

Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών

Διοίκηση Επιχειρήσεων (MBA)

Μεταπτυχιακή Διατριβή



Ισότιμη Πρόσβαση Ασθενών σε Καινοτόμες Θεραπείες –
Μελέτη Περίπτωσης: Κύπρος

Αγγέλα Νικολάου

Επιβλέπων Καθηγητής

Δρ. Πάρις Κλεάνθους

Δεκέμβριος 2023

Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών

Διοίκηση Επιχειρήσεων (MBA)

Μεταπτυχιακή Διατριβή

**Ισότιμη Πρόσβαση Ασθενών σε Καινοτόμες Θεραπείες –
Μελέτη Περίπτωσης: Κύπρος**

Αγγέλα Νικολάου

Επιβλέπων Καθηγητής

Δρ. Πάρις Κλεάνθους

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή υποβλήθηκε προς μερική εκπλήρωση των απαιτήσεων για απόκτηση μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα σπουδών Διοίκηση Επιχειρήσεων (MBA) από τη Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου.

Δεκέμβριος 2023

ΛΕΥΚΗ ΣΕΛΙΔΑ

Περίληψη

Σκοπός: Στην παρούσα διατριβή διερευνήθηκαν ο βαθμός πρόσβασης των ασθενών σε καινοτόμες θεραπείες σε παγκόσμιο επίπεδο εστιάζοντας στην Ευρώπη και οι λόγοι για τους οποίους η πρόσβαση σε καινοτόμα φάρμακα είναι προβληματική ή περιορισμένη και μελετήθηκαν πιθανοί τρόποι βελτίωσης της πρόσβασης.

Μεθοδολογία: Έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα μελετών που έγιναν σε Ευρωπαϊκό επίπεδο για τη σύγκριση της πρόσβασης των Κύπριων ασθενών με Ευρωπαίους ασθενείς. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν συνεντεύξεις οι οποίες ήταν μερικώς δομημένες και δόθηκαν ερωτηματολόγια σε αντιπροσώπους εμπλεκόμενων φορέων.

Αποτελέσματα: Η μελέτη επιβεβαίωσε τη μειωμένη πρόσβαση των Κύπριων ασθενών σε καινοτόμες θεραπείες σε σχέση με τον μέσο όρο της Ευρωπαϊκών κρατών-μελών και αναγνώρισε τους λόγους. Μερικοί σοβαροί περιορισμοί που επιβεβαιώθηκαν και από τους συνεντευξιαζόμενους είναι οι χαμηλές δαπάνες για την αποζημίωση των φαρμάκων, οι χρόνοι ολοκλήρωσης των διαδικασιών αποζημίωσης, η υποστελέχωση του αρμόδιων φορέων, η αβεβαιότητα της εμπεριστατωμένης τεκμηρίωσης των αξιολογήσεων.

Συμπεράσματα: Στα συμπεράσματα συνοψίζεται η ανάγκη για αναθεώρηση των δαπανών για αποζημίωση των φαρμακευτικών προϊόντων, αύξηση του προσωπικού του ΟΑΥ, εφαρμογή της νέας φαρμακορρυθμιστικής νομοθεσίας και εφαρμογή επιπλέον εργαλείων που μπορούν είτε να χρησιμοποιηθούν άμεσα είτε πιο μακροπρόθεσμα για βελτίωση της διαθεσιμότητας και προσβασιμότητας.

Summary

Objectives: In this thesis, the degree of patient access to innovative treatments at a global level was investigated, focusing on Europe. Also, the reasons for problematic and limited access to innovative drugs and possible ways to improve access, were studied.

Methodology: Relative literature was reviewed. The results of studies at European level were used to compare the access of Cypriot patients with European patients. In addition, interviews were conducted, and questionnaires were given to representatives of the agencies/bodies involved.

Results: The study confirmed the reduced access of Cypriot patients to innovative treatments compared to the average of the European member states and the reasons were identified. Some serious limitations that were also confirmed by the interviewees are the low budget for reimbursement of innovative drugs, the completion times of the reimbursement procedures, the understaffing of the competent bodies, the uncertainty of the thorough documentation of the evaluations.

Conclusions: The conclusions summarize the need for a review of costs for the reimbursement of innovative pharmaceutical products, an increase in the staff of the HIO, the implementation of the new pharmaceutical legislation and the implementation of additional tools that can either be used immediately or in the longer term to improve availability and accessibility.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου Δρ. Πάρι Κλεάνθους για την υποστήριξη του και την υπομονή που επέδειξε στις δυσκολίες που αντιμετώπισα σ' αυτό το ταξίδι.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους εκπροσώπους των φορέων που είχαν την καλοσύνη να απαντήσουν στα ερωτήματά μου ώστε να ολοκληρωθεί η παρούσα μελέτη.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την υπομονή και συμπαράστασή της καθ' όλη τη διάρκεια του Μεταπτυχιακού αυτού προγράμματος.

Αφιερωμένη στον Νικόλα και στον Γιώργο..

Περιεχόμενα

1	Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	1
2	Κεφάλαιο 2: Βιβλιογραφική επισκόπηση	4
2.1	Εννοιολογικοί ορισμοί	4
2.2	Ιστορική αναδρομή ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων	6
2.2.1	18ος - 19ος αιώνας: Απομόνωση και σύνθεση ενώσεων	6
2.2.2	20ος αιώνας: Άνοδος της σύνθεσης φαρμάκων και εξελιγμένων μεθόδων	7
2.3	21ος αιώνας: Ανάπτυξη φαρμάκων με τη χρήση καινοτόμων τεχνολογιών	9
2.4	Στάδια Έρευνας και Ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων (R&D)	12
2.5	Η παγκόσμια φαρμακευτική βιομηχανία σήμερα	15
2.5.1	Επισκόπηση κλινικών μελετών	16
2.5.2	Επισκόπηση αδειοδοτημένων καινοτόμων φαρμάκων	17
2.5.3	Επενδύσεις στην Παγκόσμια Φαρμακευτική Βιομηχανία	18
2.5.4	Προοπτικές στην παγκόσμια ανάπτυξη και χρήση καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων	22
2.5.5	Μέτρηση πρόσβασης σε καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα, αιτίες μειωμένης διαθεσιμότητας	23
2.5.6	Στρατηγικές για βελτίωση πρόσβασης	26
2.6	Μηχανισμοί και στρατηγικές EMA για βελτίωση ανάπτυξης καινοτόμων φαρμάκων και έγκαιρη πρόσβαση ασθενών	31
2.6.1	Έγκαιρη πρόσβαση	31
2.6.2	Innovation Task Force (ITF)	34
2.6.3	EU Innovation Network (EU-IN)	35
2.6.4	Innovative Medicines Initiative (IMI) – Πρωτοβουλία για τα Καινοτόμα Φάρμακα	35
2.6.5	Ευρωπαϊκή πρωτοβουλία για ενίσχυση της διεθνούς ανταγωνιστικότητας του κλάδου	36
2.7	Το Κυπριακό Σύστημα Υγείας	38
2.7.1	Χρηματοδότηση ΓεΣΥ	39

2.7.2	Σφαιρικός Προϋπολογισμός ΓεΣΥ.....	39
2.7.3	Φαρμακευτική Περίθαλψη εντός ΓεΣΥ.....	40
2.7.4	Καθορισμός Τιμών Φαρμακευτικών Προϊόντων	42
2.7.5	Επιτροπή Ονομαστικών Αιτημάτων (ΕΟΑ)	42
3	Μεθοδολογία της Έρευνας.....	43
3.1	Σκοπός και σπουδαιότητα της μελέτης.....	43
3.2	Βασικά ερευνητικά ερωτήματα.....	43
3.3	Μεθοδολογική προσέγγιση.....	44
3.4	Περιορισμοί της έρευνας.....	45
4	Παρουσίαση και ανάλυση αποτελεσμάτων έρευνας.....	46
4.1	Δεδομένα ΟΑΥ – Πρωτογενής έρευνα πρόσβασης.....	46
4.2.	ΕΦΡΙΑ – PATIENTS W.A.I.T. – Έρευνα πρόσβασης.....	48
4.3	Δαπάνες στην υγεία.....	50
4.4	Αποτελέσματα συνεντεύξεων.....	52
4.4.1	Επίπεδο πρόσβασης.....	53
4.4.2	Περιορισμοί και προκλήσεις στην πρόσβαση.....	54
4.4.3	Εισηγήσεις για βελτίωση πρόσβασης.....	55
Παραρτήματα		
A	Φαρμακευτικά Προϊόντα που έχουν Ενταχθεί στο ΓεΣΥ (<€100).....	60
B	Φαρμακευτικά Προϊόντα που έχουν ενταχθεί στο ΓεΣΥ (>€100).....	63
	Βιβλιογραφία.....	68

Διαγράμματα

Διάγραμμα 1: Κύκλος ζωής φαρμακευτικού προϊόντος.....	14
Διάγραμμα 2: Επενδύσεις στη φαρμακευτική Έρευνα και Ανάπτυξη σε Ευρώπη, ΗΠΑ, Ιαπωνία και Κίνα (€ εκατομμύρια), 1990-2021.....	19
Διάγραμμα 3: Μερίδια επενδύσεων στη βιοφαρμακευτική βιομηχανία στις αγορές της Ευρώπης, ΗΠΑ, Κίνας και Ιαπωνίας	20
Διάγραμμα 4: Κύρια κριτήρια επιλογής τοποθεσίας διενέργειας κλινικής δοκιμής.....	21
Διάγραμμα 5: Ποσοστά διαθεσιμότητας.....	48
Διάγραμμα 6: Ποσοστά αποζημίωσης των διαθέσιμων φαρμάκων από τα Συστήματα Υγείας.....	49
Διάγραμμα 7: Ποσοστά αποζημίωσης από τα συστήματα υγείας, του συνόλου των φαρμάκων που μελετήθηκαν	50
Διάγραμμα 8: Μέσος χρόνος (σε ημέρες) μέχρι τη διαθεσιμότητα.....	50
Διάγραμμα 9: Δαπάνες για την υγεία ανά κατηγορία.....	51
Διάγραμμα 10: Κατά κεφαλήν δαπάνες για την υγεία σε φαρμακευτικά προϊόντα.....	52

Πίνακες

Πίνακας 1: Μετρήσεις επενδυτικής επίδοσης Ευρώπης, ΗΠΑ, Κίνας, Ιαπωνίας σε 4 τομείς...22	22
Πίνακας 2: Ποσοστά εισφορών στο ΓεΣΥ.....39	39
Πίνακας 3: Συνολικός αριθμός καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν ενταχθεί στο ΓεΣΥ.....46	46
Πίνακας 4: Κατηγοριοποίηση καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν ενταχθεί στο ΓεΣΥ ανά ATC Code (θεραπευτική κατηγορία).....47	47
Πίνακας 5: Σύνοψη απαντήσεων συνεντευξιαζόμενων.....53	53

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, κατά τη συγκρότησή του το 1946, έθεσε κάποιες αρχές (WHO, 2023) στις οποίες παραμένει σταθερά προσηλωμένος, μέχρι σήμερα. Μερικές από αυτές τις αρχές παρατίθενται πιο κάτω:

- Η απόλαυση του υψηλότερου δυνατού επιπέδου υγείας είναι ένα από τα θεμελιώδη δικαιώματα κάθε ανθρώπου ανεξαρτήτως φυλής, θρησκείας, πολιτικών πεποιθήσεων, οικονομικής ή κοινωνικής κατάστασης
- Οι κυβερνήσεις έχουν ευθύνη για την υγεία των λαών τους, η οποία μπορεί να εκπληρωθεί μόνο με την παροχή κατάλληλων μέτρων υγείας και κοινωνικότητας

Καθώς εξερχόμαστε από την φάση «έκτακτης ανάγκης» της πανδημίας της COVID-19 και πορευόμαστε στη νέα χιλιετία της εξέλιξης και της καινοτομίας, οι αρχές αυτές αποδεικνύονται πιο επίκαιρες από ποτέ.

Η πρόσφατη πανδημία απέδειξε περίτρανα ότι η υγεία είναι ένα από τα πολυτιμότερα αγαθά του ανθρώπου. Ταυτόχρονα έδωσε το έναυσμα και την ευκαιρία στη φαρμακευτική βιομηχανία να τοποθετήσει, στη μακρά ιστορία της, ακόμα μερικά σημαντικά ορόσημα: την ανάπτυξη των πρώτων mRNA εμβολίων και μονοκλωνικών αντισωμάτων στην αντιμετώπιση του ιού SARS-CoV-2.

Η καινοτομία στη φαρμακευτική και βιοτεχνολογική βιομηχανία έχει συμβάλει τα τελευταία χρόνια σε ιδιαίτερα σημαντικές βελτιώσεις στην ευημερία των ασθενών και έχει επιδείξει σπουδαία επιτεύγματα, παρόλ' αυτά πολλές ακόμα ασθένειες παραμένουν χωρίς αποτελεσματικές θεραπείες.

Η ανάπτυξη καινοτόμων φαρμακευτικών θεραπειών οι οποίες ικανοποιούν ανεκπλήρωτες ιατρικές ανάγκες (όπως τα εμβόλια και οι θεραπείες που αναπτύχθηκαν κατά της COVID-19), αντιστρέφουν ή επιβραδύνουν την εξέλιξη μιας νόσου, βελτιώνουν το προσδόκιμο ζωής ή το βαθμό αναπηρίας, αποτελούν σήμερα μια από τις σημαντικότερες αποστολές της παγκόσμιας φαρμακευτικής και βιοτεχνολογικής βιομηχανίας. Επιπλέον, η πρόσβαση των ασθενών σε αυτές τις καινοτόμες θεραπείες αποτελούν προτεραιότητα για τα συστήματα υγείας καθώς εκτός από τα ξεκάθαρα οφέλη στους ασθενείς, έχουν θετικό αντίκτυπο τόσο στα ίδια τα συστήματα υγείας όσο και στην κοινωνία.

Το ζήτημα της πρόσβασης σε καινοτόμες θεραπείες είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ασθενείς καθώς επηρεάζει θετικά την ποιότητα ζωής τους ενώ ταυτόχρονα η κοινωνία έχει όφελος από την παραγωγικότητα των ασθενών και τα Συστήματα Υγείας επωφελούνται από τη μειωμένη πίεση στα νοσοκομεία ή/και τις μειωμένες δαπάνες από έξοδα νοσηλείας. Για την Κύπρο, το ζήτημα γίνεται ακόμα πιο σημαντικό καθώς το μικρό μέγεθος της αγοράς δεν την κάνει ελκυστική για τους προμηθευτές με αποτέλεσμα να αντιμετωπίζει επιπλέον προκλήσεις και περιορισμούς στην πρόσβαση.

Η πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες στην Κύπρο είναι αρμοδιότητα κυρίως του ΟΑΥ, με κάποιες εξαιρέσεις για τις οποίες αρμόδιο είναι το Υπουργείο Υγείας, μέσω του οποίου επιτελείται αξιολόγηση για αποζημίωση των εν λόγω θεραπειών και ένταξή τους στο Σύστημα Υγείας. Μέχρι σήμερα έχουν ενταχθεί 152 καινοτόμες θεραπείες στο ΓεΣΥ, παρόλ' αυτά έχει ανοίξει δημόσια συζήτηση για τη μειωμένη πρόσβαση ασθενών σε καινοτόμες θεραπείες.

Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκε η επικρατούσα κατάσταση πρόσβασης, των ασθενών στην Κύπρο, σε καινοτόμες φαρμακευτικές θεραπείες και έγινε σύγκριση με την κατάσταση πρόσβασης των ασθενών στις υπόλοιπες Ευρωπαϊκές χώρες. Επιπλέον, διερευνήθηκαν οι λόγοι για την επικρατούσα κατάσταση και υποβλήθηκαν εισηγήσεις για τη βελτίωση στην πρόσβαση.

Η μεταπτυχιακή εργασία δομήθηκε σε πέντε κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο αναπτύσσεται ο σκοπός και η σπουδαιότητα της μελέτης. Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται βιβλιογραφική ανασκόπηση με αναφορά στην υφιστάμενη παγκόσμια κατάσταση και στο Σύστημα Υγείας της Κύπρου σε σχέση με την πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες. Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζεται η μεθοδολογία της έρευνας ενώ στο τέταρτο

κεφάλαιο παρουσιάζονται και αναλύονται τα αποτελέσματα της έρευνας. Στο πέμπτο κεφάλαιο σχολιάζονται και συνοψίζονται τα συμπεράσματα της έρευνας.

Κεφάλαιο 2

Βιβλιογραφική επισκόπηση

2.1 Εννοιολογικοί ορισμοί

Φαρμακευτικό προϊόν ή φάρμακο

Κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που χαρακτηρίζεται ως έχουσα θεραπευτικές ή προληπτικές ιδιότητες έναντι ασθενειών ανθρώπων ή που δύναται να χρησιμοποιηθεί ή να χορηγηθεί σε άνθρωπο με σκοπό: (i) είτε να αποκατασταθούν, να διορθωθούν ή να τροποποιηθούν φυσιολογικές λειτουργίες με την άσκηση φαρμακολογικής, ανοσολογικής ή μεταβολικής δράσης, (ii) είτε να γίνει ιατρική διάγνωση. (CYLAW, 2023)

Καινοτόμο φαρμακευτικό προϊόν

Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, EMA, καινοτόμο ορίζεται ένα φάρμακο που περιέχει μια δραστική ουσία ή συνδυασμό δραστικών ουσιών που δεν έχει αδειοδοτηθεί στο παρελθόν. (EMA, 2023)

Βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν

Η Ευρωπαϊκή νομοθεσία ορίζει ως βιολογικό ένα φάρμακο που περιέχει μία ή περισσότερες δραστικές ουσίες οι οποίες παράγονται ή προέρχονται από βιολογική πηγή. Σ' αυτά περιλαμβάνονται εμβόλια, ανοσοθεραπείες, γονιδιακές και σωματοκυτταρικές θεραπείες, θεραπείες μηχανικής ιστών, βιο-ομοειδή (biosimilars), θεραπείες βλαστοκυττάρων, όπως η ινσουλίνη, η αυξητική ορμόνη, οι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες, τα μονοκλωνικά αντισώματα κ.α.

Τα βιολογικά φάρμακα είναι σχεδιασμένα ώστε να έχουν συγκεκριμένους στόχους στον οργανισμό κι αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μία πιο στοχευμένη φαρμακολογική δράση από

τα συμβατικά φάρμακα. Ωστόσο, λόγω της προέλευσής τους, έχουν μια κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια τις ανοσολογικές αντιδράσεις οι οποίες μπορεί να εξουδετερώσουν πλήρως τη δράση του φαρμάκου.

Ορφανό φαρμακευτικό προϊόν

Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή νομοθεσία, ορφανό χαρακτηρίζεται το φαρμακευτικό προϊόν που: (i) προορίζεται για τη διάγνωση, πρόληψη ή θεραπεία πάθησης που συνεπάγεται κίνδυνο για τη ζωή ή χρόνια αναπηρία και που προσβάλλει στην Κοινότητα όχι περισσότερα από πέντε άτομα ανά 10.000, (ii) προορίζεται για τη διάγνωση, πρόληψη ή θεραπεία πάθησης που συνεπάγεται κίνδυνο για τη ζωή ή χρόνια αναπηρία και είναι απίθανο να αποφέρει επαρκή έσοδα ώστε να δικαιολογήσει την απαιτούμενη επένδυση χωρίς την παροχή κινήτρων (iii) θα ωφελήσει σημαντικά ασθενείς που πάσχουν από παθήσεις για τις οποίες δεν υπάρχει, εγκεκριμένη στην Κοινότητα, ικανοποιητική μέθοδος διάγνωσης, πρόληψης ή θεραπείας.

Ο EMA, μέσω της αρμόδιας Επιτροπής για Ορφανά Φαρμακευτικά Προϊόντα (COMP), διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και έγκριση ορφανών φαρμάκων για σπάνιες ασθένειες. Οι χορηγοί ή αιτητές που εξασφαλίζουν το χαρακτηρισμό των φαρμακευτικών προϊόντων ως ορφανά, έχουν διάφορα κίνητρα όπως μειωμένα τέλη, ειδική επιστημονική υποστήριξη, αποκλειστικότητα στην αγορά κ.α.

Φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας (ATMPs)

Φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας σημαίνει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα (EUR-lex, 2007):

- Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας (GTMP)
- Φαρμακευτικό προϊόν θεραπείας δια σωματικών κυττάρων (CTMP)
- Φαρμακευτικό προϊόν μηχανικής ιστών (TEP)

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βλαστοκύτταρα: (EMA, 2023e)

Τα βλαστοκύτταρα είναι φυσικά κύτταρα στο σώμα που έχουν την ικανότητα να διαιρούνται και να παράγουν μια σειρά διαφορετικών τύπων κυττάρων. Είναι σημαντικά για την ανάπτυξη και την ανάπτυξη του σώματος καθώς και για την επισκευή μετά από τραυματισμό. Όταν αυτά τα βλαστικά κύτταρα υποβάλλονται σε ουσιαστικό χειρισμό ή χρησιμοποιούνται για διαφορετική βασική λειτουργία, κατηγοριοποιούνται ως ATMP.

Μπορεί να είναι προϊόντα θεραπείας σωματικών κυττάρων ή προϊόντα μηχανικής ιστών, ανάλογα με τον τρόπο δράσης του φαρμάκου στον οργανισμό.

Η Επιτροπή για Προηγμένες Θεραπείες (CAT) του EMA είναι η αρμόδια επιτροπή για την αξιολόγηση της ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των ATMPs.

2.2 Ιστορική αναδρομή ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων

Από τα προϊστορικά χρόνια που ο πρωτόγονος άνθρωπος ανακάλυπτε φάρμακα στο φυσικό του περιβάλλον, μέχρι τη σύγχρονη εποχή, που η συνεχής έρευνα ωθεί την ανάπτυξη νέων προσεγγίσεων και τεχνολογιών, η επιστήμη της Φαρμακευτικής έχει να επιδείξει μεγάλα επιτεύγματα και κάθε βήμα που επιτελέστηκε, συνέβαλε καθοριστικά στο επόμενο. (Σκαλτσά, 2015)

Από τα προϊστορικά χρόνια μέχρι και την Αναγέννηση, ο άνθρωπος, έχοντας το ένστικτο της αυτοπροστασίας ανακάλυψε φάρμακα που προέρχονταν από τα φυτά, τα ζώα και το περιβάλλον. Στην πορεία απέκτησαν γνώσεις χημείας και παρασκεύαζαν διάφορα φαρμακοτεχνικά σκευάσματα. Πολλές από τις θεραπευτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούσαν οι αρχαίοι λαοί εξακολουθούν να είναι διαδεδομένες ακόμα και σήμερα. (Zebroski, 2016). Πολλά από τα φάρμακα/δρόγες που χρησιμοποιούνταν τότε, χρησιμοποιούνται μέχρι και σήμερα καθώς η δράση τους έχει αποδειχθεί.

2.2.1 18ος - 19ος αιώνας: Απομόνωση και σύνθεση ενώσεων

Η περίοδος της Αναγέννησης έθεσε τα θεμέλια για μεγάλη πρόοδο στην φαρμακευτική επιστήμη και προς τα τέλη του 18^{ου} αιώνα ο William Withering εισήγαγε στη θεραπευτική ένα παρασκεύασμα από το φυτό *Digitalis purpurea* (δακτυλίτιδα) για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων ενώ ο John Hunter πρότεινε την κατανάλωση χυμού λεμονιού για τη θεραπεία του σκορβούτο - έλλειψη βιταμίνης C. (Britannica, 2023)

Στο πρώτο μισό του 19^{ου} αιώνα, χρησιμοποιήθηκαν χημικές μέθοδοι για εντοπισμό και απομόνωση δραστικών συστατικών, συντελώντας στην απομόνωση αλκαλοειδών όπως η μορφίνη, η ατροπίνη, η στρυχνίνη, η εμετίνη, η κοκαΐνη, η κινίνη και η καφεΐνη. Ακολούθησε μια ακόμα πιο σημαντική ανακάλυψη το 1885, όταν ο Louis Pasteur ανακάλυψε ότι οι μικροοργανισμοί προκαλούν ασθένειες και επινόησε τον εμβολιασμό κατά της λύσσας με τη χρήση εξασθενημένων ιών λύσσας. (Britannica, 2023)

Η παραγωγή των φαρμάκων μεταφέρθηκε σιγά-σιγά από τα απλά φαρμακεία στα βιομηχανικά φαρμακεία όπου οι συνθήκες ήταν ευνοϊκότερες για την επιστημονική εξέλιξή τους· εν τούτοις μέχρι τα μέσα του 19^{ου} αιώνα η παραγωγή εξακολουθούσε να γίνεται κυρίως μέσω φυσικών προϊόντων. (Harvard Countway Library, 2023)

Οι συνθετικές χημικές ουσίες ήταν ασυνήθιστες μέχρι τη δεκαετία του 1880, με μια αξιοσημείωτη εξαίρεση την ανακάλυψη του αιθέρα και του χλωροφορμίου ως αναισθητικά, αλλά στο τέλος του 19^{ου} αιώνα αναπτύχθηκαν η ένυδρη χλωράλη (το πρώτο συνθετικό υπνωτικό), η νιτρογλυκερίνη (για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων), τα άλατα σαλικυλικού οξέος (είχαν αντιπυρετική δράση), η βενζοκαΐνη (το πρώτο από πολλά τοπικά αναισθητικά). (Harvard Countway Library, 2023)

2.2.2 20ος αιώνας: Άνοδος της σύνθεσης φαρμάκων και εξελιγμένων μεθόδων

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, οι εξελίξεις στη φαρμακευτική επιστήμη συνέβαιναν με επιταχυνόμενους ρυθμούς. Το 1910 ανακαλύπτεται από τον Paul Ehrlich η αρσφεναμίνη, κατά της σύφιλης, η πρώτη συνθετική ένωση που χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση ενός μικροοργανισμού, η οποία χρησιμοποιήθηκε μέχρι τη δεκαετία του 1940, οπότε και αντικαταστάθηκε από την πενικιλίνη. (Μαρσέλος, 2002). Η ανακάλυψη της αρσφεναμίνης ήταν πολύ σημαντική λόγω της προσέγγισης που χρησιμοποίησε ο Ehrlich, κατά την οποία συνέθεσε ένα μεγάλο αριθμό ενώσεων και εξέτασε την καθεμία για να βρει μια χημική ουσία που θα ήταν αποτελεσματική. Ο έλεγχος για αποτελεσματικότητα είναι ένα από τα σημαντικότερα μέσα που χρησιμοποιούνται από τη φαρμακευτική βιομηχανία για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. (Britannica, 2023)

Το 1930 ανακαλύφθηκε η δράση των σουλφοναμίδων οι οποίες αποδείχθηκαν αποτελεσματικές στις στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, ενώ στα επόμενα χρόνια αναπτύχθηκαν συνθετικά παράγωγα με αντιμικροβιακή δράση. (Britannica, 2023)

Το 1940 απομονώνεται η δραστική αντιβακτηριδιακή ουσία πενικιλίνη από τους Ernst Boris Chain και Howard Florey την οποία είχε ανακαλύψει τυχαία το 1928 ο Alexander Fleming, η χρήση της οποίας έφερε επανάσταση στη θεραπεία σοβαρών βακτηριακών λοιμώξεων. (Britannica, 2023)

Στο πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα είχαν επίσης αρχίσει να γίνονται κατανοητές οι ασθένειες που σχετίζονται με την περίσσεια ή την έλλειψη ορμονών καθώς και με τις διαταραχές ανεπάρκειας βιταμινών. Η ανακάλυψη και η χρήση της ινσουλίνης για τη θεραπεία του

διαβήτη και της θειαμίνης (βιταμίνη B1) για τη θεραπεία της ανεπάρκειας σε θειαμίνη, είναι παραδείγματα αυτών των εξελίξεων. (Britannica, 2023)

Κατά το δεύτερο μισό του 20^{ου} αιώνα η έρευνα επικεντρώνεται πλέον στην εξεύρεση θεραπειών κατά των καρδιαγγειακών παθήσεων και εγκεφαλικών επεισοδίων με μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις να είναι η ανακάλυψη των θειαζιδικών διουρητικών (χλωροθειαζίδη) για τη θεραπεία της υπέρτασης. Η ανάπτυξη πολλών άλλων ακόμα κατηγοριών αντι-υπερτασικών φαρμάκων ενίσχυσε αυτή την προσπάθεια, συμβάλλοντας έτσι στη δραματική μείωση του ποσοστού θνησιμότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις και εγκεφαλικά επεισόδια. (Britannica, 2023)

Στις αρχές της δεκαετίας του 1940 ανακαλύφθηκε ότι η μουστάρδα αζώτου (μεχλωραιθαμίνη) είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των ανθρώπινων λεμφωμάτων και αυτή η εξέλιξη οδήγησε σε εκτεταμένη έρευνα με αποτέλεσμα την ανακάλυψη και ανάπτυξη άλλων χημειοθεραπευτικών παραγόντων κατά του καρκίνου. (Britannica, 2023)

Η λίστα των νέων φαρμάκων που ανακαλύφθηκαν μεταπολεμικά είναι μακρά. Η ανακάλυψη του από του στόματος αντισυλληπτικού τη δεκαετία του 1960 έφερε επανάσταση, ενώ την ίδια δεκαετία κυκλοφορεί η παρακεταμόλη, η ιβουπροφένη, το αγχολυτικό Valium (diazepam) και ακολούθως τα αντικαταθλιπτικά της κατηγορίας αναστολείς μονοαμινοοξειδάσης (MAO) και το αντιψυχωτικό φάρμακο αλοπεριδόλη. (Britannica, 2023)

Το 1953 ανακαλύπτεται από τον Jonas Salk το εμβόλιο κατά της πολιομυελίτιδας, μιας μεταδοτικής, απειλητικής για τη ζωή, ασθένειας η οποία παρότι έχει εξαλειφθεί σε πολλά μέρη του κόσμου, εξακολουθεί να είναι διαδεδομένη σε κάποιες χώρες. (Pharma News Intelligence, 2022)

Κατά τις δεκαετίες του 1970 - 1980 ακολούθησε η ανάπτυξη αντικαρκινικών φαρμάκων, αναστολέων του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (MEA), του Tagamet (semetidine), του πρώτου εκλεκτικού αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης, της πρώτης στατίνης κ.α. (Pharma Forum, 2020)

Την τελευταία δεκαετία του 20^{ου} αιώνα η ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας, ανοσολογίας, μοριακής βιολογίας, βιοπληροφορικής κτλ, ενίσχυσε την ανακάλυψη και το σχεδιασμό πολλών επιπλέον φαρμάκων ανάμεσα στα οποία αναστολείς πρωτεάσης, αντικά

φάρμακα κατά του AIDS, τα οποία σε συνδυασμό με άλλα είδη φαρμάκων προλαμβάνουν την εξέλιξη του AIDS. (Pharma News Intelligence, 2022)

2.3 21ος αιώνας: Ανάπτυξη φαρμάκων με τη χρήση καινοτόμων τεχνολογιών

Η καινοτομία αποτελεί σήμερα αναπόσπαστο κομμάτι της οικονομίας καθώς είναι καίριας σημασίας για τη διατήρηση της ανταγωνιστικότητας στις παγκόσμιες αγορές και δημιουργεί τις κατάλληλες συνθήκες για βελτίωση της ποιότητας ζωής των ανθρώπων. Η φαρμακευτική και βιοτεχνολογική φαρμακευτική βιομηχανία δε μένει ανεπηρέαστη από τις ραγδαίες καινοτομικές εξελίξεις. Η νέα χιλιετία αποτελεί σημείο καμπής γι' αυτή την εξέλιξη και χαρακτηρίζεται από αλματώδη πρόοδο στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων. Σημαντικά γεγονότα, όπως επιδημίες, αλλάζουν το τοπίο εντείνοντας τις προσπάθειες έρευνας και ανάπτυξης νέων θεραπειών για αντιμετώπιση επικείμενων ζητημάτων δημόσιας υγείας. Ο ρόλος των ακαδημαϊκών ιδρυμάτων ενδυναμώνεται και η συνένωση των προσπαθειών της ακαδημαϊκής κοινότητας, της βιομηχανίας και της κυβέρνησης ενισχύει την έρευνα για ανάπτυξη νέων φαρμάκων. (Kaitin, KI. and DiMasi, JA., 2011)

Η χαρτογράφηση του ανθρώπινου DNA οδήγησε στην άνοδο της φαρμακογενετικής/ φαρμακογονιδιωματικής (pharmacogenetics/ pharmacogenomics) καθώς η επέκταση της γνώσης και κατανόησης της λειτουργίας του ανθρώπινου γονιδιώματος, διαδραμάτισε σημαντικότατο ρόλο και ώθησε την ανάπτυξη, σε μοριακό επίπεδο, πολύ σημαντικών φαρμάκων για επιδιόρθωση των υποκείμενων αιτιών ασθενειών όπως ο καρκίνος και άλλες απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις. (Nature Journal 2001)

Σημαντικό τμήμα της φαρμακευτικής έρευνας στοχεύει στην ανάπτυξη φαρμάκων τα οποία έχουν εξειδικευμένη δράση με μέγιστο δυνατό φαρμακολογικό αποτέλεσμα, δοσολογικά σχήματα χορήγησης με δυνατότητες εξατομίκευσης της θεραπείας ενώ ταυτόχρονα είναι ασφαλέστερα γιατί επιφέρουν τις λιγότερες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικές δράσεις στον οργανισμό. Αυτός ο στόχος εκπληρώνεται μέσω της εξατομικευμένης ιατρικής (precision medicine) και οι καινοτόμες τεχνολογίες που αναπτύχθηκαν στα πλαίσια αυτά, ευνόησαν κυρίως τη θεραπευτική κατηγορία της ογκολογίας. Βρίσκουν, όμως, εφαρμογή και σε άλλες θεραπευτικές κατηγορίες όπως λοιμώξεις, χρόνιες παθήσεις (π.χ. άσθμα), σπάνια νοσήματα, διαβήτη, παχυσαρκία κ.α. (Naithani, N., Tej Atal A., Tilak, T., Vasudevan B., Misra, P., Sinha, S., 2021)

Η εξατομικευμένη ιατρική, μέσω των βιοδεικτών, λαμβάνει υπόψη τις διαφορές στα γονίδια, το περιβάλλον και τον τρόπο ζωής των ασθενών με απώτερο στόχο την ορθολογική επιλογή φαρμακευτικής αγωγής δηλαδή τη συνταγογράφηση του σωστού φαρμάκου, στον κατάλληλο ασθενή, στη σωστή δόση, την κατάλληλη στιγμή, βελτιώνοντας αφενός την αποτελεσματικότητα και τη συνολική επιβίωση και αποφεύγοντας αφετέρου την εμφάνιση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς (Gill, J., Fontrier, A.M., Miracolo, A. and Kanavos, P., 2020)

Οι προκλήσεις, όμως, σε αυτό τον τομέα είναι αρκετές (CRA, 2018), εν τούτοις, είναι φανερό ότι η εξατομικευμένη ιατρική μπορεί να επιφέρει μεγάλα οφέλη, εκτός από τους ασθενείς και:

- στα κοινωνικο-οικονομικά συστήματα λόγω μειωμένης νοσηλείας και μειωμένης χαμένης παραγωγικότητας
- στα υγειονομικά συστήματα λόγω πρόληψης ασθενειών, βελτίωσης της διαχείρισης ασθενειών, παρεμπόδισης χρήση πιο ακριβών μέσων φροντίδας και πιο αποδοτικής χρήσης πόρων
- στην έρευνα και ανάπτυξη καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων με την πραγματοποίηση πιο αποδοτικών και αποτελεσματικών μελετών με μικρότερο κόστος

Το 2011, το φάρμακο Crizotinib για μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα αναπτύσσεται με συνοδούς διαγνωστικούς παράγοντες για έλεγχο της ALK (κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος) και λαμβάνει επισπευσμένη έγκριση από τον FDA ενώ το 2013 λαμβάνει μόνιμη Άδεια Κυκλοφορίας. (Naithani, N., Tej Atal A., Tilak, T., Vasudevan B., Misra, P., Sinha, S.,2021)

Η ανοσοθεραπεία γνωρίζει ραγδαία ανάπτυξη και χρησιμοποιείται σε σημαντικό ποσοστό κατά του καρκίνου. Η πρώτη ανοσοθεραπεία, το Yervoy, ipilimumab (EMA, 2023a), εγκρίνεται από τον EMA το 2011 για το μελάνωμα ενώ ακολουθεί το 2015 η αδειοδότηση του Keytruda, pembrolizumab (EMA, 2023b) επίσης για μελάνωμα και μια σειρά αναστολέων PD-1/PDL-1 που χρησιμοποιούνται σε διάφορες μορφές καρκίνου.

Μερικά φάρμακα που έχουν αναπτυχθεί χρησιμοποιώντας την προσέγγιση των βιοδεικτών περιλαμβάνουν μονοκλωνικά αντισώματα όπως το trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, panitumumab. Άλλες θεραπείες εξατομικευμένης ιατρικής σε

χρήση ή κλινική έρευνα αποτελούν οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKI) όπως το lapatinib, neratinib, tucatinib, συζεύξεις μονοκλωνικών αντισωμάτων με άλλα φαρμακευτικά μόρια, CAR-T θεραπείες προηγμένης τεχνολογίας κ.α. (Naithani, N., Tej Atal A., Tilak, T., Vasudevan B., Misra, P., Sinha, S., 2021)

Αξίζει να σημειωθεί ότι το 2018, απονέμεται το βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας ή Ιατρικής στους James Allison και Tasuku Honjo για την ανακάλυψη των αναστολέων CTLA-4 και PD-1 αντίστοιχα κι αυτό το γεγονός υπογράμμισε τη σημασία της χρήσης της ανοσοθεραπείας κατά του καρκίνου. (The Nobel Prize, 2018)

Επίσης, αναπτύχθηκαν και αδειοδοτήθηκαν: η πρώτη θεραπεία για ασθενείς με Ηπατίτιδα Γ' από τον EMA το 2014, Sovaldi, sofosbuvir (EMA, 2023c), η πρώτη θεραπεία για τη στόχευση της υποκείμενης αιτίας της νωτιαίας μυϊκής ατροφίας από τον EMA το 2017, το Spinraza, nusinersen (EMA, 2023d), η πρώτη θεραπεία για επιλόχεια κατάθλιψη από τον FDA το 2019, το Zulresso, brexanolone (FDA, 2019) και άλλες καινοτόμες θεραπείες κατά διάφορων μορφών καρκίνου και άλλων ασθενειών.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας (Advanced Therapy Medicinal Products - ATMPs) αποτελούν την τελευταία εξέλιξη στον τομέα της κυτταρικής και μοριακής βιολογίας με πολλές ελπιδοφόρες, πρωτοποριακές προοπτικές εφαρμογής για τη θεραπεία, διάγνωση ή πρόληψη ασθενειών όπως ο καρκίνος και διάφορες χρόνιες ασθένειες. Τα βλαστοκύτταρα υπόσχονται πολλά ως πηγή κυττάρων για θεραπευτικές εφαρμογές σε διάφορες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων μεταβολικών, εκφυλιστικών και φλεγμονωδών ασθενειών, για την αποκατάσταση και αναγέννηση κατεστραμμένων ή χαμένων ιστών και επίσης για τη θεραπεία του καρκίνου. (EMA, 2011)

Η Τεχνητή Νοημοσύνη, άρχισε να εφαρμόζεται στον τομέα της ανάπτυξης φαρμάκων στοχεύοντας να προσφέρει σημαντικές λύσεις και ευκαιρίες στον τομέα της υγείας μέσω της εξεύρεσης νέων προσεγγίσεων για τον εντοπισμό και την ανάπτυξη φαρμάκων. Ασθενείς, επαγγελματίες υγείας αλλά και συστήματα υγείας θα μπορούσαν να αποκομίσουν πολλά οφέλη ανάμεσα στα οποία είναι και η ανακάλυψη αποτελεσματικών θεραπειών που θα εξοικονομήσουν πόρους για τα συστήματα υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Καθώς, όμως, η Τεχνητή Νοημοσύνη μπορεί να βοηθήσει σε μεγάλο βαθμό στην ανακάλυψη φαρμάκων μέσω των απέραντων δεδομένων, οι επιστήμονες εξακολουθούν

να είναι απαραίτητοι για τη σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων καθώς και για την επαλήθευσή τους. (Foster, 2023)

Τον Ιούνιο του 2023, περνά για πρώτη φορά στη 2^η φάση κλινικών δοκιμών, φάρμακο για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης, που ανακαλύφθηκε και σχεδιάστηκε εξ ολοκλήρου μέσω τεχνητής νοημοσύνης. (Insilico Medicine, 2023) (Eurekalert, 2023). Όπως δήλωσε ο Άλεξ Ζαβορόνκοφ, ιδρυτής και διευθύνων σύμβουλος της εταιρείας βιοτεχνολογίας Insilico Medicine που δημιούργησε το φάρμακο, για να επικυρώσουν την πλατφόρμα τεχνητής νοημοσύνης, έπρεπε όχι μόνο να σχεδιάσουν ένα νέο φάρμακο για έναν νέο στόχο, αλλά και να το φέρουν σε κλινικές δοκιμές για να αποδείξουν ότι η τεχνολογία λειτουργεί. (Field, 2023)

2.4 Στάδια Έρευνας και Ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων (R&D)

Η εισαγωγή νέων φαρμάκων στην αγορά είναι το αποτέλεσμα μακράς και δαπανηρής έρευνας και ανάπτυξης και συμπεριλαμβάνει 3 βασικά στάδια: την ανακάλυψη, την προ-κλινική ανάπτυξη και τις κλινικές δοκιμές. (EFPIA, 2023a)

Κατά την προ-κλινική ανάπτυξη ενός πιθανού φαρμάκου η οποία μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 3 χρόνια περίπου, πραγματοποιούνται δοκιμές σε ζώα και σε ανθρώπινα κύτταρα και με αυτό τον τρόπο οριοθετείται το φαρμακοδυναμικό και φαρμακοκινητικό προφίλ, το προφίλ τοξικότητας ενώ καθορίζεται η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της υπό μελέτη ουσίας. (Steinmetz, K.L. and Spack, E.G., 2009)

Εφόσον τα αποτελέσματα του προ-κλινικού ελέγχου είναι ευνοϊκά, τότε εκκινούν οι κλινικές δοκιμές σε εθελοντές για να επιβεβαιώσουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. (EFPIA, 2023b) Δεκάδες χιλιάδες ουσίες ερευνώνται κάθε χρόνο από φαρμακευτικές εταιρείες και εταιρείες βιοτεχνολογίας για την πιθανότητα να θεραπεύουν ασθένειες, όμως μόνο ένας μικρός αριθμός δίνει τα επιθυμητά αποτελέσματα για να προχωρήσει σε δοκιμές σε ανθρώπους και ένας ακόμα πιο μικρός αριθμός έχει τόσο καλά αποτελέσματα ώστε να κυκλοφορήσει στην αγορά.

Κατά τη διάρκεια της 1^{ης} φάσης των κλινικών δοκιμών λαμβάνει μέρος ένας πολύ μικρός αριθμός υγιών εθελοντών (~ 20-80) και καθορίζεται η ελάχιστη και μέγιστη θεραπευτική δόση καθώς και το πώς επηρεάζεται ο οργανισμός. Τότε, η ουσία περνά στη 2^η φάση των κλινικών δοκιμών κατά την οποία λαμβάνουν μέρος περισσότεροι εθελοντές (>100)

όπου ερευνάται η αποτελεσματικότητα και ο τρόπος χορήγησής της και συγκεντρώνονται περαιτέρω δεδομένα σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους από τη χρήση της. Εάν τα αποτελέσματα είναι ευνοϊκά και η ουσία είναι ασφαλής και αποτελεσματική, τότε προχωρά στην 3^η φάση στην οποία λαμβάνουν μέρος πάρα πολλοί εθελοντές, συνήθως μερικές εκατοντάδες ή ακόμα και χιλιάδες, και κατά την οποία διερευνάται και παρακολουθείται εκτενέστερα η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά καθώς και η συνολική αναλογία οφέλους/κινδύνου. Σε αυτό το στάδιο η ουσία συγκρίνεται με μη ενεργό συστατικό (placebo) ή ακόμα και άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν εάν η νέα ουσία έχει περαιτέρω οφέλη ή πλεονεκτήματα. (EFPIA, 2023b)

Η ανάπτυξη των φαρμάκων, παρόλο που αποτελεί ένα πολύ σημαντικό τμήμα της διαδικασίας, είναι ιδιαίτερα χρονοβόρο καθώς χρειάζεται περίπου 10 χρόνια από την ανακάλυψη μέχρι την υποβολή αίτησης προς τις φαρμακορρυθμιστικές αρχές για έγκριση κυκλοφορίας και χρήση σε ασθενείς (Βλέπε Διάγραμμα 1).

Μετά το τέλος των κλινικών δοκιμών, για την εξασφάλιση Άδειας Κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος, είναι απαραίτητη η υποβολή αίτησης για άδεια Κυκλοφορίας είτε στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, οπότε η διαδικασία αδειοδότησης είναι κεντρική, είτε στην εκάστοτε αρμόδια εθνική Αρχή. (EFPIA, 2023b)

Η κεντρική διαδικασία αδειοδότησης μέσω του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, με την τελική έγκριση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, είναι υποχρεωτική για ορισμένα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως αυτά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του AIDS, του καρκίνου, νευροεκφυλιστικών ασθενειών, αυτοάνοσων νοσημάτων κ.α. καθώς επίσης και για βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, προϊόντα προηγμένης θεραπείας, ορφανά (για σπάνιες παθήσεις) ενώ είναι προαιρετική για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα όπως για παράδειγμα αυτά που αποτελούν σημαντική θεραπευτική καινοτομία. (EMA, 2023f) Σήμερα, η πλειονότητα των καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων αδειοδοτούνται μέσω της Κεντρικής διαδικασίας και η Άδεια Κυκλοφορίας που εξασφαλίζεται από τον EMA ισχύει σε όλα τα Ευρωπαϊκά κράτη-μέλη. (EMA, 2023f)

Μέσω μιας μακράς διαδικασίας αξιολόγησης που συνήθως διαρκεί περίπου ένα χρόνο, η CHMP, η υπεύθυνη Επιτροπή του EMA για Φαρμακευτικά Προϊόντα Ανθρώπινης Χρήσης, συντάσσει Έκθεση Αξιολόγησης αναφορικά με τα οφέλη και τους κινδύνους του

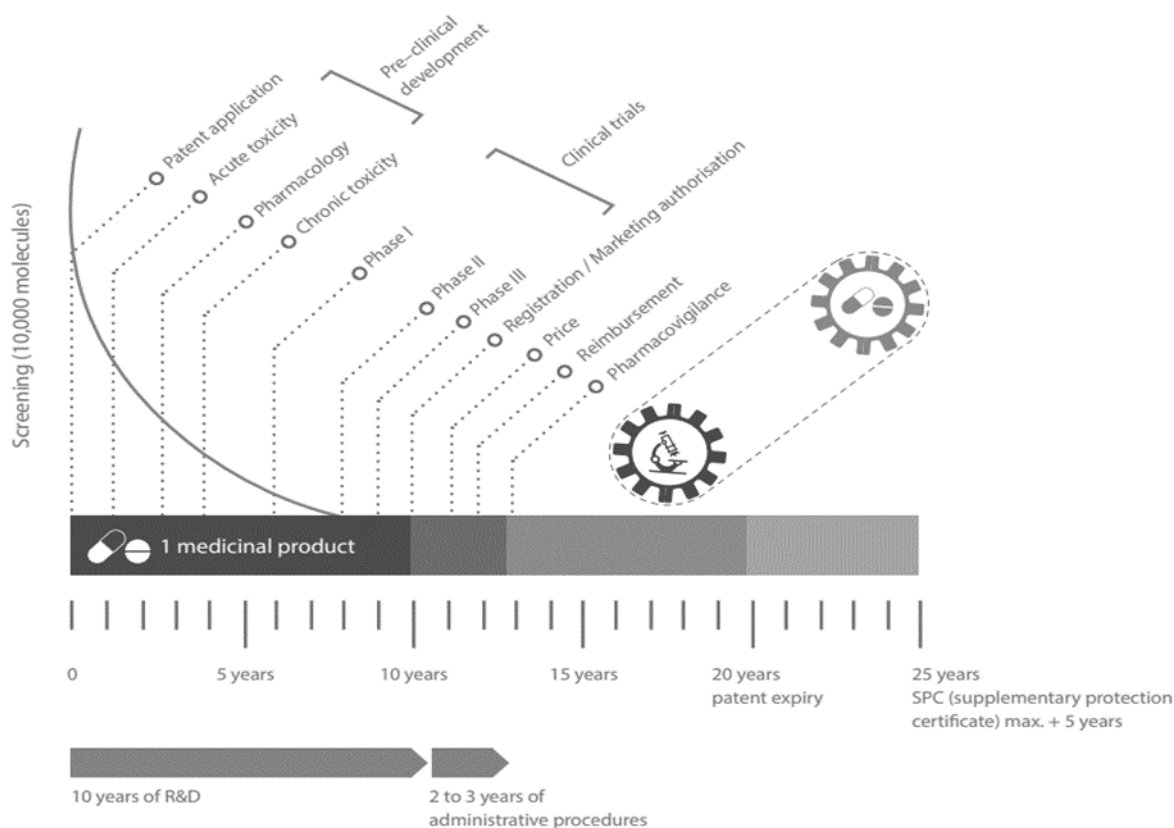
εκάστοτε φαρμακευτικού προϊόντος και υιοθετεί τελική γνώμη. Καθώς δεν έχει τη δικαιοδοσία να εγκρίνει την κυκλοφορία των φαρμακευτικών προϊόντων στα Ευρωπαϊκά κράτη-μέλη, η τελική της γνώμη αποτελεί σύσταση προς την Ευρωπαϊκή Επιτροπή η οποία με τη σειρά της παίρνει την τελική απόφαση για την κυκλοφορία του φαρμάκου στην Ευρωπαϊκή Ένωση η οποία είναι νομικά δεσμευτική. (EMA, 2019)

Εφόσον ένα φαρμακευτικό προϊόν έχει λάβει Άδεια Κυκλοφορίας, ακολουθούν διαδικασίες τιμολόγησης και αποζημίωσης, σε εθνικό επίπεδο, σύμφωνα με το Σύστημα Υγείας κάθε κράτους-μέλους, ενώ η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του παρακολουθούνται διαρκώς μέσω της Φαρμακοεπαγρύπνησης η οποία κατέχει τον σημαντικότερο ρόλο του εντοπισμού, της αξιολόγησης και της πρόληψης ανεπιθύμητων ενεργειών στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι διοικητικές διαδικασίες χορήγησης Άδειας Κυκλοφορίας και καθορισμού τιμής και αποζημίωσής του από τα Συστήματα Υγείας, διαρκούν περίπου άλλα 2 έως 3 χρόνια σύμφωνα με το Διάγραμμα 1.

Η Ευρωπαϊκή και εθνική νομοθεσία κάθε κράτους-μέλους ρυθμίζει όλα τα στάδια του κύκλου ζωής ενός φαρμακευτικού προϊόντος, όπως αυτά φαίνονται στο διάγραμμα 1 και η εφαρμογή της είναι υποχρεωτική για τη φαρμακοβιομηχανία ώστε να διαφυλάσσεται η δημόσια υγεία. Σε ευρωπαϊκό επίπεδο, οι κλινικές δοκιμές πρέπει να υποβάλλονται σε επιστημονική και δεοντολογική εξέταση, να λαμβάνουν εκ των προτέρων έγκριση και να διενεργούνται μόνο εφόσον προστατεύονται τα δικαιώματα, η ασφάλεια, η αξιοπρέπεια και η ευζωία των συμμετεχόντων έναντι όλων των άλλων συμφερόντων και μόνον εφόσον η δοκιμή αποσκοπεί στην παραγωγή αξιόπιστων και έγκυρων δεδομένων. (European Parliament, 2023a)

Σήμερα, φαντάζει αδιανόητη η απουσία νομοθετικής ρύθμισης του κύκλου ζωής οποιουδήποτε φαρμακευτικού προϊόντος, αφού μέσω της νομοθεσίας διασφαλίζεται η διατήρηση της δημόσιας υγείας. Μέχρι τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, όμως, απουσίαζε ο νομοθετικός έλεγχος σε όλα τα στάδια έρευνας και ανάπτυξης των φαρμάκων μέχρι που συνέβησαν δύο δραματικά γεγονότα τα οποία ήταν καταλυτικά για τη συγκρότηση φορέων υπεύθυνων για την αδειοδότηση νέων φαρμάκων πριν από την κυκλοφορία τους και έθεσαν τα θεμέλια για τη νομοθετική ρύθμιση της ασφάλειας των φαρμάκων πριν αυτά κυκλοφορήσουν. (Pharma Phorum, 2020)

PHASES OF THE RESEARCH AND DEVELOPMENT PROCESS



Διάγραμμα 1: Κύκλος ζωής φαρμακευτικού προϊόντος, Πηγή: EFPIA - *The Pharmaceutical Industry in Figures Key Data 2023*

Το πρώτο δραματικό γεγονός προκλήθηκε στις ΗΠΑ το 1937, όταν περισσότεροι από 100 άνθρωποι, ανάμεσά τους και παιδιά, πέθαναν από δηλητηρίαση με διαιθυλενογλυκόλη, η οποία χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης σε ελιξίριο σουλφοναμιδίου. Αυτό οδήγησε, το 1938, στην υπογραφή του “The Federal Food, Drug and Cosmetic Act”, του νόμου για τα τρόφιμα, τα φάρμακα και τα καλλυντικά, ο οποίος, όπως τροποποιήθηκε, είναι μέχρι σήμερα σε ισχύ. (FDA, 2023)

Το δεύτερο δραματικό γεγονός που επηρέασε τη διαμόρφωση των κανονιστικών διατάξεων για την έγκριση νέων φαρμάκων ήταν η τραγωδία της θαλιδομίδης, η οποία κυκλοφόρησε το 1956 αρχικά στη Δ. Γερμανία και χορηγείτο σε εγκύους για την αντιμετώπιση της ναυτίας και των εμέτων κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους. Μέχρι το 1961 αναφέρθηκε ένας μεγάλος αριθμός αποβολών και γεννήσεων με σοβαρές δυσμορφίες οι οποίες αποδόθηκαν στην τερατογόνο δράση ενός μεταβολίτη της θαλιδομίδης. Η δημοσιοποίηση του θέματος στο γερμανικό τύπο ανάγκασαν τον παρασκευαστή να αποσύρει τη θαλιδομίδη από την αγορά. Οι ΗΠΑ δεν επηρεάστηκαν καθώς ο FDA δεν είχε εγκρίνει την αίτηση για κυκλοφορία λόγω ελλειπών στοιχείων για

την ασφάλεια. Μέχρι τότε, μόνο οι ΗΠΑ έδιναν, υποχρεωτικά, έγκριση στους παρασκευαστές πριν την κυκλοφορία ενός νέου φαρμάκου. Τα αμέσως επόμενα χρόνια, πολλές χώρες σε όλο τον κόσμο ακολούθησαν το σύστημα των ΗΠΑ. Η Ευρώπη αποφασίζει ότι τα φάρμακα πρέπει να αδειοδοτούνται πριν από την τοποθέτησή τους στην αγορά και αναπτύσσει δομημένους κανονισμούς. Σήμερα, η ανάπτυξη, αδειοδότηση και ασφάλεια των φαρμάκων στην Ευρώπη, ρυθμίζεται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων. (Μαρσέλος, 2002) (Pharma Phorum, 2020).

2.5 Η παγκόσμια φαρμακευτική βιομηχανία σήμερα

Η νέα χιλιετία αποτελεί σημείο καμπής για την πρόοδο που επιτελέστηκε στην έρευνα και ανάπτυξη στον τομέα της φαρμακευτικής βιομηχανίας και χάρη στην πρόοδο της επιστήμης και της τεχνολογίας, η φαρμακευτική βιομηχανία βαδίζει σε μια νέα εποχή στην ανάπτυξη φαρμάκων. Στοχεύει στη δημιουργία καινοτόμων θεραπειών οι οποίες θα είναι διαθέσιμες και προσβάσιμες στους ασθενείς ανά το παγκόσμιο. Ήδη έχουν γίνει σημαντικά βήματα προς αυτή την κατεύθυνση, με την ανακάλυψη εκατοντάδων νέων/καινοτόμων φαρμάκων για πληθώρα ασθενειών, όπως για παράδειγμα τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τα οποία έχουν αυξήσει το προσδόκιμο ζωής των ασθενών, έχουν βελτιώσει την ποιότητα ζωής αυτών και των φροντιστών τους και σε πολλές περιπτώσεις έχουν μειώσει τη θνησιμότητα. Παρόλ' αυτά, πολλές ασθένειες παραμένουν χωρίς θεραπείες όπως είναι η πολλαπλή σκλήρυνση, η νόσος Alzheimer, πολλά σπάνια νοσήματα και ο καρκίνος.

Σαφώς, όσο η γνώση και η τεχνολογία αναπτύσσονται περαιτέρω, υπάρχουν περιθώρια για ανακάλυψη φαρμάκων με τη χρήση νέων εργαλείων, μεθόδων ή προσεγγίσεων, τα οποία θα καλύψουν ανάγκες για ανίατες, μέχρι τώρα, ασθένειες γι' αυτό και η αναπτυξιακή πορεία συνεχίζεται με αμείωτους ρυθμούς.

Ο τομέας της Έρευνας και Ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας δέχθηκε μια τεράστια ώθηση το 2020, καθώς η πανδημία που προκάλεσε η εμφάνιση του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2 ώθησε στη διοχέτευση υπέρογκων ποσών με αποτέλεσμα η χρηματοδότηση να διπλασιαστεί κατά τα έτη 2020-2021. (Hunt, 2023) Οι τεράστιες αυτές επενδύσεις οδήγησαν στην επιτυχημένη ανάπτυξη εμβολίων και θεραπειών κατά της COVID-19. Αυτό το, αναμφισβήτητα, τεράστιο επίτευγμα τόνωσε το ενδιαφέρον των επενδυτών για περαιτέρω ενίσχυση της έρευνας και ανάπτυξης της φαρμακευτικής και βιο-φαρμακευτικής βιομηχανίας. Αναμένεται ότι τα επόμενα χρόνια, η έρευνα και

ανάπτυξη θα διαδραματίσει ένα σημαντικότατο ρόλο στην ενίσχυση της καινοτομίας στον φαρμακευτικό τομέα.

2.5.1 Επισκόπηση κλινικών μελετών

Ο αριθμός των νέων κλινικών δοκιμών κάθε έτος αυξάνεται με σταθερούς ρυθμούς από κατά τα έτη 2017-2022. Οι θεραπευτικές περιοχές ενδιαφέροντος περιλαμβάνουν την ογκολογία, η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 28% όλων των δοκιμών, τα λοιμώδη νοσήματα, την νευρολογία, την αιματολογία και την ενδοκρινολογία. Μαζί η ογκολογία και η αιματολογία αντιπροσωπεύουν γύρω στο 46% του συνόλου των κλινικών δοκιμών που βρίσκονται σε εξέλιξη. (IQVIA/EFPIA, 2022)

Σημαντικές ενδείξεις που μελετώνται είναι η νόσος Alzheimer, το Πολλαπλό Μυέλωμα, ο διαβήτης, η πολλαπλή σκλήρυνση, η παχυσαρκία κ.α. ενώ πολλές νέες τεχνολογικές προσεγγίσεις είναι υπό κλινική δοκιμή ανάμεσα στις οποίες βρίσκονται τα εμβόλια mRNA, η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, γονιδιακές και κυτταρικές θεραπείες κ.α. (IQVIA/EFPIA, 2022)

Η Ευρώπη υπήρξε πρωτοπόρος στον τομέα των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας και η πρώτη που ενέκρινε την υιοθέτηση συγκεκριμένου κανονισμού για τα ATMPs. Τα περισσότερα από τα φάρμακα αυτά, προέρχονται από υψηλής εξειδίκευσης Ευρωπαϊκά Ερευνητικά Κέντρα, παρόλ' αυτά, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ύφεση στον αριθμό των κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη με μετακίνηση σε άλλες περιοχές. (ARM, 2019) Σε παγκόσμιο επίπεδο, περισσότερες από 1900 κλινικές δοκιμές είναι σε εξέλιξη για φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, με μόλις γύρω στις 350 να βρίσκονται σε εξέλιξη στην Ευρώπη, γύρω στις 740 στην Ασία και πάνω από 1000 στη Βόρεια Αμερική (ΗΠΑ και Καναδά). (ARM, 2023) Περίπου 2 στις 3 αφορούν ογκολογικές ενδείξεις. (ARM, 2023) Οι χρόνοι έγκρισης κλινικών δοκιμών είναι κρίσιμοι στην στρατολόγηση ασθενών. Στην Ευρώπη, διαφέρουν στα διάφορα κράτη-μέλη και κυμαίνονται από λιγότερο από 30 μέρες σε περισσότερο από 1 χρόνο με την πλειοψηφία να εγκρίνεται εντός 3-6 μηνών. Αξίζει να σημειωθεί ότι η έγκριση για την πλειονότητα των κλινικών δοκιμών στο Βέλγιο και στο Ηνωμένο Βασίλειο λήφθηκε εντός 60 ημερών. (ARM, 2019)

2.5.2 Επισκόπηση αδειοδοτημένων καινοτόμων φαρμάκων

Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία της IQVIA, εντός του 2021 παρατηρήθηκε περίπου 30%

αύξηση στα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα που αδειοδοτήθηκαν σε σχέση με το 2020 κατά το οποίο είχαν εγκριθεί 39 καινοτόμα φάρμακα. (IQVIA/EFPIA, 2022) Εντός του 2022, ο EMA αδειοδότησε άλλα 54 καινοτόμα φάρμακα εκ των οποίων 4 νέες γονιδιακές και σωματοκυτταρικές θεραπείες. (Hunt, 2023) (EMA, 2022)

Από τα καινοτόμα φάρμακα που αδειοδοτήθηκαν κεντρικά από τον EMA, η πλειονότητα ανήκει στις κατηγορίες της ογκολογίας, των λοιμωδών νοσημάτων, της νευρολογίας και της αιματολογίας. (EMA, 2022)

Οι θεραπευτικές κατηγορίες των καινοτόμων φαρμάκων περιλαμβάνουν κυρίως αναστολείς ενζύμων, μονοκλωνικά αντισώματα, φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας. Αρκετά φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας (ATMPs) με μηχανισμό δράσης σε επίπεδο γονιδίων, κυττάρων και ιστών έχουν εγκριθεί από τις φαρμακορρυθμιστικές Αρχές, 32 από τον FDA (FDA, 2023) και 18 από τον EMA (EMA, 2023f) επιβεβαιώνοντας την αλματώδη και άκρως εντυπωσιακή ανάπτυξη που γνωρίζει το εν λόγω επιστημονικό πεδίο τα τελευταία χρόνια. Έχει επίσης εγκριθεί από τις αρμόδιες Αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου η πρώτη θεραπεία γονιδιακής επεξεργασίας-τροποποίησης (gene editing) με τη μέθοδο CRISPR, για τη δρεπανοκυτταρική αναιμία. (Sheridan, K., 2023)

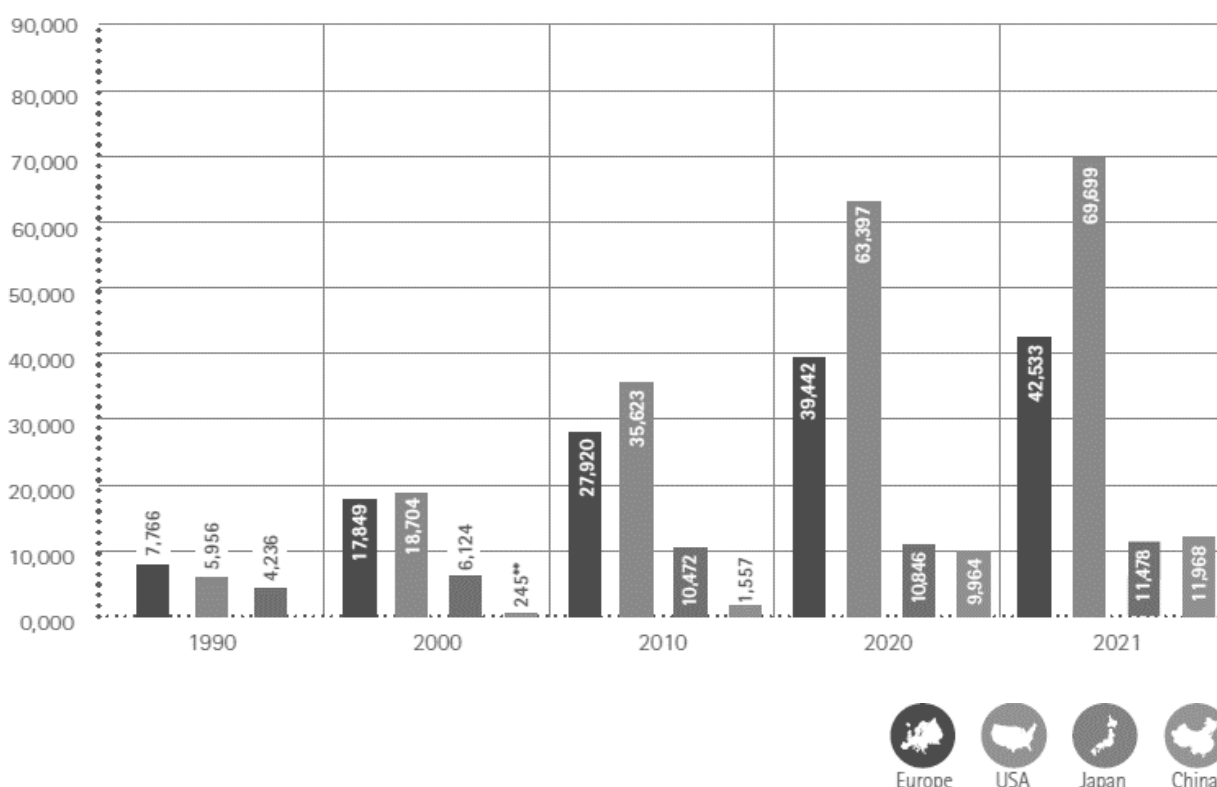
Σήμερα, βρίσκονται υπό αξιολόγηση από τον EMA 28 καινοτόμα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα και 2 φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης τεχνολογίας κυρίως στις θεραπευτικές κατηγορίες της ογκολογίας, ανοσολογίας, αιματολογίας. (EMA, 2023g)

2.5.3 Επενδύσεις στην Παγκόσμια Φαρμακευτική Βιομηχανία

Κατά τη νέα χιλιετία, οι επενδύσεις στη φαρμακευτική βιομηχανία για Έρευνα και Ανάπτυξη στην Ευρώπη ανέρχονται σε δισεκατομμύρια ευρώ. Το 2000 οι δαπάνες ανέρχονταν στα €17,8 δις, το 2020 στα €39,4 δις, ενώ το 2022 υπολογίζεται ότι ανήλθαν στα €44,5 δις. (EFPIA, 2023a) Η φαρμακευτική βιομηχανία επιτελεί σπουδαίο ρόλο στην Ευρωπαϊκή οικονομία όντας ένας κλάδος που επενδύει στην υψηλή τεχνολογία και καινοτομία, με κορυφαίες επιδόσεις.

Ωστόσο, η Ευρώπη υστερεί όλο και περισσότερο στις επενδύσεις που γίνονται για Έρευνα και Ανάπτυξη σε σχέση με τις ΗΠΑ και την Κίνα. Οι επενδύσεις Ευρώπης και ΗΠΑ στη Φαρμακευτική Έρευνα και Ανάπτυξη διατηρούνταν περίπου στα ίδια επίπεδα το 2000 ενώ το 2020 οι ΗΠΑ είχαν κατά 60% (περίπου € 25 δις) μεγαλύτερες επενδύσεις

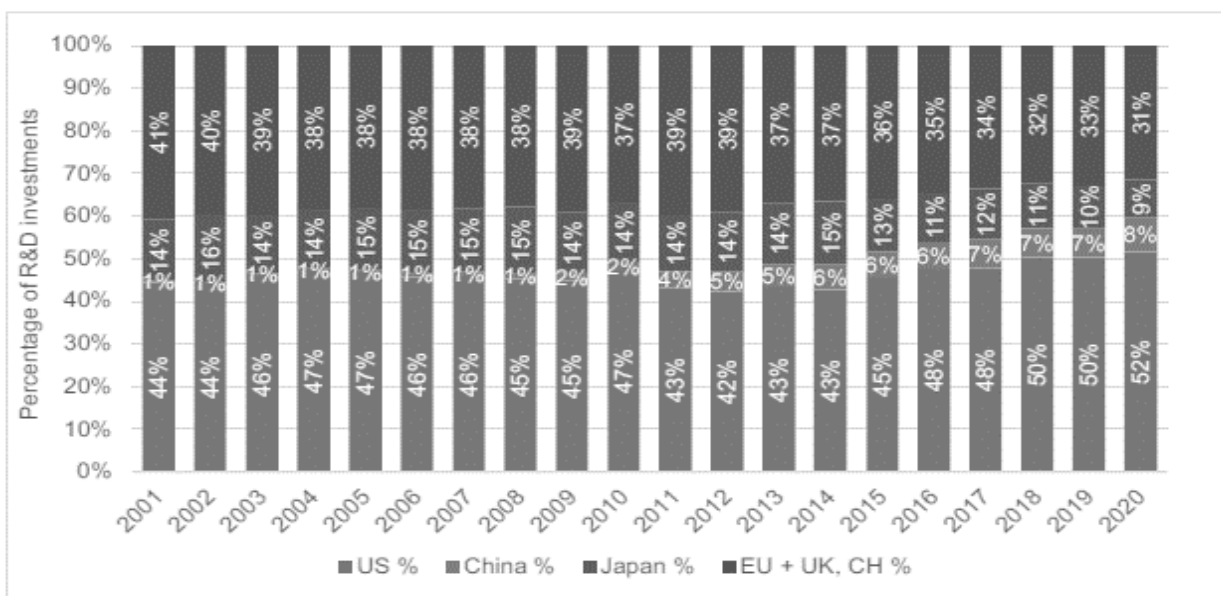
από την Ευρώπη. (EFPIA, 2023a) Αξίζει να σημειωθεί ότι το 2022 η Βόρεια Αμερική (ΗΠΑ και Καναδάς) αντιπροσώπευε το 52,3% των παγκόσμιων πωλήσεων φαρμακευτικών προϊόντων σε σύγκριση με 22,4% για την Ευρώπη. (EFPIA, 2023a) Εταιρείες που έχουν υψηλότερο ποσοστό πωλήσεων στις ΗΠΑ έναντι της Ευρώπης, τείνουν να εμφανίζουν μεγαλύτερες επενδύσεις στην Έρευνα και Ανάπτυξη, κατά συνέπεια, οι εταιρείες που αναπτύσσουν καινοτόμα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, μπορεί να ευνοούν τις ΗΠΑ για επενδύσεις σε κλινικές δοκιμές, εκμεταλλευόμενοι την υποστήριξη που έχουν από τους key opinion leaders για ταχεία εισαγωγή στην αγορά μετά την αδειοδότησή τους. (CRA, 2022)



Διάγραμμα 2: Επενδύσεις στη Φαρμακευτική Έρευνα και Ανάπτυξη σε Ευρώπη, ΗΠΑ, Ιαπωνία και Κίνα (€ εκατομμύρια), 1990-2021, Πηγή: EFPIA member associations, PhRMA, JPMA, China Statistical Yearbook

Η Κίνα ενισχύει σταθερά τις επενδύσεις της στην Έρευνα και Ανάπτυξη την τελευταία δεκαετία αυξάνοντας τις δαπάνες της κατά 540% μεταξύ 2010 και 2020. Η αυξημένη δραστηριότητα κλινικών δοκιμών και η ταχεία ανάπτυξη της παραγωγικής της ικανότητας, την αναδεικνύουν ολοένα και πιο ανταγωνιστική στον τομέα, με αποτέλεσμα τη σταδιακή μετακίνηση των δραστηριοτήτων σε αυτή την ραγδαίως αναπτυσσόμενη αγορά. (EFPIA, 2023a)

Στο διάγραμμα 3, το οποίο αναπαριστά τα μερίδια των επενδύσεων σε Ευρώπη, ΗΠΑ, Κίνα και Ιαπωνία στην βιο-φαρμακευτική βιομηχανία, διαφαίνεται η αυξητική τάση της Κίνας από 1% το 2001 σε 8% το 2020 και των ΗΠΑ από 44% σε 52%. (CRA, 2022) Οι επενδύσεις στη βιο-φαρμακευτική βιομηχανία στην Ευρώπη φαίνεται να συρρικνώνονται από 41% το 2001 σε 31% το 2020, εξακολουθούν όμως να ενισχύονται με πολύ μειωμένους ρυθμούς.

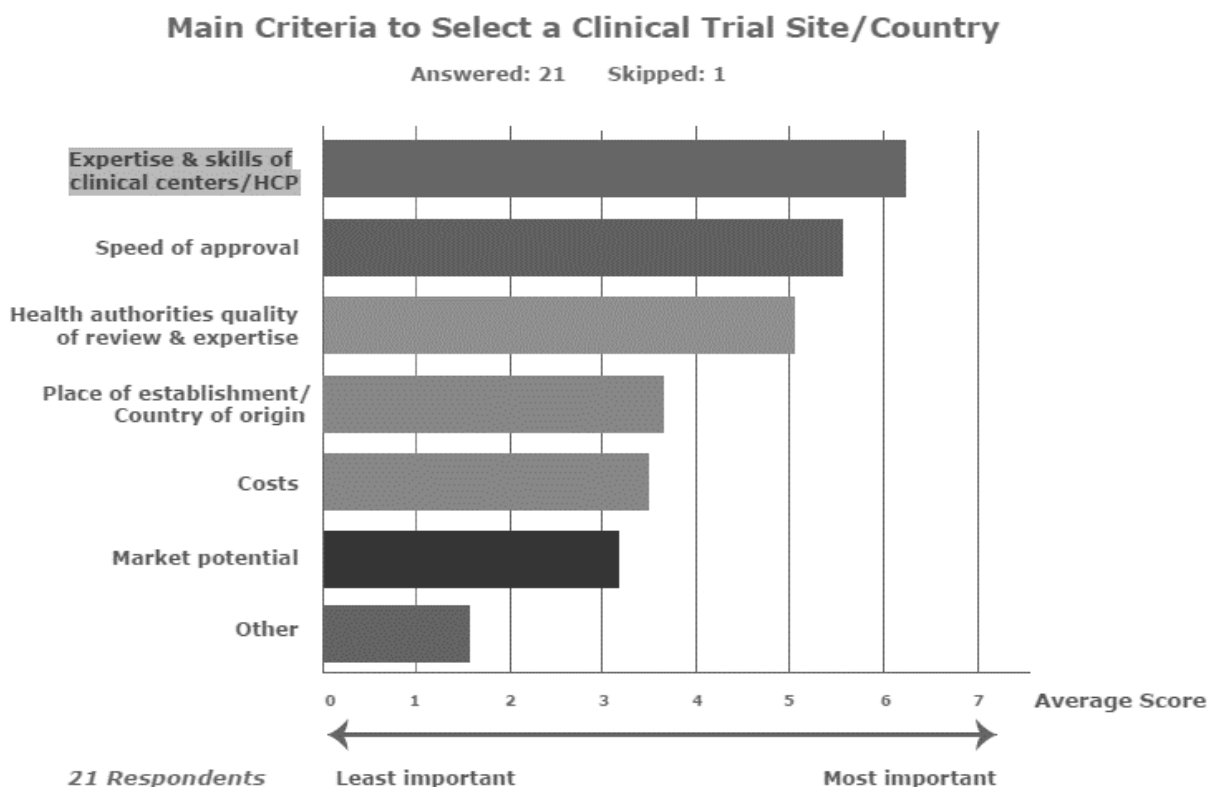


Διάγραμμα 3: Μερίδια επενδύσεων στη βιοφαρμακευτική βιομηχανία στις αγορές της Ευρώπης, ΗΠΑ, Κίνας και Ιαπωνίας, Πηγή: CRA-Factors affecting locations of biopharmaceutical investments and implications for European policy

Παρά τη μείωση του μεριδίου στον τομέα των επενδύσεων, η Ευρώπη εξακολουθεί να φιλοξενεί την πλειοψηφία των ακαδημαϊκών ερευνητικών δραστηριοτήτων και επιστημονικών δημοσιεύσεων για Φαρμακευτικά Προϊόντα Προηγμένης Τεχνολογίας και να κατέχει τη μερίδα του λέοντος στις εξαγωγές φαρμακευτικών προϊόντων, ενώ οι ΗΠΑ και η Κίνα αναπτύσσονται ραγδαία στις κλινικές δοκιμές και στην παραγωγή καθώς επίσης και στην προσέλκυση δραστηριοτήτων Έρευνας και Ανάπτυξης. (CRA, 2022)

Η δραστηριότητα των κλινικών δοκιμών είναι διπλάσια στις ΗΠΑ και σχεδόν τριπλάσια στην Κίνα με την Ευρώπη να αδυνατεί να μετασηματίσει τις καινοτόμες επιστημονικές ιδέες σε εμπορικά προϊόντα. Σύμφωνα με το GlobalData, η Ευρώπη, το 2020, κατείχε μερίδιο 19,3% των παγκόσμιων δραστηριοτήτων σε κλινικές δοκιμές, με μείωση 6,3% σε σύγκριση με το μέσο όρο του 25,6% που κατείχε τα τελευταία 10 χρόνια. (CRA, 2022)

Η ARM πραγματοποίησε μια έρευνα μεταξύ των μελών της σχετικά με τα πιο σημαντικά κριτήρια για την επιλογή της τοποθεσίας διενέργειας κλινικών δοκιμών. Το 72% των ερωτηθέντων αντιπροσωπεύουν οργανισμούς που επιχορηγούν κλινικές δοκιμές στην Ευρώπη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα το σημαντικότερο κριτήριο για την επιλογή της τοποθεσίας για τη διενέργεια μιας κλινικής μελέτης είναι η εξειδίκευση και οι δεξιότητες του κέντρου/Επαγγελματιών Υγείας. (ARM, 2019) Στο διάγραμμα 4 φαίνονται τα κυριότερα κριτήρια.



Διάγραμμα 4: Κύρια κριτήρια επιλογής τοποθεσίας διενέργειας Κλινικής δοκιμής, Πηγή: ARM-CLINICAL TRIALS IN EUROPE: RECENT TRENDS IN ATMP DEVELOPMENT

Στη δυνατότητα παραγωγής νέων θεραπευτικών λύσεων και συγκεκριμένα ATMPs τα οποία απαιτούν ιδιαίτερες, πολυπλοκότερες, υψηλότερου ρίσκου και πιο ευαίσθητες μεθόδους παρασκευής, οι ΗΠΑ και η Ευρώπη, συμπεριλαμβανομένων του Ηνωμένου Βασιλείου και της Ελβετίας, είναι οι 2 κορυφαίες γεωγραφικές περιοχές με την Κίνα να ακολουθεί με σαφώς πολύ λιγότερες εγκαταστάσεις για παραγωγή ATMPs. (CRA, 2022)

Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις επενδυτικές επιδόσεις των 4 μεγαλύτερων αγορών, Ευρώπης, ΗΠΑ, Κίνας, Ιαπωνίας στους τομείς της Έρευνας και Ανάπτυξης, των κλινικών δοκιμών, της φαρμακευτικής παραγωγής και των εξαγωγών.

Indicators		Ranking			
		Europe	US	China	Japan
Investment in R&D	Total private investment		▲	▲	
	Employment				▼
	Early funding support				
	ATMP basic research				
Investment in clinical trials	Industry-sponsored trials			▲	▲
	ATMP clinical trials				
Investment in manufacturing	Total manufacturing investment		▲	▲	
	ATMP manufacturing				
Foreign Direct Investment and exports	Foreign direct investment				
	Exports	▲		▲	

Key:
 = strongest performance
 = moderately strong performance
 = comparably weak performance
 ▲ = growth of ≥20% in last five years
 ▼ = decline of ≥20% in last five years

Πίνακας 1: Μετρήσεις επενδυτικής επίδοσης Ευρώπης, ΗΠΑ, Κίνας, Ιαπωνίας σε 4 τομείς, Πηγή: CRA: Factors affecting the location of biopharmaceutical investments and implications for European policy priorities - Final Report

2.5.4 Προοπτικές στην παγκόσμια ανάπτυξη και χρήση καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων

Πρόσφατα, πολλές νέες τεχνολογικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν αναπτυχθεί ή είναι υπό μελέτη και αναμένεται ότι τα προσεχή έτη θα αποκτήσουν σημαντική προσοχή. Αυτές οι καινοτόμες προσεγγίσεις συμπεριλαμβάνουν γονιδιακές και κυτταρικές θεραπείες, γονιδιακές μεταφορές ή τροποποιήσεις, νέες ανοσοθεραπείες, χρήση βλαστοκυττάρων, νουκλειϊνικές θεραπείες (όπως mRNA εμβόλια), θεραπείες για τροποποίηση ασθενειών, διαχείριση ασθενών από απόσταση, εικονική πραγματικότητα για ανακούφιση του πόνου κ.α. και αναμένεται να είναι βραχυπρόθεσμα ή μεσοπρόθεσμα διαθέσιμες. (IQVIA/EFPIA, 2022)

Η έρευνα και ανάπτυξη καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων εστιάζει σε θεραπείες για ανικανοποίητες ιατρικές ανάγκες, για ασθένειες με κακή πρόγνωση, για συμπτωματική ανακούφιση των συμπτωμάτων, για αντιστροφή της νόσου, για βελτίωση αναπηρίας κ.α. Η εφαρμογή των καινοτόμων τεχνολογιών δοκιμάζεται σε αιματολογικές ασθένειες όπως η αιμοφιλία Α και Β και η θalasσαιμία, σε μυοσκελετικές νόσους όπως η μυϊκή δυστροφία Duchenne, νευρολογικές όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, η νόσος Alzheimer, ογκολογικές όπως το πολλαπλό μύελωμα κ.α. (IQVIA/EFPIA, 2022)

Η διαθεσιμότητα αυτών των καινοτομιών θα έχει πιθανό αντίκτυπο στους ασθενείς και στους φροντιστές τους, στα Συστήματα Υγείας και στην Κοινωνία ευρύτερα. Οι ασθενείς

και οι φροντιστές/ οικογένειές τους θα επωφεληθούν από τη βελτιωμένη ποιότητα ζωής αφού θα μπορούν να έχουν σωματική και οικονομική ανεξαρτησία, σωματική και ψυχική ευεξία. Τα Συστήματα Υγείας θα επωφεληθούν από τη μειωμένη πίεση στα νοσοκομεία, τις μειωμένες δαπάνες για συμπτωματική θεραπεία ενώ η κοινωνία θα αντιμετωπίσει λιγότερα έξοδα και μικρότερο αρνητικό αντίκτυπο στην οικονομική παραγωγικότητα. (IQVIA/EFPIA, 2022)

Σύμφωνα με έρευνα της IQVIA (IQVIA, 2023) για τις προοπτικές της παγκόσμιας αγοράς μέχρι το 2027:

- οι δαπάνες στην παγκόσμια αγορά βιοτεχνολογίας αναμένεται να αυξηθούν κατά \$235 δις (54%) ενώ η εξοικονόμηση κόστους από τη χρήση των βιοομοειδών (biosimilars) αναμένεται να ανέλθει στα \$65 δις
- οι 2 κορυφαίοι θεραπευτικοί τομείς με τις μεγαλύτερες δαπάνες θα είναι η ογκολογία και η ανοσολογία ενώ ακολουθούν ο διαβήτης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, οι αναπνευστικές παθήσεις, οι παθήσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και οι μεταδοτικές ασθένειες.
- Η ογκολογία θα παρουσιάσει συνολική αύξηση δαπανών της τάξης του 95% (\$184 δις) ενώ αναμένεται να αναπτυχθούν περίπου 100 νέα ογκολογικά προϊόντα.
- Η ανατολική Ευρώπη αναμένεται να παρουσιάσει υψηλή αύξηση δαπανών ως αποτέλεσμα της πιο ευρείας χρήσης καινοτόμων φαρμάκων τα οποία είτε είναι νέα στην αγορά είτε δεν έχουν χάσει την ευρεσιτεχνία τους είτε είναι βιοομοειδή.
- Η δυτική Ευρώπη και η Βόρεια Αμερική (ΗΠΑ και Καναδάς) αναμένεται να παρουσιάσουν αύξηση δαπανών κάτω από τον παγκόσμιο μέσο όρο.

2.5.5 Μέτρηση πρόσβασης σε καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα, αιτίες μειωμένης διαθεσιμότητας

Είναι γενικά αποδεκτό ότι οποιοσδήποτε καθυστερήσεις στη διαθεσιμότητα και μη πρόσβαση των ασθενών σε καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα, ζημιώνουν πρωτίστως τους ασθενείς προκαλώντας υψηλότερη θνησιμότητα και έλλειψη ποιότητας ζωής τόσο στους ασθενείς όσο και στους φροντιστές/οικογένειές τους. Είναι απαραίτητη η συλλογική προσπάθεια για εξυπηρέτηση των κλινικών αναγκών όλων των ασθενών

ανεξαρτήτως χώρας διαμονής ώστε η πρόσβαση να είναι ισότιμη μεταξύ των Ευρωπαϊκών ασθενών.

Η ΕΦΡΙΑ σε συνεργασία με την IQVIA έχει ξεκινήσει μια μελέτη την Patients W.A.I.T. (ΕΦΡΙΑ, 2023c) από το 2004 για να μελετήσει τη διαθεσιμότητα και το χρόνο πρόσβασης των ασθενών σε καινοτόμες θεραπείες. Οι καθυστερήσεις που παρατηρούνται προβληματίζουν τη φαρμακευτική βιομηχανία αν και αναγνωρίζονται οι επιπτώσεις που επέφερε σ' αυτό τον τομέα η πανδημία COVID-19.

Ανάμεσα στα γενικά συμπεράσματα της μελέτης είναι τα ακόλουθα:

- η μέση διαθεσιμότητα των καινοτόμων θεραπειών στην Ευρώπη είναι 45% ενώ ο μέσος χρόνος κατά τον οποίο ένα φάρμακο είναι διαθέσιμο στην Ευρωπαϊκή αγορά είναι 517 ημέρες
- παρατηρείται ανισότητα στην πρόσβαση μεταξύ βορειοδυτικών και νοτιοανατολικών ευρωπαϊκών χωρών
- παρατηρείται μειωμένη διαθεσιμότητα σε καινοτόμα ογκολογικά προϊόντα συγκριτικά με το 2021 με τη Γερμανία να είναι η μόνη χώρα που προσφέρει πλήρη διαθεσιμότητα σε όλα τα ογκολογικά προϊόντα
- παρατηρείται ελαφρώς αυξημένη διαθεσιμότητα ορφανών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων μη-ογκολογικών ορφανών φαρμάκων) σε σχέση με το περασμένο έτος
- τα ορφανά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των μη-ογκολογικών ορφανών φαρμάκων, έχουν μεγαλύτερο μέσο χρόνο διαθεσιμότητας από το γενικό μέσο όρο για την αποζημίωση/διαθεσιμότητά τους.

Σύμφωνα με την ΕΦΡΙΑ (ΕΦΡΙΑ, 2022), κάποιες από τις πιθανές αιτίες της μειωμένης ή/και καθυστερημένης διαθεσιμότητας καινοτόμων φαρμάκων στους ασθενείς στην Ευρώπη είναι:

- η ταχύτητα της φαρμακορρυθμιστικής διαδικασίας στη χορήγηση Αδειών Κυκλοφορίας' πολλές μελέτες έχουν καταλήξει πως η κεντρική διαδικασία αδειοδότησης μέσω του EMA είναι πολύ πιο αργή από αντίστοιχες διαδικασίες άλλων χωρών όπως οι ΗΠΑ

- η διαθεσιμότητα πριν από τη χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας: πολλές Ευρωπαϊκές χώρες έχουν καταρτίσει σχέδια για πρόωρη πρόσβαση σε καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μειώνουν αρκετά τους χρόνους πρόσβασης των ασθενών
- ο χρόνος έναρξης της διαδικασίας καθορισμού τιμής και αποζημίωσης: σε μερικές χώρες η πρόσβαση είναι άμεση μετά τη χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας ενώ άλλες χώρες αναμένουν αποφάσεις άλλων χωρών για την εκκίνηση των δικών τους διαδικασιών αποζημίωσης με αποτέλεσμα να καθυστερεί ακόμα περισσότερο η πρόσβαση
- η ταχύτητα των διαδικασιών καθορισμού τιμής και αποζημίωσης και η πιστή εφαρμογή των χρονοδιαγραμμάτων των διαδικασιών από τις αρμόδιες αρχές: πολλές χώρες έχουν καθορίσει χρονοδιαγράμματα για τον καθορισμό τιμής και αποζημίωσης τα οποία όμως, όταν δεν ακολουθούνται, συντελούν σε απρόβλεπτες καθυστερήσεις.
- η αβεβαιότητα που προκαλούν τα στοιχεία που υποβάλλονται για κλινική αξιολόγηση των φαρμάκων ή αξιολόγηση κόστους-αποτελεσματικότητας με αποτέλεσμα καθυστερήσεις στις διαδικασίες αξιολόγησης
- η δυνατότητα αποζημίωσης: στις περιπτώσεις όπου η τιμή ενός φαρμάκου είναι υψηλή προκύπτει αναπόφευκτα καθυστέρηση λόγω διαδικασιών διαπραγμάτευσης της τιμής. Οι μεγαλύτερες καθυστερήσεις παρατηρούνται στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη.
- ο προϋπολογισμός για την εφαρμογή των αποφάσεων αποζημίωσης: τα εισοδήματα και οι επενδύσεις στην υγεία διαφέρουν από χώρα σε χώρα (στην Ελβετία οι κατά κεφαλήν δαπάνες είναι € 6.600 ενώ στη Ρουμανία € 1.300). Υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των εισοδημάτων μιας χώρας και των καθυστερήσεων στην αποζημίωση φαρμακευτικών προϊόντων
- η ετοιμότητα των αρμοδίων Αρχών για προώθηση προγραμμάτων και υπηρεσιών προσυμπτωματικού ελέγχου και διάθεσης επιδημιολογικών δεδομένων και καθιέρωση άλλων υποστηρικτικών δομών που βελτιώνουν τις ταχύτητες διάγνωσης
- η πολυπλοκότητα των διαδικασιών αποζημίωσης σε εθνικό επίπεδο

2.5.6 Στρατηγικές για βελτίωση πρόσβασης

Το περιβάλλον τιμολόγησης, αποζημίωσης και πρόσβασης σε καινοτόμες θεραπείες στην Ευρώπη, αλλάζει συνεχώς και τόσο η φαρμακευτική βιομηχανία όσο οι πάροχοι υπηρεσιών υγείας καλούνται να αντιμετωπίσουν αρκετές οικονομικές και κοινωνικές προκλήσεις. Οι μεν πάροχοι υπηρεσιών υγείας έχουν να αντιμετωπίσουν τη γήρανση του πληθυσμού, τις χρόνιες παθήσεις, τον περιορισμένο προϋπολογισμό, την αυξημένη πίεση για χρηματοδότηση καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων κ.α., η δε φαρμακευτική βιομηχανία έχει να αντιμετωπίσει τα αυξημένα κόστη από τις επενδύσεις στην έρευνα και ανάπτυξη, τον αυξανόμενο αριθμό των βιοομοειδών στην Ευρωπαϊκή αγορά, τις καθυστερήσεις στην πρόσβαση των ασθενών μετά την αδειοδότηση των καινοτόμων φαρμάκων. (Deloitte, 2019)

Η αιτιολογία πίσω από την μειωμένη προσβασιμότητα των ασθενών στην Ευρώπη σε καινοτόμες θεραπείες, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, είναι πολυπαραγοντική. Για τον περιορισμό αυτού του ζητήματος είναι απαραίτητη η συνεργασία, σε όλα τα επίπεδα, της βιομηχανίας με τους φορείς υπηρεσιών υγείας οι οποίοι εγκαθιδρύουν και υλοποιούν πολιτικές.

Η Ευρωπαϊκή φαρμακευτική βιομηχανία, μέσω της EFPIA, έχει κάνει εισηγήσεις για τη βελτίωση της πρόσβασης σε καινοτόμες τεχνολογίες οι οποίες στοχεύουν σε 5 τομείς (EFPIA, 2022):

- 1- στην επιτάχυνση των διαδικασιών φαρμακορρύθμισης μέσω ενθάρρυνσης χρήσης νέων τύπων κλινικών δοκιμών, μεγαλύτερης χρήσης RWD, ενίσχυση των πλαισίων επισπευσμένης αξιολόγησης και αδειοδότησης
- 2- στην αύξηση της διαφάνειας μέσω δημιουργίας μιας πύλης όπου οι Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας θα μπορούν να υποβάλλουν έγκαιρα πληροφορίες που θα σχετίζονται με τα χρονοδιαγράμματα και τις διαδικασίες τιμολόγησης και αποζημίωσης. Με αυτό τον τρόπο θα μπορούν να αναγνωριστούν άμεσα οι αιτίες της μη διαθεσιμότητας
- 3- στη διευκόλυνση των διαδικασιών, η οποία θα επιτρέψει τη συσχέτιση της αξίας των καινοτόμων φαρμάκων με τη δυνατότητα των φορέων υπηρεσιών υγείας για χρηματοδότηση, μέσω υποστήριξης της ανάπτυξης καινοτόμων μοντέλων τιμολόγησης και χρηματοδότησης

- 4- στη βελτίωση της αξιολόγησης της ποιότητας και αποτελεσματικότητας των καινοτόμων θεραπειών μέσω εφαρμογής του Κανονισμού για την Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας
- 5- στη διασφάλιση ισότιμης πρόσβασης και αλληλεγγύης σε όλα τα ευρωπαϊκά κράτη-μέλη μέσω ενός πλαισίου διαβαθμισμένης τιμολόγησης (EBTP) ώστε η τιμολόγηση ή αποζημίωση στα κράτη-μέλη να λαμβάνει υπόψη τη δυνατότητα χρηματοδότησης από τα συστήματα υγείας. Η τιμή που θα συμφωνείται θα είναι απόρρητη.

Από την πλευρά των φορέων Υπηρεσιών Υγείας, υλοποιούνται διάφορες στρατηγικές στους τομείς της τιμολόγησης, προμήθειας και αποζημίωσης των φαρμάκων ώστε να δημιουργήσουν κίνητρα και να υποστηρίξουν την καινοτομία. Αυτές οι στρατηγικές περιλαμβάνουν πολιτικές και κίνητρα για πρόσβαση στην καινοτομία καθώς και κάποια εργαλεία αξιολόγησης τα οποία υποστηρίζουν τους φορείς στις αποφάσεις τους σχετικά με την εφαρμογή πολιτικών για την τιμολόγηση και αποζημίωση καινοτόμων θεραπειών:

- Σχέδια πρόωπης πρόσβασης (WHO, 2022): Πολλές χώρες χρησιμοποιούν σχέδια πρόωπης πρόσβασης, όπως είναι η παρηγορητική χρήση (compassionate use), όπως προνοείται από την Ευρωπαϊκή νομοθεσία. Καθορίζονται αυστηρές συνθήκες κάτω από τις οποίες προσφέρονται οι καινοτόμες θεραπείες σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών οι οποίες είτε δε μπορούν να λάβουν μέρος σε κλινικές δοκιμές είτε δεν υπάρχει άλλη διαθέσιμη θεραπεία για να ικανοποιήσει τις ιατρικές τους ανάγκες. Η τιμή των φαρμάκων που υπάγονται σε αυτή την κατηγορία, καθορίζεται πριν να ληφθεί μια απόφαση για αποζημίωση, συνεπώς σε κάποιες περιπτώσεις η τιμή που συμφωνείται με την εταιρεία μπορεί να είναι υψηλότερη από την τιμή που προκύπτει από τον καθορισμό της τιμής αποζημίωσης.
- Συμφωνίες ελεγχόμενης πρόσβασης (Managed entry Agreements – MEA) (Klemp, M., Fronsdal, K.B., Facey, K, Policy Forum, 2011): Αποτελούν συμφωνίες μεταξύ των παρασκευαστών και των παρόχων υπηρεσιών υγείας οι οποίες εξυπηρετούν την πρόσβαση καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων υψηλού κόστους στα συστήματα υγείας. Κατατάσσονται σε οικονομικές MEA για την πρόσβαση σε καινοτόμα φάρμακα τα οποία δε θα ήταν διαθέσιμα αλλιώς και σε MEA βάσει αποτελεσματικότητας για τη διαχείριση της αβεβαιότητας όσον αφορά τα

περιορισμένα κλινικά αποτελέσματα. Όσον αφορά τις ΜΕΑ οι οποίες υπογράφονται βάσει αποτελεσματικότητας του προϊόντος, σε περίπτωση που τα κλινικά αποτελέσματα δεν είναι τα αναμενόμενα, η τιμή μπορεί να τροποποιηθεί ή και να κριθεί η αποζημίωση ή όχι του προϊόντος. Παρατηρείται μια τάση για αύξηση χρήσης των ΜΕΑ βάσει αποτελεσματικότητας. Χαρακτηριστικό των ΜΕΑ είναι η εμπιστευτικότητα.

- Σάρωση ορίζοντα (Horizon scanning systems)-(Vogler, 2022):

Σάρωση ορίζοντα ορίζεται ως η συστηματική αναγνώριση τεχνολογιών υγείας που είναι καινούργιες, αναδυόμενες ή απαρχαιωμένες αλλά έχουν την προοπτική να επηρεάσουν την υγεία, τις υπηρεσίες υγείας ή/και την κοινωνία. Βασίζεται σε μια τυποποιημένη μεθοδολογία που συνήθως αποτελείται από 5 συνιστώσες: την αναγνώριση, η ιεράρχηση, την έγκαιρη αξιολόγηση, τη διάδοση και την παρακολούθηση. Κι ενώ οι συζητήσεις αυξάνονται σχετικά με την ανάγκη για σάρωση ορίζοντα, υπάρχει περιορισμένη γνώση για την τρέχουσα κατάσταση για φάρμακα στα κράτη-μέλη της Ευρώπης. Μόνο μερικά κράτη μέλη έχουν εφαρμόσει εξελιγμένα συστήματα σάρωσης ορίζοντα καθώς αυτά απαιτούν πολλούς πόρους, εξειδίκευση στις μεθόδους και πρόσβαση σε βάσεις δεδομένων. Τα αποτελέσματα της σάρωσης αξιοποιούνται στις αποφάσεις των συστημάτων τιμολόγησης και αποζημίωσης. Η παρακολούθηση και μελέτη των εθνικών συστημάτων σάρωσης ορίζοντα και των αποτελεσμάτων τους εντείνει τη βελτίωση ισότιμης πρόσβασης σε οικονομικά προσιτά φάρμακα.

- Αξιολογήσεις Τεχνολογίας Υγείας (ΑΤΥ/ΗΤΑς):

Στα πλαίσια της Φαρμακευτικής Στρατηγικής για την Ευρώπη για την υποστήριξη της καινοτομίας, τη διευκόλυνση της πρόσβασης των ασθενών σε καινοτόμα φάρμακα και την αντιμετώπιση ανεκπλήρωτων ιατρικών αναγκών, η ΕΕ έχει υιοθετήσει τον Κανονισμό (ΕΕ) 2021/2282 σχετικά με την αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας ο οποίος είναι σε ισχύ και θα εφαρμοστεί από τις 12 Ιανουαρίου 2025. (European Commission, 2021a)

Η Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας αποτελεί, σύμφωνα με τον Κανονισμό (ΕΕ) 2021/2282 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του συμβουλίου της 15ης Δεκεμβρίου 2021 σχετικά με την αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας, πολυεπιστημονική διαδικασία που συνοψίζει πληροφορίες σχετικά με τις ιατρικές

και κοινωνικές πτυχές και πτυχές που αφορούν τον ασθενή, και με τα οικονομικά και δεοντολογικά ζητήματα που συνδέονται με τη χρήση της τεχνολογίας υγείας με συστηματικό, διαφανή, αμερόληπτο και άρτιο τρόπο. (EUR-LEX 2021)

Οι παράγοντες που αξιολογούνται περιλαμβάνουν κλινική αποτελεσματικότητα, ασφάλεια, κόστος καθώς επίσης ηθικά, κοινωνικά, πολιτιστικά και νομικά ζητήματα. (European Commission, 2021b)

Ο κύριος σκοπός τους είναι να παρέχουν, στους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής, εμπειριστατωμένα στοιχεία ώστε οι πολιτικές υγείας που διαμορφώνονται να είναι ασφαλείς, αποτελεσματικές, οικονομικά αποδοτικές και εστιασμένες στον ασθενή. (European Commission, 2023)

Πολλές χώρες έχουν εισάγει στα συστήματά τους Αξιολογήσεις Τεχνολογιών Υγείας για ενημέρωση των διαδικασιών τους για την τιμολόγηση και αποζημίωση καινοτόμων φαρμάκων, πολύ λίγες όμως τις χρησιμοποιούν συστηματικά, όπως η Γαλλία, Γερμανία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιρλανδία οι οποίες έχουν δημιουργήσει ανεξάρτητους φορείς ΑΤΥ για διεξαγωγή των αξιολογήσεων. (WHO, 2022)

Σύμφωνα με τον Κανονισμό, τα κράτη μέλη θα πρέπει να διατηρούν την ευθύνη για την εξαγωγή συμπερασμάτων σε εθνικό επίπεδο σχετικά με την κλινική προστιθέμενη αξία μιας τεχνολογίας υγείας, καθώς τα συμπεράσματα αυτά εξαρτώνται από το ειδικό πλαίσιο υγειονομικής περίθαλψης σε κάθε κράτος μέλος. (EUR-Lex, 2021)

Οι ΑΤΥ αποτελούν συστήματα μείζονος σημασίας για τη διαχείριση της ένταξης ενός καινοτόμου φαρμάκου σε ένα σύστημα υγείας, εφόσον το επιτρέπουν τα στοιχεία που παρέχονται. Ωστόσο, η τελική απόφαση για την ένταξη και την τιμή του, έγκειται στους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής. (WHO, 2022)

- Χρηματοδότηση καινοτομίας (WHO, 2022):

Σε ορισμένα κράτη-μέλη εφαρμόζεται χρηματοδότηση καινοτομίας η οποία προσφέρει μια οδό για ειδική χρηματοδότηση συγκεκριμένων φαρμάκων τα οποία υπό κανονικές συνθήκες δε θα καλύπτονταν από τα συστήματα αποζημίωσης. Παράδειγμα αποτελεί η Αγγλία η οποία μέσω του Cancer Drugs Fund χρηματοδότησε ογκολογικά φάρμακα τα οποία είχαν αξιολογηθεί από το σύστημα υγείας της Αγγλίας με αρνητική αναλογία κόστους-αποτελεσματικότητας.

- DRG carve-outs (WHO, 2022):

Στις περιπτώσεις που τα φάρμακα χορηγούνται στα δημόσια νοσηλευτήρια μέσω ιατρικής πράξης, τότε αυτά συγκαταλέγονται σε μια ομάδα που ονομάζεται ομάδα DRG και δε χρηματοδοτούνται ανά περίπτωση όπως γίνεται με τα εξω-νοσοκομειακά φάρμακα.

Τα επιλέξιμα φάρμακα που βρίσκονται στην κατηγορία αυτή, συνήθως είναι ογκολογικά και ορφανά και εξαιρούνται από την τυπική χρηματοδότηση DRG καθώς λαμβάνουν ξεχωριστή χρηματοδότηση. Παρότι η χρήση αυτού του σχεδίου είναι σπάνια, θεωρείται ότι βελτιώνει την πρόσβαση στα καινοτόμα φάρμακα αφού η χρηματοδότηση πραγματοποιείται πολύ σύντομα μετά την αδειοδότηση του φαρμάκου. Τέτοιου είδους σχέδια εφαρμόζονται στη Γαλλία, Γερμανία και Αυστρία.

- Value-based pricing (VBP)-(WHO, 2022):

Αυτό το σύστημα βασίζει την τιμολόγηση και αποζημίωση φαρμάκων στην αξία του φαρμάκου η οποία προσδιορίζεται σαν η επιπρόσθετη θεραπευτική αξία του φαρμάκου όπως αυτή ορίζεται σε με Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας (ΑΤΥ). Η Αγγλία προώθησε την πλήρη εφαρμογή αυτού του συστήματος αλλά η εφαρμογή του διακόπηκε.

Η Σουηδία είναι το μόνο κράτος-μέλος της Ευρώπης που έχει εφαρμόσει πλήρως αυτό το σύστημα τιμολόγησης και αποζημίωσης και η τιμολόγηση και η αποζημίωση των προϊόντων γίνεται ταυτόχρονα με την έκδοση μιας ενιαίας απόφασης. Εάν το φάρμακο δεν πληροί τα κριτήρια και η τιμή είναι πολύ υψηλή, τότε η αίτηση απορρίπτεται.

- Συγκεντρωτικές προμήθειες (Pooled procurement)-(WHO, 2022):

Ο αρμόδιος φορέας προμηθειών, χρησιμοποιεί τη συνολική κατανάλωση των δημοσίων νοσηλευτηρίων σε διάφορα φάρμακα, για την προκήρυξη διαγωνισμών είτε ανοιχτών είτε με διαπραγμάτευση, μέσω των οποίων θα προμηθευτεί ποσότητα φαρμάκων σε χαμηλές τιμές εκμεταλλευόμενος τον ανταγωνισμό και αξιοποιώντας τη ζήτηση μεγάλων ποσοτήτων. Αυτή η προσέγγιση είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε μικρές αγορές που χειρίζονται μικρότερους όγκους

φαρμάκων ή όπου οι πόροι είναι περιορισμένοι με αποτέλεσμα να μην είναι ελκυστικές για προμηθευτές.

- Προμήθειες βάσει συνδρομής (Subscription fee-based procurement)–(WHO, 2022):

Η εφαρμογή αυτού του σχεδίου προϋποθέτει την υπογραφή ενός συμβολαίου ισχύος μερικών ετών για απεριόριστη χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων από αρμόδιο φορέα προμηθειών με αντάλλαγμα τη χορήγηση σταθερού ποσού. Ο σκοπός του σχεδίου είναι να προσδώσει στον προμηθευτή προβλέψιμα έσοδα ενώ ταυτόχρονα να προσφέρει κατάλληλη θεραπεία σε όλους τους ασθενείς που τη χρειάζονται.

- Ενθάρρυνση χρήσης βιο-ομοειδών (WHO, 2022):

Τα βιο-ομοειδή αποτελούν οικονομικά προσιτές επιλογές για να διασφαλιστεί η πρόσβαση σε βιολογικά φάρμακα μετά την λήξη του διπλώματος ευρεσιτεχνίας των προϊόντων αναφοράς. Μέσω της προώθησης των βιο-ομοειδών αυξάνεται η αποδοτικότητα των δαπανών. Έτσι μπορεί να θεωρηθεί σαν μια στρατηγική για να υποστηρίξει την καινοτομία καθώς απελευθερώνει μέρος των δαπανών για να χρησιμοποιηθούν σε καινοτόμα φάρμακα αυξάνοντας την πρόσβαση των ασθενών.

2.6 Μηχανισμοί και στρατηγικές EMA για βελτίωση ανάπτυξης καινοτόμων φαρμάκων και έγκαιρη πρόσβαση ασθενών

Ένας από τους στρατηγικούς στόχους του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) είναι η προώθηση της έρευνας και η υιοθέτηση καινοτόμων μεθόδων για την ανάπτυξη φαρμάκων και προς αυτή την κατεύθυνση έχει αναπτύξει διάφορους μηχανισμούς για να διευκολύνει την έγκαιρη πρόσβαση των ασθενών σε ασφαλή και αποτελεσματικά καινοτόμα φάρμακα, είτε μέσω φαρμακορρυθμιστικών διατάξεων είτε μέσω ανάπτυξης δικτύων που ενθαρρύνουν τη συνεργασία μεταξύ επιστημόνων, νομοθετών, βιομηχανίας κ.α. (EMA, 2023h)

2.6.1 Έγκαιρη πρόσβαση

Στα πλαίσια του στόχου του, να διευκολύνει την έγκαιρη πρόσβαση ασθενών σε καινοτόμα φάρμακα και κυρίως σε αυτά που εξυπηρετούν ανικανοποίητες ιατρικές ανάγκες ή έχουν μεγάλο ενδιαφέρον σε σχέση με τη δημόσια υγεία, ο EMA παρέχει φαρμακορρυθμιστικούς μηχανισμούς ώστε να υποστηρίξει την όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη πρόσβαση. (EMA, 2023i) Για προϊόντα τα οποία πληρούν τα κριτήρια για αδειοδότηση μέσω κεντρικής διαδικασίας και δύνανται να καλύψουν ανάγκες δημόσιας υγείας, η ευρωπαϊκή νομοθεσία προνοεί τις ακόλουθες διαδικασίες:

Ταχεία αξιολόγηση:

Αποτελεί ένα ρυθμιστικό εργαλείο για έγκαιρη πρόσβαση σε φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη δημόσια υγεία καθώς αποτελούν ανικανοποίητη ιατρική ανάγκη, μειώνοντας το χρόνο αξιολόγησης των αιτήσεων κατά 2 μήνες ή και περισσότερο. (EMA, 2023i)

Άδεια Κυκλοφορίας υπό όρους:

Αποτελεί άλλο ένα ρυθμιστικό εργαλείο για έγκαιρη πρόσβαση σε φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία προορίζονται για απειλητικές για τη ζωή ασθένειες ή ασθένειες που προκαλούν σοβαρή αναπηρία, συμπεριλαμβανομένων ορφανών φαρμάκων και φαρμάκων για καταστάσεις έκτακτης ανάγκης. (EMA, 2023i) Για τη χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας υπό όρους, το φάρμακο θα πρέπει να πληροί τα ακόλουθα κριτήρια (EMA, 2023j):

- το ισοζύγιο οφέλους – κινδύνου θα πρέπει να είναι θετικό
- ο αιτητής πιθανόν να μπορεί να παρέχει ολοκληρωμένα δεδομένα μετά την έγκριση
- το φάρμακο αποτελεί ανικανοποίητη ιατρική ανάγκη
- τα οφέλη της άμεσης διαθεσιμότητας υπερτερούν των κινδύνων που προκύπτουν λόγω των δεδομένων που δεν έχουν υποβληθεί και εξακολουθούν να απαιτούνται

Ο μηχανισμός αυτός εξασφαλίζει πιο έγκαιρη αδειοδότηση φαρμάκων για ανικανοποίητες ιατρικές ανάγκες, με λιγότερο ολοκληρωμένα κλινικά δεδομένα, όμως συγκεκριμένες υποχρεώσεις θα πρέπει να εξασφαλισθούν εντός συμφωνημένου χρονικού πλαισίου. (EMA, 2023i) Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι παρότι η Άδεια Κυκλοφορίας χορηγείται γρηγορότερα, εξακολουθούν να πληρούνται τα πρότυπα της ΕΕ

για την ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων (EMA, 2023j).

Κατά την πανδημία του κορωνοϊού SARS-CoV-2, εμβόλια και θεραπείες έλαβαν Άδεια Κυκλοφορίας υπό όρους, όπως για παράδειγμα τα Comirnaty, Spikevax, Vaxzervina και Veklury, οι οποίες στη συνέχεια μετατράπηκαν σε κανονικές Άδειες Κυκλοφορίας αφού οι Κατόχοι Άδειας Κυκλοφορίας υπέβαλαν τα δεδομένα που ζητήθηκαν. (EMA, 2023k)

Προσαρμοστικές οδοί:

Αυτές οι οδοί εφαρμόζονται πρωτίστως σε θεραπείες που ικανοποιούν υψηλές ιατρικές ανάγκες, όπου είναι δύσκολη η συλλογή δεδομένων με συμβατικά μέσα και όπου οι όποιες κλινικές δοκιμές θα εξέθεταν ασθενείς που πιθανόν να μην ωφελούνταν από το υπό δοκιμή φάρμακο. (EMA, 2023l) Εν τούτοις, τα πρότυπα αξιολόγησης δεν επηρεάζονται και η επίτευξη θετικού ισοζυγίου οφέλους – ρίσκου εξακολουθεί να απαιτείται για την απόκτηση Άδειας Κυκλοφορίας.

Τα κριτήρια επιλογής υποψήφιων φαρμάκων για την εφαρμογή αυτής της προσέγγισης είναι:

- η κατοχή Άδειας Κυκλοφορίας υπό όρους ή η επέκταση ήδη καθορισμένου πληθυσμού-στόχου
- η ανάκτηση δεδομένων κλινικής πράξης (Real-World Data) είναι εφικτή και μπορεί να είναι επικουρική των κλινικών δοκιμών
- η εμπλοκή ενδιαφερόμενων μερών όπως φορέων Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας, Επαγγελματιών Υγείας ή ασθενών είναι θεμελιώδους σημασίας

Παρηγορητική χρήση (compassionate use):

Αποτελεί ρυθμιστικό εργαλείο για έγκαιρη πρόσβαση σε φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία δεν είναι αδειοδοτημένα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να πληρούν τα πιο κάτω κριτήρια ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε προγράμματα παρηγορητικής χρήσης: (EMA, 2023i)

- για σοβαρές, χρόνιες αναπηρίες ή ασθένειες απειλητικές για τη ζωή για τις οποίες δεν υπάρχει ικανοποιητική θεραπεία που να έχει αδειοδοτηθεί στην ΕΕ
- για χρήση σε συγκεκριμένη ομάδα ασθενών-στόχων και όχι για ατομική χρήση

- για φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία βρίσκονται υπό κλινική μελέτη ή η αίτηση τους για κεντρική άδεια Κυκλοφορίας είναι υπό αξιολόγηση
- για φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία εμπίπτουν στην κατηγορία των κεντρικώς αδειοδοτημένων φαρμάκων

Τα προγράμματα παρηγορητικής χρήσης ενεργοποιούνται μόνο στις περιπτώσεις που το φαρμακευτικό προϊόν αναμένεται να ωφελήσει ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση οι οποίοι δε μπορούν να αντιμετωπισθούν ικανοποιητικά με άλλες εγκεκριμένες θεραπείες ή δε μπορούν να εγγραφούν σε υπό-εξέλιξη κλινικές δοκιμές. (EMA, 2023m)

Prime (Priority Medicines):

Είναι ένα πρόγραμμα που στοχεύει στην ενίσχυση της υποστήριξης ανάπτυξης φαρμάκων για ανικανοποίητες ιατρικές ανάγκες, το οποίο επιταχύνει την αξιολόγηση ώστε οι ασθενείς να επωφεληθούν από τη χρήση αυτών των φαρμάκων όσο το δυνατό νωρίτερα. (EMA, 2023i)

Ένα φαρμακευτικό προϊόν που επιλέγεται για το πρόγραμμα PRIME θα πρέπει να επιδείξει νέες μεθόδους θεραπείας ή βελτίωση των θεραπειών που χρησιμοποιούνται ήδη, παρέχοντας επιστημονικά δεδομένα βελτίωσης των κλινικών αποτελεσμάτων που είτε επηρεάζουν την πρόληψη, έναρξη και διάρκεια μιας ασθένειας είτε βελτιώνουν την νοσηρότητα ή θνησιμότητά της. (EMA, 2023n)

Τα προϊόντα αυτά επωφελούνται από πρόωγη ενημέρωση αναφορικά με το τεχνικό και επιστημονικό περιεχόμενο των αιτήσεων, δυνατότητα για εμπλοκή κι άλλων ενδιαφερόμενων μερών όπως φορείς Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας, ασθενών κ.τ.λ. ενώ διασφαλίζεται η συμμετοχή ασθενών σε κλινικές δοκιμές οι οποίες είναι απολύτως απαραίτητες. (EMA, 2023n)

2.6.2 Innovation Task Force (ITF)

Προκειμένου να διασφαλιστεί η πρόσβαση των ασθενών σε καινοτόμα φάρμακα, είναι σημαντικό για την Ευρώπη να έχει ένα φαρμακορρυθμιστικό περιβάλλον που να κατανοεί και να διευκολύνει την καινοτομία καθώς και να ενθαρρύνει τη συνεργασία μεταξύ των ενδιαφερόμενων μερών. (EMA, 2023h)

Έτσι, για να διασφαλίσει τα πιο πάνω, ο EMA έχει δημιουργήσει μια διεπιστημονική ομάδα, την ITF, η οποία έχει επιστημονικές, φαρμακορρυθμιστικές, νομικές και άλλες

αρμοδιότητες. Σκοπός της, είναι η εγκαθίδρυση μιας πλατφόρμας επικοινωνίας για τη συζήτηση πτυχών της ανάπτυξης καινοτόμων φαρμάκων, κυρίως νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων και τεχνολογιών, όπως είναι η έγκαιρη αναγνώριση σχετικών ζητημάτων, οι επιπτώσεις σε τρέχουσες επιστημονικές, φαρμακορρυθμιστικές ή άλλες απαιτήσεις, τυχόν ανάγκες για εξειδικευμένη τεχνογνωσία, η αύξηση της ενημερότητας και γνώσης του EMA σε αναδυόμενες τεχνολογίες ή θεραπείες κ.τ.λ. (EMA, 2014)

2.6.3 EU Innovation Network (EU-IN)

Ο EMA και οι ΗΜΑ (Επικεφαλές των Οργανισμών Φαρμάκων) δημιούργησαν το 2015 το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Καινοτομίας (EU Innovation Network, EU-IN) για να ενισχύσουν τη συνεργασία μεταξύ των Εθνικών αρμόδιων Αρχών και του EMA σε φαρμακορρυθμιστικά ζητήματα που σχετίζονται με αναδυόμενες θεραπείες και τεχνολογικές προσεγγίσεις. (EMA, 2023p)

Σκοπός του Ευρωπαϊκού Δικτύου Καινοτομίας (EMA, 2020) είναι η διευκόλυνση της ανάπτυξης καινοτόμων θεραπειών και τεχνολογιών μέσω πρώιμης φαρμακορρυθμιστικής στήριξης και εκπαίδευσης τόσο σε εθνικό όσο και σε ευρωπαϊκό επίπεδο, με ενίσχυση της συνεργασίας και του διαλόγου σε συγκεκριμένα ζητήματα, ανταλλαγή πρακτικών και εμπειρογνωμοσύνης μεταξύ φορέων και άλλα. Σημαντική δράση του Δικτύου είναι η αναγνώριση αναδυόμενων τάσεων στην φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη, η διερεύνηση πιθανών προκλήσεων και ευκαιριών από φαρμακορρυθμιστική άποψη και οι συστάσεις στους ενδιαφερόμενους φορείς. (EMA, 2023p) Παράδειγμα τέτοιας δράσης αποτελεί η έκθεση για την επεξεργασία γονιδιώματος (genome editing).

2.6.4 Innovative Medicines Initiative (IMI) - Πρωτοβουλία για τα Καινοτόμα Φάρμακα

Η Πρωτοβουλία για τα Καινοτόμα Φάρμακα είναι μια σύμπραξη μεταξύ της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η οποία εκπροσωπείται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και της Ευρωπαϊκής Φαρμακοβιομηχανίας η οποία εκπροσωπείται από την EFPIA, την Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Φαρμακευτικών Βιομηχανιών και Συλλόγων. (IMI, n.d.) Η νομοθεσία για τη δημιουργία της εγκρίθηκε τον Δεκέμβριο του 2007 ενώ τα πρώτα έργα ξεκίνησαν το 2009 με τη συγχρηματοδότηση Ευρωπαϊκής Ένωσης και EFPIA.

Ο στόχος του IMI είναι να αναπτύξει αποτελεσματικές θεραπείες επόμενης γενεάς ως αποτέλεσμα καλύτερων φαρμακευτικών κανονιστικών ρυθμίσεων και ταχύτερων και πιο αξιόπιστων κλινικών δοκιμών. Αυτό το πετυχαίνει μέσω βελτίωσης της συνεργασίας μεταξύ διαφόρων ενδιαφερόμενων μερών και της εμπλοκής της βιομηχανίας, ακαδημαϊκών ή ερευνητικών ιδρυμάτων, μικρομεσαίων εταιρειών, συνδέσμων ασθενών, ρυθμιστικών αρχών, φορέων αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας κ.α. στις δραστηριότητες του. Σημειώνεται ότι ο προϋπολογισμός για τα έργα της Πρωτοβουλίας για τα Καινοτόμα Φάρμακα για τα έτη 2014-2020 έφτασε τα € 3,276 δις, εκ των οποίων περίπου τα μισά προέρχονται από το χρηματοδοτικό πρόγραμμα «Ορίζων 2020».

Κάποια από τα έργα της Πρωτοβουλίας για τα Καινοτόμα Φάρμακα στοχεύουν:

- στην ανάπτυξη διαγνωστικών και θεραπευτικών βιοδεικτών
- στη μείωση του χρόνου ολοκλήρωσης κλινικών δοκιμών για ανάπτυξη φαρμάκων για τον καρκίνο, ανοσολογικές, αναπνευστικές, νευρολογικές και νευρο-εκφυλιστικές ασθένειες κ.α., όπου είναι δυνατόν
- στην αύξηση του ποσοστού επιτυχίας σε κλινικές δοκιμές φαρμάκων που αξιολογούνται υπό το σχέδιο PRIME
- στην ανάπτυξη νέων θεραπειών για ασθένειες για τις οποίες υπάρχει ανικανοποίητη ιατρική ανάγκη, όπως είναι η νόσος Alzheimer ή/ και περιορισμένα κίνητρα στην αγορά
- στη μείωση του ποσοστού αποτυχίας των υποψηφίων εμβολίων σε κλινικές δοκιμές φάσης III μέσω νέων βιοδεικτών για αρχικούς ελέγχους αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

2.6.5 Ευρωπαϊκή πρωτοβουλία για ενίσχυση της διεθνούς ανταγωνιστικότητας του κλάδου

Η Ευρώπη δε φαίνεται να υστερεί στους πόρους που διαθέτει για να είναι ανταγωνιστική στα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα νέων τεχνολογικών προσεγγίσεων. Το πρόβλημα στην ύφεση που παρουσιάζεται φαίνεται να εστιάζεται στην έλλειψη συγκεκριμένης πολιτικής. Και καθώς η πανδημία που προκάλεσε ο νέος κορωνοϊός SARS-CoV-2 ανατάραξε τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης σε παγκόσμιο επίπεδο, έφερε

επίσης στο προσκήνιο προβλήματα και προκλήσεις που αντιμετώπιζε η Ευρώπη όπως τις ελλείψεις φαρμάκων, την πρόσβαση σε φάρμακα κ.α.

Η Ευρωπαϊκή Ένωση στοχεύει να βρεθεί σε ηγετική θέση παγκοσμίως σε επιστημονικά ζητήματα και να εξαλείψει τα όποια εμπόδια για καινοτομία. Απώτερος σκοπός, η μετατροπή των αποτελεσμάτων της έρευνας και ανάπτυξης σε νέες και καλύτερες υπηρεσίες και προϊόντα και κατ' επέκταση η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ανθρώπων. (European Parliament, 2023b).

Έτσι, στις 25 Νοεμβρίου του 2020 εγκρίνεται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή η Φαρμακευτική Στρατηγική για την Ευρώπη η οποία αποσκοπεί στην αντιμετώπιση των μακροχρόνιων αδυναμιών της Ευρώπης στον τομέα των φαρμάκων. (EUR-Lex, 2020). Μέσα από τη στρατηγική αυτή, επιδιώκεται η δημιουργία ενός φαρμακορρυθμιστικού πλαισίου για την υποστήριξη της βιομηχανίας στην προώθηση της Έρευνας και των νέων τεχνολογιών διασφαλίζοντας έτσι την πρόσβαση των ασθενών σε οικονομικά προσιτά φάρμακα καθώς και την αντιμετώπιση μη ικανοποιούμενων ιατρικών αναγκών. Ακόμα, στοχεύει στην υποστήριξη της ανταγωνιστικότητας, της καινοτομίας και της βιωσιμότητας της ευρωπαϊκής φαρμακευτικής βιομηχανίας καθώς και της ανάπτυξης υψηλής ποιότητας, ασφαλών, αποτελεσματικών και περιβαλλοντικά βιώσιμων φαρμάκων.

Έναν ακόμα πυλώνα αυτής της στρατηγικής αποτελεί η ενίσχυση της ανθεκτικότητας με διαφοροποιημένες και εύρωστες αλυσίδες εφοδιασμού, έτσι ώστε να μπορεί να καλύπτει τις ανάγκες της, πετυχαίνοντας έτσι ασφαλή εφοδιασμό φαρμάκων σε όλη την Ευρώπη, αποφυγή ελλείψεων και ενίσχυση των μηχανισμών απόκρισης σε περιόδους κρίσεων.

Σύμφωνα με τη Φαρμακευτική Στρατηγική «τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών, καθώς και ορισμένα φάρμακα για σπάνιες νόσους, αποτελούν πρόκληση τόσο από πλευράς επιστήμης όσο και για την παρασκευή τους. Οι ολοένα περισσότερες γονιδιακές και κυτταρικές θεραπείες που βρίσκονται υπό ανάπτυξη θα μπορούσαν να προσφέρουν λύσεις θεραπευτικής αγωγής, και σε σχέση μ' αυτές θα απαιτούνταν ένα νέο επιχειρηματικό μοντέλο για τη μετατόπιση του κόστους από χρόνια σε εφάπαξ αγωγή. Η προσαρμοσμένη στον ασθενή (bedside) παρασκευή πιο εξατομικευμένων φαρμάκων θα μπορούσε να αποτελέσει μια μελλοντική τάση.»

Η εφαρμογή ενός ισχυρού καινοτόμου ανθρωποκεντρικού οικοσυστήματος, όπως αυτό που επιδιώκεται με τη νέα φαρμακευτική στρατηγική για την Ευρώπη, θα οδηγήσει σε

μεγαλύτερη πρόσβαση των ασθενών στα φάρμακα και κατ' επέκταση σε βελτιωμένα θεραπευτικά αποτελέσματα και ευημερία για κάθε ασθενή στην Ευρώπη.

Η φαρμακευτική βιομηχανία επωφελήθηκε των προγραμμάτων της Πολιτικής για την καινοτομία, καθώς αυτά αποτέλεσαν τα χρηματοδοτικά μέσα για την υλοποίηση και στήριξη έργων που σχετίζονταν με την βελτίωση της έρευνας και ανάπτυξης στον τομέα των φαρμάκων.

Μέσω αυτής της στρατηγικής, δρομολογήθηκε μια εκτεταμένη αναθεώρηση της υφιστάμενης φαρμακευτικής νομοθεσίας και στις 26 Απριλίου 2023, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ενέκρινε πρόταση για μια νέα Οδηγία και ένα νέο Κανονισμό τα οποία θα αποτελούν το κανονιστικό πλαίσιο της ΕΕ για όλα τα φάρμακα. Η νέα νομοθεσία θα αναθεωρεί και θα αντικαθιστά την υφιστάμενη γενική φαρμακευτική νομοθεσία ώστε να βρίσκει εφαρμογή στις σημερινές ανάγκες των ασθενών και της φαρμακοβιομηχανίας. Πρόκειται για τη μεγαλύτερη μεταρρύθμιση που υλοποιείται εδώ και περισσότερο από 20 χρόνια και αποσκοπεί στην οικοδόμηση μιας ισχυρής Ευρωπαϊκής Ένωσης Υγείας. Ανάμεσα στους θεμελιώδεις στόχους της μεταρρύθμισης είναι η επίτευξη έγκαιρης και ισότιμης πρόσβασης σε ασφαλή, αποτελεσματικά και οικονομικά προσιτά φάρμακα, η στήριξη της έρευνας και ανάπτυξης για την παραγωγή καινοτόμων φαρμάκων, η δραστική μείωση του χρόνου έγκρισης των φαρμάκων, και η ενίσχυση της διαθεσιμότητας στους ασθενείς, χωρίς να διακυβεύεται η ασφάλεια. (European Commission, n.d.)

2.7 Το Κυπριακό Σύστημα Υγείας

Παρά τις πολιτικές αντιπαραθέσεις και καθυστερήσεις που εμπόδιζαν για χρόνια την εφαρμογή ενός Συστήματος Υγείας στην Κύπρο, ο περί Γενικού συστήματος Υγείας Τροποποιητικός Νόμος του 2017, προβλέπει την υλοποίηση του ΓεΣΥ σε 2 φάσεις. Έτσι, η 1^η φάση υλοποίησης του ΓεΣΥ ξεκινά την 1^η Ιουνίου του 2019 για την παροχή εξωνοσοκομειακής φροντίδας και η 2^η φάση ένα χρόνο μετά, την 1^η Ιουνίου του 2020 για την παροχή ενδονοσοκομειακής φροντίδας. Λόγω της επικείμενης πανδημίας COVID-19, η ένταξη όλων των υπόλοιπων προβλεπόμενων υπηρεσιών υλοποιήθηκε σε μεταγενέστερο στάδιο. (ΓεΣΥ, 2022α)

Ο Οργανισμός Ασφάλισης Υγείας (ΟΑΥ) συστάθηκε ως νομικό πρόσωπο δημοσίου δικαίου για την εφαρμογή του Γενικού Συστήματος Υγείας (ΓεΣΥ) με κύριες

αρμοδιότητες τη διαχείριση του ταμείου του ΓεΣΥ και την παροχή υπηρεσιών φροντίδας υγείας στους δικαιούχους, οι οποίοι είναι όλα τα πρόσωπα τα οποία πληρούν τις πρόνοιες του Άρθρου 16 του περί Γενικού Συστήματος Υγείας Νόμου. (ΓεΣΥ, 2022β)

2.7.1 Χρηματοδότηση ΓεΣΥ

Η βασική πηγή χρηματοδότησης του ΓεΣΥ είναι οι εισφορές επί των αποδοχών διαφόρων εισφορέων. Τα ποσοστά εισφορών φαίνονται στον Πίνακα 2.

Κατηγορίες Εισφορέων	Πλήρης εφαρμογή (Από 1/3/2020)	Επεξηγήσεις
Μισθωτός (δημόσιου και ιδιωτικού τομέα)	2,65%	επί των αποδοχών του
Εργοδότης (συμπεριλαμβανομένου του Κράτους ως εργοδότη)	2,90%	επί των αποδοχών κάθε μισθωτού του
Κράτος	4,70%	επί των αποδοχών των μισθωτών, των αυτοεργοδοτούμενων, αξιωματούχων και επί των συντάξεων
Αυτοτελώς εργαζόμενος	4,00%	επί των αποδοχών του
Συνταξιούχος	2,65%	επί της σύνταξής του
Εισοδηματίας (π.χ. ενοίκια, τόκοι, μερίσματα)	2,65%	επί του εισοδήματός του
Αξιωματούχος	2,65%	επί των αποδοχών του
Πρόσωπα υπεύθυνα για την καταβολή σε αξιωματούχους των προβλεπόμενων αποδοχών τους	2,90%	επί των αποδοχών των αξιωματούχων

Πίνακας 2: Ποσοστά εισφορών στο ΓεΣΥ,

Πηγή: https://www.gesy.org.cy/sites/Sites?d=Desktop&locale=el_GR&lookuphost=/el-gr/&lookuppage=hiofinancing

2.7.2 Σφαιρικός Προϋπολογισμός ΓεΣΥ

Σφαιρικός προϋπολογισμός είναι η ετήσια δαπάνη για κάθε ομάδα παροχών υπηρεσίας φροντίδας υγείας που καλύπτει το Γενικό Σύστημα Υγείας (ΓεΣΥ) που προκύπτει μετά από διαβουλεύσεις με τους αντίστοιχους εκπροσώπους των παροχών υπηρεσιών φροντίδας υγείας. (ΓεΣΥ 2022α)

Σύμφωνα με το άρθρο 48 του περί Γενικού Συστήματος Υγείας Νόμου, *σε οποιοδήποτε οικονομικό έτος η αμοιβή για οποιαδήποτε υπηρεσία φροντίδας υγείας προσαρμόζεται ανάλογα, έτσι ώστε η πραγματική δαπάνη να μην υπερβεί την προϋπολογισθείσα δαπάνη που καθορίστηκε στο σφαιρικό προϋπολογισμό για την ομάδα υπηρεσιών φροντίδας υγείας στην οποία αντιστοιχεί, όπως καθορίζεται με Κανονισμούς. (CYLAW, 2023β)* Μ' αυτό τον τρόπο εξασφαλίζεται η οικονομική βιωσιμότητα του ΓεΣΥ.

2.7.3 Φαρμακευτική Περίθαλψη εντός ΓεΣΥ

Ο ΟΑΥ καταρτίζει τον Κατάλογο Φαρμακευτικών Προϊόντων του ΓεΣΥ (ΚΦΠ) ο οποίος περιλαμβάνει εξωνοσοκομειακά φαρμακευτικά προϊόντα που αφορούν κυρίως την πρωτοβάθμια φροντίδα. Αρμόδιο σώμα για τη συμπερίληψη φαρμακευτικών προϊόντων στον ΚΦΠ είναι η Συμβουλευτική Επιτροπή Φαρμάκων (ΣΕΦ).

Οι δικαιούχοι καλούνται να πληρώσουν συμπληρωμή ύψους ενός ευρώ για κάθε είδος φαρμάκου που προμηθεύονται και στην περίπτωση που το συνταγογραφούμενο φάρμακο δεν είναι το φθηνότερο διαθέσιμο στην κατηγορία του τότε καταβάλλουν Συνεισφορά II η οποία είναι η διαφορά του κόστους μεταξύ του φθηνότερου προϊόντος που καλύπτει το ΓεΣΥ και του φαρμάκου που προμηθεύονται. (ΓεΣΥ, 2022β)

Ο ΟΑΥ καταρτίζει επίσης τον Κατάλογο «Ζ» ο οποίος συμπεριλαμβάνει φαρμακευτικά προϊόντα για ενδονοσοκομειακή χρήση και μερικά για ημερήσια νοσηλεία. Η πλειονότητα αυτών των φαρμάκων είναι υψηλού κόστους γι' αυτό και εξαιρούνται από τις αποζημιώσεις που λαμβάνουν τα νοσηλευτήρια στα πλαίσια των DRG. Επιπλέον, το κόστος αυτών των φαρμάκων το επωμίζεται πλήρως ο ΟΑΥ με καμία συνεισφορά από τους δικαιούχους. (ΓεΣΥ, 2022β)

Με βάση τις εισηγήσεις της ΣΕΦ, υιοθετούνται πρωτόκολλα ή/και εισάγονται περιορισμοί όσον αφορά τις ειδικότητες με δικαίωμα συνταγογράφησης, το μέγιστο αριθμό συσκευασιών, την ηλικία κ.α. Τα πρωτόκολλα, διασφαλίζουν τα κριτήρια συνταγογράφησης των φαρμάκων του ΚΦΠ και του Καταλόγου «Ζ» και για κάθε συνταγογράφηση απαιτείται η προέγκριση του ΟΑΥ. (ΓεΣΥ, 2022β)

Η ΣΕΦ δύναται να διορίζει μόνιμες ή ad-hoc υποεπιτροπές για να την υποστηρίζουν στην συμπερίληψη ή αφαίρεση φαρμακευτικών προϊόντων από τον ΚΦΠ, στην αναθεώρηση του ΚΦΠ, στη δημιουργία πρωτοκόλλων και στην αξιολόγηση αιτημάτων για χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που βρίσκονται στους καταλόγους. (Οι Περί Γενικού Συστήματος Υγείας Νόμος του 2001 έως 2017., Κ.Δ.Π. 75/2019, 2019)

Η Συμβουλευτική Επιτροπή Αποζημίωση Φαρμάκων (ΣΕΑΦ) είναι αρμόδια, ανάμεσα σε άλλα, για (Οι Περί Γενικού Συστήματος Υγείας Νόμος του 2001 έως 2020., Κ.Δ.Π. 444/2020, 2020):

- την αποζημίωση φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν συμπεριληφθεί στον ΚΦΠ
- τον καθορισμό κριτηρίων για την αποζημίωση των φαρμακευτικών προϊόντων
- τη μελέτη και διεξαγωγή έρευνας για την αποζημίωση των φαρμακευτικών προϊόντων
- την παροχή συμβουλών σχετικά με τον καθορισμό του ύψους και τους όρους της αποζημίωσης φαρμακευτικών προϊόντων
- τη διαπραγμάτευση με τους ΚΑΚ/τοπικούς αντιπροσώπους/προμηθευτές του ύψους της αποζημίωσης μέσω Συμφωνιών Ελεγχόμενης Εισόδου

Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται από τη ΣΕΑΦ κατά τη διαπραγμάτευση αφορούν μεταξύ άλλων (Οι Περί Γενικού Συστήματος Υγείας Νόμος του 2001 έως 2020., Κ.Δ.Π. 444/2020, 2020):

- στο κλινικό όφελος, λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα και το φορτίο της νόσου
- στην επίδραση επί των δεικτών θνητότητας και νοσηρότητας
- στα δεδομένα ασφάλειας και ανεκτικότητας
- στη σύγκριση με τυχόν ήδη διαθέσιμες αποζημιούμενες θεραπείες φαρμάκων στον ΚΦΠ

- στο βαθμό αξιοπιστίας των δεδομένων των κλινικών μελετών
- στο λόγο κόστους/αποτελεσματικότητας
- στις αξιολογήσεις και αποφάσεις οργανισμών ΑΤΥ άλλων Ευρωπαϊκών Οργανισμών και οπωσδήποτε στις αξιολογήσεις που διενεργούνται στο πλαίσιο του δικτύου Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας της Ευρωπαϊκής Ένωσης (EUnetHTA)
- στην επίπτωση στον προϋπολογισμό

Αξίζει να σημειωθεί ότι εντός του 2021, ο ΟΑΥ σύναψε συνεργασία με το NICE του ΗΒ σε μια προσπάθεια για προαγωγής επιστημονικά τεκμηριωμένων (evidence-based) και οικονομικά αποδοτικών (cost-effective) κλινικών κατευθυντήριων γραμμών. Πραγματοποιήθηκε υβριδικό συνέδριο για τη μεταφορά τεχνογνωσίας από το NICE σε τοπικούς εταίρους και στον ΟΑΥ. ΓεΣΥ, 2022β)

2.7.4 Καθορισμός Τιμών Φαρμακευτικών Προϊόντων

Ο καθορισμός τιμών των φαρμακευτικών προϊόντων ρυθμίζεται με τον περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Έλεγχος Προμήθειας, Ποιότητας και τιμών) Νόμος του 2001, όπως αυτός τροποποιείται. Ο εκάστοτε Υπουργός Υγείας είναι αρμόδιος για τον καθορισμό, μείωση ή αύξηση των Χονδρικών και Λιανικών τιμών Πώλησης φαρμακευτικών προϊόντων μετά από γνωμοδότηση της Επιτροπής Ελέγχου Τιμών Φαρμάκων είτε αυτεπάγγελτα. (Υπουργείο Υγείας, χ.χ.) Ο Τομέας Καθορισμού Τιμών Φαρμακευτικών Προϊόντων των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών είναι αρμόδιος για την προετοιμασία του Τιμοκαταλόγου Φαρμακευτικών Προϊόντων, την επικαιροποίησή του, την αξιολόγηση της τιμολογιακής πολιτικής κ.α. (Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, 2019)

2.7.5 Επιτροπή Ονομαστικών Αιτημάτων (ΕΟΑ)

Σύμφωνα με απόφαση του Υπουργικού Συμβουλίου έχει καθιερωθεί Επιτροπή Ονομαστικών Αιτημάτων του Υπουργείου Υγείας με όρους εντολής την αξιολόγηση και λήψη αποφάσεων επί ονομαστικών αιτημάτων για τη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είτε δεν περιλαμβάνονται στους καταλόγους του ΓεΣΥ είτε η συνταγογράφησή τους γίνεται εκτός πρωτοκόλλου είτε για χορήγηση μη αδειοδοτημένων φαρμάκων είτε για χορήγηση κάτω από μη εγκεκριμένες ενδείξεις. Ονομαστικά αιτήματα γίνονται δεκτά από ιατρούς συμβεβλημένους με το ΓεΣΥ για

συγκεκριμένο δικαιούχο του ΓεΣΥ ο οποίος κατονομάζεται στην αίτηση. Η αξιολόγηση γίνεται ανά περιστατικό και η Επιτροπή λαμβάνει αποφάσεις με βάση δεδομένα που υποβάλλονται από τους ιατρούς, κατευθυντήριες γραμμές, φαρμακοοικονομικές μελέτες κ.α.

Αναμένεται ότι η Επιτροπή Ονομαστικών Αιτημάτων θα συνεχίσει να αποζημιώνει φάρμακα στη βάση των όρων εντολής της και η αρμοδιότητα για τα υπόλοιπα θα μεταφερθεί πολύ σύντομα στον ΟΑΥ.

Κεφάλαιο 3

Μεθοδολογία της έρευνας

3.1 Σκοπός και σπουδαιότητα της μελέτης

Η παρούσα έρευνα στοχεύει στην μελέτη και ανάλυση της πρόσβασης των ασθενών σε καινοτόμα φάρμακα σε παγκόσμιο αλλά κυρίως ευρωπαϊκό επίπεδο ώστε να διαφανούν οι λόγοι για τους οποίους αυτή είναι περιορισμένη σε Ευρώπη και Κύπρο. Αντικείμενο της μελέτης είναι η σύνοψη και παρουσίαση εισηγήσεων, βασισμένες στα δεδομένα της χώρας μας, για βελτίωση της πρόσβασης των Κύπριων ασθενών σε καινοτόμες θεραπείες.

Ο απώτερος σκοπός της μελέτης είναι: οι εισηγήσεις που επισημαίνονται για αύξηση της πρόσβασης, να χρησιμοποιηθούν από τους ενδιαφερόμενους φορείς και τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής ώστε να ληφθούν τεκμηριωμένες αποφάσεις. Οι συνέπειες της βελτίωσης στην πρόσβαση θα είναι πρωτίστως ορατές στους ασθενείς οι οποίοι θα απολαμβάνουν βελτιωμένη ποιότητα ζωής και σ' αυτό έγκειται και η σπουδαιότητα της μελέτης.

3.2 Βασικά ερευνητικά ερωτήματα

- οι προοπτικές ανάπτυξης και έρευνας καινοτόμων φαρμάκων και οι θεραπευτικές κατηγορίες εστίασης
- το επίπεδο της πρόσβασης σε καινοτόμα φάρμακα στην Ευρώπη και στην Κύπρο
- οι λόγοι περιορισμένης πρόσβασης σε καινοτόμα φάρμακα σε Ευρώπη και Κύπρο
- οι συνέπειες της περιορισμένης πρόσβασης

- οι μηχανισμοί και οι στρατηγικές για ενίσχυση της πρόσβασης στην Ευρώπη
- οφέλη και επιδράσεις πρόσβασης στην καινοτομία σε ασθενείς, συστήματα υγείας κτλ
- προτάσεις για βελτίωση της πρόσβασης στην Κύπρο

3.3 Μεθοδολογική προσέγγιση

Για την υλοποίηση της έρευνας επιλέγηκε η ποιοτική ανάλυση δεδομένων (διερευνητική μέθοδος) ώστε να απαντηθούν τα βασικά ερωτήματα που τέθηκαν. Δεδομένου ότι η ποιοτική μελέτη δεν περιλαμβάνει ποσοτικά δεδομένα, η ανάλυση των δεδομένων που συλλέγηκαν δεν έτυχαν στατιστικής ανάλυσης καθώς δε μπορούσαν να μεταφραστούν σε αριθμητικά δεδομένα.

Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ένας συνδυασμός πρωτογενών και δευτερογενών στοιχείων με τα πρωτογενή στοιχεία να προέρχονται από προσωπικές παρατηρήσεις και συνεντεύξεις και τα δευτερογενή στοιχεία από στατιστικά δεδομένα ερευνών που έχουν εκπονηθεί σε διεθνές επίπεδο και έχουν συμπεριλάβει και στοιχεία για την Κύπρο.

Η συλλογή των πρωτογενών δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσα από συνεντεύξεις. Οι συνεντευξιζόμενοι επιλέγηκαν με τρόπο ώστε να αποτελούν ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα. Επιλέγηκαν 4 φορείς οι οποίοι εμπλέκονται άμεσα με το ζήτημα της πρόσβασης: (1) ο ΟΑΥ, ο οποίος είναι ο αρμόδιος φορέας για την αποζημίωση των φαρμάκων, (2) το ΥΥ, το οποίο μέσω της ΕΟΑ εμπλέκεται επίσης άμεσα με την αποζημίωση, (3) ο ΣΦΕΚ, τα μέλη του οποίου λαμβάνουν μέρος στις διαδικασίες για την αποζημίωση των φαρμακευτικών προϊόντων που εισάγουν και (4) η ΟΣΑΚ, η οποία αντιπροσωπεύει τους ασθενείς. Στη συνέχεια επιλέγηκε ένας αντιπρόσωπος από κάθε φορέα.

Οι συνεντεύξεις ήταν μερικώς δομημένες, καθώς δεν ήταν όλες οι ερωτήσεις προκαθορισμένες και είχαν σχεδιαστεί στη βάση συγκεκριμένων πυλώνων:

- γενικών ερωτήσεων σχετικών με το θέμα
- του επιπέδου της πρόσβασης
- των περιορισμών της πρόσβασης
- των προκλήσεων για την πρόσβαση
- των απόψεων/εισηγήσεων

Οι απόψεις και παρατηρήσεις της συγγραφέα, σαν φαρμακοποιός, με 13 χρόνια εμπειρία στη φαρμακευτική βιομηχανία στους τομείς αδειοδότησης, διάθεσης και αποζημίωσης φαρμακευτικών προϊόντων, χρησιμοποιήθηκαν σαν πρωτογενή στοιχεία σε όλη την έκταση της έρευνας.

Δευτερογενή στοιχεία συλλέγηκαν κυρίως από το διαδίκτυο από ιστοσελίδες ενδιαφερόμενων μερών, διεθνών και εθνικών, όπως ο EMA, το ΥΥ, ο ΟΑΥ, ο WHO, η ΕΦΡΙΑ, η ARM κ.α. καθώς κι από ηλεκτρονικές βάσεις όπως SpringerLink, Taylor and Francis, Wileyκ, PubMed κ.α.

3.4 Περιορισμοί της έρευνας

Λόγω της ταχέως κινούμενης φύσης του θέματος της μελέτης, έγινε προσπάθεια ώστε τα βιβλιογραφικά δεδομένα που θα καταγραφούν να αντικατοπτρίζουν τη σημερινή πραγματικότητα. Τα συμπεράσματα μπορεί να περιορίζονται εν μέρει από κάποια δεδομένα τα οποία δεν είναι ενημερωμένα για τα τελευταία 1-2 χρόνια. Ακόμα, κάποια δεδομένα για την Κύπρο περιορίζονται από το γεγονός ότι πιθανόν να μην είναι αντιπροσωπευτικά καθώς στα πλαίσια διεξαγωγής της έρευνας, δόθηκαν ελλιπή στοιχεία.

Επιπλέον, τίθεται περιορισμός από τον μικρό αριθμό συνεντευξιαζόμενων. Δεν ήταν εφικτό να συμπεριληφθούν περισσότεροι αντιπρόσωποι ενδιαφερόμενων φορέων ή περισσότεροι ενδιαφερόμενοι φορείς κατά τη διάρκεια των συνεντεύξεων κι αυτό περιορίζει την παρουσίαση των επικρατούντων απόψεων.

Τέλος, σημαντικό περιορισμό της έρευνας αποτελεί το γεγονός ότι έγινε απλή αναφορά και όχι ενδελεχής ανάλυση του τρόπου με τον οποίο οι προτάσεις/εισηγήσεις θα τύχουν εφαρμογής.

Κεφάλαιο 4

Παρουσίαση και ανάλυση αποτελεσμάτων έρευνας

Τα στοιχεία που θα παρουσιαστούν στο παρόν κεφάλαιο προέρχονται τόσο από τα βιβλιογραφικά δεδομένα που συλλέγηκαν όσο και από τα δεδομένα που συλλέγηκαν στα πλαίσια των συνεντεύξεων ή/και των ερωτηματολογίων που απαντήθηκαν από τους αντιπροσώπους των ενδιαφερόμενων φορέων που επιλέγηκαν.

4.1 Δεδομένα ΟΑΥ – Πρωτογενής έρευνα πρόσβασης

Σύμφωνα με στοιχεία του ΟΑΥ, από το έτος λειτουργίας του ΓεΣΥ μέχρι και τον Οκτώβριο του 2023 έχουν ενταχθεί στο ΓεΣΥ 152 καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως φαίνεται στον πίνακα 3. Σ' αυτά περιλαμβάνονται τόσο καινοτόμα μοναδικά φάρμακα και φάρμακα τα οποία είναι ανταλλάξιμα με άλλα καινοτόμα φάρμακα.

ΕΤΟΣ	ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ
2019-2021	0
2022	34
2023 (up to 21.11.2023)	118
	152

Πίνακας 3: Συνολικός αριθμός καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν ενταχθεί στο ΓεΣΥ, Πηγή: ΟΑΥ

Η σταδιακή ένταξη καινοτόμων φαρμάκων στο ΓεΣΥ ξεκίνησε εντός του 2022 και είναι μια δυναμική διαδικασία καθώς κάθε χρόνο αδειοδοτούνται αρκετά νέα φάρμακα και τα αιτήματα για την ένταξή τους στο ΓεΣΥ είναι συνεχή.

Στα Παραρτήματα Α και Β παρουσιάζονται αναλυτικά τα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία εντάχθηκαν στο ΓεΣΥ. Τα στοιχεία που δόθηκαν από τον ΟΑΥ περιλάμβαναν όνομα φαρμακευτικού προϊόντος, δύναμη και δραστική ουσία. Επεξεργάστηκαν περαιτέρω για να γίνει συσχέτιση των προϊόντων με τη Μέγιστη Λιανική Τιμή (συμπ. ΦΠΑ) τους και με τον κωδικό ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification) ο οποίος τα κατηγοριοποιεί σύμφωνα με την κύρια θεραπευτική τους ένδειξη.

Από τα 152 φάρμακα, τα 55 φάρμακα έχουν αξία κάτω των € 100 και ανήκουν όλα στον ΚΦΠ για εξωνοσοκομειακή φροντίδα (Παράρτημα Α) ενώ τα υπόλοιπα έχουν αξία άνω των € 100 και χρησιμοποιούνται τόσο για εξωνοσοκομειακή όσο και για ενδονοσοκομειακή φροντίδα (Παράρτημα Β).

Μελετώντας περαιτέρω τις κατηγορίες στις οποίες ανήκουν τα προϊόντα αυτά, διαφαίνεται η τάση που παρατηρείται και στις παγκόσμιες αγορές. Η πλειονότητα των καινοτόμων προϊόντων ανήκει στις κατηγορίες των ογκολογικών και νευρολογικών προϊόντων (Πίνακας 4).

Η ΕΟΑ δέχεται πολλά αιτήματα τα οποία εμπίπτουν στους όρους εντολής της. Και σ' αυτή την περίπτωση η πλειονότητα των αιτημάτων που υποβάλλονται/εγκρίνονται αφορούν καινοτόμα ογκολογικά φάρμακα. Ονομαστικά αιτήματα υποβάλλονται και για άλλες κατηγορίες φαρμάκων όπως για τη θεραπεία καρδιαγγειακών παθήσεων, διαβήτη κ.α. είναι όμως πολύ λιγότερα, παρότι αυτές οι ασθένειες έχουν μεγαλύτερη επικράτηση (prevalence) ανάμεσα στον πληθυσμό.

Αιτήματα για φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας (γονιδιακές θεραπείες) έχουν υποβληθεί στην ΕΟΑ και υπήρχαν και περιστατικά που εγκρίθηκαν. Παρόλα αυτά, δεν είναι εφικτή η έγκριση όλων των αιτημάτων αυτής της κατηγορίας φαρμάκων καθώς, ακόμα και ένα καλά στοιχειοθετημένο περιστατικό με θετική αξιολόγηση, ίσως να περιορίζεται από την έλλειψη τεχνογνωσίας, εκπαίδευσης ή ακόμα κι εξοπλισμού του Ιατρικού Κέντρου που θα χορηγήσει τη θεραπεία.

ATC Code	Αριθμός φαρμάκων	Ποσοστό
A - ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	5	3%
B - BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	5	3%
C - CARDIOVASCULAR SYSTEM	3	2%
D - DERMATOLOGICALS	5	3%
G - GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	1	1%
H - SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, EXCL. SEX HORMONES AND INSULINS	2	1%
J - ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	2	1%
L - ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	84	55%
M - MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	5	3%
N - NERVOUS SYSTEM	26	17%
P - ANTIPARASITIC PRODUCTS, INSECTICIDES AND REPELLENTS	3	2%
R - RESPIRATORY SYSTEM	2	1%
S - SENSORY ORGANS	9	6%
V - VARIOUS	0	0%
Total	152	100%

Πίνακας 4: Κατηγοριοποίηση καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν ενταχθεί στο ΓεΣΥ ανά ATC Code (θεραπευτική κατηγορία)

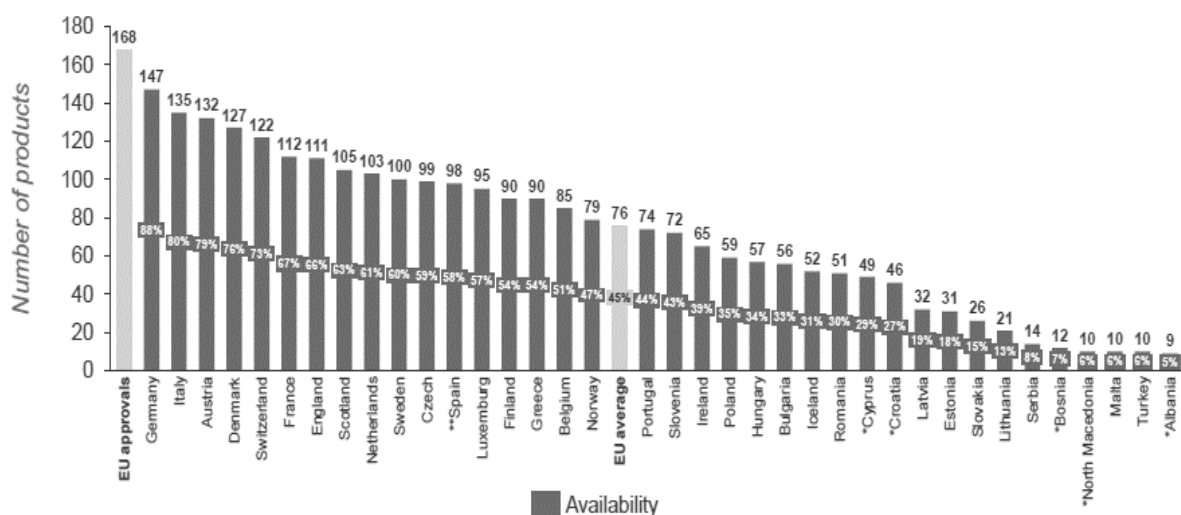
Τέτοιου είδους περιστατικά, πολλές φορές προωθούνται στο Υπουργείο Υγείας το οποίο μέσα από άλλες διαδικασίες φροντίζει για την αποστολή των ασθενών σε εξειδικευμένα ιατρικά κέντρα του εξωτερικού. Μέσω αυτών των περιπτώσεων, αποκαλύπτεται και η ασθενοκεντρική προσέγγιση που προσπαθεί να προωθήσει το Υπουργείο Υγείας.

4.2. EFPIA – PATIENTS W.A.I.T. – Έρευνα πρόσβασης

Η EFPIA σε συνεργασία με την IQVIA έχει ξεκινήσει μια μελέτη την Patients W.A.I.T. από

το 2004 για να μελετήσει τη διαθεσιμότητα και το χρόνο πρόσβασης των ασθενών σε καινοτόμες θεραπείες. Οι καθυστερήσεις που παρατηρούνται προβληματίζουν τη φαρμακευτική βιομηχανία.

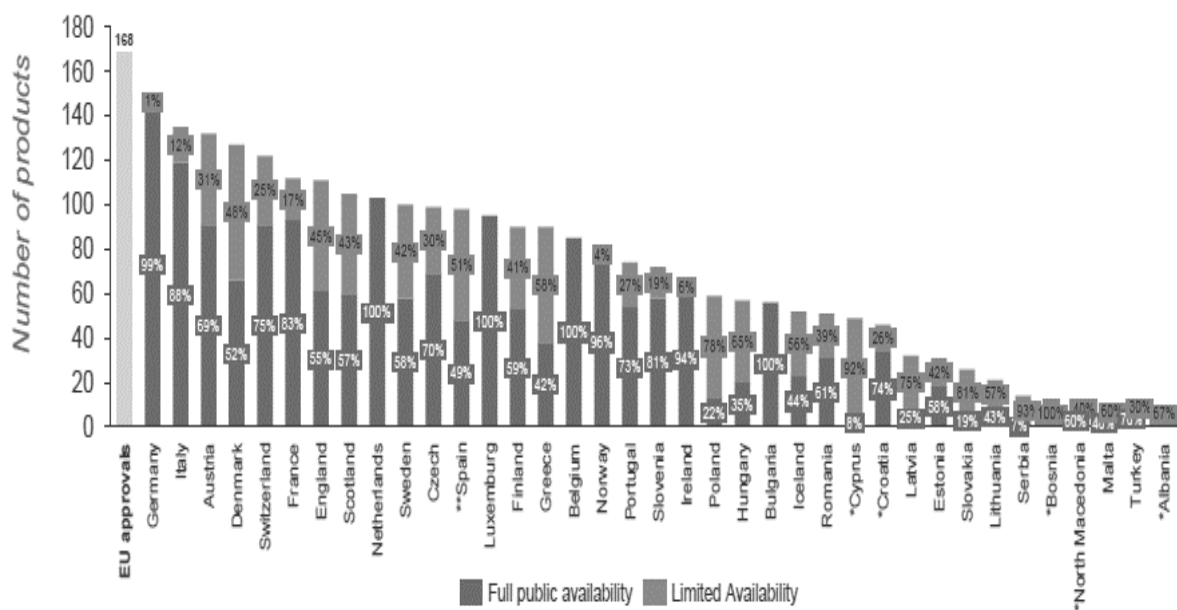
Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 168 φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είχαν αδειοδοτηθεί στην Ευρώπη στο διάστημα 2018-2021. Υπάρχουν μεγάλα κενά ανάμεσα στις χώρες με τη Γερμανία να αναδεικνύεται ως η χώρα με τη μεγαλύτερη διαθεσιμότητα σε καινοτόμα φάρμακα με 147 φαρμακευτικά προϊόντα και την Αλβανία να κατατάσσεται τελευταία με μόλις 9 καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα (Διάγραμμα 5). Ο μέσος όρος τα Ευρώπης είναι 76 φάρμακα ενώ η Κύπρος κατατάσσεται κάτω από το μέσο όρο των ευρωπαϊκών χωρών με μόλις 49 φάρμακα από τα 168, αριθμός που αντιστοιχεί σε ποσοστό 29%.



Διάγραμμα 5: Ποσοστά διαθεσιμότητας, Πηγή: EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey

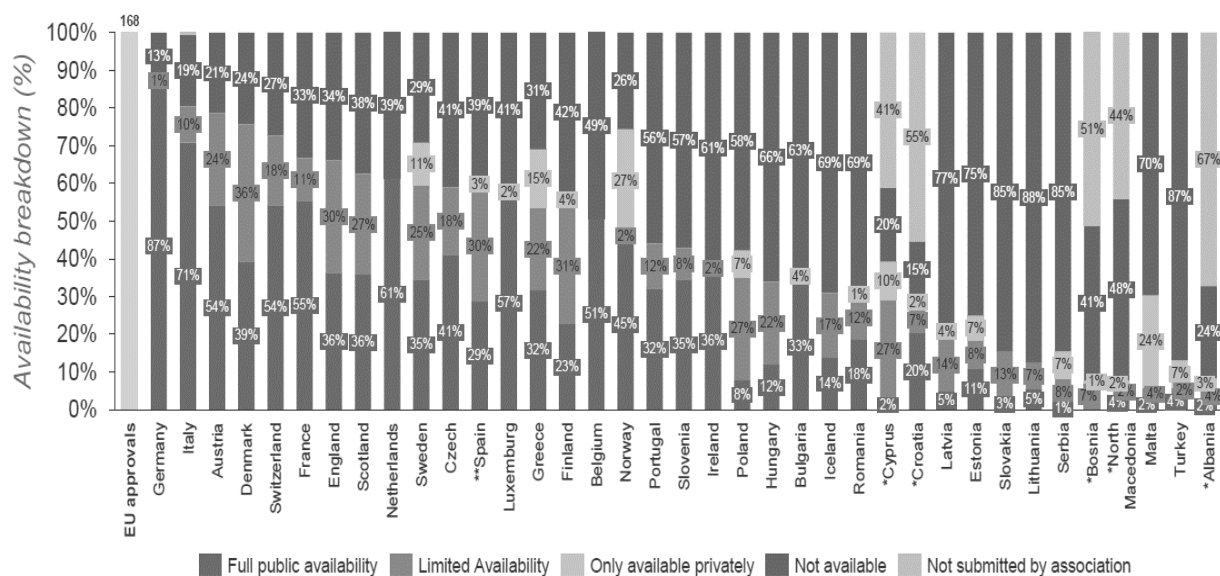
Η πρόσβαση μελετήθηκε περαιτέρω ως προς την αποζημίωση και σύμφωνα με τα στοιχεία που υποβλήθηκαν από τις χώρες, τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι διαθέσιμα στο Λουξεμβούργο, στην Ολλανδία, στο Βέλγιο και στη Βουλγαρία αποζημιώνονται από τα αντίστοιχα συστήματα υγείας σε ποσοστό 100%. Ακολουθούν η Γερμανία, η Νορβηγία και η Ιρλανδία με ποσοστά 99%, 96% και 94% αντίστοιχα. Η Κύπρος αποζημιώνει μόνο το 8% των φαρμάκων τα οποία είναι διαθέσιμα (Διάγραμμα 6).

Από το σύνολο των 168 καινοτόμων φαρμάκων που μελετήθηκαν, η Γερμανία κατέχει το υψηλότερο ποσοστό καθώς αποζημιώνει, μέσω του Συστήματος Υγείας, το 87% του συνόλου των φαρμάκων.



Διάγραμμα 6: Ποσοστά αποζημίωσης των διαθέσιμων φαρμάκων από τα Συστήματα Υγείας, Πηγή: EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey

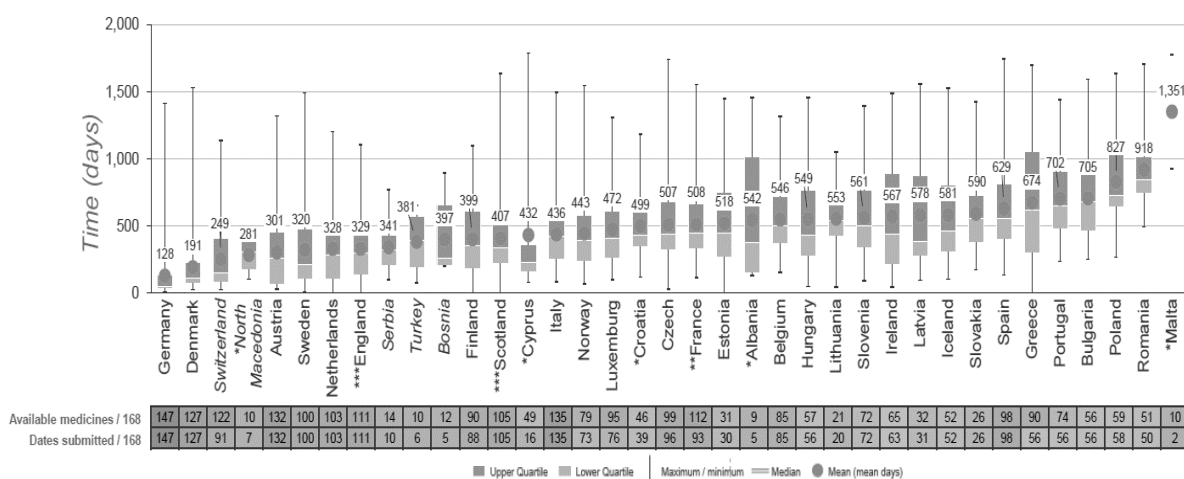
Αξίζει να σημειωθεί ότι στη Νορβηγία, στη Μάλτα και στην Ελλάδα, σημαντικός αριθμός των διαθέσιμων φαρμάκων διατίθεται μόνο ιδιωτικά, σε ποσοστά 27%, 24% και 15% αντίστοιχα. Η Κύπρος κατέχει ένα πολύ μικρό ποσοστό, αφού το κράτος αποζημιώνει μόλις το 2% του συνόλου των φαρμάκων που μελετήθηκαν (Διάγραμμα 7).



Διάγραμμα 7: Ποσοστά αποζημίωσης από τα συστήματα υγείας, του συνόλου των φαρμάκων που μελετήθηκαν, Πηγή: EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey

Ο μέσος χρόνος από την αδειοδότηση μέχρι τη διαθεσιμότητα ενός φαρμακευτικού προϊόντος κυμαίνεται από 128 έως 1351 ημέρες. Η Γερμανία κατέχει το μικρότερο μέσο

χρόνο από την αδειοδότηση ενός φαρμάκου μέχρι τη διαθεσιμότητά του και η Μάλτα το μεγαλύτερο. Ο μέσος όρος όλων των Ευρωπαϊκών χωρών είναι 517 μέρες. Η Κύπρος έχει μέσο χρόνο διαθεσιμότητας 432 μέρες, 16% κάτω από το μέσο όρο όλων των Ευρωπαϊκών χωρών. Σημειώνεται βέβαια, ότι δε δόθηκαν από την Κύπρο όλα τα στοιχεία που ζητήθηκαν, συνεπώς πιθανότατα τα αποτελέσματα να μην είναι αντιπροσωπευτικά (Διάγραμμα 8).



Διάγραμμα 8: Μέσος χρόνος (σε ημέρες) μέχρι τη διαθεσιμότητα, Πηγή: EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey

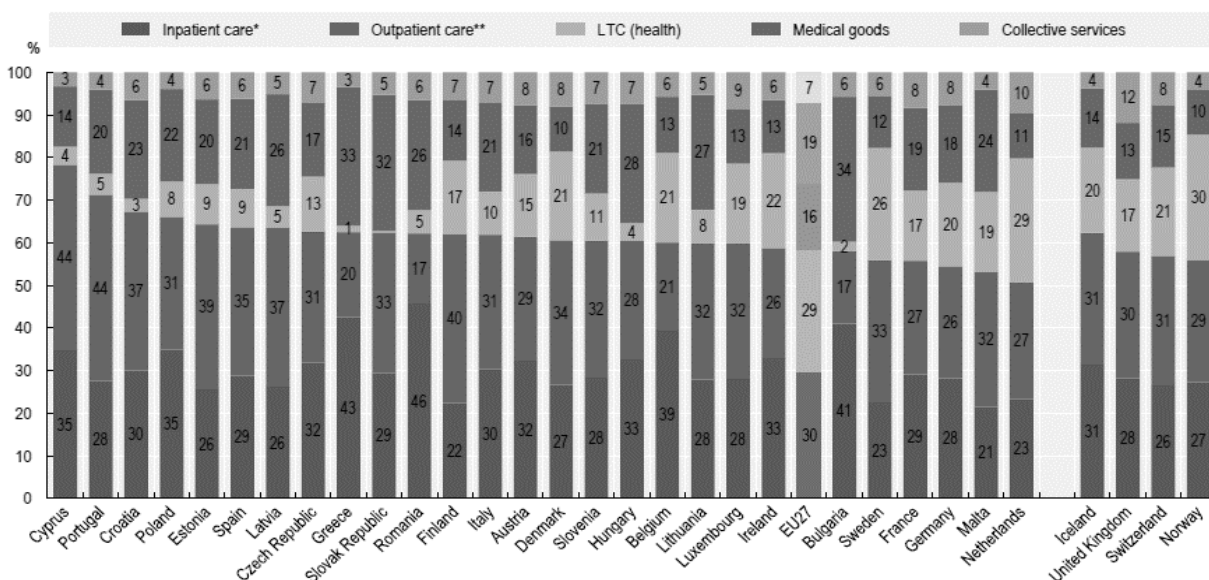
4.3 Δαπάνες για την υγεία

Πολλοί είναι οι παράγοντες που προσδιορίζουν τους πόρους που δαπανούνται από τα κράτη-μέλη σε διάφορους τύπους προϊόντων και σε διάφορες υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης, από τις προτεραιότητες του εκάστοτε συστήματος μέχρι το συνολικό κόστος. Σύμφωνα με έκθεση του OECD και της Ευρωπαϊκής Ένωσης (OECD/European Union, 2020), το 2020 οι δαπάνες σε ενδο-νοσοκομειακή και εξω-νοσοκομειακή φροντίδα αποτελούν τις 2 μεγαλύτερες κατηγορίες υγειονομικών δαπανών ενώ ακολουθούν οι δαπάνες σε φαρμακευτικά προϊόντα.

Η φαρμακευτική βιομηχανία, όμως, εξελίσσεται συνεχώς και βρίσκεται σε ένα κομβικό σημείο όσον αφορά τα καινοτόμα φάρμακα που ανακαλύπτονται, αναπτύσσονται και αδειοδοτούνται για να κυκλοφορήσουν στην αγορά. Πολλά από αυτά τα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα καλύπτουν ανικανοποίητες ιατρικές ανάγκες ή χρησιμοποιούνται ως εναλλακτικά υφιστάμενων θεραπειών, με αποδεδειγμένα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα, τη μείωση της θνησιμότητας κ.α. Η

πλειονότητα, όμως, των καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων έχει ιδιαίτερα υψηλό κόστος το οποίο προκαλεί σημαντικές επιπτώσεις στους προϋπολογισμούς για την υγεία.

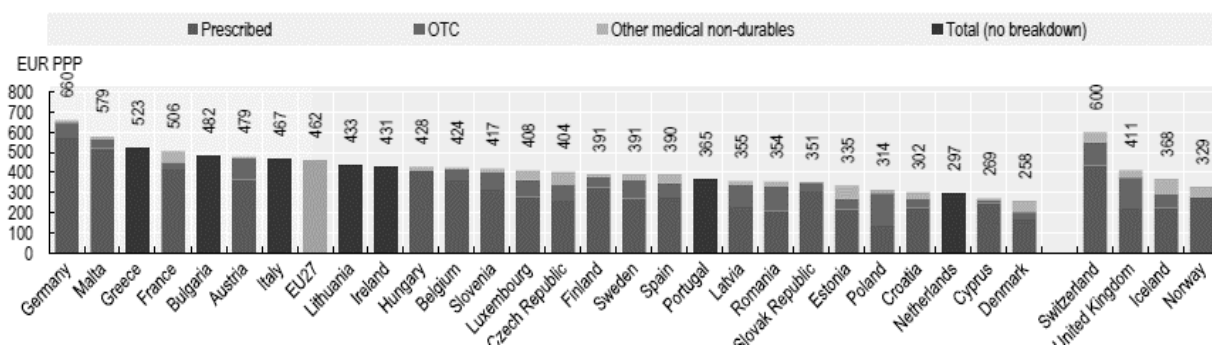
Σύμφωνα με στοιχεία που φαίνονται αναλυτικά στο διάγραμμα 9 (OECD/European Union, 2022), ο μέσος όρος των δαπανών για ενδο-νοσοκομειακές και εξω-νοσοκομειακές δαπάνες στην Ευρώπη έφτασε το 59% των συνολικών δαπανών για την υγεία ενώ ο μέσος όρος για τις δαπάνες σε φαρμακευτικά προϊόντα έφτασε το 19%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την Κύπρο την ίδια χρονιά έφτασαν το 79% και 14% αντίστοιχα, με το ποσοστό για ενδο-νοσοκομειακές και εξω-νοσοκομειακή δαπάνες να ξεπερνά το μέσο όρο της Ευρώπης κατά 20% ενώ το ποσοστό σε δαπάνες για φαρμακευτικά προϊόντα να είναι μικρότερο κατά 5%.



Διάγραμμα 9: Δαπάνες για την υγεία ανά κατηγορία, Πηγή: OECD/Europe Report, Health at a Glance 2022 – Europe 2022

Όπως φαίνεται αναλυτικά στο διάγραμμα 10 (OECD/European Union, 2022), η κατά κεφαλήν δαπάνη για φαρμακευτικά προϊόντα, το 2020, ανήλθε κατά μέσο όρο σε €462 στα κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η Γερμανία είχε τη μεγαλύτερη κατά κεφαλήν δαπάνη με €660, περίπου 42% περισσότερα από το μέσο όρο της ΕΕ ενώ η Κύπρος μια από τις πιο χαμηλές που ανερχόταν στα €269, 42% περίπου λιγότερα από το μέσο όρο της ΕΕ. Με κάποιες εξαιρέσεις, στα περισσότερα κράτη-μέλη, συμπεριλαμβανομένης και της Κύπρου, το 75% περίπου των πιο πάνω δαπανάται σε φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία χορηγούνται με ιατρική συνταγή ενώ η πλειονότητα των υπολοίπων αποτελούν μη συνταγογραφούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία στις περισσότερες

περιπτώσεις δεν καλύπτονται από τα συστήματα υγείας και οι ασθενείς επιβαρύνονται με το κόστος τους.



Διάγραμμα 10: Κατά κεφαλήν δαπάνες για την υγεία σε φαρμακευτικά προϊόντα

Πηγή: OECD/Europe Report, Health at a Glance 2022 – Europe 2022

4.4 Αποτελέσματα συνεντεύξεων

Πραγματοποιήθηκαν συνεντεύξεις με αντιπροσώπους ενδιαφερόμενων φορέων, του Οργανισμού Ασφάλισης Υγείας (ΟΑΥ), του Συνδέσμου Φαρμακευτικών Εταιρειών Κύπρου (ΣΦΕΚ), του Υπουργείου Υγείας (ΥΥ) και της Ομοσπονδίας Συνδέσμων Ασθενών Κύπρου (ΟΣΑΚ) με κάποιες προκαθορισμένες ερωτήσεις και με ελεύθερη συζήτηση. Λόγω του διαφορετικού βαθμού εμπλοκής κάθε φορέα στο θέμα, οι περισσότερες ερωτήσεις που έγιναν στους φορείς ήταν διαφορετικές. Όλες οι ερωτήσεις όμως στηρίχθηκαν σε 3 πυλώνες: (1) στα επίπεδα πρόσβασης στην Κύπρο (2) στους περιορισμούς/προκλήσεις που υπάρχουν, (3) στις εισηγήσεις τους. Ο πίνακας 5 συνοψίζει επιγραμματικά τις απαντήσεις τους στα πιο πάνω ερωτήματα. Σ' αυτό το σημείο είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι απαντήσεις των αντιπροσώπων αντικατοπτρίζουν εν μέρει τις θέσεις των φορέων στους οποίους ανήκουν, αλλά σε κάποιες περιπτώσεις μετέφεραν και την προσωπική τους άποψη.

4.4.1 Επίπεδο πρόσβασης

Οι 3 από τους 4 αντιπροσώπους υποστήριξαν ξεκάθαρα ότι το επίπεδο της πρόσβασης στην Κύπρο σε καινοτόμα φαρμακευτικά φάρμακα είναι χαμηλό.

Ο αντιπρόσωπος του ΟΑΥ δεν εξέφερε ξεκάθαρη άποψη για το επίπεδο της πρόσβασης στην Κύπρο. Σημείωσε, όμως, ότι η πρόσβαση στα καινούρια φάρμακα είναι προβληματική σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση, συμπεριλαμβανομένης και της Κύπρου με την έννοια ότι τα στοιχεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας κατά τη στιγμή της

αξιολόγησης περιβάλλονται από αβεβαιότητα. Κάποια κράτη-μέλη της Ευρώπης έχουν εγκαταστήσει κάποιους μηχανισμούς αντιμετώπισης, παρόλα αυτά ο σχεδιασμός των κλινικών μελετών εντείνουν την αβεβαιότητα. Αnéφερε, επίσης, ότι μόνο τα μισά από τα αιτήματα για ένταξη καινοτόμων φαρμάκων έχουν αξιολογηθεί καθώς επίσης ότι ο ΟΑΥ υποστελεχώνεται. Τέλος, σημείωσε ότι η ένταξη καινοτόμων φαρμάκων στο ΓεΣΥ αποτελεί μία από τις 3 υψηλότερες προτεραιότητες για τον ΟΑΥ.

Ο αντιπρόσωπος της ΟΣΑΚ υποστήριξε ότι σύμφωνα με τα στοιχεία που έχουν στη διάθεσή τους, ο χρόνος εισαγωγής των καινοτόμων φαρμάκων στο ΓεΣΥ είναι πολύ μεγάλος, συνεπώς η Κύπρος δε βρίσκεται σε καλό επίπεδο. Τονίζει ότι συγκριτικά με την Ευρώπη, δεν υπάρχει ισότιμη και έγκαιρη πρόσβαση.

ΖΗΤΗΜΑΤΑ	ΦΟΡΕΙΣ			
	ΟΑΥ	ΣΦΕΚ	ΥΥ	ΟΣΑΚ
ΕΠΙΠΕΔΟ ΠΡΟΣΒΑΣΗΣ	Δεν δόθηκε ξεκάθαρη απάντηση. Δηλώθηκε όμως, ότι: (1) μέχρι τον Οκτώβριο του 2023 είχαν αξιολογηθεί μόνο τα μισά από τα αιτήματα που υποβλήθηκαν για καινοτόμα προϊόντα, (2) η έλλειψη προσωπικού αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τον ΟΑΥ	Χαμηλό	Χαμηλό	Χαμηλό
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ	Η περιορισμένη διαθέσιμη τεκμηρίωση (κυρίως το εύρος του οφέλους) και η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων που καθορίζουν το όφελος (level and grade of evidence)	Καθυστερήσεις τόσο στη δημιουργία πρωτοκόλλων όσο και στη διαδικασία διαπραγμάτευσης στα πλαίσια των ΜΕΑ	Το μέγεθος της χώρας μας	Οικονομικοί περιορισμοί και το μέγεθος της χώρας μας
ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ	Η αποδοχή της τιμολόγησης βάση αξίας και όχι βάση χαρακτηριστικών του φαρμάκου	Οι καθυστερήσεις και οι τελικές τιμές διαπραγμάτευσης των καινοτόμων προϊόντων που προτείνονται από τον ΟΑΥ πολλές φορές είναι πολύ χαμηλές και δε γίνονται αποδεκτές από τις εταιρίες.	Τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων	Οι χρόνοι ένταξης στο ΓεΣΥ
ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ	(1) να γίνεται transferability των κλινικών εργαλείων που έχουν αναπτυχθεί, (2) να μην γίνεται επιλεκτική υιοθέτηση επιμέρους στοιχείων από αξιολογήσεις άλλων χωρών 3) να υπάρχει αξιολόγηση, στην βάση κλίμακας εάν είναι δυνατόν, όπου να ποσοτικοποιείται το όφελος, όπως στην Γαλλία	Να γίνει εφαρμογή πρωτοκόλλων άλλων κρατών-μελών για μείωση του χρόνου προετοιμασίας. Επίσης, η διαδικασία διαπραγμάτευσης θα πρέπει να απλοποιηθεί ώστε οι τιμές που συμφωνούνται να σχετίζονται με το μέγεθος της Κυπριακής αγοράς.	-	Ο μηχανισμός αποζημίωσης των φαρμάκων θα πρέπει να υλοποιείται από ανεξάρτητη Συμβουλευτική επιτροπή φαρμάκων.

Πίνακας 5: Σύνοψη απαντήσεων συνεντευξιζόμενων

4.4.2 Περιορισμοί και προκλήσεις στην πρόσβαση

Οι αντιπρόσωποι των φορέων είχαν κάποιες κοινές απόψεις σχετικά με τους περιορισμούς και τις προκλήσεις στην πρόσβαση στη χώρα μας.

Ο αντιπρόσωπος του ΟΑΥ θεωρεί ότι ο σημαντικότερος περιορισμός στο σύστημα αποζημίωσης της Κύπρου είναι η περιορισμένη διαθέσιμη τεκμηρίωση, κυρίως το εύρος του οφέλους, και η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων που καθορίζουν το όφελος (level and grade of evidence). Υπάρχουν δηλαδή δυσκολίες στη διαδικασία αξιολόγησης των αιτημάτων.

Θεωρεί επίσης ότι η αποδοχή της τιμολόγησης βάσει αξίας και όχι βάσει χαρακτηριστικών του φαρμάκου είναι πρόκληση για την επίτευξη συμφωνίας και ένταξη στο ΓεΣΥ. Την ίδια άποψη φαίνεται να έχει και ο αντιπρόσωπος του ΣΦΕΚ ο οποίος θεωρεί ότι πολλές φορές, οι τελικές τιμές διαπραγμάτευσης που προτείνονται από τον ΟΑΥ, είναι πολύ χαμηλές για τις εταιρείες με αποτέλεσμα να τις απορρίπτουν. Σ' αυτό συμφωνεί επίσης και ο αντιπρόσωπος της ΟΣΑΚ σημειώνοντας ότι υφίστανται οικονομικοί περιορισμοί αφού οι δαπάνες στον τομέα υγείας στη χώρα μας είναι μικρότερες από το μέσο όρο των δαπανών στην ΕΕ.

Ο χρόνος ένταξης των φαρμάκων και η τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων φαίνεται να είναι ακόμα ένας περιορισμός και πρόκληση για την πρόσβαση, άποψη στην οποία συμφωνούν τόσο ο αντιπρόσωπος του ΣΦΕΚ, όσο ο αντιπρόσωπος του ΥΥ και της ΟΣΑΚ. Ο αντιπρόσωπος του ΣΦΕΚ πρόσθεσε ότι υπάρχει καθυστέρηση τόσο στη δημιουργία πρωτοκόλλων όσο και στη διαδικασία διαπραγμάτευσης στα πλαίσια των ΜΕΑ (Managed Entry Agreements).

Ο αντιπρόσωπος του ΥΥ θεωρεί ότι το μέγεθος της χώρας μας είναι ακόμα ένας σημαντικός παράγοντας που περιορίζει την πρόσβαση στα καινοτόμα φάρμακα και την ίδια άποψη έχει και ο αντιπρόσωπος της ΟΣΑΚ.

Τέλος, αντιπρόσωπος του ΥΥ θεωρεί ότι μια σημαντική πτυχή της περιορισμένης πρόσβασης είναι ίσως η μειωμένη επικοινωνία που προέκυψε από το διαχωρισμό των αρμοδιοτήτων σε διαφορετικούς Οργανισμούς/σώματα με αποτέλεσμα να παρακωλύεται η συνεργασία.

4.4.3 Εισηγήσεις για βελτίωση πρόσβασης

Ο εκπρόσωπος του ΟΑΥ θεωρεί ότι βελτίωση της πρόσβασης θα επέλθει εφόσον η αξιολόγηση των φαρμάκων γίνεται κεντρικά ώστε να υπάρχει δυνατότητα μεταφοράς τους στη βάση των κλινικών εργαλείων που έχουν αναπτυχθεί. Επίσης, να αποφεύγεται η επιλεκτική υιοθέτηση στοιχείων από αξιολογήσεις άλλων κρατών-μελών και εφόσον είναι δυνατόν, να υπάρχει αξιολόγηση στη βάση κλίμακας, όπως εφαρμόζεται στη Γαλλία, όπου το όφελος τελικά ποσοτικοποιείται.

Πέραν από την κεντρική διαδικασία αξιολόγησης φαρμάκων, θεωρεί ότι οι εταιρείες θα πρέπει να κατανοήσουν την ανάγκη για εισαγωγή συμφωνιών ελεγχόμενης εισόδου.

Σε ερώτηση για πιθανή δημιουργία σώματος Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας (ΑΤΥ), ο αντιπρόσωπος του ΟΑΥ υποστήριξε ότι μια τέτοια επιτροπή χρειάζεται καταρτισμένα άτομα και με βάση τον όγκο και τις δαπάνες των φαρμάκων, δεν δικαιολογείται η σύσταση του.

Ο εκπρόσωπος του ΟΣΑΚ θεωρεί ότι ο μηχανισμός αποζημίωσης των φαρμάκων θα πρέπει να υλοποιείται από ανεξάρτητη Συμβουλευτική Επιτροπή Φαρμάκων.

Ο εκπρόσωπος του ΣΦΕΚ υποστήριξε ότι θα πρέπει να γίνει εφαρμογή πρωτοκόλλων άλλων κρατών-μελών για μείωση του χρόνου προετοιμασίας. Επίσης, η διαδικασία διαπραγμάτευσης θα πρέπει να απλοποιηθεί ώστε οι τιμές που συμφωνούνται να σχετίζονται με το μέγεθος της Κυπριακής αγοράς.

Κεφάλαιο 5

Συμπεράσματα - Εισηγήσεις

Τα αποτελέσματα της έρευνας δείχνουν σαφώς ότι η πρόσβαση σε καινοτόμα φάρμακα στην Κύπρο είναι προβληματική και κατά πολύ μειωμένη σε σχέση με το μέσο όρο της Ευρώπης. Παρακάτω συνοψίζονται τα συμπεράσματα και γίνονται εισηγήσεις για βελτίωση των μηχανισμών και συνεπώς βελτίωση της πρόσβασης.

Οι λόγοι της μειωμένης πρόσβασης σχετίζονται κυρίως με τους μειωμένους διαθέσιμους πόρους της χώρας μας, το μειωμένο προϋπολογισμό και δαπάνες για την υγεία τα οποία εν μέρει είναι απότοκα της οικονομικής κρίσης, της πανδημίας COVID-19, όπως επίσης και των συνεπειών του πολέμου στην Ουκρανία. Μειωμένες δαπάνες ισοδυναμούν με αποζημίωση λιγότερων καινοτόμων φαρμάκων. Επιβάλλεται οι αρμόδιες Αρχές να προχωρήσουν σε ανακατανομή δαπανών, έτσι ώστε να προωθείται η διασφάλιση αποζημίωσης καινοτόμων φαρμάκων από το ΓεΣΥ.

Η μη τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων των διαδικασιών επηρεάζει το χρόνο ένταξης των φαρμάκων στο ΓεΣΥ. Πιθανότατα αυτό προκύπτει λόγω υποστελέχωσης του ΟΑΥ. Δεν είναι τυχαίο άλλωστε το γεγονός ότι ο ΟΑΥ προκήρυξε διαγωνισμό για την παροχή υπηρεσιών αξιολόγησης αιτήσεων ένταξης καινοτόμων φαρμάκων. Τα αιτήματα που υποβάλλονται για αποζημίωση καινοτόμων θεραπειών είναι συνεχή και η δημιουργία καθυστερημένων φακέλων είναι γεγονός.

Τις χρονοβόρες διαδικασίες για την έγκριση ονομαστικών αιτημάτων και τη μη ένταξη καινοτόμων φαρμάκων στο ΓεΣΥ θίγουν και οι ασθενείς μέσω του παρατηρητηρίου Δικαιωμάτων Ασθενών της ΟΣΑΚ. Όπως αναφέρει ο εκπρόσωπος της ΟΣΑΚ, το ποσοστό παραπόνων της κατηγορίας «Φάρμακα και θεραπείες», στην οποία εμπίπτουν τα παράπονα για μη διαθεσιμότητα καινοτόμων φαρμάκων, είναι το μεγαλύτερο από όλες

τις κατηγορίες παραπόνων με μέσο όρο 33%. Δεν υπάρχει όμως διαχωρισμός θεραπευτικής κατηγορίας.

Το μικρό μέγεθος της αγοράς της χώρας μας είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας για τη μη διαθεσιμότητα αρκετών καινοτόμων θεραπειών. Μελετώντας τη Γερμανία, η οποία σύμφωνα με τις έρευνες παρέχει υψηλή πρόσβαση σε καινοτόμα φάρμακα, μπορούμε εύκολα να συμπεράνουμε ότι η φαρμακοβιομηχανία της Γερμανίας συνεισφέρει σ' αυτό. Η Κύπρος διαθέτει φαρμακοβιομηχανία μόνο για γενόσημα προϊόντα, συνεπώς δε μπορεί να συνεισφέρει στην εξυπηρέτηση των αναγκών της σε καινοτόμα φάρμακα.

Ο εκπρόσωπος του ΟΑΥ θίγει ένα πολύ σημαντικό θέμα που σχετίζεται με τη μειωμένη διαθεσιμότητα, την ανάγκη για κεντρική αξιολόγηση των φαρμάκων. Στα πλαίσια της Φαρμακευτικής Στρατηγικής για την Ευρώπη, έχει υιοθετηθεί ο κανονισμός (ΕΕ) 2021/2282 σχετικά με την αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας ο οποίος θα εφαρμοστεί από τις 12 Ιανουαρίου 2025. Ο Κανονισμός προνοεί κεντρική αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας, ασφάλειας, κόστους οι οποίες εστιάζουν στον ασθενή. Η ευθύνη όμως για την εξαγωγή των συμπερασμάτων για αποζημίωση ενός φαρμάκου, παραμένει στα κράτη-μέλη. Τα στοιχεία που θα παρέχονται μέσω της κεντρικής αξιολόγησης θα είναι εμπεριστατωμένα, με αποτέλεσμα να εξαλείφεται η αβεβαιότητα που υπήρχε μέχρι τώρα. Η κεντρική Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας θα είναι ένα εξαιρετικό εργαλείο το οποίο θεωρώ ότι θα βελτιώσει αρκετά τους χρόνους αξιολόγησης αποζημίωσης φαρμάκων και συνεπώς την πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες.

Η χρήση μηχανισμών για προμήθεια μεγάλων ποσοτήτων φαρμάκων, μέσω διαγωνισμών, έχει το πλεονέκτημα της εκμετάλλευσης του ανταγωνισμού για εξασφάλιση καλύτερης τιμής. Εξάλλου ο μηχανισμός των διαγωνισμών που προκηρύσσονται είτε σαν ανοιχτοί διαγωνισμοί είτε με διαδικασία διαπραγμάτευσης χρησιμοποιείται εδώ και χρόνια από τη διεύθυνση Αγορών και Προμηθειών του Υπουργείου Υγείας με επιτυχία. Οι χρόνοι πρόσβασης στα φάρμακα είναι προκαθορισμένοι καθώς υπάρχουν αυστηρές προθεσμίες για υποβολή, αξιολόγηση, υπογραφή και υλοποίηση των διαγωνισμών.

Το ΓεΣΥ θα μπορούσε να εκμεταλλευτεί το καλοστημένο αυτό σύστημα των διαγωνισμών ώστε να ενθαρρυνθεί η χρήση των βιο-ομοειδών τα οποία μπορούν να ανταγωνιστούν σε ανοιχτούς διαγωνισμούς. Η εξοικονόμηση κόστους από την

εξασφάλιση μειωμένων τιμών στα βιο-ομοειδή, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την ένταξη καινοτόμων φαρμάκων στο ΓεΣΥ.

Η αναθεώρηση της φαρμακευτικής νομοθεσίας της ΕΕ στα πλαίσια της Ευρωπαϊκής Ένωσης Υγείας αναμένεται να ενισχύσει την καινοτομία για μια ανταγωνιστική φαρμακευτική βιομηχανία σε όλη την Ευρώπη. Η μεταρρύθμιση που προωθείται στοχεύει σε απλούστερες, ταχύτερες και χαμηλότερου κόστους φαρμακορρυθμιστικές διαδικασίες, ευκολότερο σχεδιασμό κλινικών μελετών, μεγαλύτερη συνεργασία, ανταλλαγή πληροφοριών και γνώσεων με τα κράτη-μέλη, μειωμένο χρόνο αξιολόγησης διαδικασιών, έγκαιρη επιστημονική στήριξη του EMA, ηλεκτρονικές διαδικασίες, χρήση προσωρινών αδειών Κυκλοφορίας έκτακτης ανάγκης, παροχή κινήτρων για έρευνα και ανάπτυξη κα. Η αναθεώρηση αυτή αναμένεται να έχει αντίκτυπο σε όλα τα κράτη-μέλη, κυρίως σε αυτά τα οποία έχουν μειωμένη πρόσβαση, δεδομένου ότι η πλειοψηφία των καινοτόμων θεραπειών γίνεται κεντρικά από τον EMA.

Η σάρωση ορίζοντα είναι ένας σπουδαίος μηχανισμός για την έγκαιρη αναγνώριση υποσχόμενων καινοτόμων φαρμάκων. Η έγκαιρη αναγνώριση προϋποθέτει και μηχανισμούς για εφαρμογή έγκαιρων και γρήγορων διαδικασιών φαρμακορρύθμισης. Η Κύπρος δεν περιλαμβάνεται στις χώρες οι οποίες εφαρμόζουν ένα τέτοιο σύστημα. Στα πλαίσια, όμως της Διακήρυξης της Βαλέττας, υπάρχει προοπτική εφαρμογής.

Η δημιουργία του Εθνικού Κέντρου Κλινικής Τεκμηρίωσης, θα προσφέρει πολλά στην αναβάθμιση των υπηρεσιών του ΓεΣΥ. Ανάμεσα σε άλλα, θα αναλάβει την εκπαίδευση προσωπικού σε θέματα μεθοδολογίας κατευθυντήριων οδηγιών και ορθής κλινικής πρακτικής, την προσαρμογή σε διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες και κλινικά πρωτόκολλα για διαφορετικές κλινικές οντότητες και επίπεδα φροντίδας, την ανάπτυξη/προσαρμογή του συστήματος των Διαγνωστικά Ομοιογενών Ομάδων (DRG) που θα ισχύσουν στο πλαίσιο του ΓεΣΥ, την ανάπτυξη Συστήματος Παρακολούθησης και Ελέγχου (monitoring & follow-up) της εφαρμογής των κατευθυντήριων οδηγιών και πρωτοκόλλων και την αξιολόγηση της εφαρμογής πολιτικών υγείας για τις κατευθυντήριες οδηγίες και, τα κλινικά πρωτόκολλα και το σύστημα DRG. Η προσφορά του στη βελτίωση της πρόσβασης σε καινοτόμες θεραπείες θα είναι ουσιαστική.

Σ'αυτή την πορεία για αναβάθμιση των συστημάτων, δομών, διαδικασιών και νομοθεσίας είναι απαραίτητη η συνεργασία και σωστή επικοινωνία όλων των φορέων. Είναι απαραίτητο οι ερευνητές, η φαρμακοβιομηχανία, τα υγειονομικά συστήματα, οι

πληρωτές και φυσικά οι ασθενείς, να είναι συνοδοιπόροι σ' αυτή τη διαδρομή ώστε το σύστημα όλων των εμπλεκόμενων μερών να παρέχει στους ασθενείς, τους τελικούς αποδέκτες, έγκαιρη και απρόσκοπτη πρόσβαση στις ασφαλέστερες και αποτελεσματικότερες εξειδικευμένες θεραπείες του μέλλοντος για να αντιμετωπιστούν όσο το δυνατόν πληρέστερα οι ανεκπλήρωτες ιατρικές ανάγκες του σήμερα.

Παράρτημα Α

Φαρμακευτικά Προϊόντα που έχουν ενταχθεί στο ΓεΣΥ (<€100)

ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ	Μέγιστη Δυνατή Λιανική Τιμή (07/09/2023) με ΦΠΑ	Πρωτό- κολλο
NEXIUM GASTRO-RESISTANT GRANULES FOR ORAL SUSPENSION 10MG	ESOMEPRAZOLE	OTC (εξαιρείται)	ΝΑΙ
STELAZINE TABLET, FILM COATED 5MG	TRIFLUOPERAZINE	2.07	ΝΑΙ
WARFANT TABLET 1MG	WARFARIN SODIUM	2.32	ΝΑΙ
STELAZINE MODIFIED-RELEASE CAPSULE, HARD 2MG	TRIFLUOPERAZINE	3.18	ΝΑΙ
VOLTAREN FOR CHILDREN SUPPOSITORY 12.5MG	DICLOFENAC SODIUM	3.27	ΝΑΙ
WARFANT TABLET 3MG	WARFARIN SODIUM	3.50	ΝΑΙ
ISOPTO-MAXITROL EYE OINTMENT	NEOMYCIN, POLYMYXIN B SULFATE, DEXAMETHASONE	3.76	ΝΑΙ
LITHIMOLE EYE DROPS, SOLUTION 0.5%W/V	TIMOLOL MALEATE	3.80	ΝΑΙ
TOBREX EYE OINTMENT 0.3% W/W	TOBRAMYCIN	4.04	ΝΑΙ
HALDOL ORAL SOLUTION 2MG/ML	HALOPERIDOL	4.07	ΝΑΙ
ISOPTO-MAXITROL EYE DROPS, SUSPENSION	NEOMYCIN, POLYMYXIN B SULFATE, DEXAMETHASONE	4.47	ΝΑΙ
STELAZINE MODIFIED-RELEASE CAPSULE, HARD 10MG	TRIFLUOPERAZINE	4.58	ΝΑΙ
WARFANT TABLET 5MG	WARFARIN SODIUM	4.78	ΝΑΙ
RELIEF CAPSULE, HARD 4MG	THIOLCHOSIDE	5.15	ΝΑΙ
PROCTO-GLYVENOL SUPPOSITORY	ANTIHAEMORRHOIDAL TOPICAL PREPARATION (LIDOCAINE, TRIBENOSIDE)	5.42	ΝΑΙ
FUCITHALMIC EYE DROPS, SUSPENSION 1%	FUCIDIC ACID	5.87	ΝΑΙ

ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ	Μέγιστη Δυνατή Λιανική Τιμή (07/09/2023) με ΦΠΑ	Πρωτό- κολλο
ACARILBIAL CUTANEOUS SOLUTION 277MG/ML	BENZYL BENZOATE	6.33	ΝΑΙ
ADAFERIN GEL 0.1%	ADAPALENE	7.78	ΝΑΙ
TRICEF POWDER FOR ORAL SUSPENSION 100MG/5ML	CEFIXIME	8.10	ΝΑΙ
CLOPIXOL DEPOT INJECTION 200MG/ML	ZUCLOPENTHIXOL	8.12	ΝΑΙ
DEANXIT TABLET, FILM COATED	FLUPENTIXOL DIHYDROCHLORIDEMELI TRACEN HYDROCHLORIDE	8.33	ΝΑΙ
MEDORIL CAPSULE, HARD 500MG	CALCIUM DOBESILATE	8.53	ΝΑΙ
MACRODANTIN CAPSULE, HARD 100MG	NITROFURANTOIN	10.15	ΝΑΙ
TOPAMAX TABLET, FILM COATED 25MG	TOPIRAMATE	11.71	ΝΑΙ
LAKAFIN MEDICATED NAIL LACQUER 28% W/W	TIOCONAZOLE	13.26	ΝΑΙ
FLAGYMET GRANULES 400MG	METRONIDAZOLE BENZOATE	13.50	ΝΑΙ
TRILEPTAL ORAL SUSPENSION 60MG/ML	OXCARBAZEPINE	13.72	ΝΑΙ
PLENUR MODIFIED-RELEASE TABLET 400MG	LITHIUM CARBONATE	15.03	ΝΑΙ
ELOQUINE TABLET 250MG	MEFLOQUINE	15.52	ΝΑΙ
COLCHICINA/ACARPIA TABLET 1MG	COLCHICINE	18.10	ΝΑΙ
TOPAMAX TABLET, FILM COATED 50MG	TOPIRAMATE	20.33	ΝΑΙ
GLUCAGEN HYPOKIT POWDER AND SOLVENT FOR SOLUTION FOR INJECTION 1MG	GLUCAGON CHLORIDE	22.16	ΝΑΙ
VAGIFEM FILM COATED VAGINAL TABLETS 10MCG	ESTRADIOL	22.64	ΝΑΙ
CONCERTA TABLET, PROLONGED-RELEASE 18MG	METHYLPHENIDATE	24.38	ΝΑΙ
EPIDUO GEL (0.001G/0.025G)G	ADAPALENE BENZOYL PEROXIDE	24.65	ΝΑΙ
ACNATAC GEL	CLINDAMYCIN PHOSPHATE, TRETINOIN	25.00	ΝΑΙ
HALDOL DECANOAS INJECTION 50MG/1ML	HALOPERIDOL DECANOATE	28.82	ΝΑΙ
CONCERTA TABLET, PROLONGED-RELEASE 36MG	METHYLPHENIDATE	36.06	ΝΑΙ

ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ	Μέγιστη Δυνατή Λιανική Τιμή (07/09/2023) με ΦΠΑ	Πρωτό- κολλο
TOPAMAX TABLET, FILM COATED 100MG	TOPIRAMATE	36.82	ΝΑΙ
MECOLZINE RECTAL FOAM 1G	MESALAZINE	37.52	ΝΑΙ
SALOFALK SUPPOSITORY 1G	MESALAZINE	46.83	ΝΑΙ
SALOFALK GRANU-STIX GASTRO-RESISTANT PROLONGED RELEASE GRANULES FOR ORAL SUSPENSION 1000MG/SACHET	MESALAZINE	49.61	ΝΑΙ
MYOCHOLINE-GLENWOOD TABLET 25MG	BETHANECHOL CHLORIDE	49.84	ΝΑΙ
FLUTAN TABLET 250MG	FLUTAMIDE	53.82	ΝΑΙ
HALDOL DECANOAS INJECTION 100MG/1ML	HALOPERIDOL DECANOATE	55.19	ΝΑΙ
RECTOGESIC RECTAL OINTMENT 4MG/G	NITROGLYCERIN IN PROPYLENE GLYCOL	56.95	ΝΑΙ
ALDARA CREAM 5% W/W	IMIQUIMOD	70.83	ΝΑΙ
INVEGA TABLET, PROLONGED-RELEASE 9MG	PALIPERIDONE	73.16	ΝΑΙ
INVEGA TABLET, PROLONGED-RELEASE 3MG	PALIPERIDONE	73.92	ΝΑΙ
REAGILA CAPSULE, HARD 1.5MG	CARIPRAZINE	74.48	ΝΑΙ
REAGILA CAPSULE, HARD 3MG	CARIPRAZINE	74.48	ΝΑΙ
REAGILA CAPSULE, HARD 4.5MG	CARIPRAZINE	74.48	ΝΑΙ
REAGILA CAPSULE, HARD 6MG	CARIPRAZINE	74.48	ΝΑΙ
INVEGA TABLET, PROLONGED-RELEASE 6MG	PALIPERIDONE	74.68	ΝΑΙ
VENCLYXTO TABLET, FILM COATED 10MG	VENETOCLAX	93.78	ΝΑΙ

Παράρτημα Β

Φαρμακευτικά Προϊόντα που έχουν ενταχθεί στο ΓεΣΥ (>€100)

ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ	Μέγιστη Δυνατή Λιανική Τιμή (07/09/2023) με ΦΠΑ	Πρωτόκολλο
BUDENOFALK UNO GASTRO-RESISTANT GRANULES 9MG	BUDESONIDE	108.51	NAI
SANDIMMUN NEORAL ORAL SOLUTION 100MG/ML	CICLOSPORIN	121.28	NAI
ZEBINIX TABLET 800MG	ESLICARBAZEPINE	134.48	NAI
CERTICAN TABLET 0.25MG	EVEROLIMUS	135.11	NAI
TECFIDERA CAPSULE, GASTRO-RESISTANT 120MG	DIMETHYL FUMARATE	174.11	NAI
ROACTEMRA CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 80MG/4ML	TOCILIZUMAB	178.25	NAI
APO-GO PEN SOLUTION FOR INJECTION 10MG/ML	APOMORPHINE	178.97	NAI
MAYZENT TABLET, FILM COATED 0.25MG	SIPONIMOD	185.58	NAI
FAMPYRA TABLET, PROLONGED-RELEASE 10MG	FAMPRIDINE	202.00	NAI
VENCLYXTO TABLET, FILM COATED 50MG	VENETOCLAX	236.30	NAI
PROLIA SOLUTION FOR INJECTION 60MG	DENOSUMAB	239.09	NAI
XEOMIN POWDER FOR SOLUTION FOR INJECTION 100 UNITS	CLOSTRIDIUM BOTULINUM NEUROTOXIN TYPE A	243.30	NAI
SONDELBY SOLUTION FOR INJECTION 20MCG/80MICROLITERS	TERIPARATIDE	270.17	NAI
AVASTIN CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 25MG/ML(100MG/4ML)	BEVACIZUMAB	332.59	NAI
HUMIRA SOLUTION FOR INJECTION 40MG	ADALIMUMAB	351.49	NAI
CERTICAN TABLET 0.75MG	EVEROLIMUS	364.00	NAI
OTEZLA TABLET, FILM COATED 10MG+20MG+30MG	APREMILAST	409.40	NAI

ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ	Μέγιστη Δυνατή Λιανική Τιμή (07/09/2023) με ΦΠΑ	Πρωτόκολλο
ROACTEMRA CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 200MG/10ML	TOCILIZUMAB	421.47	NAI
OLUMIANT TABLET, FILM COATED 2MG	BARICITINIB	461.76	NAI
OLUMIANT TABLET, FILM COATED 4MG	BARICITINIB	461.76	NAI
AMGEVITA SOLUTION FOR INJECTION 40MG/PEN	ADALIMUMAB	521.27	NAI
OPDIVO CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 10MG/ML	NIVOLUMAB	607.75	NAI
NPLATE POWDER AND SOLVENT FOR SOLUTION FOR INJECTION 250MCG	ROMIPLOSTIM	654.73	NAI
IMFINZI CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 50MG/ML	DURVALUMAB	707.94	NAI
YUFLYMA SOLUTION FOR INJECTION 40MG/0.4ML	ADALIMUMAB	751.47	NAI
YUFLYMA SOLUTION FOR INJECTION 40MG/0.4ML	ADALIMUMAB	751.47	NAI
ROACTEMRA CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 400MG/20ML	TOCILIZUMAB	754.88	NAI
OTEZLA TABLET, FILM COATED 30MG	APREMILAST	761.17	NAI
REBIF SOLUTION FOR INJECTION 22MCG/0.5ML	INTERFERON BETA-1A	780.38	NAI
LUCENTIS SOLUTION FOR INJECTION 10MG/ML	RANIBIZUMAB	787.45	NAI
AVONEX SOLUTION FOR INJECTION 30MCG/0.5ML	INTERFERON BETA	791.71	NAI
VENCLYXTO TABLET, FILM COATED 100MG	VENETOCLAX	802.97	NAI
EYLEA SOLUTION FOR INJECTION 40MG/ML	AFLIBERCEPT	812.31	NAI
EYLEA SOLUTION FOR INJECTION IN PREFILLED SYRINGES 40MG/ML	AFLIBERCEPT	812.31	NAI
AVONEX SOLUTION FOR INJECTION 30MCG/0.5ML	INTERFERON BETA	826.49	NAI
AUBAGIO TABLET, FILM COATED 14MG	TERIFLUNOMIDE	840.24	NAI
REBIF SOLUTION FOR INJECTION 44MCG/0.5ML	INTERFERON BETA-1A	866.34	NAI
BEOVU SOLUTION FOR INJECTION 120MG/ML	BROLUCIZUMAB	891.85	NAI
AUBAGIO TABLET, FILM COATED 7MG	TERIFLUNOMIDE	915.82	NAI
CIMZIA SOLUTION FOR INJECTION 200MG	CERTOLIZUMAB PEGOL	934.79	NAI
TECFIDERA CAPSULE, GASTRO-RESISTANT 240MG	DIMETHYL FUMARATE	978.12	NAI
SIMPONI SOLUTION FOR INJECTION IN A PRE-FILLED PEN 50MG	GOLIMUMAB	1012.34	NAI

ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ	Μέγιστη Δυνατή Λιανική Τιμή (07/09/2023) με ΦΠΑ	Πρωτόκολλο
TAFINLAR CAPSULE, HARD 50MG	DABRAFENIB	1014.16	NAI
OLUMIANT TABLET, FILM COATED 2MG	BARICITINIB	1015.64	NAI
OLUMIANT TABLET, FILM COATED 4MG	BARICITINIB	1015.64	NAI
AVASTIN CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 25MG/ML (400MG/16ML)	BEVACIZUMAB	1033.81	NAI
ALUNBRIG TABLET, FILM COATED 30MG	BRIGATINIB	1049.67	NAI
ROACTEMRA SOLUTION FOR INJECTION IN PREFILLED SYRINGES 162MG/0.9ML	TOCILIZUMAB	1053.72	NAI
SIMPONI SOLUTION FOR INJECTION IN A PRE-FILLED PEN 100MG/1ML	GOLIMUMAB	1056.89	NAI
NUCALA SOLUTION FOR INJECTION 100MG/ML	MEPOLIZUMAB	1115.39	NAI
NPLATE POWDER AND SOLVENT FOR SOLUTION FOR INJECTION 500MCG	ROMIPLOSTIM	1218.23	NAI
MEKINIST TABLET, FILM COATED 0.5MG	TRAMETINIB	1263.37	NAI
VERZENIOS TABLET, FILM COATED 100MG	ABEMACICLIB	1373.44	NAI
VERZENIOS TABLET, FILM COATED 150MG	ABEMACICLIB	1373.44	NAI
VERZENIOS TABLET, FILM COATED 50MG	ABEMACICLIB	1373.44	NAI
OPDIVO CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 10MG/ML	NIVOLUMAB	1387.88	NAI
MAYZENT TABLET, FILM COATED 0.25MG	SIPONIMOD	1426.38	NAI
TAFINLAR CAPSULE, HARD 75MG	DABRAFENIB	1448.64	NAI
TYSABRI CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 300MG(20MG/ML)	NATALIZUMAB	1462.97	NAI
ZELBORAF TABLET, FILM COATED 240MG	VEMURAFENIB	1495.23	NAI
TYSABRI SOLUTION FOR INJECTION 150MG/ML	NATALIZUMAB	1553.73	NAI
GILENYA CAPSULE, HARD 0.5MG	FINGOLIMOD	1633.35	NAI
KESIMPTA SOLUTION FOR INJECTION IN A PRE-FILLED PEN 20MG/PEN	OFATUMUMAB	1654.87	NAI
MAYZENT TABLET, FILM COATED 2MG	SIPONIMOD	1730.02	NAI
MAYZENT TABLET, FILM COATED 1MG	SIPONIMOD	1786.28	NAI
IMBRUVICA TABLET, FILM COATED 140MG	IBRUTINIB	1857.30	NAI
AFINITOR TABLET 5MG	EVEROLIMUS	1878.12	NAI
ENTYVIO POWDER FOR CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 300MG/VIAL	VEDOLIZUMAB	2021.69	NAI

ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ	Μέγιστη Δυνατή Λιανική Τιμή (07/09/2023) με ΦΠΑ	Πρωτόκολλο
MAVENCLAD TABLET 10MG	CLADRIBINE	2087.60	NAI
FASENRA SOLUTION FOR INJECTION 30MG/ML	BENRALIZUMAB	2282.41	NAI
AFINITOR TABLET 10MG	EVEROLIMUS	2511.75	NAI
IBRANCE CAPSULE, HARD 100MG	PALBOCICLIB	2615.27	NAI
IBRANCE CAPSULE, HARD 125MG	PALBOCICLIB	2615.27	NAI
IBRANCE CAPSULE, HARD 75MG	PALBOCICLIB	2615.27	NAI
IMFINZI CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 50MG/ML	DURVALUMAB	2661.92	NAI
ERLEADA TABLET, FILM COATED 60MG	APALUTAMIDE	2934.82	NAI
ALUNBRIG TABLET, FILM COATED 90MG	BRIGATINIB	2978.85	NAI
TECENTRIQ CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 840MG/14ML	ATEZOLIZUMAB	3042.83	NAI
KISQALI TABLET, FILM COATED 200MG	RIBOCICLIB	3046.03	NAI
GAZYVARO SOLUTION FOR INJECTION/CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 1000MG	OBINUTUZUNAB	3273.40	NAI
OPDIVO CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 10MG/ML	NIVOLUMAB	3317.36	NAI
VERZENIOS TABLET, FILM COATED 100MG	ABEMACICLIB	3368.61	NAI
VERZENIOS TABLET, FILM COATED 150MG	ABEMACICLIB	3368.61	NAI
VERZENIOS TABLET, FILM COATED 50MG	ABEMACICLIB	3368.61	NAI
KEYTRUDA CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 25MG/ML	PEMBROLIZUMAB	3526.37	NAI
YERVOY CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 5MG/ML	IPILIMUMAB	3970.77	NAI
TECENTRIQ CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 1200MG/20ML	ATEZOLIZUMAB	4268.65	NAI
ALUNBRIG TABLET, FILM COATED 90MG AND 180MG	BRIGATINIB	4619.18	NAI
ALUNBRIG TABLET, FILM COATED 180MG	BRIGATINIB	4728.70	NAI
MEKINIST TABLET, FILM COATED 2MG	TRAMETINIB	4757.47	NAI
ALECENSA CAPSULE, HARD 150MG	ALECTINIB	5244.47	NAI
CABOMETYX TABLET, FILM COATED 20MG	CABOZANTINIB	5540.84	NAI
CABOMETYX TABLET, FILM COATED 40MG	CABOZANTINIB	5540.84	NAI
CABOMETYX TABLET, FILM COATED 60MG	CABOZANTINIB	5540.84	NAI

ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ	Μέγιστη Δυνατή Λιανική Τιμή (07/09/2023) με ΦΠΑ	Πρωτόκολλο
OCREVUS CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 300MG/VIAL	OCRELIZUMAB	5685.02	ΝΑΙ
COTELLIC TABLET, FILM COATED 20MG	COBIMETINIB HEMIFUMARATE	5724.10	ΝΑΙ
TAGRISSO TABLET, FILM COATED 40MG	OSIMERTINIB	5790.05	ΝΑΙ
TAGRISSO TABLET, FILM COATED 80MG	OSIMERTINIB	5790.05	ΝΑΙ
LEMTRADA CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 12MG/VIAL	ALEMTUZUMAB	7010.71	ΝΑΙ
YERVOY CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION 5MG/ML	IPILIMUMAB	15472.01	ΝΑΙ

Βιβλιογραφία

- ARM (2019). Clinical trials in Europe: Recent trends in ATMP Development. Διαθέσιμο στο: https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2019/10/Trends-in-Clinical-Trials-2019-Final_Digital.pdf [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- ARM (2023). Clinical trials Q2 2023 Data. Διαθέσιμο στο: https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2023/10/Trials_final_Q2.pdf [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Britannica (2023). Pharmaceutical Industry. Διαθέσιμο στο: <https://www.britannica.com/technology/pharmaceutical-industry> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- CRA (2018). “The benefits of personalised medicine to patients, society and healthcare systems: Final Report”, Διαθέσιμο στο: <https://www.efpia.eu/media/362040/cra-ebe-efpia-benefits-of-pm-final-report-6-july-2018.pdf> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- CRA (2022). Factors affecting the location of biopharmaceutical investments and implications for European policy priorities: Final Report. Διαθέσιμο στο: <https://www.efpia.eu/media/676753/cra-efpia-investment-location-final-report.pdf> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- CYLAW (2023). Ο Περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Έλεγχος Ποιότητας, Προμήθειας και Τιμών) Νόμος του 2001 (70(I)/2001). Διαθέσιμο στο: https://www.cylaw.org/nomoi/enop/non-ind/2001_1_70/full.html [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- CYLAW (2023b). Ο Περί Γενικού Συστήματος Υγείας Νόμος του 2001 (89(I)/2001). Διαθέσιμο στο: https://www.cylaw.org/nomoi/enop/non-ind/2001_1_89/full.html [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Deloitte (2019). “Patients Access to innovative medicines in Europe: A collaborative and value-based approach”. Διαθέσιμο στο: <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/cz/Documents/legal/deloitte-uk-patient-access-to-innovative-medicine-in-europe.pdf> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EFPIA (2022). “The root cause of unavailability and delay to innovative medicines: Reducing the time before patients have access to innovative medicines” Διαθέσιμο στο: <https://www.efpia.eu/media/636822/root-cause-unavailability-delays-cra-report-april-2022-final.pdf> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EFPIA (2023a). The Pharmaceutical Industry in Figures Key Data 2023. Belgium. Διαθέσιμο στο: <https://www.efpia.eu/media/rm4kzdlx/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2023.pdf> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EFPIA (2023b). Clinical Trials. Διαθέσιμο στο: <https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/regulations-safety-supply/clinical-trials/> [Πρόσβαση Δεκεμβρίου 2023]
- EFPIA (2023c). EFPIA/IQVIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey, Διαθέσιμο στο: https://www.efpia.eu/media/s4qf1eqo/efpia_patient_wait_indicator_final_report.pdf [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]

- EMA (2011). CAT: Reflection paper on stem cell-based medicinal products. Διαθέσιμο στο: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-stem-cell-based-medicinal-products_en.pdf [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2014). Mandate of the EMA Innovation Task Force (ITF) Διαθέσιμο στο: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-european-medicines-agency-innovation-task-force-itf_en.pdf [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2019). From laboratory to patient: the journey of a medicine assessed by EMA. The Netherlands, European Medicines Agency
- EMA (2020). Mandate of the European Innovation Network. Διαθέσιμο στο: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-european-innovation-network_en.pdf [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2022). “Meeting Highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (G=CGMP) 12-15 December 2022”. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-12-15-december-2022> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023). Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/innovative-medicine> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023a). Yervoy. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023b). Keytruda. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023c). Sovaldi. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sovaldi> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023d). Spiranza. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023e). Advanced Therapy Medicinal Products: Overview. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023f). “Authorisation of medicines”. Διατίθεται στο: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>. [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023f). CAT Quarterly highlights and approved ATMPs report. Διαθέσιμο στο: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/cat-quarterly-highlights-approved-atmps-october-2023_en.pdf [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023g). Medicines for human use under evaluation: Monthly lists 2023. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]

- EMA (2023h). Research and development: Innovation in medicines. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/innovation-medicines> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023i). Support for early access. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/support-early-access> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023j). Conditional marketing authorisation. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023k). Covid-19 medicines. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023l). Adaptive pathway. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023m). Research and Development: Compassionate use Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023n). Research and development – Prime: Priority medicine. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EMA (2023p). Committees – EU Innovation Network (EU-IN) Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/eu-innovation-network-eu> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Eurekalert (2023). Business announcement: First drug discovered and designed with generative AI enters Phase II trials, with first patients dosed. Διαθέσιμο στο: <https://www.cnbc.com/2023/06/29/ai-generated-drug-begins-clinical-trials-in-human-patients.html> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EUR-LEX (2007). Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Διαθέσιμο στο <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32007R1394> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EUR-Lex (2020). Communication from the commission to the European parliament, the council, the European economic and social committee and the committee of the regions Pharmaceutical Strategy for Europe. Διαθέσιμο στο: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52020DC0761> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- EUR-Lex (2021). Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU. Διαθέσιμο στο: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32021R2282> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]

- EUR-LEX (2023b). Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Διαθέσιμο στο: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32001L0083> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- European Commission (2021b). Health Technology Assessment: Commission welcomes the adoption of new rules to improve access to innovative technologies. Press Release, Brussels. Διαθέσιμο στο: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_6771 [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- European Commission (2023). Health Technology Assessment: Overview. Διαθέσιμο στο: https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/overview_en [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- European Commission (n.d.). Reform of the EU pharmaceutical legislation: Affordable, accessible, and innovative medicines. Διαθέσιμο στο: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/reform-eu-pharmaceutical-legislation_el [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- European Commission (2021a). Questions and Answers: Adoption of Regulation on Health Technology Assessment. Διαθέσιμο στο: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda_21_6773 [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- European Parliament (2023a). Fact Sheets on the European Union, “Medicines and Medical Devices” Διαθέσιμο στο: <https://www.europarl.europa.eu/factsheets/en/sheet/50/%CF%86%CE%B1%CF%81%CE%BC%CE%B1%CE%BA%CE%B1-%CE%BA%CE%B1%CE%B9-%CE%B9%CE%B1%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%84%CE%B5%CF%87%CE%BD%CE%BF%CE%BB%CE%BF%CE%B3%CE%B9%CE%BA%CE%B1-%CF%80%CF%81%CE%BF%CE%B9%CE%BF%CE%BD%CF%84%CE%B1-> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- European Parliament (2023b). Fact Sheets on the European Union, “Innovation policy”. Διαθέσιμο στο: <https://www.europarl.europa.eu/factsheets/el/sheet/67/%CF%80%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B7-%CE%B3%CE%B9%CE%B1-%CF%84%CE%B7%CE%BD-%CE%BA%CE%B1%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CF%84%CE%BF%CE%BC%CE%B9%CE%B1.> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- FDA (2019). FDA approves first treatment for post-partum depression. Διαθέσιμο στο: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-post-partum-depression> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- FDA (2023). Approved Cellular and gene Therapy Products. Διαθέσιμο στο: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]

- FDA (2023). Changes in Science, Law and Regulatory Authorities: “Part II: 1938, Food, Drug, Cosmetic Act”. Διαθέσιμο στο: <https://www.fda.gov/about-fda/changes-science-law-and-regulatory-authorities/part-ii-1938-food-drug-cosmetic-act> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Field, H. (2023). “The first fully AI-generated drug enters clinical trials in human patients.”, CNBC Διαθέσιμο στο: <https://www.cnbc.com/2023/06/29/ai-generated-drug-begins-clinical-trials-in-human-patients.html> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Foster, C.T. (2023). “Artificial Intelligence, The Pharmaceutical Industry, And Their Future”, Forbes Technology Council, Διαθέσιμο στο: <https://www.forbes.com/sites/forbestechcouncil/2023/05/22/artificial-intelligence-the-pharmaceutical-industry-and-their-future/> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Gill, J., Fontrier, A.M., Miracolo, A. and Kanavos, P. (2020). “Access to Personalised Oncology in Europe”. Διαθέσιμο στο: <https://www.efpia.eu/media/580518/access-to-personalised-oncology-in-europe.pdf> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Harvard Countway Library (2023). Centre for the history of medicine: “Drugs and their manufacture in the nineteenth century”. Διαθέσιμο στο: <https://collections.countway.harvard.edu/onview/exhibits/show/aphothecary-jars/nineteenth-century-drugs> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Hunt, T. (2023). ARM: Cell- Gene State of the Industry briefing. Διαθέσιμο στο: <https://alliancerm.org/publications-presentations/> [Πρόσβαση Δεκεμβρίου 2023]
- IMI (n.d). Innovative Medicines Initiative, Get Involved. Διαθέσιμο στο: <https://www.imi.europa.eu/> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Insilico Medicine (2023). Press Release: Insilico Medicine showcases latest AI drug discovery platform breakthroughs. Διαθέσιμο στο: <https://insilico.com/news>, [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- IQVIA (2023). The Global USE of Medicines 2023: Outlook to 2023. Διαθέσιμο στο: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/presentations/presentation_global_meds_2023_webinar.pdf [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- IQVIA/ EFPIA (2022). IQVIA/EFPIA Pipeline Innovation Review 2022. Διαθέσιμο στο: https://www.efpia.eu/media/676661/iqvia_efpia-pipeline-review_final-report_public-final.pdf [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Kaitin, KI and DiMasi, JA. (2011). “Pharmaceutical Innovation in the 21st Century: New Drug Approvals in the First Decade, 2000-2009”, Nature Publishing Group, Τόμος 89 (αριθμός 2), 183-188. Διαθέσιμο στο <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1038/clpt.2010.286> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Klemp, M., Fronsdal, K.B., Facey, K, Policy Forum (2011). What principles should govern the use of managed entry agreement? International Journal of Technology Assessment in Health Care, 27:1 77-83. Διαθέσιμο στο: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21262072/> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]

- Naithani, N., Tej Atal A., Tilak, T., Vasudevan B., Misra, P., Sinha, S. (2021). "Precision Medicine: Uses and challenges". Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8282516/pdf/main.pdf> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Nature Journal (2001). "Initial sequencing and analysis of the human genome", Διαθέσιμο στο: <https://www.nature.com/articles/35057062#Abs1> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- OECD/European Union (2020). Addressing challenges in access to oncology medicines: Analytical Report. Διαθέσιμο στο: <https://www.oecd.org/health/health-systems/addressing-challenges-in-access-to-oncology-medicines.htm> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- OECD/European Union (2022). Health at a Glance: Europe 2022 State of Health in the EU cycle. Διαθέσιμο στο: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/507433b0-en.pdf?expires=1701989414&id=id&accname=guest&checksum=8626304C8E885A2D4535E649F213EC7E> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Pharma News Intelligence (2022). "Major Milestones in Medicine, Drug Development in Recorded History" Διαθέσιμο στο: <https://pharmanewsintel.com/features/milestones-in-modern-medicine-drug-development-throughout-history> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Pharma Phorum (2020). "A history of the Pharmaceutical Industry". Τόμος 409, 860-921. Διαθέσιμο στο: https://pharmaphorum.com/r-d/a_history_of_the_pharmaceutical_industry [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Seoane-Vazquez, E., Shukla, V., Rodriguez-Monguio, R. (2019). Innovation and competition in advanced therapy medicinal products. *Embo Molecular Medicine* 11:39992. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6404110/> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Sheridan, K. (2023). The World's first CRISPR therapy is approved: who will receive it?. *Nature Journal*. Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.1038/d41587-023-00016-6> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Steinmetz, K.L. and Spack, E.G. (2009). The basics of preclinical drug development for neurodegenerative disease indications. *BMC Neurology* 9 (Suppl 1), S2. Διαθέσιμο στο: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-9-S1-S2> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- The Nobel Prize, (2018). Press Release, "Nobel Prize in Physiology or Medicine". Διαθέσιμο στο: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Vogler, S. (2022). "Ready for the future?": Status of national and cross-country horizon scanning systems for medicines in European countries. Διαθέσιμο στο: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35465640/> [Πρόσβαση Δεκεμβρίου 2023]
- WHO (2022). Payer policies to support innovation and access to medicines in the WHO European Region: Oslo Medicines Initiative Technical Report. Διαθέσιμο στο:

- <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289058247> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- WHO (2023). WHO. Διαθέσιμο στο: <https://www.who.int/about/accountability/governance/constitution> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Zebroski, B. (2016). A Brief History of Pharmacy: Humanity's Search for Wellness. Διαθέσιμο στο <https://handoutset.com/wp-content/uploads/2022/04/A-Brief-History-of-Pharmacy-Humanitys-Search-for-Wellness-by-Bob-Zebroski.pdf> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- ΓεΣΥ (2022α). Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής. Διαθέσιμο στο: https://www.gesy.org.cy/sites/Sites?d=Desktop&locale=el_GR&lookuphost=/el-gr/&lookuppagementimeplan [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- ΓεΣΥ (2022β). Ετήσια Έκθεση ΟΑΥ 2021. Διαθέσιμο στο: https://www.gesy.org.cy/sites/Sites?d=Desktop&locale=el_GR&lookuphost=/el-gr/&lookuppagementimeplan [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Μαρσέλος, Μ. (2002). «Ιστορική αναδρομή στην ανάπτυξη της Φαρμακολογίας», Χημεία και Υγεία, 13-41
- Οι Περί Γενικού Συστήματος Υγείας Νόμος του 2001 έως 2017., Κ.Δ.Π. 75/2019, (2019). Διαθέσιμο στο: https://www.gesy.org.cy/sites/Sites?d=Desktop&locale=el_GR&lookuphost=/el-gr/&lookuppagementimeplan [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Οι Περί Γενικού Συστήματος Υγείας Νόμος του 2001 έως 2020., Κ.Δ.Π. 444/2020, (2020). Διαθέσιμο στο: https://www.gesy.org.cy/sites/Sites?d=Desktop&locale=el_GR&lookuphost=/el-gr/&lookuppagementimeplan [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Σκαλτσά, Ε. (2015). Ιστορία της Φαρμακευτικής. Διαθέσιμο στο: <https://ekfechanion.eu/files/Books/FarmakeytikiBook-final.pdf> [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Υπουργείο Υγείας (χ.χ.). Ετήσια Έκθεση 2018 Υπουργείου Υγείας. Διαθέσιμο στο: [https://www.moh.gov.cy/moh/phs/phs.nsf/All/E68637FA0DD26896C22585AC002C6748/\\$file/%CE%95%CE%A4%CE%97%CE%A3%CE%99%CE%91%20%CE%95%CE%9A%CE%98%CE%95%CE%A3%CE%97%202018%20.pdf?OpenElement](https://www.moh.gov.cy/moh/phs/phs.nsf/All/E68637FA0DD26896C22585AC002C6748/$file/%CE%95%CE%A4%CE%97%CE%A3%CE%99%CE%91%20%CE%95%CE%9A%CE%98%CE%95%CE%A3%CE%97%202018%20.pdf?OpenElement) [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]
- Φαρμακευτικές Υπηρεσίες (2019). Καθορισμός τιμών φαρμακευτικών προϊόντων. Διαθέσιμο στο: https://www.moh.gov.cy/moh/phs/phs.nsf/pricing_el/pricing_el?opendocument [Πρόσβαση 1 Δεκεμβρίου 2023]

Αριθμός λέξεων κυρίως μέρους: 14.980

Εξαιρούνται περίληψη, ευχαριστίες, περιεχόμενα, παραρτήματα και βιβλιογραφία