosti besede, saj so prepuščeni zdravstvenim ustanovam, ki same določajo, katera zdravila bodo uporabljale za zdravljenje bolnikov. Na izbor zdravil za različne zdravstvene ustanove seveda močno vpliva prodajno osebje farmacevtskih podjetij.

V delu navedeni primeri niso osamljeni primeri umikov zdravil, saj je bilo v bližnji preteklosti še precej podobnih primerov, iz katerih so se farmacevtska podjetja naučila, da umik pomeni nezavidljiv položaj, iz katerega se podjetje težko izvleče. Problema varnosti in učinkovitosti v farmacevtski industriji res ne moremo popolnoma izločiti, ga pa lahko zmanjšamo z ustreznim preizkušanjem zdravil, ki bo natančno opredelilo rizične skupine posameznega zdravila.

## LITERATURA

1. Adams Chris: Merck Ads for Arthritis Drug Attract Regulatory Scrutiny. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 19.11.2002, str. A6.
2. Armstrong David: Biogen May Feel Pain Of MS Drug Approval. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 19.-21.11.2004, str. M1-M2.
3. Armstrong David: Biogen and Elan Pull Joint MS Treatment. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 1.3.2005, str. A1 in A6.
4. Arnst Catherine et al.: The Waning of the Blockbuster. Business Week, New York, 18.10.2004, str. 36-38.
5. Arnst Catherine: On the Hot Seat at Biogen. Business Week, New York, 21.3.2005, str. 56-57.
6. Baron David P.: Business and Its Environment. 4. izdaja. New Jersey : Prentice Hall, 2003. 864 str.
7. Barrett Amy: Merck Could Use a Few Pep Pills. Business Week, New York, 17.12.2001, str. 69-70.
8. Barrett Amy: Merck: How Much Misery After Vioxx?. Business Week, New York, 22.11.2004, str. 51-52.
9. Barrett Amy: On the Firing Line At Embattled Merck. Business Week, New York, 13.12.2004a, str. 82-83.
10. Bayer Beware. The Economist, London, 18.08.2001, str. 25.
11. Bayer s 23 odstotkov manjšim dobičkom. Delo, Ljubljana, 10.08.2001, str. 3.
12. Bošnjak Dragica: Kombiniranje zdravil je lahko tudi tvegano. Delo, Ljubljana, 10.08.2001, str. 3.
13. Bošnjak Dragica: Nad sklepe pa – naravnost v želodec. Delo, Ljubljana, 12.8.2002, str. 20.
14. Bowe Christopher: Merck's Fall From Grace: After Vioxx, How Can the Drugs Giant Regain Its Reputation?. Financial Times, London, 18.11.2004, str. 13.
15. Bowe Christopher: Safety Fears Plague US Drug System. Financial Times, London, 26.11.2004a, str. 13.
16. Bowe Christopher: FDA Seeks Ban on Direct-to-Consumer Cox-2 Advertising. Financial Times, London, 21.2.2005, str. 19.
17. Bowe Christopher, Jack Andrew: Pharma Chiefs Address Marketing Concerns. Financial Times, London, 8.3.2005, str. 22.
18. Burton Thomas M., Harris Gardiner: Arthritis Drugs That Spare the Stomach May Hit the Heart. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 22.8.2001, str. 1-2.
19. Carey John: How to Prevent Another Vioxx. Business Week, New York, 13.12.2004, str. 42.
20. Carey John: Side Effects of the Drug Scares. Business Week, New York, 7.3.2005, str. 36.
21. Carr Geoffrey: Trials and Tribulations. The Economist, London, 21.2.1998, str. 13-15.

22. Cookson Clive: Trials and Tribulations of the Testing Process. Financial Times, London, 7.1.2005, str. 9.
23. From Bad To Awful. The Economist, London, 27.11.2004, str. 65-66.
24. Go On, It's Good For You. The Economist, London, 8.8.1998, str. 57-58.
25. Good Stuff. The Economist, London, 17.03.2001, str. 103-104.
26. Greer Douglas F.: Business, Government and Society. 3. izdaja. New York : Macmillian Publishing Company, 1993. 606 str.
27. Griffith Victoria: Drugs Groups Are Left To Count the Cost. Financial Times, London, 1.3.2005, str. 21.
28. Griffith Victoria, Jack Andrew: MS Drug Pulled From Market. Financial Times, London, 1.3.2005, str. 15.
29. Hensley Scott et al.: Pfizer to Tough Out Crisis. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 21.12.2004, str. A6.
30. Hensley Scott: Pfizer Pulls Bextra From the Market. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 8.-10.4.2005, str. A4.
31. Hrnčič Brdnik Jasna: Merck povzročil padec Dow Jonesa. Dnevnik, Ljubljana, 2.10.2004, str. 15.
32. Inamdar S. Noorein, Oberholzer-Gee Felix: Merck's Recall Of Rofecoxib – A Strategic Perspective. New England Journal of Medicine, Boston, 18.11.2004, str. 2147-2149.
33. Jack Andrew: Master or Servant: the US Drugs Regulator Is Put Under Scrutiny. Financial Times, London, 7.1.2005, str. 9.
34. Jack Andrew: AstraZeneca Pay Issue May Be a Bitter Pill. Financial Times, London, 27.1.2005a, str. 22.
35. Jack Andrew: Branded Drugs Sales top \$500bn. Financial Times, London, 10.3.2005b, str. 21.
36. Jaklič Marko: Poslovno okolje podjetja. Ljubljana : Ekonomska fakulteta, 2002. 353 str.
37. Kačič Matej: Čez noč izpuhtelo 14 novomeških Krk. Finance.  
[URL: [http://www.finance\\_on.net/show.php?id=99957](http://www.finance_on.net/show.php?id=99957)], 1.10.2004.
38. Kos-Golja Mojca: Zdravljenje z za COX-2 selektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Farmakon, Ljubljana, str. 4-5.  
[URL: [www.sfd.si/pdf/farmacon\\_maj\\_2005.pdf](http://www.sfd.si/pdf/farmacon_maj_2005.pdf)], maj 2005.
39. Kramžar Barbara: Nekaj nezdravega je v zdravstvu. Delo, Ljubljana, 22.05.2003, str. 14.
40. Lacić Marjan: "Panika" med delničarji farmacevtskega giganta. Dnevnik, Ljubljana, 28.12.2004, str. 19.
41. Lipobay Bayer stal za 477 milijonov dolarjev odškodnin. Dnevnik.  
[URL: <http://www.dnevnik.si/clanekb.asp?id=59909&ed=&datum=&poskus=prvic>]  
10.09.2003.
42. Lublin Joann S., Martinez Barbara: Merck Chief Gilmartin Steps Down. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 6.-8.5.2005, str. A4.
43. Martinez Barbara, Wilde Mathews Anna: E-Mails Suggest Early Vioxx Worries. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 2.11.2004, str. A8.



44. Martinez Barbara: Drug's Return May Ease Merck's Legal Woes. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 22.2.2005, str. A4.
45. Martinez Barbara: Merck Gets Tough for Vioxx Trials. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 26.4.2005a, str. A6.
46. Palladino Camilla et al.: Elan. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 1.-3.4.2005, str. M8.
47. Praprotnik Rok: Zdravilo, ki lahko povzroči infarkt. Delo, Ljubljana, 2.10.2004, str. 3.
48. Protection Racket. The Economist, London, 19.05.2001, str. 72.
49. Punch Maurice: Dirty Business: Exploring Corporate Misconduct. London : SAGE Publications, 1996. 299 str.
50. Rubenstein Sarah: Pfizer' Celebrex Stirs Questions; Medical Community Responds. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 20.12.2004, str. A4.
51. Stewart James B.: Wrong Medicine for Your Portfolio?. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 23.-27.12.2004, str. M1.
52. Urbanija Anamarija: Licence padajo, triumf generikov. Delo, Ljubljana, 27.1.2005, str. 14.
53. Vsi bi se radi izognili krivdi. Delo, Ljubljana, 17.08.2001, str. 16.
54. Whalen Jeanne: Keeping Drug Risks in View. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 18.-20.3.2005, str. R6.
55. Wilde Mathews Anna: Panel Supports Return of Vioxx to U.S. Market. The Wall Street Journal Europe, Bruselj, 21.2.2005, str. A4.
56. Zdravilo Vioxx umaknili s tržišča. Dnevnik, Ljubljana, 1.10.2004, str. 1, 40.
57. Zmagoslavna vrnitev zloglasnega talidomida?. Delo, Ljubljana, 28.10.2004, str. 18.
58. Že 52 primerov smrti. Dnevnik, Ljubljana, 14.08.2001, str. 28.

## **VIRI**

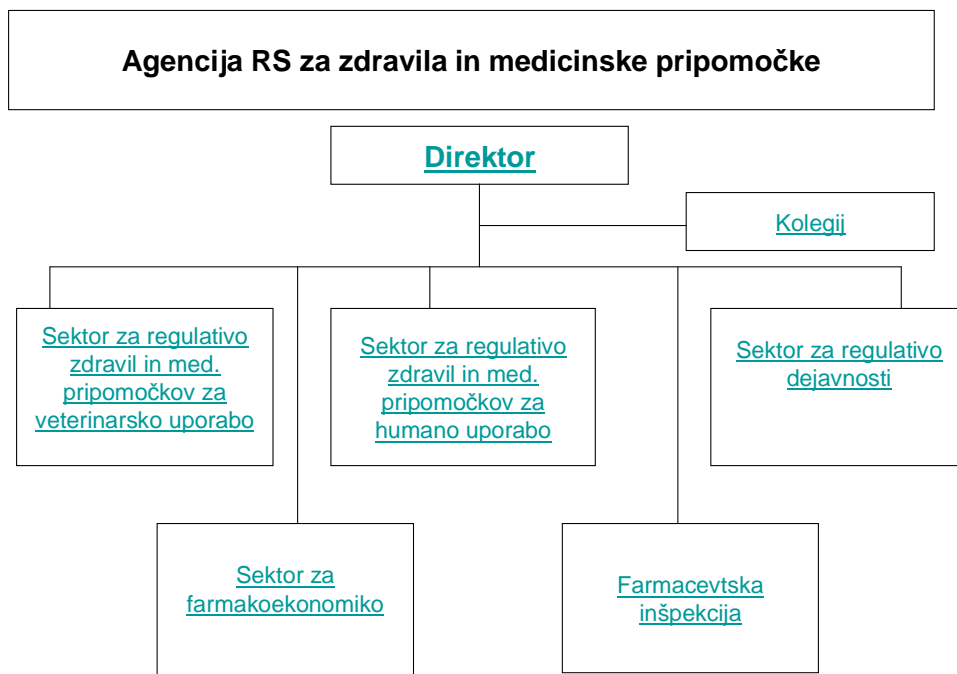
1. Alert for Healthcare Professionals Valdecoxib (marketed as Bextra). The Food and Drug Administration.  
[URL: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/valdecoxibHCP.htm>], 7.4.2005.
2. Approval Times for Priority and Standard NDAs Calendar Years 1993-2003. Food and Drug Administration.  
[URL: <http://www.fda.gov/cder/rdmt/NDAapps93-03.htm>], 31.12.2003.
3. Baza podatkov o zdravilih. [URL: <http://www.zdravila.net> – VIOXX 12,5 mg tablete], 26.6.2005.
4. Baza podatkov o zdravilih. [URL: <http://www.zdravila.net> – VIOXX 25 mg tablete], 26.6.2005.
5. Baza podatkov o zdravilih. [URL: <http://www.zdravila.net/> - LIPOBAY 0,2], 29.6.2005a.
6. Berkow Robert et al.: Veliki zdravstveni priročnik: za domačo uporabo. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2000. 1515 str.
7. Bloomberg. [URL: <http://quote.bloomberg.com/apps/cbuilder?ticker1=MRK:US>], 10.6.2005.

8. Bloomberg. [URL: <http://www.bloomberg.com/apps/cbuilder?ticker1=PFE:US>], 13.6.2005a.
9. Dejavnosti urada. Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. [URL: <http://www2.gov.si/mz/mz-splet.nsf/f1?OpenFrameSet&Frame=main&Src=/mz/mz-splet.nsf/0/6A4C3562F6E310A4C1256B1E004D1B8F?OpenDocument>], 11.05.2005.
10. FDA Approves New Indication and Label Changes for the Arthritis Drug, Vioxx. The Food and Drug Administration. [URL: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01145.html>], 11.4.2002.
11. FDA's Mission Statement. The Food and Drug Administration. [URL: <http://www.fda.gov/opacom/morechoices/mission.html>], 22.8.2003.
12. FDA Statement on Celebrex DTC Promotion. The Food and Drug Administration. [URL: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/new01147.html>], 20.12.2004.
13. FDA Statement on the Halting of a Clinical Trial of the Cox-2 Inhibitor Celebrex. The Food and Drug Administration. [URL: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/new01144.html>], 17.12.2004.
14. Flieger Ken: Testing Drugs in People. The Food and Drug Administration. [URL: <http://www.fda.gov/fdac/special/newdrug/testing.html>], januar 1995.
15. Glas Miroslav: Poslovno okolje podjetja, Gradivo za študije primerov: Dow Corning and Breast Implants. Ljubljana : Ekonomska fakulteta, marec 2005. str. 231-246.
16. Henry John et al.: Družinska enciklopedija zdravil. Ljubljana : DZS, 1996. 455 str.
17. Lear Linda: Rachel Carson and the Awakening of Environmental Consciousness. National Humanities Center. [URL: <http://www.nhc.rtp.nc.us:8080/tserve/nattrans/ntwilderness/essays/carstone.htm>], 26.05.2005.
18. Mateović Rojnik Tatjana: Intervju z asistentko katedre za biofarmacijo in farmakokinetiko na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani. Ljubljana, april 2005.
19. Merck Announces First-Quarter 2005 Earnings Per Share (EPS) of 62 Cents. Merck & Co., Inc. [URL: [http://www.merck.com/newsroom/press\\_releases/financial/2005\\_0421.html](http://www.merck.com/newsroom/press_releases/financial/2005_0421.html)], 21.4.2005.
20. Merck Announces Full-Year 2003 Earnings Per Share (EPS) From Continuing Operations of \$2.92, Fourth-Quarter 2003 EPS of 62 Cents. Merck & Co., Inc. [URL: [http://www.merck.com/newsroom/press\\_releases/financial/2004\\_0127.html](http://www.merck.com/newsroom/press_releases/financial/2004_0127.html)], 27.1.2004.
21. Merck Announces Full-Year 2004 Earnings Per Share (EPS) of \$2.61, Fourth-Quarter 2004 EPS of 50 Cents. Merck & Co., Inc. [URL: [http://www.merck.com/newsroom/press\\_releases/financial/2005\\_0125.html](http://www.merck.com/newsroom/press_releases/financial/2005_0125.html)], 25.1.2005.
22. Merck Announces Third-Quarter 2003 Earnings Per Share (EPS) From Continuing Operations of 83 Cents. Merck & Co., Inc.

- [URL: [http://www.merck.com/newsroom/press\\_releases/financial/2003\\_1022.html](http://www.merck.com/newsroom/press_releases/financial/2003_1022.html)], 22.10.2003.
23. Merck Announces Third-Quarter 2004 Earnings Per Share (EPS) of 60 Cents. Merck & Co., Inc.  
[URL: [http://www.merck.com/newsroom/press\\_releases/financial/2004\\_1021.html](http://www.merck.com/newsroom/press_releases/financial/2004_1021.html)], 21.10.2004.
24. Merck Clarifies Number of Patients and Prescriptions for VIOXX®. Merck & Co., Inc.  
[URL: [http://www.merck.com/newsroom/press\\_releases/corporate/2004\\_1001.html](http://www.merck.com/newsroom/press_releases/corporate/2004_1001.html)], 1.10.2004.
25. Mission Statement. Merck & Co., Inc. [URL: <http://www.merck.com/about/mission.html>], 14.6.2005.
26. Navodila za uporabo Vioxxa. Baza podatkov o zdravilih. [URL: [http://www.zdravila.net - a\\_000479.pdf](http://www.zdravila.net - a_000479.pdf)], 9.1.2002.
27. Organizacija Agencije. Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke.  
[URL: <http://www2.gov.si/mz/mz-splet.nsf/f1?OpenFrameSet&Frame=main&Src=/mz/mz-splet.nsf/0/6A4C3562F6E310A4C1256B1E004D1B8F?OpenDocument>], 11.5.2005.
28. Splošno o Agenciji. Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke.  
[URL: <http://www2.gov.si/mz/mz-splet.nsf/f1?OpenFrameSet&Frame=main&Src=/mz/mz-splet.nsf/0/6A4C3562F6E310A4C1256B1E004D1B8F?OpenDocument>], 11.05.2005.
29. Sporočilo za javnost podjetja Merck Sharp & Dohme: Merck objavlja prostovoljni umik zdravila VIOXX z vseh svetovnih tržišč. Ljubljana, 30.9.2004, str. 1-3.
30. Sporočilo za javnost podjetja Pfizer: Pfizer potrjuje varnost zdravila celebrex (celekoksib). Finance.  
[URL: [http://www.finance\\_on.net/show.php?id=99987](http://www.finance_on.net/show.php?id=99987)], 1.10.2004.
31. Thalidomide. Wikipedia. [URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide>], 11.02.2005.
32. The First Appearance of Thalidomide. University of Bristol, School of Chemistry. [URL: <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/thalidomide/first.html>], 26.05.2005.
33. The Language of Advertising. Stanford University. [URL: [http://www.stanford.edu/class/linguist34/advertisements/fear%20ads/pages/vioxx\\_jpg.htm](http://www.stanford.edu/class/linguist34/advertisements/fear%20ads/pages/vioxx_jpg.htm)], 26.6.2005.
34. Toxic Discovery. [URL: <http://www.toxicdiscovery.com/breastimplants.html>], 26.05.2005.
35. Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino.  
[URL: <http://www.uil-sipo.si/PATENT.htm>], 11.05.2005.
36. What FDA Regulates. The Food and Drug Administration.  
[URL: <http://www.fda.gov/comments/regs.html>], 12.05.2005.

# PRILOGE

Slika 1: Organizacijska struktura Agencije za zdravila in medicinske pripomočke



Vir: Organizacija Agencije, 2005.

**Slika 2:** Posledice Thalidomida – nerazvite okončine otrok



Vir: The First Appearance of Thalidomide, 2005.

**Slika 3:** Posledice Thalidomida – nerazvite okončine otrok



Vir: Lear, 2005.

**Slika 4:** Silikonski vsadek pred operacijo



Vir: Toxic Discovery, 2005.

**Slika 5:** Tablete LIPOBAY 0,2 mg



Vir: Baza podatkov o zdravilih, 2005a.

**Tabela 1:** Prihodki od prodaje glavnih Merckovih proizvodov v letu 2003

<b>PROIZVOD</b>	<b>NAMEN ZDRAVLJENJA</b>	<b>PRIHODKI OD PRODAJE NA SVETOVNIH TRGIH (V MILIJARDAH USD)</b>
Zocor	Zdravljenje zvišanega holesterola	5,0
Fosamax	Zdravljenje osteoporoze	2,7
Cozaar/Hyzaar	Zdravljenje visokega krvnega pritiska	2,5
Vioxx	Zdravljenje artritisa	2,5
Singulair	Zdravljenje astme in alergij	2,0

Vir: Merck Announces Full-Year 2003 Earnings Per Share (EPS) From Continuing Operations of \$2.92, Fourth-Quarter 2003 EPS of 62 Cents, 2004.

**Tabela 2:** Vodilna farmacevtska podjetja v ZDA v letu 2004

	<b>PODJETJE</b>	<b>PRIHODKI OD PRODAJE (V MILIJARDAH USD)</b>	<b>TRŽNI DELEŽ (V %)</b>
1	Pfizer	30.720	13,1
2	GlaxoSmithkline	18.793	8,0
3	Johnson & Johnson	16.239	6,9
4	Merck	15.004	6,4
5	AstraZeneca	11.338	4,8

Vir: Jack, 2005b, str. 21.

## Odlomek iz navodil za uporabo zdravila Vioxx

**VIOXX® 12,5 mg tablete**  
**VIOXX® 25 mg tablete**  
**VIOXX® 12,5 mg / 5 ml peroralna suspenzija**  
**VIOXX® 25 mg / 5 ml peroralna suspenzija**  
**rofecoxibum**

**Zdravilna učinkovina:** rofekoksib

### **Pomožne snovi:**

VIOXX 12,5 mg tablete in VIOXX 25 mg tablete: laktoza, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, premrežen natrijev karmelozat, magnezijev stearat in rumeni železov oksid.

VIOXX 12,5 mg / 5 ml peroralna suspenzija in VIOXX 25 mg / 5 ml peroralna suspenzija: ksantanski gumi, raztopina sorbitola, natrijev citrat (dihidrat), citronska kislina (monohidrat), aroma jagode in prečiščena voda. Kot konzervansa sta dodana natrijev metilparahidroksibenzoat 0,13 % in natrijev propilparahidroksibenzoat 0,02 %.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., Podružnica Ljubljana, Šmartinska 140, 1000 Ljubljana, Slovenija

### **Kaj je VIOXX in za kaj se uporablja?**

VIOXX je tableta, ki kot učinkovino vsebuje 12,5 mg ali 25 mg rofekoksiba.

VIOXX je na voljo tudi v obliki peroralne suspenzije, ki kot učinkovino vsebuje 12,5 mg / 5 ml ali 25 mg / 5 ml rofekoksiba.

VIOXX 12,5 mg tablete in VIOXX 25 mg tablete so na voljo v zloženkah po 7 (1x7 tablet v pretisnem omotu), 14 (2x7 tablet v pretisnem omotu) in 28 (4x7 tablet v pretisnem omotu) tablet.

VIOXX 12,5 mg / 5 ml peroralna suspenzija in VIOXX 25 mg / 5 ml peroralna suspenzija sta na voljo v zloženkah s steklenim vsebnikom po 150 ml. V zloženki je priložena 5 ml merilna žlička.

**Farmakoterapevtska skupina:** Nesteroidni protivnetni in protirevmatični pripravki - koksibi

### **Zakaj vam je zdravnik predpisal VIOXX?**

Zdravnik vam je predpisal VIOXX za simptomatsko zdravljenje vnetja in bolečine pri osteoartrozi ali za zdravljenje revmatoidnega artritisa.

### **Kako VIOXX deluje?**

VIOXX sodi v novo skupino zdravil, ki se imenujejo koksibi in se uporabljajo za blažitev bolečine in vnetja. VIOXX je selektivni zaviralec COX-2.

V telesu nastajata dva podobna encima, COX-1 in COX-2. COX-1 med drugim skrbi za zaščito želodca, medtem ko ima COX-2 vlogo pri vnetju sklepov in artročni bolečini.

- VIOXX blaži bolečino in vnetje z zaviranjem substance COX-2 v telesu.
- VIOXX ne zavira COX-1, podobne snovi, ki pa je vključena v zaščito želodca pred razjedami.
- Druga protivnetna zdravila (nesteroidni antirevmatiki - NSAR) zavirajo tako COX-1 kot COX-2.
- VIOXX v primerjavi z NSAR-i blaži bolečino in vnetje ob manjšem tveganju za razjede v želodcu.

### **Kaj morate vedeti, preden vzamete VIOXX?**

#### **V katerih primerih VIOXX-a ne smete jemati?**

VIOXX-a ne jemljite, če ste alergični na katerokoli njegovo sestavino.

#### **O čem morate seznaniti zdravnika, preden začnete jemati VIOXX?**

Zdravniku povejte za vse zdravstvene težave ali alergije, ki jih imate ali ste jih imeli, vključno:

- z boleznijo ledvic,
- z boleznijo jeter,
- s srčnim popuščanjem,
- z alergično reakcijo na acetilsalicilno kislino ali katerokoli drugo protivnetno zdravilo (na splošno poznano kot nesteroidni antirevmatik - NSAR).

#### **Kaj morate vedeti preden začnete jemati VIOXX?**

V kliničnih raziskavah se je razjeda želodca pri bolnikih, ki so jemali VIOXX, pojavila:

- približno enako pogosto kot pri bolnikih, ki so jemali placebo (tableto, ki ne vsebuje učinkovine),
- manj pogosto kot pri bolnikih, ki so jemali druga protivnetna zdravila (NSAR).

V teh raziskavah se je pri nekaterih bolnikih razjeda pojavila tako pri jemanju VIOXX-a kot pri jemanju placeba. Pri nekaterih ljudeh se razjeda lahko pojavi, vendar je tveganje pri VIOXX-u manjše kot pri NSAR-ih.

#### **Uporaba pri otrocih**

Izkušenj z uporabo VIOXX-a pri otrocih nimamo, zato ga otrokom ne smemo dajati.

#### **Uporaba pri starejših**

VIOXX je enako učinkovit pri večini starejših in mlajših odraslih bolnikov, ki ga tudi enako dobro prenašajo. Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno.



## **Nosečnost in dojenje**

Zdravniku povejte, če:

- ste noseči ali nameravate zanositi. VIOXX-a se med pozno nosečnostjo ne sme uporabljati, ker lahko poškoduje plod,
- dojite ali nameravate dojiti.

*Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.*

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Nimamo podatkov, ki bi kazali, da VIOXX vpliva na sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji.

## **Kaj morate vedeti o pomožnih snoveh v tabletah VIOXX-a?**

Ena 12,5 mg tableta VIOXX-a vsebuje 39,95 mg laktoze, ena 25 mg tableta VIOXX-a pa 79,34 mg laktoze.

## **Uporaba skupaj z drugimi zdravili**

*Prosimo, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.*

Zdravnik bo lahko želel preveriti, če zdravila pravilno učinkujejo, če jemljete:

- varfarin (razredčevalec krvi),
- teofilin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje astme),
- rifampicin (antibiotik),
- ACE inhibitorje (zdravila, ki se uporabljajo pri visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju),
- litij (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje določenih oblik depresije).

VIOXX lahko jemljete skupaj z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline (manj ali enako kot 325 mg dnevno). V kolikor trenutno jemljete majhne odmerke acetilsalicilne kisline za preprečevanje srčne ali možganske kapi, s tem ne prekinite, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom. VIOXX acetilsalicilne kisline v ta namen namreč ne more nadomestiti.

## **Kako jemati VIOXX?**

VIOXX morate jemati enkrat dnevno.

Zdravnik bo določil, kakšen odmerek VIOXX-a morate jemati in kako dolgo.

Pri jemanju peroralne suspenzije uporabljajte priloženo merilno žličko. Pred uporabo stekleničko dobro pretresite.

*Zdravljenje osteoartritisa:*

Priporočeni začetni odmerek je 12,5 mg enkrat dnevno.  
Zdravnik vam odmerek lahko poveča na 25 mg enkrat dnevno.  
Maksimalni priporočeni odmerek je 25 mg enkrat dnevno.

#### *Zdravljenje revmatoidnega artritisa:*

Priporočeni odmerek je 25 mg enkrat dnevno. Maksimalni priporočeni dnevni odmerek je 25 mg.

VIOXX lahko jemljete s hrano ali brez nje.

*Natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Odmerkov ne smete spreminjati ali zdravljenja prekinjati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.*

*Če menite, da je učinek zdravila premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.*

#### **Kaj morate storiti, če ste vzeli večji odmerek VIOXX-a, kot bi smeli?**

Če ste vzeli večji odmerek, kot je predpisano, se takoj posvetujte z zdravnikom.

#### **Kaj morate storiti, če ste pozabili vzeti VIOXX?**

Poskušajte jemati VIOXX tako kot je predpisano.

*Ne vzemite dodatnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji dan nadaljujte z običajnim jemanjem.*

#### **Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi VIOXX neželene učinke. V raziskavah so bili neželeni učinki običajno blagi. Bolnikom zaradi njih večinoma ni bilo treba prekiniti zdravljenja z VIOXX-om.

Nekateri neželeni učinki, o katerih so poročali v raziskavah, vključujejo: otekanje nog in/ali stopal, visok krvni tlak, zgago, bolečine v želodcu, draženje želodca, siljenje na bruhanje, drisko, omotico, glavobol in razjede v ustih.

Poleg tega so poročali o naslednjih neželenih učinkih: alergičnih reakcijah vključno z otekanjem obraza, ustnic, jezika in/ali grla, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju, koprivnico, izpuščajem in srbenjem, o anksioznosti, zmedenosti, zmanjšani sposobnosti koncentracije, dremavosti, izgubi las, halucinacijah, srčnem popuščanju, povečani količini kalija v krvi, nizkem številu krvnih celic, hudih težavah z ledvicami, hudih težavah z jetri, hudih kožnih reakcijah, mravljinčenju, neobičajnih glavobolih z otrplim vratom (aseptični meningitis), bruhanju.

Redkeje se lahko pojavijo tudi drugi neželeni učinki in nekateri so lahko, tako kot pri vseh zdravilih na recept, hudi. Za več podatkov prosite zdravnika ali farmacevta. Oba imata podrobnejši seznam neželenih učinkov.

*Če opazite kateregakoli od naštetih neželenih učinkov ali neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.*

### **Shranjevanje in rok uporabe**

#### **Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

Tablete: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Peroralna suspenzija: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

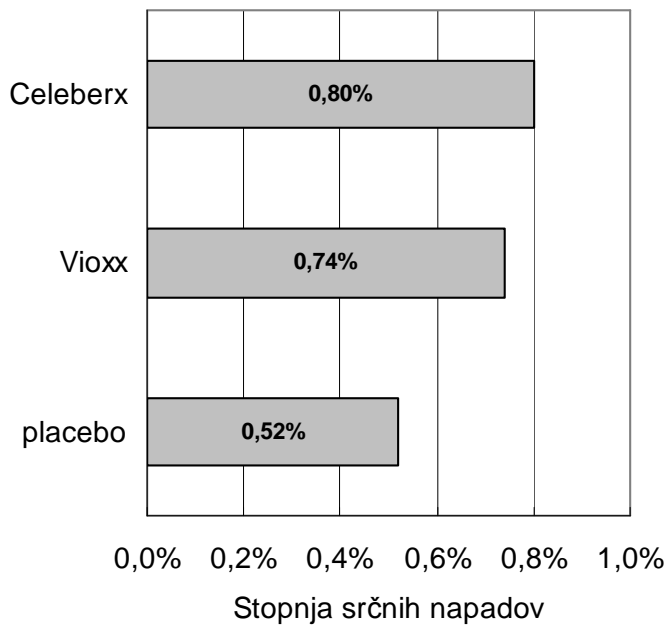
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabe, ki je naveden na ovojnini.

**Način izdaje zdravila:** Zdravilo se izdaja le na recept.

**Datum zadnje revizije navodila:** 09.01.2002

Vir: Navodila za uporabo Vioxxa, 2002.

**Slika 6:** Stopnje srčnih napadov po izračunih kardiologov s Clevelandske klinike



Opomba: Bolniki, ki so prejeli placebo, so vključeni v ta izračun iz drugih raziskav.

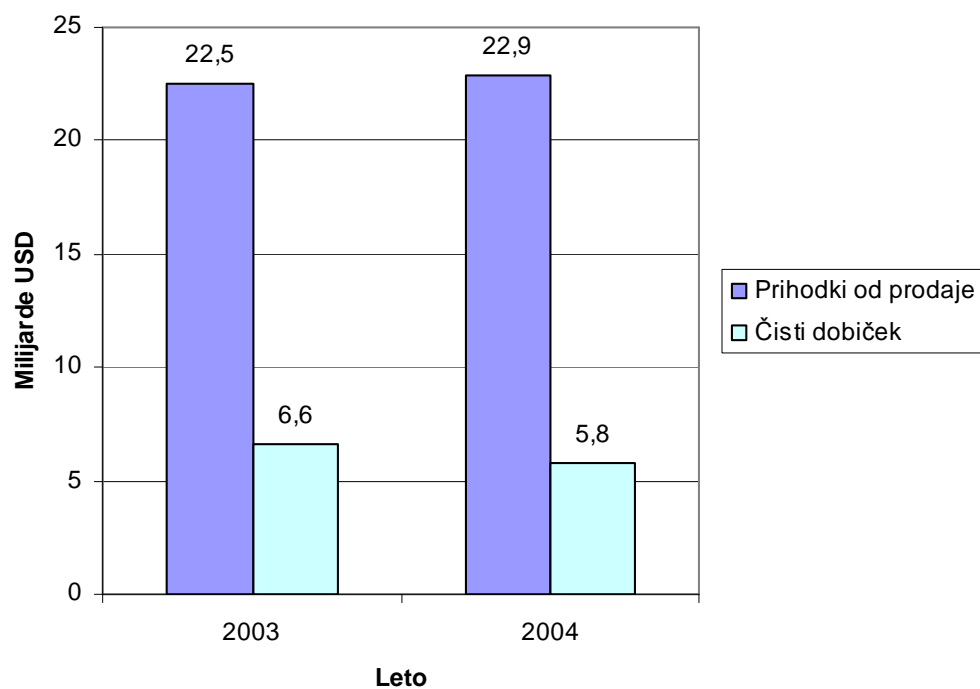
Vir: Burton, Harris, 2001, str. 1.

**Slika 7:** Tablete Vioxx (rofecoksib) v dveh odmerkih - 12,5mg in 25mg



Vir: Baza podatkov o zdravilih, 2005.

**Slika 8:** Prihodki od prodaje in čisti dobiček podjetja Merck v letih 2003 in 2004



Vir: Merck Announces Full-Year 2004 Earnings Per Share (EPS) of \$2.61, Fourth-Quarter 2004 EPS of 50 Cents, 2005.

**Tabela 3:** Napovedane prodaje posameznih zdravil v letu 2005

PROIZVOD	NAMEN ZDRAVLJENJA	PRODAJA NA SVETOVNIH TRGIH V LETU 2005 (V MILIJARDAH USD)
Zocor	Zniževanje holesterola	4,2 - 4,5
Fosamax	Zdravljenje osteoporoze	3,3 - 3,6
Cozaar/Hyzaar	Zdravljenje visokega krvnega pritiska	2,9 - 3,2
Singulair	Zdravljenje astme in alergij	2,9 - 3,2
Drugi*	-	5,9 - 6,2

Opomba: \*Med ostala zdravila sodijo: Aggrastat, Arcoxia, Cancidas, Cosopt, Crixivan, Emend, Invanz, Maxalt, Primaxin, Propecia, Proscar, Stocrin, Timoptic/Timoptic XE, Trusopt, različna cepiva in Vasotec/Vaseretic.

Vir: Merck Announces Full-Year 2004 Earnings Per Share (EPS) of \$2.61, Fourth-Quarter 2004 EPS of 50 Cents, 2005.

**Slika 9:** Prikaz nihanja cene Pfizerjevih delnic (zgornja slika) in obseg trgovanja z Pfizerjevimi delnicami (spodnja slika)



Vir: Bloomberg, 2005a.

Slika 10: Oglaševanje zdravila Vioxx



**"ALONG WITH ALL THE GREAT MEMORIES HAS COME SOMETHING I THOUGHT I'D NEVER EXPERIENCE—THE PAIN OF OSTEOARTHRITIS."**

**— DOROTHY HAMILL**

**VIOXX IS HERE. 24-HOUR RELIEF OF THE MOST COMMON TYPE OF ARTHRITIS PAIN, OSTEOARTHRITIS.**

It isn't about going for a medal. Or feeling like a kid again. It's about controlling the pain that can keep you from doing everyday things. And VIOXX may help. VIOXX is a prescription medicine for osteoarthritis, the most common type of arthritis.

**ONE PILL—ALL DAY AND ALL NIGHT RELIEF.**

You take VIOXX only once a day. Just one little pill can relieve your pain all day and all night for a full 24 hours.

**VIOXX EFFECTIVELY REDUCED PAIN AND STIFFNESS.**

In clinical studies, once-daily VIOXX effectively reduced pain and stiffness. So VIOXX can help make it easier for you to do the things you want to do. Like going for a morning glide on the ice.

**TAKE WITH OR WITHOUT FOOD.**

VIOXX doesn't need to be taken with food. So, you don't have to worry about scheduling VIOXX around meals.

**IMPORTANT INFORMATION ABOUT VIOXX.**

People with allergic reactions, such as asthma, to aspirin or other arthritis medicines should not take VIOXX. In rare cases, serious stomach problems, such as bleeding, can occur without warning.

Tell your doctor if you have liver or kidney problems, or are pregnant. Also, VIOXX should not be used by women in late pregnancy.

VIOXX has been extensively studied in large clinical trials. Commonly reported side effects included upper respiratory infection, diarrhea, nausea and high blood pressure. Report any unusual symptoms to your doctor.

**ASK YOUR DOCTOR OR HEALTHCARE PROFESSIONAL ABOUT VIOXX.**

Call 1-800-MERCK-30 for more information, or visit [vioxx.com](http://vioxx.com). Please see important additional information on the next page.

**YOUR RESULTS MAY VARY.**

 **MERCK**  
© 2001 Merck & Co., Inc. All rights reserved. 20110325(1)993:VIO-CON

**ONCE DAILY**  
**VIOXX**<sup>®</sup>  
(rofecoxib)  
**FOR EVERYDAY VICTORIES.**

Vir: The Language of Advertising, 2005.

**Tabela 4:** Seznam zdravil, ki imajo po mnenju dr. Grahama resna potencialna tveganja

ZDRAVILO	IZDELOVALEC	NAMEN ZDRAVLJENJA
Crestor	AstraZeneca	Zniževanje holesterola
Serevent	GlaxoSmithKline	Astma
Bextra	Pfizer	Artritis
Meridia	Abbott Laboratories	Debelost
Accutane	Roche	Hude akne in mozoljavost

Vir: Bowe, 2004a, str. 13.

**Tabela 5:** Čas odobritve prioritetnih in standardnih zdravil pri FDA-ju

Leto	PRIORITETNA ZDRAVILA			STANDARDNA ZDRAVILA		
	Število odobrenih zdravil	Povprečni čas za ocenitev pri FDA (v mesečih)	Povprečni celotni čas odobritve zdravila (v mesečih)	Število odobrenih zdravil	Povprečni čas za ocenitev pri FDA (v mesečih)	Povprečni celotni čas odobritve zdravila (v mesečih)
1993	19	16.3	20.5	51	20.8	26.9
1994	17	15.0	15.0	45	16.8	22.1
1995	15	6.0	6.0	67	16.2	18.7
1996	29	7.8	7.8	102	15.1	17.8
1997	20	6.2	6.4	101	14.7	15.0
1998	25	6.2	6.4	65	12.0	12.0
1999	28	6.1	6.1	55	12.0	13.8
2000	20	6.0	6.0	78	12.0	12.0
2001	10	6.0	6.0	56	12.0	14.0
2002	11	13.8	19.1	67	12.7	15.3
2003	14	7.7	7.7	58	11.9	15.4

Vir: Approval Times for Priority and Standard NDAs Calendar Years 1993-2003, 2003.



## **Slovarček:**

### **A**

**AGROBUSINESS** = posel, povezan s pridelavo hrane, ki vključuje vse dejavnosti od pridelave do prodaje.

**ANALGETIK** = zdravilo proti bolečinam

**AKUTEN** = izraz, ki opredeli nenadno nastale težave (simptome). Dogajanja so navadno kratkotrajna.

**ANEMIJA** = slabokrvnost

**ANTIREVMATIKI** = skupina zdravil za zdravljenje revmatizma

**AVTOIMUNSKÉ BOLEZNI** = bolezni, pri katerih določen dražljaj sproži reakcijo imunskega sistema proti telesu lastnim tkivom in nastajajo protitelesa, ki napadajo lastna tkiva.

### **B, C, D, E**

**BLACK-BOX OPOZORILO** = najstrožje opozorilo na zdravilih z visokim tveganjem usodnih stranskih učinkov (v ZDA).

**BLOCKBUSTER** = zdravilo, ki je prodajna uspešnica in doseže prodajo preko milijardo ameriških dolarjev.

**CERIVASTATIN** = zdravilo za zniževanje holesterola v krvi

**DEFORMACIJA** = sprememba naravne, pravilne oblike česa

**ENCIM** = beljakovina, ki je po svoji funkciji katalizator.

**EX ANTE** = vnaprej, predhodno

### **F, G, H**

**FARMAKOLOGIJA** = nauk o zdravilih in njihovem delovanju

**FARMAKOPEJA** = uradni farmacevtski priročnik, ki vsebuje osnovne podatke o zdravilnih surovinah, njihovem predelovanju v zdravila in navodila za kontrolo zdravil.

**GASTROINTESTINALNI SISTEM** = črevesje skupaj z želodcem

**GEMFIBROZIL** = zdravilo za zniževanje maščob v krvi

**GENERICNA ZDRAVILA – GENERIKI** = zdravilo, ki je po kvaliteti, varnosti in učinkovitosti zamenljivo z originalnim zdravilom. Vedno vsebuje enako zdravilno učinkovino kot originalno zdravilo. Proizvaja se splošno, brez licence inovatorja, na trg lahko pride po izteku patenta in drugih izključnih pravic.

**GENERICNO PODJETJE** = podjetje, ki proizvajajo generična zdravila.

**GLUKOZA** = grozdni sladkor

**GOBAVOST** = kronična nalezljiva bolezen, pri kateri se zlasti v koži obraza naredijo obsežne rane.

**HOLESTEROL** = bela organska snov, ki se pri obolenju spreminja v žolčne kamne.

## **I, K, L**

**IBUPROFEN** = analgetik za odpravljanje bolečin, togosti in vnetja, ki spremljajo številne bolezni.

**IMPLEMENTACIJA** = izvršitev

**INDIKACIJA** = bolezenska znamenja in okoliščine, ki nakazujejo določene medicinske ukrepe.

**INSULIN** = hormon živali, uporabljan za bolnike s sladkorno boleznijo.

**INVENTIVEN** = iznajdljiv, domiseln

**KAPOSIJEV SARKOM** = rak, ki vznikne v žilah, ponavadi v koži. Pojavlja se v dveh oblikah. Ena prizadene predvsem starejše ljudi in raste zelo počasi na koži ter se redko razširi. Druga oblika doleti predvsem bolnike z aidsom. Za to obliko Kaposijevega sarkoma je značilno, da raste mnogo hitreje in pogosto zajame žile v notranjih organih.

**KARDIOVASKULARNI ZAPLETI** = srčno-žilni zapleti

**KONCENTRACIJA** = povečanje količine, množine česa na določenem mestu.

**KONTRAINDIKACIJE** = bolezenska znamenja in okoliščine, ki ne dovoljujejo določenih medicinskih ukrepov.

**KOŽNA TUBERKULOZA** = vnetje kože, pri katerem nastanejo krogličaste tvorbe, ki kasneje razpadejo.

**LIPID** = v vodi netopna, biološko pomembna organska snov

## **M, N, O**

**MALIGEN** = nevaren

**MEDIATOR** = posredovalec

**MEMBRANA** = opna

**MORATORIJ** = pogodbeno odložen ali oblastveno odrejen odlog plačil zapadlih obveznosti.

**MULTIPLA SKLEROZA** = bolezen centralnega živčevja, pri kateri telo v presledkih hromi.

**NEVROLOGIJA** = veda o živčnem sistemu, živčnih boleznih in o njihovem zdravljenju

**ORIGINATORSKA PODJETJA - ORIGINATORJI** = podjetje, ki proizvaja večinoma zdravila, katerih aktivno učinkovino je odkrilo samo in jo nato s pomočjo patentne zaščite tudi samo trži in prodaja. Zanje se uporabljajo tudi izrazi: inovatorska podjetja ali inovatorji.

**ORIGINATORSKA ZDRAVILA** = zdravila, ki jih proizvajajo originatorji. V uporabi je tudi izraza inovatorska zdravila.

**OSTEOARTROZA** = bolezen sklepov, do katere pride zaradi postopne poškodbe hrustanca, ki prekriva končne dele kosti, in ima za posledico bolečino, vnetje, občutljivost, okorelost in zmanjšano gibljivost sklepov.

## **P, R**

**PATOGENEZA** = nastanek in razvoj bolezni

**PENICILIN** = antibiotik proti vnetju

**PLACEBO** = prazno zdravilo, namišljeno zdravilo, zdravilo brez zdravilne učinkovine, ki ga bolnik dobi namesto pravega zdravila.

**PLAZMA** = tekoči del krvi

**POLIP** = tkivna rašča, ki štrli v črevo iz črevesne stene in ponavadi ni rakav.

**PROSTAGLANDINI** = spojine, ki nastajajo skoraj v vseh tkivih človeka in drugih sesalcev, kjer uravnavajo ključne fiziološke procese in odzive organizma. Njihove aktivnosti vključujejo npr. stimuliranje krčev maternice ob splavu in rojstvu otroka, uravnavanje krvnega pretoka, sodelujejo pri vnetnih reakcijah in povišanju telesne temperature ter vplivajo na delovanje različnih hormonov.

**RABDOMIOLIZA** = mišična bolezen, ki se izrazi v obliki mišičnih bolečin, občutljivosti ali oslabelosti mišic, lahko so prizadete tudi ledvice.

**REVMATOIDNI ARTRITIS** = kronična bolezen, ki povzroča bolečine, okorelost, otekanje in zmanjšano gibljivost sklepov ter vnetje drugih organov v telesu.

## **S, T**

**SILIKON** = s polimerizacijo nastala umetna snov, ki vsebuje silicij in ima dobre izolacijske lastnosti.

**SIMVASTATIN** = zdravilo za zniževanje koncentracije maščob

**STATINI** = zdravila za zniževanje ravni holesterola v krvi pri bolnikih z visokim tveganjem srčno-žilnih bolezni.

**TOKSIČNOST** = strupenost

**TROMBOZA** = strjevanje krvi v žilah ali srčnih votlinah pri živem organizmu

**TUMOR** = skupek izrojenih celic kakega tkiva