

Προς  
τα Μέλη του Διοικητικού Συμβουλίου  
της Ελληνικής Οφθαλμολογικής Εταιρείας

Αθήνα 23 Φεβρουαρίου 2009

Απευθύνω την επιστολή αυτή στην Ελληνική Οφθαλμολογική Εταιρεία που εκπροσωπεί την πλειοψηφία των Ελλήνων οφθαλμιάτρων. Ζητώ από το κατεξοχήν επιστημονικό μας όργανο να πάρει σαφή και εμπειριστατωμένη θέση στο θέμα που έχει προκύψει σχετικά με τη χρήση του Avastin και του Lucentis στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, θέση που να υποβληθεί επίσημα στην πολιτεία, ώστε αυτή να μπορεί να κάνει ορθολογικές επιλογές μετά από την καλύτερη δυνατή, και πλέον αμερόληπτη πληροφόρηση. Η ανάγκη αυτή προκύπτει από τρία δεδομένα:

**Πρώτον**, την ολοένα ισχυρότερη προσπάθεια από πλευράς της Εταιρείας Novartis να προωθήσει τις πωλήσεις του φαρμάκου Lucentis, με μεθόδους στα όρια του θεμιτού. Κατά τις -αμφιλεγόμενης δεοντολογίας συνήθους όμως επιχειρηματικής πρακτικής- μεθόδους αυτές, με επιστημονική επίφαση συχνά διαστρέφονται τα πραγματικά δεδομένα, διατυπώνονται αναπόδεικτοι ισχυρισμοί, ενώ όχι σπάνια διατυπώνονται έμμεσες απειλές σχετικά με νομικές επιπλοκές στους ιατρούς από τη χρήση μη εγκεκριμένων φαρμάκων. Η πρόσφατη Στρογγύλη Τράπεζα του Δορυφορικού Συμποσίου της 17<sup>ης</sup> Ιανουαρίου 2009 στο Πανελλήνιο Συνέδριο Υαλοειδούς υπήρξε ικανοποιητικό παράδειγμα των ανωτέρω.

**Δεύτερον**, από την τεράστια διαφορά κόστους των δύο σκευασμάτων που εισάγει οδυνηρή πρόκληση στις δαπάνες υγείας (και δικαιολογείται μόνο εάν υπάρχει σαφές κλινικό πλεονέκτημα υπέρ του ακριβότερου σκευάσματος).

**Τρίτον**, από την πρόσφατη απόφαση της Πολιτείας να χορηγείται δωρεάν (χωρίς συμμετοχή του ασφαλισμένου) το ακριβό σκεύασμα, χωρίς πρόνοια να διατυπωθεί ρητά η αντίστοιχη ευεργετική διάταξη και για το μη εγκεκριμένο για οφθαλμολογική χρήση σκεύασμα Avastin. Στέλνοντας έτσι ηχηρό μήνυμα περί της «νομίμου» επιλογής, και ασκώντας στους ιατρούς που χρησιμοποιούν το Avastin έμμεση πίεση, μια και θα πρέπει πλέον οι ασθενείς τους να επιβαρύνονται την συμμετοχή (διόλου ευκαταφρόνητη για μεγάλη μερίδα του πληθυσμού).

Αναλυτικότερα, κρίνω σκόπιμο να τονίσω ορισμένα σημεία που συχνά αποτελούν θέματα συζήτησης μεταξύ καλόπιστων οφθαλμιάτρων, ή επιχειρήματα της Εταιρείας υπέρ του σκευάσματος Lucentis.

**1.** Αμφισβητείται από πολλούς ο ρόλος του ιατρού στα ζητήματα εκτίμησης και περιορισμού του κόστους υγείας. Λένε για παράδειγμα ότι αυτό είναι θέμα του Υπουργείου Οικονομικών και των ταμείων, και όχι του ιατρού. (Αυτό ισχυρίστηκε και ο συντονιστής του Δορυφορικού Συμποσίου της Εταιρείας Novartis στις 17.01.2009 σε σχετική τοποθέτηση επί του θέματος). Λες και ο ιατρός δεν είναι πολίτης, δεν έχει κοινωνική ευθύνη για κάθε καλό ή κακό όπως όλοι, δεν έχει επαρκή κρίση ώστε να αντιλαμβάνεται τι είναι απαραίτητη δαπάνη και τι είναι σπατάλη χωρίς παραπάνω ωφέλεια.

Και εάν δεν είναι θέμα του ιατρού, γιατί διδαχθήκαμε κατά την ιατρική μας εκπαίδευση ότι οι ορθολογικές διαγνωστικές εξετάσεις δεν συμφέρουν τα εργαστήρια και δεν σπαταλούν χρήματα, ότι το φθηνότερο

αντιβιοτικό από τα ακριβότερα ίσης αποτελεσματικότητας, προτιμάται, ότι δεν κάνουμε MRI σε όλους τους ασθενείς με κεφαλαλγία, γιατί η απόδοση είναι χαμηλή ενώ το σπαταληθέν κόστος, θα σώσει περισσότερους σε άλλη εφαρμογή; Η αλήθεια λοιπόν είναι ότι ο ιατρός έχει λόγο στο κόστος μια και είναι εκείνος που αποφασίζει τι είναι περιττό και τι απαραίτητο, τι ανταποδίδει ανάλογη ωφέλεια για το κόστος του και τι όχι (τον περίφημο λόγο ωφέλεια/κόστος). Και επίσης ο ιατρός ζει και αναπνέει ανάμεσα σε αυτούς που συντηρούν τα ταμεία με τις εισφορές τους και με τους φόρους τους, συμμετέχοντας φυσικά και ο ίδιος σε αυτές τις εισφορές. Και δεν ξεχνά ότι τα ταμεία δεν είναι ξένα, ούτε αστείρευτα. Είναι τα δικά μας αποταμιευμένα χρήματα και οφείλουν να θεραπεύουν πραγματικές και ιεραρχημένες ανάγκες, και όχι να «πετιούνται». (ειδικά σε περίοδο γενικής οικονομικής κρίσης, και ειδικής κρίσης λόγω της αύξησης του κόστους της υγείας –συνηθέστερα όχι ορθολογικής- δυσανάλογα προς την αύξηση του κόστους άλλων τομέων της ζωής).

2. Πολλοί έχουν επιφυλάξεις για την σχετική αποτελεσματικότητα των δύο φαρμάκων. Σκέπτονται ή ασυνείδητα αισθάνονται, ότι το ακριβότερο θα είναι και καλύτερο. Μάλιστα περισσότερο, αφού η Εταιρεία δηλώνει ότι είναι ειδικά μελετημένο για οφθαλμική χρήση, με μικρότερο ειδικότερο μόριο που διεισδύει ευκολότερα στον αμφιβληστροειδή, έχει 140 φορές μεγαλύτερη συγγένεια για το μόριο-στόχο (τον VEGF), και στερείται του τμήματος του αντισώματος που προσδένεται στα ανοσοκύτταρα, και θα μπορούσε να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Άρα γιατί να μην σκεφτούμε ότι είναι και αποτελεσματικότερο;

Η απάντηση είναι απλή: Διότι δεν έχει δειχθεί κάτι τέτοιο από κλινικές μελέτες (ούτε από την καθημερινή εμπειρία των ειδικών του αμφ/δούς). Οι δομικές λεπτομέρειες του μορίου, η βιοδιαθεσιμότητά του, η εκλεκτική του συγγένεια προς τον υποδοχέα του, είναι χρήσιμες ενδείξεις ότι θα είναι κλινικά αποτελεσματικότερο. Είναι χρήσιμες στη φάση των εργαστηριακών δοκιμών. Είναι εντελώς άχρηστες αν δεν επαληθεύονται από αντίστοιχη μετρούμενη κλινική υπεροχή. Πόσο μάλλον δε όταν συχνά δημιουργούν εσφαλμένες εντυπώσεις σε σχέση με την πιθανή αποτελεσματικότητά τους. Για παράδειγμα:

α) Η 140 φορές μεγαλύτερη συγγένεια για τον VEGF που έχει το Lucentis έναντι του Avastin, απλώς μεταφράζεται στην ανάγκη μεγαλύτερης -κατά 2 ½ μόνο φορές- συγκέντρωσης του Avastin στην υαλοειδική κοιλότητα έναντι του Lucentis, προκειμένου να δεσμεύσουν και τα δύο πλήρως τον VEGF, 2 ½ φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση, που δεν συνιστά κανένα κλινικό πρόβλημα για να επιτευχθεί κατά τη χορήγηση της ενδοϋαλοειδικής ένεσης. Έτσι αμέσως το «140 φορές μεγαλύτερη» γίνεται «2 ½ φορές περισσότερο φάρμακο» και τελικώς, ίση δυνατότητα επίτευξης πλήρους αποκλεισμού του VEGF. Έτσι η εντύπωση κρύβει την πραγματικότητα.

β) Επίσης, η μεγαλύτερη ευχέρεια του ακριβού φαρμάκου να διεισδύσει στον αμφιβληστροειδή και να φτάσει στο μόριο στόχο που είναι κάτω από αυτόν (όπως αποδεικνύεται με ωραίες φωτογραφίες από πειραματόζωα συχνά επιδεικνυόμενες στα Συνέδριά μας), δημιουργεί δυσανάλογες εντυπώσεις, σε σχέση με την κλινική σημασία της, παραπλανητικές δε στον επιπόλαιο ακροατή. Διότι αν ταυτόχρονα δεν αποδειχθεί ότι η διεισδυτικότητα του φαρμάκου Avastin οδηγεί σε ανεπαρκή συγκέντρωση και τελικά, κλινική αποτελεσματικότητα στην περιοχή του μορίου στόχου, τότε το παρουσιαζόμενο ως μειονέκτημα (η μικρότερη ή βραδύτερη διεισδυτικότητα) παύει να αποδεικνύεται ως τέτοιο. Επιπλέον, πιθανώς συνιστά σοβαρό πλεονέκτημα έναντι του ταχέως διαχεόμενου ακριβού φαρμάκου. Διότι αυτό

απομακρύνεται ταχύτερα, και επομένως η δράση του περιορίζεται χρονικά. Πράγματι, σχετικές μελέτες δείχνουν ότι :

- i. η άμεση αποτελεσματικότητα των δύο φαρμάκων δεν έχει διαφορές
- ii. η δράση του φθηνού φαρμάκου (Avastin) είναι κατά πολύ πιο παρατεταμένη (60-75 ημέρες το Avastin, έναντι 25-30 ημερών του Lucentis,)
- iii. συχνά οι μελέτες αυτές που δεν αποδεικνύουν υπεροχή του ακριβού Lucentis έναντι του φθηνού Avastin (συχνότερα δε, αποδεικνύουν το αντίθετο), σε ότι αφορά αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, υποτιμώνται, διότι θεωρείται ότι στερούνται των αρετών που έχουν οι διπλές τυφλές πολυκεντρικές μελέτες, οι οποίες καταλήγουν να θεωρούνται οι μόνες έγκυρες (?) και οι οποίες φυσικά, είναι πολύ δυσκολότερο να γίνουν με την πρωτοβουλία μεμονωμένων ερευνητών, χωρίς την υποστήριξη της Εταιρείας που θα ήθελε να διευκρινίσει το θέμα.

**3.** Μεγάλος προβληματισμός υπάρχει για το γεγονός ότι το ένα φάρμακο είναι εγκεκριμένο, ενώ το άλλο όχι. Σε αυτό το σημείο, είναι σκόπιμες δύο διευκρινίσεις: Η Εταιρεία που παρήγαγε και εκμεταλλεύεται το Avastin και το Lucentis, είναι η ίδια: η Genentech, η οποία διέθεσε το ένα (Avastin) στη Roche, λόγω του ήδη υφιστάμενου σχετικού δικτύου της στους ογκολογικούς ασθενείς, και το άλλο (Lucentis) στην Novartis, λόγω του δικού της ήδη υφιστάμενου σχετικού δικτύου πωλήσεων στην οφθαλμολογική αγορά, και ειδικά στις παθήσεις της ωχράς (θυμίζω την φωτοδυναμική θεραπεία και το Visudyne).

Επομένως, κανένα εμπορικό λόγο δεν είχε η Genentech να επιδιώξει την έγκριση χρήσης του σκευάσματός της Avastin, για οφθαλμολογική χρήση, ειδικά εάν μπορούσε να παρασκευάσει και να εισαγάγει ένα παρόμοιο φάρμακο για οφθαλμολογική χρήση, με μία καινούργια υψηλή τιμή, και επίσης ειδικά, εφόσον μία τέτοια έγκριση για το Avastin, δεν θα μεταφραζόταν σε ανάλογο εμπορικό κέρδος. Το Avastin ήδη κυκλοφορούσε σε συσκευασίες με πολλαπλάσια ποσότητα από αυτή που χρειάζεται για κάθε δόση οφθαλμολογικής χρήσης -20 φορές περισσότερο- και επομένως εάν η Εταιρεία επεδίωκε την αδειοδότηση του φαρμάκου για οφθαλμολογική χρήση, το εμπορικό της κέρδος θα ήταν 20-30 ευρώ ανά χρήση, δηλαδή «ψίχουλα».

Για αυτό το λόγο, με μία άνευ προηγουμένου κούρσα, παρήγαγε ένα μόριο λίγο διαφορετικό (Lucentis), κρατώντας την εξαιρετικά επιτυχημένη –ως φαινόταν- κεντρική ιδέα της δράσης του στον VEGF, και το υπέβαλε προς έγκριση στον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA), ωσάν να μην υπήρχε ήδη και άλλο δικό της σκεύασμα –που ήδη χρησιμοποιείτο με διθυραμβικά σχόλια για την ίδια πάθηση- που θα μπορούσε να υποβληθεί για λήψη επίσημης άδειας χρήσης. Έτσι σε χρόνο ρεκόρ (μόλις 2 έτη) από την ανακάλυψη της πρωτοφανούς θεραπευτικής αποτελεσματικότητας του Avastin στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς (2004), το καινούργιο φάρμακο Lucentis πήρε έγκριση χρήσης από το FDA για οφθαλμολογικές παθήσεις, και κυκλοφόρησε σε συσκευασίες 1 δόσης, με τιμή 1.800,00 ευρώ.

Εύκολα καταλαβαίνει κανείς πού οφείλεται η απουσία έως σήμερα έγκρισης για οφθαλμολογική χρήση του σκευάσματος Avastin από το FDA, αφού προς τούτο πρέπει η κατασκευάστρια Εταιρεία να υποβάλλει αίτηση και να χρηματοδοτήσει τις σχετικές μελέτες. (Παλαιότερα το FDA χρηματοδοτούσε με δημόσια κονδύλια τις ανάλογες μελέτες. Με νόμο που από δεκαετίας περίπου ισχύει όμως, την σχετική χρηματοδότηση αναλαμβάνουν οι αιτούσες φαρμακευτικές Εταιρείες. Και αυτό, παρότι το Avastin ήταν το πρώτο φάρμακο που ανακαλύφθηκε ότι έχει υψηλή αποτελεσματικότητα στην ARMD, ήταν το πρώτο που μελετήθηκε, και ακόμη και σήμερα, ο αριθμός των εργασιών που υπάρχουν σχετικά με το Avastin,

αλλά και αυτές που παράγονται για αυτό, είναι υπερπολλαπλάσιες εκείνων που παράγονται για το Lucentis. (δεν αναφέρομαι στο Macugen που ήταν ο πρώτος Anti-VEGF παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε στον οφθαλμό διότι παρότι υπήρξε αποτελεσματικό, απεδείχθη γρήγορα ότι ήταν κατώτερο των Avastin και Lucentis)

Μέτρο της ευρείας χρήσης του Avastin από την πλειοψηφία των ειδικών οφθαλμιάτρων για την ARMD, και της υψηλής εμπιστοσύνης που απολαμβάνει είναι ότι 50-80% των ειδικών στον αμφιβληστροειδή στις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο χρησιμοποιούν Avastin. Δηλαδή, ένα φάρμακο χωρίς επίσημη έγκριση (off label), έναντι ενός άλλου με επίσημη έγκριση. Είναι αυτοί οι επιστήμονες μειωμένης κατάρτισης, κρίσης ή ακεραιότητας και δεν μπορούν να εκτιμήσουν όλα εκείνα τα πλεονεκτήματα που αναφέρει η Εταιρεία υπέρ του ακριβού σκευάσματος Lucentis?

Εύκολα καταλαβαίνει λοιπόν κανείς γιατί μία Εταιρεία που έχει δύο φάρμακα, που το ένα θα αποφέρει 20-30 ευρώ ανά χρήση και το άλλο 1.800 ή 1.500 ευρώ με τις νέες τιμές, ανά χρήση, έχει όλους τους λόγους να αιτηθεί την επίσημη έγκριση του ακριβού εξ' αυτών, και κανένα λόγο να αιτηθεί την έγκριση του φθηνού, σε ένα σύστημα εγκρίσεων που δεν κινείται αυτόβουλα και με δημόσια κονδύλια στις αξιολογήσεις των διαφόρων σκευασμάτων και χρήσεων, αλλά μόνον κατόπιν υποβολής αιτήσεως της αντίστοιχης Εταιρείας. (παρότι σήμερα διενεργείται σχετική μελέτη σύγκρισης από το αμερικανικό δημόσιο κατ' εξαίρεση, και με διαδικασίες που θα αναφέρω στη συνέχεια).

Παρόμοιοι λοιπόν λόγοι, καθώς και άλλοι που αφορούν την βραδύτητα εκδόσεως σχετικών αδειών, οδηγούν τους ιατρούς των ΗΠΑ να χρησιμοποιούν πλήθος σκευασμάτων off label, στο σύνολο των ιατρικών ειδικοτήτων (προφανώς, χωρίς να πτοούνται από την συχνή έμμεση απειλή νομικών περιπετειών σε αυτές τις περιπτώσεις) όταν η πληροφορημένη και ασκημένη κλινική τους κρίση το επιβάλλει. Οφθαλμολογικά παραδείγματα: Triamcinolone, TPA, ICG, Tryptan Blue, 5-FU, Ενδοϋαλοειδικά αντιβιοτικά, και αντιϊικά.

4. Ασφάλεια του φαρμάκου: Μεγάλος προβληματισμός και σύγχυση επίσης υφίσταται στο ερώτημα εάν τα δύο σκευάσματα είναι εξίσου ασφαλή. Γενικά αναγνωρίζονται ως ιδιαίτερος ασφαλή και τα δύο, τόσο σε ότι αφορά τοπικές επιπλοκές στην περιοχή της βλάβης (ARMD αιμορραγίες κλπ) όσο και γενικότερες επιπλοκές της οιασδήποτε ενδοφθάλμιας έγχυσης (ενδοφθαλμίτιδα, άσηπτες φλεγμονές, ρηγματογενής αποκόλληση κλπ) όσο και πιθανών θεωρητικά, συστηματικών επιπλοκών (ΑΕΕ κλπ).

α. Βάσιμα η Εταιρεία Novartis εξέφρασε σκεπτικισμό σε ότι αφορά πιθανόν συχνότερες επιπλοκές από το Avastin, όπως η ενδοφθαλμίτιδα, λόγω των πολλαπλών δόσεων που μπορούν να εξαχθούν από ένα φιαλίδιο, συχνά δε και σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, που θα αύξαναν θεωρητικά, τον κίνδυνο επιμόλυνσης, και τελικά ενδοφθαλμίτιδας. Κάτι τέτοιο δεν απεδείχθη από μεγάλο αριθμό μελετών με πολλές χιλιάδες ασθενείς που συγκρίνουν τα δύο σκευάσματα.

Επιπλέον σημειώνεται ότι ήδη σε πολλές χώρες τα φαρμακεία των Νοσοκομείων εξαγουν και παρασκευάζουν σε άσηπτες συνθήκες -όχι κατώτερες αυτών που χρησιμοποιούμε χειρουργικά- μονές αποστειρωμένες δόσεις Avastin για οφθαλμολογική χρήση, από τα φιαλίδια Avastin που προορίζονται για ογκολογική χρήση (τα μόνα υφιστάμενα άλλωστε) και περιέχουν πολλαπλάσια ποσότητα από αυτή που χρειαζόμαστε ανά χρήση, προς άρση κάθε θεωρητικού μειονεκτήματος στην πρόληψη της ενδοφθαλμίτιδος.

β. Επίσης, δεν αποδείχθηκε το θεωρητικό ενδεχόμενο το Lucentis να είναι ανοσολογικά πιο ουδέτερο και να προκαλεί λιγότερες άσηπτες φλεγμονές, λόγω της διαφορετικής δομής του (απουσία του Fc τμήματος του αντισώματος).

γ. Επίσης μεγάλη προσπάθεια έγινε από την Εταιρεία Novartis να συνδέσει τη χρήση του Avastin με την αυξημένη πιθανότητα αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, ή καρδιακών επεισοδίων, σε σχέση με μειωμένη τέτοια πιθανότητα με το Lucentis. Η σκέψη αυτή είχε αφορμή:

i. την αναφορά μεμονωμένων τέτοιων περιστατικών στην βιβλιογραφία, τα οποία ουδεμία στατιστική τεκμηρίωση είχαν ότι οφείλονται στην χρήση των φαρμάκων (μια και προβλέπονται ούτως ή άλλως σε κάποιο ποσοστό των ηλικιωμένων ασθενών με συχνά διάχυτη αγγειακή νόσο που αποτελούν την ηλικιακή ομάδα των ασθενών με υγρά ARMD και χρήση αντι-VEGF παραγόντων).

ii. αφορμή επίσης υπήρξε η αναφορά αυξημένων τέτοιων συμβαμάτων μετά από χρήση Avastin ενδοφλεβίως σε θεραπευτικές δόσεις που λαμβάνουν ογκολογικοί ασθενείς. Παρότι οι συγκεντρώσεις του Avastin στην κυκλοφορία μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση για υγρή ARMD, είναι 10.000 με 30.000 μικρότερη !!! από ότι μετά από ενδοφλέβια χορήγηση εκατονταπλάσιας δόσης σε ογκολογικούς ασθενείς, και παρότι απουσίαζε στατιστική τεκμηρίωση των ελάχιστων περιπτώσεων AEE που αναφέρθηκαν, η Εταιρεία προσπάθησε για 2 έτη περίπου, να δημιουργήσει εντυπώσεις τέτοιου κινδύνου στους οφθαλμιάτρους της χώρας μας ακόμη και με την επιστράτευση Ελβετού καρδιολόγου που προσήλθε από το εξωτερικό και έδωσε γλαφυρή πλην όμως εξόχως αστήρικτη και υποβολιμαία διάλεξη επί του θέματος, στο προηγούμενο Συνέδριο Υαλοειδούς-Αμφιβληστροειδούς, το 2008.

Κλείνοντας το θέμα της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, και τις λίγες επισημάνσεις που παρέθεσα, θα αναφερθώ σε μία απλή σκέψη ακόμη. Ερωτώ:

✚ Υπάρχει πράγματι ένας (στοιχειώδους νοημοσύνης και πείρας), που να φαντάζεται ότι μία Εταιρεία, που σε χρόνο ρεκόρ στα ιατρικά χρονικά (2 έτη), παρασκεύασε νέα παραλλαγή προηγούμενου φαρμάκου, την πέρασε από όλα τα στάδια μελετών και απέσπασε άδεια χρήσης από το FDA, δεν θα ενδιαφερόταν να αποδείξει σαφή και αναντίρρητη υπεροχή του νέου αυτού σκευάσματος, έναντι του παλαιότερου, στον τομέα της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που ήδη χρησιμοποιείτο με εντυπωσιακά αποτελέσματα από το σύνολο των ειδικών στο θέμα οφθαλμιάτρων? Δεν θα ενδιαφερόταν επίσης σε χρόνο ρεκόρ η Εταιρεία αυτή να διεξάγει αναντίρρητα αξιόπιστες μελέτες που να αποδεικνύουν την πραγματική κλινική υπεροχή του νεώτερου και ακριβότερου Lucentis? Και αντ'αυτών, η Εταιρεία αυτή θα επιδιόταν σε αγώνα υπονοούμενων και σκόρπιων δεδομένων από τη βασική έρευνα (βιοχημεία, φαρμακολογία, ενζυμική κινητική) για να εικάσει αυτό που θα μπορούσε να αποδείξει ως κλινική βεβαιότητα?

✚ Υπάρχει ένας (στοιχειώδους νοημοσύνης και πείρας) που να υποθέτει ότι η Εταιρεία δεν έχει ήδη διεξαγάγει τέτοιες μελέτες? Μα τότε γιατί δεν τις ξέρουμε?

✚ Υπάρχει ένας (στοιχειώδους νοημοσύνης, πείρας και ακεραιότητας) που να υποθέτει ότι τέτοιες μελέτες θα δημοσιεύονταν εάν το αποτέλεσμα δεν ήταν σύμφωνο προς τις προσδοκίες της χρηματοδοτούσας Εταιρείας?

✚ Υπάρχουν πολλοί που δεν ξέρουν ότι οι Εταιρείες προσφέρουν την δυνατότητα τέτοιων μελετών σε κλινικούς ερευνητές, χρηματοδοτώντας τους αφειδώς, τους οποίους δεσμεύουν όμως με όρους μη δημοσίευσης των αποτελεσμάτων εάν δεν έχουν την σύμφωνη γνώμη της Εταιρείας?

Αντί λοιπόν να υποκύπτουμε στο ψευδές εννοιολογικά επιχείρημα ότι δεν έχουμε επαρκώς τεκμηριωμένες μελέτες που να αποδεικνύουν ότι το Avastin είναι ίσης ή καλύτερης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από το Lucentis –πράγμα ούτως ή άλλως ανακριβές αφού υπάρχουν μελέτες- και για αυτό το λόγο δεν έχει έγκριση, και για αυτό το λόγο δεν πρέπει να το χρησιμοποιούμε, και για αυτό το λόγο δεν το πληρώνουν εξ' ολοκλήρου τα ταμεία, πρέπει να απαντήσουμε το εξής ορθολογικότερο και προφανέστερο:

Μέχρι η Εταιρεία που εκμεταλλεύεται το σκεύασμα Lucentis να αποδείξει το αντίθετο –δηλαδή ότι το σκεύασμα της υπερτερεί- με ό,ποιου τύπου κλινικές μελέτες θεωρεί αναντίρρητα αξιόπιστες, δικαιούνται οι κλινικοί ιατροί να χρησιμοποιούν την τεράστια ήδη συσσωρευμένη πείρα και δεδομένα τους από την βιβλιογραφία και να χρησιμοποιούν το φάρμακο που θεωρούν καλύτερο, η δε Πολιτεία αυτό να το επικροτεί άμεσα και έμμεσα με κάθε τρόπο.

5. Και έρχομαι στο θέμα της αρμοδιότητας ή όχι της Ελληνικής Οφθαλμολογικής Εταιρείας να έχει γνώμη για τέτοια θέματα: Η Εταιρεία μας είναι το κατεξοχήν όργανο που χειρίζεται εκπαιδευτικά θέματα (γνώμη και προτάσεις για την εκπαίδευση των ειδικευομένων, διενέργεια ειδικών μαθημάτων για τα οποία ορίζει τους ενδεδειγμένους εκπαιδευτές), θέματα επιστημονικής επιμόρφωσης των οφθαλμιάτρων (διοργάνωση συνεδρίων και ημερίδων, στα οποία ορίζει επίσης τους συμμετέχοντες), καθώς και την οργανωμένη επικοινωνία μας με το κοινό για κάθε εύλογο κοινωφελή σκοπό (εκστρατείες ενημέρωσης για την πρόσφατα επιτευχθείσα θεραπεία της ηλικιακής ωχροπάθειας υγρού τύπου, εκστρατείες ενημέρωσης για την προληπτική οφθαλμολογική ιατρική, θέματα όπως οι επαγγελματικές ή περιβαλλοντικές εκθέσεις, η αμβλυωπία και άλλα κατά το παρελθόν). Επίσης, μέσα από την συμμετοχή της σε εθνικά και διεθνή όργανα, συμμετέχει ενεργά την κατεύθυνση και λύση συνδικαλιστικών και επαγγελματικών θεμάτων. Είναι επομένως το κατεξοχήν όργανο, που μέσα από τις ενέργειες του και τις επιλογές του σε ομιλητές στα συνέδρια μας, έχει την ευθύνη διαμόρφωσης της κοινής γνώμης των οφθαλμιάτρων για διάφορα επιστημονικά θέματα. Είναι δηλαδή ο κυρίαρχος διαμορφωτής γνώμης του οφθαλμολογικού κόσμου στην Ελλάδα. Και το πλέον έγκυρο όργανο που θα μπορούσε να συμβουλευτεί το κοινό ή η Πολιτεία ώστε να έχει τεκμηριωμένη, αμερόληπτη και άρτια γνώμη για οποιοδήποτε θέμα, μαζί ίσως με το Πανεπιστήμιο (Πανεπιστημιακές Κλινικές), υπερβαίνοντας όμως τις τελευταίες, καθώς τις περιλαμβάνει στους κόλπους του και τις συμπληρώνει με την εξειδικευμένη γνωμοδότηση και των εκτός Πανεπιστημίου συναδέλφων μας.

Οι συνάδελφοι που εκλέγονται στην Ε.Ο.Ε είναι καταρτισμένοι επιστήμονες, συχνά εξειδικευμένοι, με νοημοσύνη, γνώση και κρίση ώστε να αξιολογήσουν οποιοδήποτε σώμα δημοσιεύσεων ή δεδομένων για ένα θέμα, ή να ζητήσουν αξιολόγηση από πλέον εξειδικευμένους συναδέλφους εκείνων, και επίσης, ακέραιοι ώστε να γνωστοποιήσουν τα συμπεράσματά τους, ανεξαρτήτως πίεσης ή δυσαρέσκειας ή προσφερόμενου ανταλλάγματος του οποιοδήποτε (Εταιρειών, διοικητικών παραγόντων κλπ). Χαίρουν δε της εκτιμήσεως και εμπιστοσύνης, όλων μας των συναδέλφων, όλων ημών που τους εκλέγουν.

Σε ένα τέτοιο λοιπόν θέμα που την αξιόπιστη γνωμοδότηση ή καθοδήγηση -όσων εξ υμών δεν έχουμε την γνωστική επάρκεια- αναλαμβάνουν συχνά:

- α. ειδικά «επιστημονικά» σεμινάρια εντός των Συνεδρίων, χορηγούμενα από τις ενδιαφερόμενες Εταιρείες

β. ομάδες οφθαλμιάτρων λιγότερο αρμόδιες από την Ε.Ο.Ε, επίσης σε στενή συνεργασία με τις Εταιρείες που είναι -εν δυνάμει- υπό κρίση τα προϊόντα τους

γ. ιατρικοί επισκέπτες που με εμβριθές και πειστικό ύφος, αλλά περισσότερο αμφιλεγόμενη αμεροληψία ή επιστημονική επάρκεια μας παιδαγωγούν στο «σωστό» στο «καλύτερο» ή στο «νομιμότερο» ακόμη, η Ελληνική Οφθαλμολογική Εταιρεία οφείλει να ξεκαθαρίσει ρητώς προς τους οφθαλμιάτρους και την Πολιτεία, το τοπίο.

- 6.** Πολλοί θα αναρωτιούνται και συζητούν αν κάτι τέτοιο θα ήταν αναγκαίο τώρα, ή αν θα έπρεπε να περιμένουμε και τις μεγάλες μελέτες συγκρίσεως που είναι ήδη σε διενέργεια, και θα δώσουν αποτελέσματα σε 1,5 με 2 έτη.

Όπως ίσως πολλοί αντιλαμβάνονται, τέτοια ολιγωρία θα ήταν ασυγχώρητη. Οι περισσότεροι ιατροί –και άνθρωποι γενικότερα- είμαστε ζώα της συνήθειας. Αν συνηθίσουμε να συνταγογραφούμε ένα σκεύασμα, η να το πιστεύουμε για καλύτερο, δύσκολα αλλάζουμε, με ρυθμό βραδύτατο, και απαιτείται δυσανάλογος όγκος δεδομένων προς τούτο. Για αυτό και σε όλες τις οικονομικές σχολές διδάσκεται η σημασία της δεσπόζουσας θέσης, και η σημασία της γρήγορης κατάληψής της. Για αυτό και η Εταιρεία Novartis αποδύεται σε αγώνα δρόμου να προλάβει να εγκαταστήσει τέτοια αντανακλαστικά στους συναδέλφους μας και το κοινό, υπέρ του φαρμάκου Lucentis, που να είναι πλέον δυσκολότατο αυτά να τροποποιηθούν ακόμη και υπό το φώς νέων δεδομένων. Αντιλαμβάνεστε ότι εάν εγκατασταθούν αντιλήψεις περιορισμένης νομιμότητας ή αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας για το Avastin, θα είναι δυσκολότατο για αυτές να ανασκευαστούν. Επομένως, ό,ποια ολιγωρία δεν θα κοστίσει μόνο 100-500 εκατομμύρια ευρώ που εκτιμάται ότι θα είναι η διαφορά για τα ταμεία για 1,5 με 2 έτη, αλλά και η προεκτεινόμενη ζημία κατ' έτος στο μέλλον, εφόσον παγιωθεί ένα ισχυρό ποσοστό αναίτιας χρήσης του Lucentis στο διάστημα αυτό. (χωρίς να συνυπολογιστεί το αντίστοιχο κόστος από «προ των πυλών» νέες ενδείξεις για τους αντι-VEGF παράγοντες [διαβητικό ωχρικό οίδημα, αποφράξεις αμφιβληστροειδικών φλεβών κλπ] οι οποίες θα πολλαπλασιάσουν την χρήση των φαρμάκων αυτών στον ελληνικό πληθυσμό).

- 7.** Αρκετοί βέβαια προβληματίζονται για το αν είναι κομψό ή σκόπιμο η Ελληνική Οφθαλμολογική Εταιρεία, να γνωμοδοτήσει για ένα θέμα που ενδεχομένως θα θίγει ευθέως τα συμφέροντα ενός από τους μεγαλύτερους χορηγούς μας και συμπαραστάτη στις περισσότερες εκπαιδευτικές και άλλες εκδηλώσεις μας. Η μήπως είναι καλύτερο να υπεκφύγει πίσω από μία εύσημη δικαιολογία αναρμοδιότητας ή σύνθετης εικόνας των σχετικών αναφορών, ή ακόμη ανεπαρκών δεδομένων. (όπως ισχυρίζεται η Εταιρεία Novartis, η οποία ζητά από τους οφθαλμιάτρους και επιτυγχάνει στην Πολιτεία ευνοϊκή μεταχείριση).

Η απάντηση είναι απλή: εάν οι χορηγίες και η βοήθεια προς το επιστημονικό μας όργανο από την Εταιρεία Novartis είναι συναρτημένη με την παθητική ή ενεργητική μας βοήθεια, ενάντια στην καλύτερη δυνατή κλινική και κοινωνική μας κρίση, προκειμένου να προσποριστεί κολοσσιαία ποσά από τα ταμεία υγείας για άκρως αμφιλεγόμενη βελτίωση στη θεραπεία πάθησης που ήδη θεραπεύεται ικανοποιητικά από ήδη υφιστάμενο φάρμακο, πολύ φθηνότερο του δικού της, τότε κάποιος θα μπορούσε να ισχυριστεί ότι φυσικά πρέπει να αρνηθούμε, γιατί αντί μεριδίου γινόμαστε συνένοχοι σε άδικη -αν όχι στα όρια της παρανομίας- και βλαπτική για το δημόσιο συμφέρον πράξη.

- 8.** Προς άρση παρεξηγήσεων, αναφέρω ότι το φόντο των αισθημάτων και διαθέσεων απέναντι στην Εταιρεία Novartis και την παραγωγό Εταιρεία του φαρμάκου Genentech, είναι όπως και των υπολοίπων

συναδέλφων, αισθήματα βαθιάς ευγνωμοσύνης και χαράς, για τις εξαιρετικές υπηρεσίες που προσέφεραν σε τεράστιο αριθμό ασθενών παγκοσμίως. Υπηρεσίες που κάνουν την διαφορά από την όραση στην τύφλωση και γεμίζουν ανακούφιση οφθαλμιάτρους και ασθενείς. Είναι φανερό ότι Εταιρίες όπως η Genentech ή η Novartis, πρέπει να λαμβάνουν κάθε δυνατή υποστήριξη ώστε να συνεχίσουν να καινοτομούν και να προσφέρουν. Αυτό φυσικά δεν σημαίνει ότι πρέπει να εκχωρείται στις Εταιρείες η ελευθερία να χειραγωγούν την κοινή γνώμη των οφθαλμιάτρων, η την συνταγογραφία τους. Ούτε να εκχωρείται το δικαίωμα στις εταιρείες να καθορίζουν αυθαίρετα υψηλές τιμές για τα προϊόντα τους (όχι βάσει του κόστους παραγωγής όπως ισχυρίζονται, αλλά πολύ στυγνότερα, βάσει της επιτακτικότητας της ανάγκης χρήσης τους). Απόλυτο παράδειγμα για τα προηγούμενα αποτελεί το Lucentis, που παρότι αναπτύχθηκε μόλις σε δύο έτη, και πάνω σε προϋπάρχουσα ιδέα, η τιμή του καθορίστηκε εξαιρετικά υψηλή. Ο ρυθμιστικός φυσικά παράγοντας στον καθορισμό της τιμής, είναι η ζήτηση, και η δυνατότητα της Πολιτείας να διαπραγματεύεται την τιμή αναλόγως και της δυνατότητάς της να επιλέγει εναλλακτικές λύσεις ίσης αν όχι καλύτερης αποτελεσματικότητας και πολύ χαμηλότερου κόστους.

9. Πρέπει εδώ να σημειωθεί και ένα άλλο πρόβλημα που προκύπτει από την υψηλή τιμή του φαρμάκου. Μερίδα συναδέλφων μας αισθάνονται μάλλον τυχεροί, (από συνομιλίες μου μαζί τους), που εισάγονται στην οφθαλμολογία πολύ ακριβά φάρμακα. (σχετική αναφορά αυτής της μετάβασης έγινε και στον πρόσφατο συμπόσιο της Novartis στο συνέδριο υαλοειδούς στις 17-2-2009). Εκτιμούν ότι η διαχείριση τέτοιων οικονομικών ποσοτήτων μέσω της υπογραφής τους, τους δίνει την δυνατότητα να προσδοκούν ανταποδοτικά οφέλη από τις φαρμακευτικές εταιρίες, όπως από χρόνια κάνουν συνάδελφοι άλλων ειδικοτήτων, (ογκολόγοι, ψυχίατροι, κ.α.), που χρησιμοποιούν φάρμακα υψηλού κόστους. Τα παραπάνω αναφέρονται όχι για να ασκηθεί κριτική στην ποιότητα των κριτηρίων συνταγογράφησης των συναδέλφων, αλλά προκειμένου να δειχθεί, πόσο επιτακτικό είναι η Ελληνική Οφθαλμολογική Εταιρεία να πάρει σύντομα θέση που να καθορίζει την ίση η όχι νομιμότητα των δύο φαρμάκων, την ίση η όχι αποτελεσματικότητα και ασφάλειά τους, την ίση η όχι κοινωνική-οικονομική επιβάρυνση στο κοινωνικό σύνολο, την ίση η όχι ανταποδοτικότητα για το κόστος τους, και τελικά την ίση η όχι σκοπιμότητα χρήσης τους. Διαφορετικά εύκολα μπορεί κανείς να αντιληφθεί σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, την δυνατότητα ετεροβαρούς η και πλασματικής συνταγογράφησης (όπως ήδη καταγγέλλεται από πληθώρα ελεγκτών ιατρών των ταμείων οι οποίοι δέχονται έντονες διαμαρτυρίες από ασφαλισμένους όταν δεν τους εγκρίνουν το φάρμακο που ο ιατρός τους έχει ήδη συνταγογραφήσει, λόγω ανεπαρκούς πλήρωσης των κριτηρίων [καθαρή OCT, δισκοειδής ουλή τελικού σταδίου κ.λ.π.]

Ήδη το κενό αυτής της γνωμοδότησης αναλαμβάνει να καλύψει η οργανωμένη στόχευση των Φαρμακευτικών Εταιρειών. Είναι τυχαίο ότι λίγες ημέρες μετά την υπουργική απόφαση για μηδενική συμμετοχή των ασφαλισμένων στο Lucentis, λάβαμε επιστολή της Roche που μας ζητά να μην χρησιμοποιούμε το Avastin? χρησιμοποιώντας τα προαναφερθέντα (άκρως αμφισβητούμενα) επιχειρήματα, καθώς και το γεγονός της αναφοράς περιστατικών άσηπτης φλεγμονής, και δημιουργώντας φυσικά εξαιρετικώς δυσανάλογη εντύπωση σε σχέση με τα πραγματικά δεδομένα. Δεδομένα που προκύπτουν από τις ήδη υφιστάμενες μελέτες σχετικά με τις παρενέργειες Avastin και Lucentis και οι οποίες δεν αποδεικνύουν αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών με το Avastin (ούτε άσηπτης ενδοφθαλμίτιδας). Δηλαδή η επιστολή «ενημέρωσης» της εταιρίας Roche υποκαθιστά πλήθος μελετών με



χιλιάδες ασθενείς, δημιουργώντας με αθέμιτο (και αντιεθολογικό) τρόπο, φόβο και αμφιβολία στους οφθαλμιάτρους, και τροποποιώντας την διαδικασία λήψης των αποφάσεων τους.

**10.** Σημειώνεται ότι στις ΗΠΑ, μετά από παρέμβαση του American Academy of Ophthalmology, ο κύριος δημόσιος ασφαλιστικός οργανισμός, το Medicare, καθώς και οι ιδιωτικές ασφάλειες καλύπτουν την δαπάνη του Avastin για οφθαλμολογική χρήση. Σε πολλές επίσης χώρες, οι κυβερνήσεις εγκρίνουν το Avastin και καθορίζουν να χορηγείται από τα ταμεία, ενώ υπάρχουν και περιπτώσεις (Ιταλία) που δεν καλύπτουν το Lucentis, λόγω της υψηλής τιμής του.

Κλείνοντας, υπέκυψα σε σχετική μακρηγορία προκειμένου να παράσχω στοιχειώδη ενημέρωση σε όσους δεν είναι το αντικείμενό τους, και υπολειπόμενος πολύ μιας πλήρους αναπτύξεως του θέματος, προσδοκώ την ανάγνωση του κείμενου από το σύνολο των μελών του Διοικητικού Συμβουλίου και την γραπτή τους θέση επί του θέματος. Είμαι στη διάθεσή σας για βιβλιογραφικές αναφορές όπου απαιτούνται, και επιπλέον προτείνω σε περίπτωση αμφιθυμίας σχετικά με την θέση που πρέπει να κρατηθεί από την Ελληνική Οφθαλμολογική Εταιρεία, μία συνέντευξη παρόντος του Δ.Σ, δύο ή περισσότερων ιατρών που να εκπροσωπούν τις δύο ενάντιες αντιλήψεις.

Με χαρά θα ήμουν ο εισηγητής της μίας πλευράς, με την συνδρομή και άλλων οφθαλμιάτρων που μοιράζονται τις ίδιες ανησυχίες.

Με τιμή

ΘΕΟΦΑΝΗΣ ΜΟΥΤΟΣ