

---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

---

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΟΡΙΑΚΗ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ-ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ  
ΤΩΝ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ:  
ΑΠΟΨΕΙΣ ΤΩΝ ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ  
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ**

**Φελερής Χαράλαμπος**

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης  
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη Διοίκηση της Υγείας

Πειραιάς, 2018



---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

---

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΟΡΙΑΚΗ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ-ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ  
ΤΩΝ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ:  
ΑΠΟΨΕΙΣ ΤΩΝ ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ  
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ**

**Φελερής Χαράλαμπος, Α.Μ.: ΟΔΥ/1650**

Επιβλέπων: Ψυλλάκη Μαρία, Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πειραιά

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης  
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2018



---

**UNIVERSITY of  
PIRAEUS**



**DEPARTMENT of  
ECONOMICS**

---

**M.Sc. in Health Economics & Management**

**“Incremental Innovation-The Future of Greek  
Pharmaceutical Industry: Stakeholders’ Opinion and  
Implementation Strategies”**

**Feleris Charalampos**

Master Thesis submitted to the Department of Economics  
of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements  
for the degree of M.Sc. in Health Economics and Management

Piraeus, Greece, 2018



*Στη γυναίκα μου Ρούλα και στον γιο μου Αχιλλέα...*





## Ευχαριστίες

Θέλω να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα. Ψυλλάκη Μαρία, για την καθοδήγηση και την οργάνωση της εργασίας μου, τη διόρθωση της διπλωματικής και την αμέριστη υποστήριξη και υπομονή της σε όλη τη διάρκεια της βιβλιογραφικής μου προσέγγισης έως και την ολοκλήρωσή της.

Τέλος, θέλω να εκφράσω την απέραντη ευγνωμοσύνη μου προς την γυναίκα μου και τον γιο μου, την Ρούλα και τον Αχιλλέα, για όλα όσα μου έχουν προσφέρει ηθικά και υλικά μέχρι σήμερα. Χωρίς αυτούς καμία προσπάθεια μου δεν θα είχε ευοδωθεί.



# **Οριακή Μεταβολή Καινοτομίας – Το μέλλον των ελληνικών φαρμακευτικών Εταιρειών: Απόψεις των εμπλεκομένων και στρατηγικές αντιμετώπισης**

**Σημαντικοί Όροι:** Οριακή της Καινοτομίας, Έρευνα και Ανάπτυξη,  
Φαρμακοβιομηχανία, Φάρμακο.

## **Περίληψη**

Η παρούσα διπλωματική είναι μια ερευνητική εργασία που ασχολείται με την έννοια της οριακής μεταβολής της καινοτομίας στη φαρμακευτική βιομηχανία. Μετά την οικονομική κρίση του 2008, η Ελλάδα αντιμετωπίζει σοβαρά δημοσιονομικά προβλήματα που συνδέονται με υψηλό δημόσιο χρέος και έλλειμμα. Λόγω της σημαντικής τους συμβολής στις δαπάνες του δημόσιου τομέα, μέρος των προσπαθειών για μείωση των δημόσιων δαπανών αφορούσε την εστίαση στις φαρμακευτικές αγορές. Κατά τη διάρκεια του περασμένου αιώνα, η φαρμακευτική βιομηχανία ήταν υπεύθυνη για χιλιάδες νέα φάρμακα, βασισμένα σε εκατοντάδες χιλιάδες μικρότερες οριακές καινοτομίες. Ωστόσο, οι επικριτές ήταν εξαιρετικά αρνητικοί σε ό, τι αναφέρονται ως φάρμακα "me-too" ή "follow-on", διότι ισχυρίζονται ότι είναι απλά αντίγραφα ήδη υπάρχοντων μορίων. Ωστόσο, στην πραγματικότητα οι περισσότερες φαρμακευτικές καινοτομίες είναι εξελικτικές. Επιπρόσθετα, οι εταιρείες συχνά ανακαλύπτουν αργότερα την εξέλιξη του πόσο καινοτόμο είναι το νέο φάρμακο τους στην πραγματικότητα. Σε κάθε περίπτωση, οι αυξημένες βελτιώσεις στη θεραπεία μπορούν να αποφέρουν μεγάλο οφέλη στους ασθενείς και στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Επειδή η καινοτομία είναι το αίμα ζωής της φαρμακοβιομηχανίας.

Στην περίπτωση της Ελλάδας, η έρευνα και ανάπτυξη (E & A) περιορίζεται στις φάσεις 3 και 4 των κλινικών δοκιμών και δεν υπάρχει δυνατότητα εξεύρεσης νέων πρωτοποριακών φαρμάκων. Σε μεγάλο βαθμό, η ελληνική φαρμακευτική βιομηχανία παράγει «γενόσημα» φάρμακα, αλλά τα κέρδη τους είναι πολύ χαμηλά, ιδίως μετά από υποχρεωτικές εκπτώσεις και εκπτώσεις. Ως εκ τούτου, τα αυξημένα προϊόντα καινοτομίας, τα οποία δεν απαιτούν έρευνα επειδή θεωρούνται καινοτόμα και τιμολογούνται ως πρωτότυπα, προσφέρουν στην ελληνική φαρμακευτική βιομηχανία την

ευκαιρία να αυξήσει σημαντικά την κερδοφορία της και να εξασφαλίσει το μέλλον της. Καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η οριακή μεταβολή της καινοτομίας είναι ο δρόμος για την επόμενη ημέρα της ελληνικής φαρμακοβιομηχανίας.

# **Incremental Innovation-The Future of Greek Pharmaceutical Industry: Stakeholders' Opinion and Implementation Strategies**

**Keywords:** Incremental Innovation, Research and Development, Pharmaceutical Industry, drug.

## **Abstract**

This dissertation is a research work that deals with concept of incremental innovation in the pharmaceutical industry. Following the financial crisis of 2008, Greece faces serious fiscal problems associated with high public debt and a deficit. Due to their significant contribution to public sector spending, part of the efforts to reduce public spending related to the focus on pharmaceutical markets. Over the past century, the pharmaceutical industry was responsible for thousands of new drugs, based on hundreds of thousands of smaller borderline innovations. However, critics were extremely malignant in what they refer to as "me-too" or "follow-on" because they claim to be just copies of already existing molecules. However, in fact most pharmaceutical innovations are evolving. Additionally, companies often discover the evolution of how innovative their new drug is in reality. In any case, increased improvements in treatment can bring great benefits to patients and health care systems. Because innovation is the life blood of the pharmaceutical industry.

In the case of Greece, research and development (R & D) is limited to phases 3 and 4 of the clinical trials, and there is no possibility of finding new pioneering drugs. To a large extent, the Greek pharmaceutical industry produces "generic" drugs, but their profits are very low, especially after mandatory rebates and rebates. Therefore, increased innovation products, which do not require research because they are considered innovative and priced as prototypes, offer the Greek pharmaceutical industry the opportunity to significantly increase its profitability and ensure its future. Our analysis shows that the incremental innovation is the way for the next day of the Greek pharmaceutical industry.



## **Περιεχόμενα**

**Περίληψη**

**Abstract**

**Κατάλογος Πινάκων**

**Κατάλογος Διαγραμμάτων**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Μακροοικονομικό Περιβάλλον**

1.1 Εισαγωγή	1
1.2 Το Μακροοικονομικό Περιβάλλον στην Ελλάδα	1
1.3 Οι Αποδόσεις του Κλάδου	9
1.4 Ανακεφαλαίωση	12

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Έρευνα και Ανάπτυξη στη Φαρμακοβιομηχανία**

2.1 Εισαγωγή	13
2.2 Ιστορική Αναδρομή	13
2.3 Διαδικασία Έρευνας και Ανάπτυξης Φαρμάκων	14
2.4 Παραγωγικότητα Έρευνας και Ανάπτυξης νέων Φαρμάκων	18
2.5 Το Κόστος για Έρευνα και Ανάπτυξη	22
2.6 Σύγκριση Δραστηριοτήτων E&A Ευρώπης-Αμερικής	23
2.7 Οριακή Μεταβολή Καινοτομίας και Βελτιώσεις Φαρμάκων	24
2.8 Η Φαρμακευτική Έρευνα στην Ελλάδα	26
2.9 Ανακεφαλαίωση	29

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Η Καινοτομία στη Φαρμακευτική Βιομηχανία**

3.1 Εισαγωγή	31
3.2 Η Έννοια της Καινοτομίας	31
3.3 Η Καινοτομία στη Φαρμακευτική Αγορά	34
3.4 Ο Κύκλος της Φαρμακευτικής Καινοτομίας	36
3.5 Οριακή Μεταβολή Καινοτομίας στη Φαρμακευτική Βιομηχανία	38

3.6 Πλάνες που Περιβάλλουν την Οριακή Μεταβολή της Καινοτομίας	49
3.7 Απειλές για την Οριακή Μεταβολή της Καινοτομίας	54
3.8 Ανακεφαλαίωση	57
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Me-too και Follow-on Φάρμακα</b>	
4.1 Εισαγωγή	59
4.2 Me-too Φάρμακα	60
4.3 Follow-on Φάρμακα	63
4.4 Ανάλυση S.W.O.T. των Follow-on Φαρμάκων	68
4.5 Τιμολόγηση Me-too και Follow-on Φαρμάκων	79
4.6 Ανακεφαλαίωση	80
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Συμπεράσματα- Απόψεις</b>	
5.1 Εισαγωγή	81
5.2 Απόψεις Εμπλεκόμενων	81
5.3 Συμπεράσματα	83
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>85</b>



## **Κατάλογος Πινάκων**

1.1 Η φαρμακευτικές επιχειρήσεις το 2016 vs 2015	10
1.2 Κατάταξη εταιρειών βάσει κύκλου εργασιών 2016	11
1.3 Κατάταξη εταιρειών βάσει κερδοφορίας	11
2.1 Διενέργεια κλινικών μελετών στην Ελλάδα	26
3.1 Μετακίνηση Follow-on στην επόμενη φάση δοκιμών	53
4.1 Οριακό κέρδος του Implicor	62
4.2 Οριακό κέρδος του Copalía	63
4.3 Διαφορές βιοομοειδών: Ε.Ε.-Η.Π.Α.	66
4.4 Ανάλυση S.W.O.T.	77



## **Κατάλογος Διαγραμμάτων**

1.1 Διαγραμματική μεταβολή του ΑΕΠ της Ελλάδος	2
1.2 Μεταβολές δεικτών φόρου προς ΑΕΠ ανά χώρα	2
1.3 Μεταβολές φορολογικών εσόδων και ΑΕΠ	3
1.4 Μεταβολές φορολογικών εσόδων και δημοσίων δαπανών	4
1.5 Απεικόνιση του ποσοστού φτώχειας και ανεργίας	4
1.6 Χρηματοδότηση δαπανών υγείας	5
1.7 Ιδιωτική και δημόσια κάλυψη φαρμακευτικής δαπάνης	6
1.8 Εξωνοσοκομειακή φαρμακευτική δαπάνη	7
1.9 Συνολική νοσοκομειακή φαρμακευτική δαπάνη	8
1.10 Συμμετοχή φαρμακοβιομηχανίας στη φαρμακευτική δαπάνη	9
2.1 Διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων	15
2.2 Τάσεις και ποσοστά αποτυχίας στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων	21
2.3 Μετάβαση κλινικών φάσεων και εγκρίσεων νέων φαρμάκων	23
2.4 Αριθμός κλινικών μελετών (2017)	26
2.5 Δαπάνη φαρμακευτικής βιομηχανίας για E&A	27
2.6 Κατανομή κλινικών δοκιμών ανά θεραπευτική κατηγορία	28
2.7 Ποσοστό ευρεσιτεχνιών στον τομέα του φαρμάκου	28
3.1 Ταξινόμηση φαρμακευτικής καινοτομίας	35
3.2 Παγκόσμιες προωθήσεις νέων φαρμάκων	48
3.3 Δοκιμές Follow-on έναντι χημικών φαρμάκων	53



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## Μακροοικονομικό Περιβάλλον

### 1.1 Εισαγωγή

Σκοπός του συγκεκριμένου κεφαλαίου είναι να αναλύσει το μακροοικονομικό περιβάλλον μέσα στο οποίο δραστηριοποιείται η ελληνική φαρμακοβιομηχανία. Τα άλματα προβλήματα και η αδυναμία ελέγχου της συνεχής αύξησης των δαπανών για την υγεία, έθεσαν τον κλάδο του φαρμάκου στο επίκεντρο των προγραμμάτων οικονομικής προσαρμογής, που απαίτησαν να πραγματοποιηθεί βαθιά μεταρρύθμιση.

Σύμφωνα με στοιχεία του ΟΟΣΑ (2015), η φαρμακευτική βιομηχανία στη χώρα μας, υπήρξε πρώτη σε άνοδο προ κρίσης έχοντας ρυθμό ανάπτυξης της τάξης του 11% αλλά βρίσκεται σε πτώση για τη περίοδο 2009-2015 με ρυθμό ύφεσης -6,5% (Παπαδομαρκάκη, 2017). Κατά την έναρξη της κρίσης, η Ελλάδα είχε από τις υψηλότερες συνολικές τρέχουσες δαπάνες για την υγεία ως ποσοστό του ΑΕΠ (της τάξης του 9,5%) σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες της Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), ενώ οι δαπάνες αυτές χρηματοδοτήθηκαν κυρίως μέσω δημοσίων προγραμμάτων (που υπολογίζεται σε 68,5% ως συνολικές δαπάνες για την υγεία) (Yfantopoulos et al., 2017).

Οι κυβερνήσεις προκειμένου να μειώσουν τη φαρμακευτική δαπάνη, μείωσαν τη συμμετοχή του κράτους σ' αυτήν, εξείρεσαν φάρμακα από τη συνταγογράφηση και αύξησαν τη συμμετοχή των ασθενών σε συνταγογραφούμενα εξωνοσοκομειακά φάρμακα (Παπαδομαρκάκη, 2017).

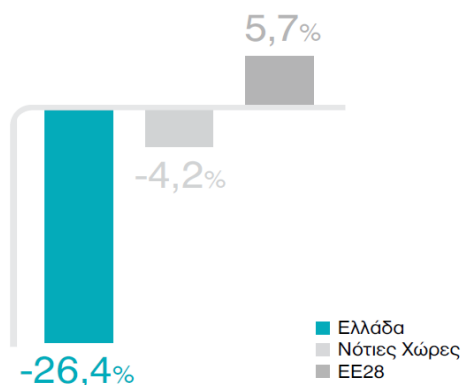
Στη συνέχεια του κεφαλαίου θα παρατηρήσουμε ποιες ήταν οι επιπτώσεις της δημοσιονομικής εφαρμογής στην ελληνική κοινωνία τόσο στο σύνολο του πληθυσμού (φτωχοποίηση, φυγή νέων επιστημόνων στο εξωτερικό) όσο και στο φαρμακευτικό κλάδο.

### 1.2 Το Μακροοικονομικό Περιβάλλον στην Ελλάδα

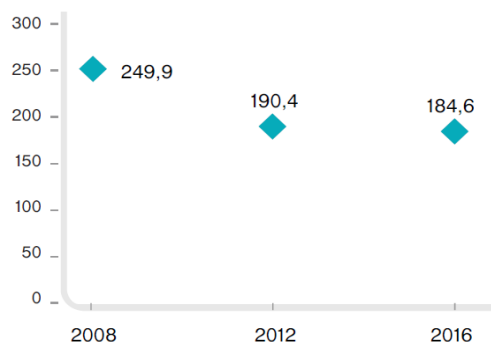
Η δημοσιονομική πολιτική που εφαρμόστηκε στην Ελλάδα κατά την περίοδο 2010-2017, με μείωση των δημοσίων δαπανών και αύξηση της φορολογίας οδήγησε την ελληνική οικονομία σε μια βαθιά και συνεχιζόμενη ύφεση. Όπως απεικονίζεται και στο Διάγραμμα 1.1, το 2016 η σωρευτική απώλεια που καταγράφηκε στο ΑΕΠ από το 2007 ήταν -

26,4%, ενώ το ίδιο το ΑΕΠ διαμορφώθηκε στα 184,6 δισεκατομμύρια ευρώ μειωμένο κατά -0,2% σε σχέση με το 2015 (ΙΟΒΕ, 2018).

**Δείκτης σωρευτικής μεταβολής ΑΕΠ**  
(2016 με επίπεδο 2007)



**Εξέλιξη ΑΕΠ στην Ελλάδα**  
(δισεκ. €)

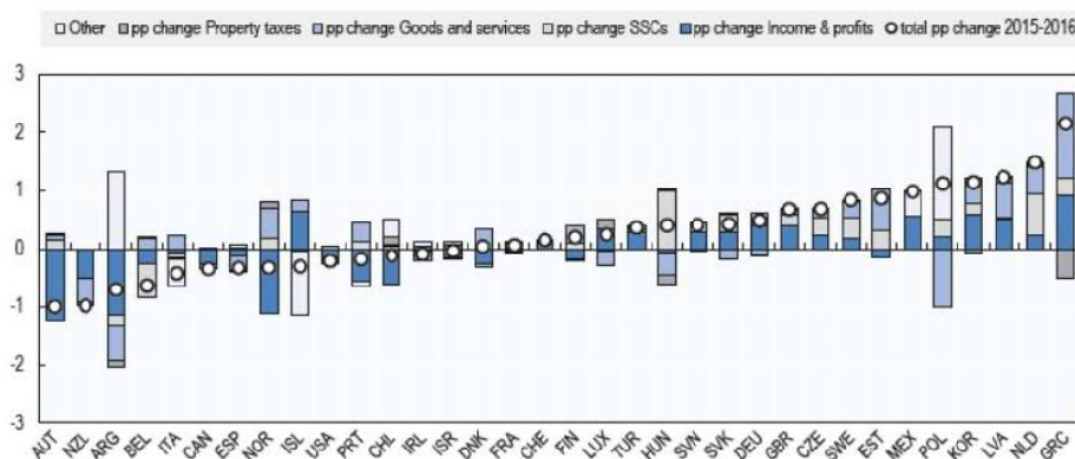


Πηγή: Eurostat 2017(Autumn 2017 Economic Forecast), ΑΕΠ αλυσωτοί δείκτες 2010, επεξεργασία στοιχείων ΙΟΒΕ, Νότιες Χώρες (Ιταλία, Ισπανία, Πορτογαλία).

### Διάγραμμα 1.1

#### Διαγραμματική μεταβολή του ΑΕΠ της Ελλάδος

Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με τη νέα έκθεση του ΟΟΣΑ για την φορολογική πολιτική, η Ελλάδα για την περίοδο 2015-2016 είχε την μεγαλύτερη αύξηση φόρων που άγγιξαν το 2,5% με 3% του ΑΕΠ. Παρατηρούμε στο Διάγραμμα 1.2 ότι αυτή η αύξηση ήταν πολλαπλάσια σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες κυρίως στους έμμεσους φόρους και στους φόρους εισοδήματος ενώ λόγω της αλλαγής των αντικειμενικών αξιών, καταγράφηκε οριακή μείωση στους φόρους περιουσίας, της τάξεως του 0,2% με 0,3%.

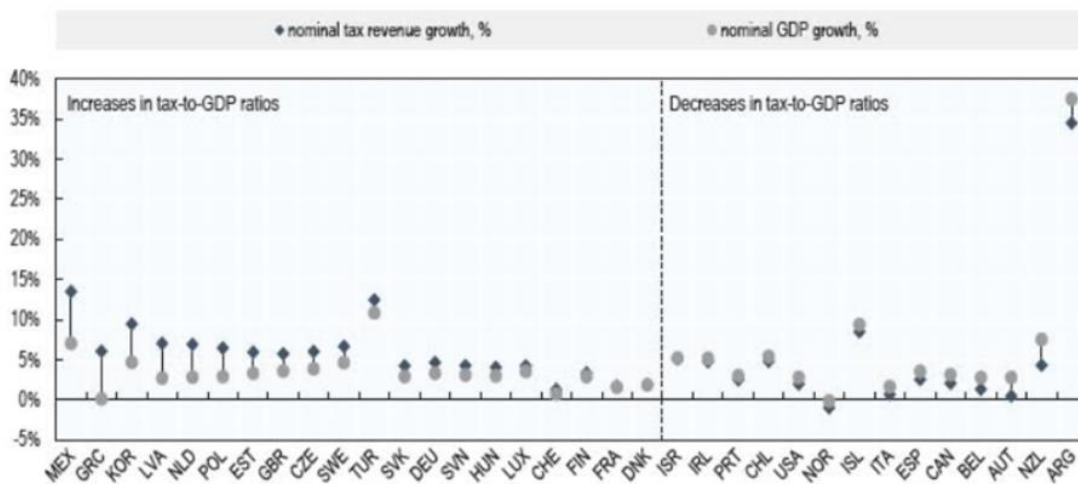


Πηγή: OECD and Global Revenue Statistics databases

### Διάγραμμα 1.2

#### Μεταβολές των δεικτών φόρου προς ΑΕΠ ανά χώρα

Παρόλο που η ανάπτυξη στην Ελλάδα ήταν σχεδόν μηδενική, η επιβολή φόρων το 2016 επέφερε αύξηση των εισπράξεων κατά 5% (Διάγραμμα 1.3). Η τακτική αυτή όμως, είχε σαν αποτέλεσμα η οικονομία να μην μπορεί να αυξηθεί ενώ ταυτόχρονα σ' όλες τις άλλες χώρες παρατηρήθηκε αύξηση του ΑΕΠ.

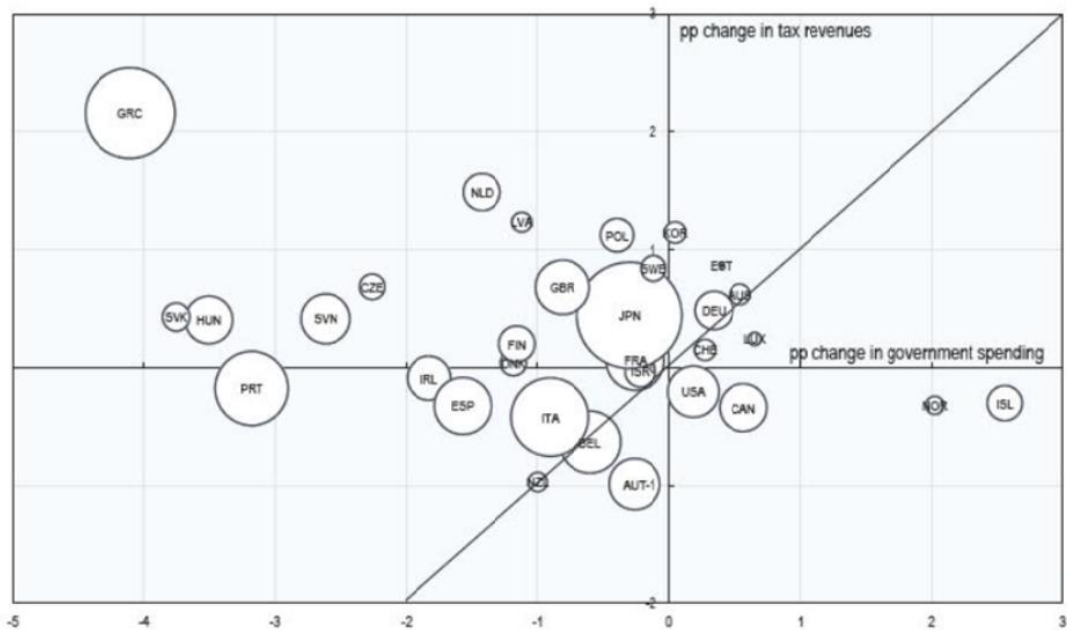


Πηγή: OECD and Global Revenue Statistics databases

### Διάγραμμα 1.3

#### Μεταβολές φορολογικών εσόδων και ΑΕΠ

Τη διετία 2015-2016, η Ελλάδα αποτέλεσε τη μόνη χώρα στην οποία επιβλήθηκαν τόσο υψηλοί φόροι με ταυτόχρονη μείωση των κρατικών δαπανών (ως ποσοστό του ΑΕΠ) σε τόσο μεγάλο βαθμό που όπως παρατηρούμε στο παρακάτω διάγραμμα φαίνεται αποκομμένη από τις υπόλοιπες χώρες. (OECD, 2018).

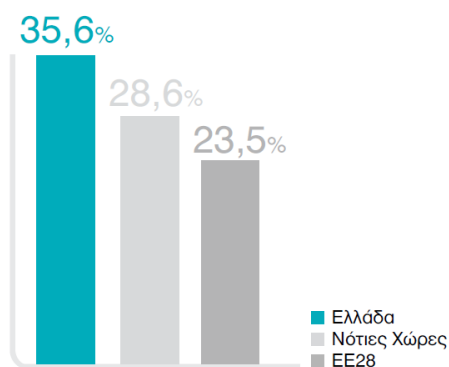


**Διάγραμμα 1.4**

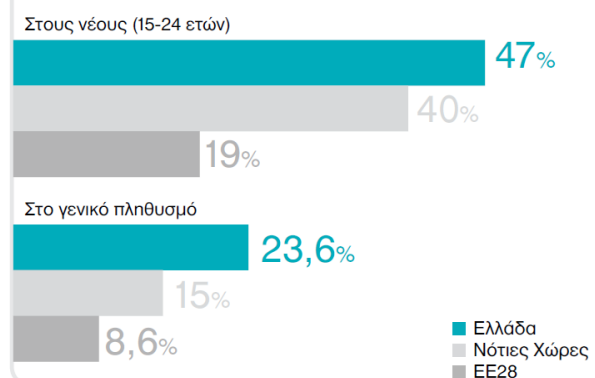
**Μεταβολές φορολογικών εσόδων και δημοσίων δαπανών**

Οι παραπάνω οικονομικές εξελίξεις είχαν σαν αποτέλεσμα να προκαλέσουν και κοινωνικές μεταβολές καθ' ότι όπως παρατηρούμε και στο Διάγραμμα 1.5, η ανεργία στο γενικό πληθυσμό έφτασε το 23,6%, ενώ στους νέους το ποσοστό αυτό υπολογίζεται να είναι 50%. Ο κίνδυνος φτώχειας του συνολικού πληθυσμού άγγιξε το 36% (IOBE, 2018).

**Δείκτης φτώχειας (%) 2016**



**Δείκτης ανεργίας (%) 2016**



Πηγή: Eurostat 2017, Ευρωπαϊκή Επιτροπή, Spring 2017 Economic Forecast, ΑΕΠ επεξεργασία στοιχείων IOBE, Νότιες Χώρες (Ιταλία, Ισπανία, Πορτογαλία).

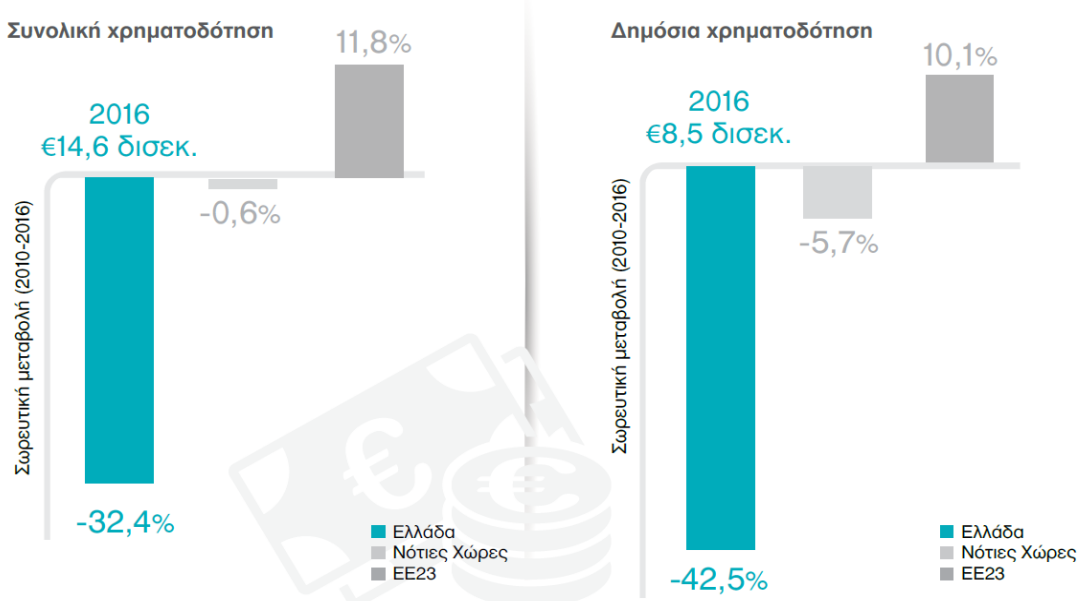
**Διάγραμμα 1.5**

**Απεικόνιση του ποσοστού φτώχειας και ανεργίας**



Αφενός, τα ποσοστά αυτά προκάλεσαν το φαινόμενο της μαζικής φυγής των νέων επιστημόνων στο εξωτερικό (brain drain), αφετέρου η φτωχοποίηση του πληθυσμού έχει οδηγήσει σε κοινωνικό αποκλεισμό το 35% των Ελλήνων.

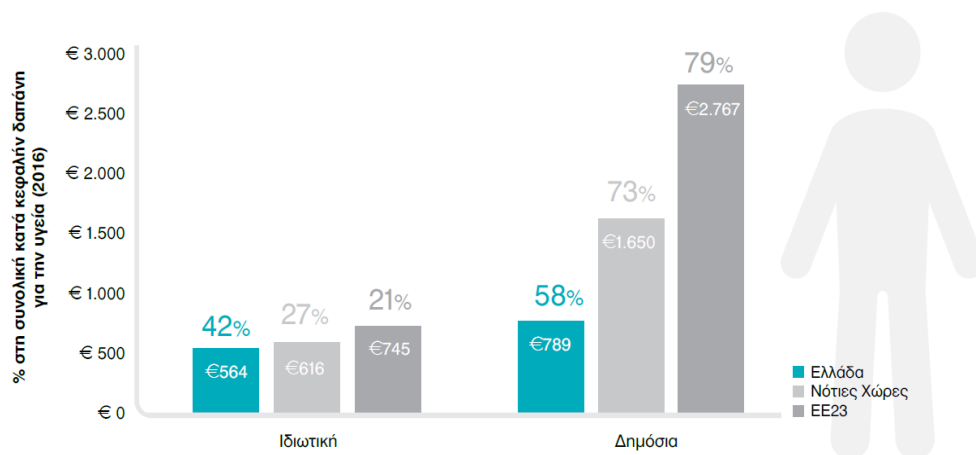
Λόγω των παραπάνω εξελίξεων αναμενόμενο ήταν να επηρεαστεί και ο χώρος της υγείας. Πιο συγκεκριμένα, όπως απεικονίζεται και στο Διάγραμμα 1.6 κατά την περίοδο 2010-2016 η συνολική χρηματοδότηση για δαπάνες υγείας ήταν 14,6 δισεκατομμύρια ευρώ (8,3% του ΑΕΠ) παρουσιάζοντας μείωση κατά -32,4%, ενώ για την ίδια περίοδο η δημόσια χρηματοδότηση για δαπάνες υγείας ήταν 8,5 δισεκατομμύρια ευρώ (4,8% του ΑΕΠ) σημειώνοντας μείωση κατά -42,5% (IOBE, 2018).



Πηγή: Σύστημα Λογαριασμών Υγείας (ΣΛΥ) 2015, OECD Health Statistics 2017, επεξεργασία στοιχείων IOBE, Νότιες Χώρες (Ιταλία, Ισπανία, Πορτογαλία)

**Διάγραμμα 1.6**  
**Χρηματοδότηση δαπανών υγείας**

Σαν αποτέλεσμα οι δαπάνες για την υγεία έφτασαν το 2016 να καλύπτονται κατά 42% από ιδιωτική χρηματοδότηση, ποσοστό πολύ μεγαλύτερο σε σχέση με το μέσο όρο των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης όπου είναι 21% και των Νοτίων χωρών που είναι 27% (IOBE, 2018).



ΠΗΓΗ: OECD Health Statistics 2017, Eurostat 2017, επεξεργασία στοιχείων IOBE. Νότιες Χώρες (Ιταλία, Ισπανία, Πορτογαλία), ΕΕ23 λόγω μη διαθεσιμότητας στοιχείων για τις υπόλοιπες.

Πηγή: OECD Health Statistics 2017, Eurostat 2017, Νότιες Χώρες (Ιταλία, Ισπανία, Πορτογαλία) ΕΕ23 λόγω μη διαθεσιμότητας στοιχείων για τις υπόλοιπες.

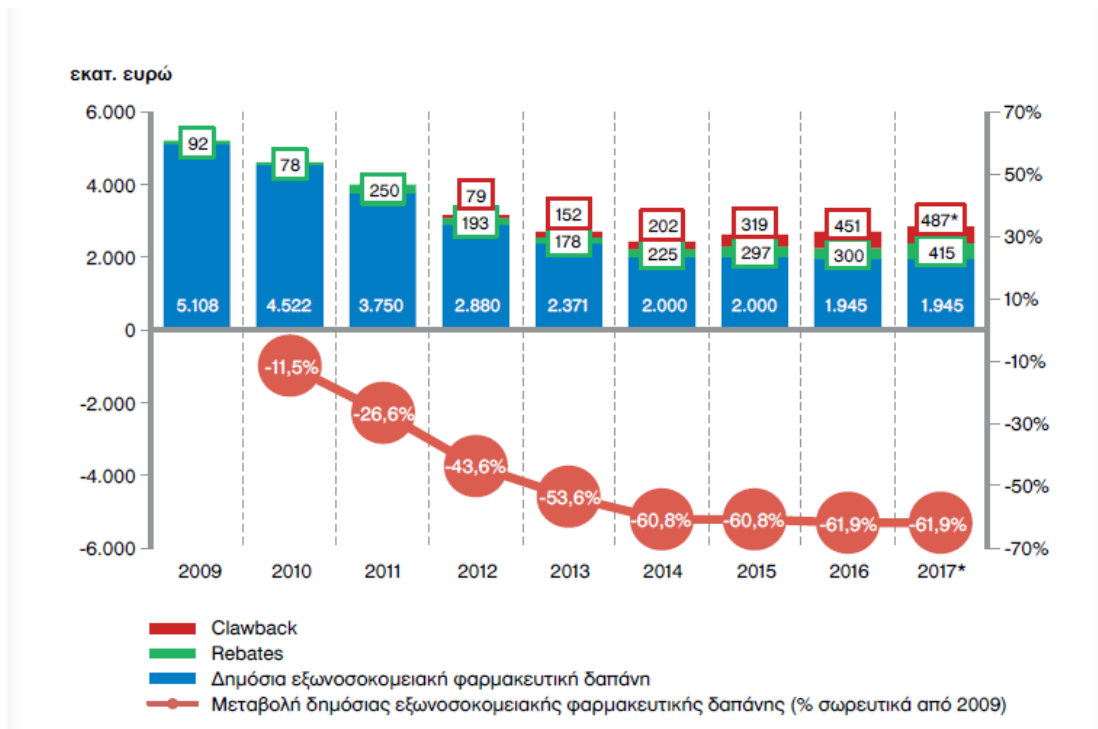
### Διάγραμμα 1.7

#### Ιδιωτική και δημόσια κάλυψη φαρμακευτικής δαπάνης

Το 2017, οι δαπάνες για την φαρμακευτική κάλυψη αποτελούσαν το 15% των συνολικών δαπανών για την υγεία οι οποίες διαμορφώθηκαν ως εξής:

##### 1) Συνολική εξωνοσοκομειακή φαρμακευτική δαπάνη

Ενώ η συνολική εξωνοσοκομειακή φαρμακευτική δαπάνη παρέμεινε στα ίδια επίπεδα με το 2012 δηλαδή στα 3,7 δισεκατομμύρια ευρώ, η συμμετοχή της δημόσιας χρηματοδότησης στην φαρμακευτική δαπάνη ήταν 1,945 δισεκατομμύρια ευρώ, μειωμένη κατά -32% σε σχέση με το 2012 (Διάγραμμα 1.8). Επίσης σε σχέση με το 2009, όπου η δημόσια εξωνοσοκομειακή φαρμακευτική δαπάνη ήταν 5,1 δισεκατομμύρια ευρώ, η συνολική μείωση υπολογίζεται -61,9% (IOBE, 2018).



Πηγή: ΕΟΠΥΥ 2012-2017 Εκθέσεις Προϋπολογισμών 2014-2016, επεξεργασία στοιχείων ΙΟΒΕ-ΣΦΕΕ

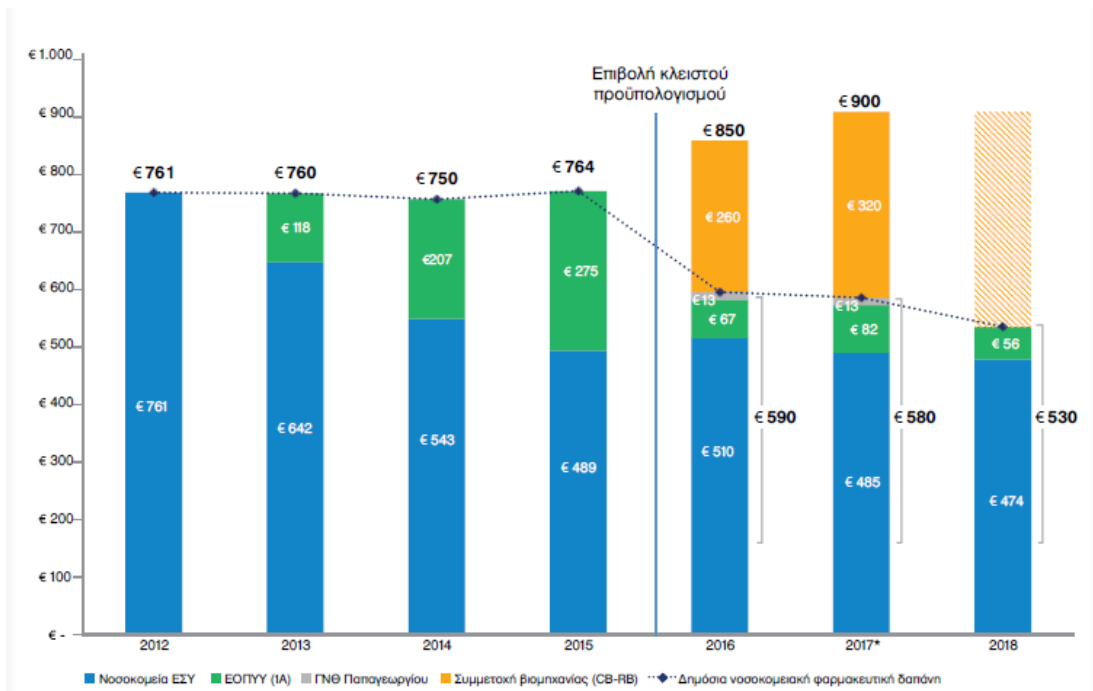
### Διάγραμμα 1.8

#### Εξωνοσοκομειακή φαρμακευτική δαπάνη

Αποτέλεσμα της μειωμένης συμμετοχής του κράτους, ήταν η μετατόπιση της κάλυψης των δαπανών στον ιδιωτικό τομέα. Έτσι η εκτιμώμενη συμμετοχή των ασθενών ήταν 25% (902 εκατομμύρια ευρώ), και η συμμετοχή της φαρμακοβιομηχανίας υπολογίζεται και αυτή κατά 25% (902 εκατομμύρια ευρώ), μέσω υποχρεωτικών επιστροφών και εκπτώσεων (rebate και clawback)

#### 2) Νοσοκομειακή φαρμακευτική δαπάνη

Όπως απεικονίζεται και στο Διάγραμμα 1.9, κατά την περίοδο 2012-2015, νοσοκομειακή φαρμακευτική δαπάνη υπολογίζεται στα 760 εκατομμύρια ευρώ.



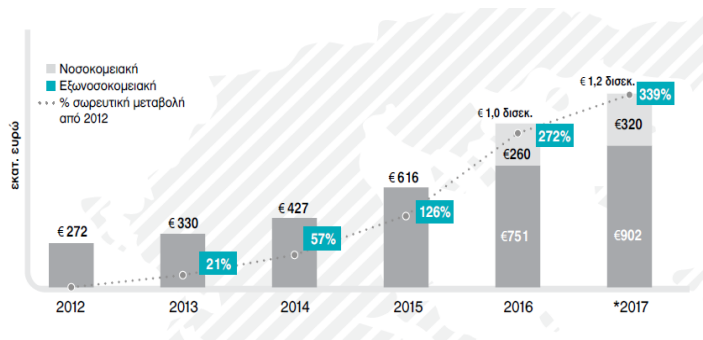
Πηγή: ΕΟΠΥΥ 2012-2017 ΕΣΥΝΕΤ 2012-2015, επεξεργασία στοιχείων ΙΟΒΕ-ΣΦΕΕ.

### Διάγραμμα 1.9

#### Συνολική νοσοκομειακή φαρμακευτική δαπάνη

Το 2016 η δημόσια νοσοκομειακή φαρμακευτική δαπάνη μειώθηκε λόγω της επιβολής του κλειστού προϋπολογισμού (Ν ΥΠ' ΑΡΙΘ 4354 Α' ΕΚ 176 16/12/2015) και καθορίστηκε στα 590 εκατομμύρια ευρώ, ενώ το 2017 η δημόσια νοσοκομειακή φαρμακευτική δαπάνη έφτασε τα 580 εκατομμύρια ευρώ και το 2018 αναμένεται να φτάσει τα 530 εκατομμύρια ευρώ (-30% σε σχέση με το 2015).

Αποτέλεσμα της μειωμένης συμμετοχής του κράτους, ήταν η μετατόπιση της κάλυψης των δαπανών στην βιομηχανία διότι σε νοσοκομειακό επίπεδο η συμμετοχή των ασθενών είναι μηδενική. Η συμμετοχή της φαρμακοβιομηχανίας πραγματοποιείται μέσω υποχρεωτικών επιστροφών και εκπτώσεων (rebate και clawback): όπου το 2016 ήταν 260 εκατομμύρια ευρώ και το 2017 ήταν 320 εκατομμύρια ευρώ, δηλαδή το 35% της συνολικής νοσοκομειακής φαρμακευτικής δαπάνης (ΙΟΒΕ, 2018).



Πηγή: ΕΟΠΥΥ Σημειώματα 2012-2018, ΕΣΥ Νοσοκομείο ΓΝ Θ Παπαγεωργίου, ΕΟΠΥΥ. \*Εκτιμήσεις για το 2017 και με βάση ανεπίσημα στοιχεία ΕΟΠΥΥ και ΕΣΥ Νοσοκομείο, επεξεργασία στοιχείων ΙΟΒΕ-ΣΦΕΕ.

### Διάγραμμα 1.10

#### Συμμετοχή φαρμακοβιομηχανίας στη φαρμακευτική δαπάνη

Όπως παρατηρούμε στο Διάγραμμα 1.10, η συμμετοχή της φαρμακευτικής βιομηχανίας στη συνολική φαρμακευτική δαπάνη με τις υποχρεωτικές επιστροφές και εκπτώσεις (rebates και clawbacks), φτάνει τα 1,2 δισεκατομμύρια ευρώ (+339% σωρευτικά από το 2012).

### 1.3 Οι Αποδόσεις του Κλάδου

Για την διετία 2015-2016 η ανάλυση του συνοπτικού ομαδοποιημένου ισολογισμού συντάχθηκε βάσει αντιπροσωπευτικού δείγματος 120 φαρμακευτικών επιχειρήσεων (εμπορικών και παραγωγικών) και προέκυψαν τα εξής: Το 2016, οι συνολικές πωλήσεις διαμορφώθηκαν στα 4,506 δισεκατομμύρια ευρώ σημειώνοντας πτώση 1,31% σε σχέση με το 2015, ενώ τα συνολικά μικτά κέρδη της φαρμακοβιομηχανίας για την ίδια περίοδο άγγιξαν τα 1,394 δισεκατομμύρια ευρώ μειωμένα κατά 5,11% σε σχέση με την προηγούμενη χρονιά. Επίσης το 2016, τα συνολικά κέρδη προ φόρων διαμορφώθηκαν στα 161,20 εκατομμύρια ευρώ παρουσιάζοντας πτώση 13,15% (Direction Business Network, 2017).

Για το 2016, οι 95 από τις 120 υπό εξέταση φαρμακευτικές εταιρείες παρουσίασαν κερδοφορία (κέρδη προ φόρων). Οι 42 από τις 95 σημείωσαν αύξηση 35% στη συνολική τους κερδοφορία ενώ οι υπόλοιπες εμφανίζουν μείωση 36,67%. Επίσης, 70 φαρμακοβιομηχανίες εμφάνισαν αύξηση του κύκλου εργασιών τους και 9 πέρασαν από ζημιές σε κέρδη. Σε σχέση με το 2015, το συνολικό μετοχικό κεφάλαιο ανήλθε στα 1,066 δισεκατομμύρια ευρώ, αυξημένο κατά 2,24%, ενώ τα συνολικά ίδια κεφάλαια διαμορφώθηκαν στα 1,584 δισεκατομμύρια ευρώ παρουσιάζοντας αύξηση κατά 3,72% (Direction Business Network, 2017).

Σε σχέση με το 2015, οι συνολικές υποχρεώσεις (βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες) παρουσίασαν πτώση κατά 6,32% και ανήλθαν στα 3,061 δισεκατομμύρια ευρώ. Επίσης για το 2016, το γενικό σύνολο ενεργητικού διαμορφώθηκε στα 4,645 δισεκατομμύρια ευρώ μειωμένο κατά 3,12% σε σχέση με την προηγούμενη χρονιά. Το μικτό περιθώριο κέρδους ανήλθε στο 30,93%, ενώ 3,58% ήταν το καθαρό περιθώριο κέρδους με το οποίο εργάστηκαν οι εταιρίες. Επιπροσθέτως το 2016, η αποδοτικότητα ιδίων κεφαλαίων (ROE) ανήλθε στα 10,17% και η σχέση ξένων προς ίδια κεφάλαια στο 1,93% (Direction Business Network, 2017).

### Πίνακας 1.1

#### Η φαρμακευτικές επιχειρήσεις το 2016 vs 2015

ΟΙ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ	ΩΣ (%) ΕΠΙ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΤΩΝ Ι20	ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΟΜΑΔΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΙΣΟΛΟΓΙΣΜΟΣ Ι20 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ (ΕΜΠΟΡΙΚΩΝ & ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΩΝ) 2016 vs 2015				
<b>ΠΛΗΘΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ</b>	<b>120</b>	<b>100,00%</b>	<b>ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ (ΣΕ ΕΥΡΩ)</b>	<b>2016</b>	<b>2015</b>	<b>ΜΕΤ. 2016/2015 (%)</b>	<b>ΔΙΑΦΟΡΑ 2016-2015</b>
ΕΜΠΟΡΙΟ	74	61,67%	ΚΥΚΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ	4.506.701.773	4.566.565.521	-1,31 ↓	-59.863.748
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ	46	38,33%	ΜΙΚΤΟ ΚΕΡΔΟΣ	1.394.137.057	1.469.215.502	-5,11 ↓	-75.078.445
<b>ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΓΕΘΩΝ 2016 vs 2015</b>			ΚΕΡΔΗ ΠΡΟ ΦΟΡΩΝ	161.198.924	185.601.760	-13,15 ↓	-24.402.836
<b>ΚΥΚΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ</b>			ΜΕΤΟΧΙΚΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ	1.066.511.003	1.043.173.761	2,24 ↑	23.337.242
ΑΥΞΗΣΗ (+ %)	70	58,33%	ΣΥΝΟΛΟ ΙΔΙΩΝ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ	1.584.428.492	1.527.594.847	3,72 ↑	56.833.645
ΜΕΙΩΣΗ (- %)	50	41,67%	ΣΥΝΟΛΟ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΩΝ	3.061.510.854	3.268.005.348	-6,32 ↓	-206.494.494
<b>ΚΕΡΔΗ ΠΡΟ ΦΟΡΩΝ</b>			ΓΕΝΙΚΟ ΣΥΝΟΛΟ ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΟΥ	4.645.939.346	4.795.600.195	-3,12 ↓	-149.660.849
ΚΕΡΔΟΦΟΡΕΣ	95	79,17%	<b>ΑΡΙΘΜΟΔΕΙΚΤΕΣ</b>				
ΑΥΞΗΣΗ (+ %)	42	35,00%	ΠΕΡΙΘΩΡΙΟ ΜΙΚΤΟΥ ΚΕΡΔΟΥΣ (%)	30,93	32,17	-3,85 ↓	-1,24
ΜΕΙΩΣΗ (- %)	44	36,67%	ΠΕΡΙΘΩΡΙΟ ΚΑΘΑΡΟΥ ΚΕΡΔΟΥΣ (%)	3,58	4,06	-11,82 ↓	-0,48
ΑΠΟ ΖΗΜΙΕΣ ΣΕ ΚΕΡΔΗ	9	7,50%	ΑΠΟΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑ ΙΔΙΩΝ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ (ROE) (%)	10,17	12,15	-16,30 ↓	-1,98
<b>ΖΗΜΙΟΓΟΝΕΣ</b>	<b>25</b>	<b>20,83%</b>	ΣΧΕΣΗ ΞΕΝΩΝ ΠΡΟΣ ΙΔΙΑ ΚΕΦΑΛΑΙΑ	1,93	2,14	-9,81 ↓	-0,21
ΑΥΞΗΣΗ (+ %)	10	8,33%					
ΜΕΙΩΣΗ (- %)	7	5,83%					
ΑΠΟ ΚΕΡΔΗ ΣΕ ΖΗΜΙΕΣ	8	6,67%					

Πηγή: <https://direction.gr/>

## Πίνακας 1.2

### Κατάταξη εταιρειών βάσει κύκλου εργασιών 2016

ΟΙ 20 ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΙΣ (ΒΑΣΕΙ ΚΥΚΛΟΥ ΕΡΓΑΣΙΩΝ) ΤΟ 2016										
	ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΚΥΚΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ 2016	ΚΥΚΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ 2015	ΜΕΤΑΒΟΛΗ 2016/2015 (%)	ΚΕΡΑΗ ΠΡΟ ΦΟΡΩΝ 2016	ΚΕΡΑΗ ΠΡΟ ΦΟΡΩΝ 2015	ΜΕΤΑΒΟΛΗ 2016/2015 (%)	ΠΕΡΙΘΩΡΙΟ ΚΑΘΑΡΟΥ ΚΕΡΑΟΥΣ 2016 (%)	ΠΕΡΙΘΩΡΙΟ ΚΑΘΑΡΟΥ ΚΕΡΑΟΥΣ 2015 (%)
1	NOVARTIS (HELLAS) ΑΕΒΕ	•	329.493.783	341.738.645	-3,58	13.395.765	18.011.436	-25,63	4,07	5,27
2	ΠΦΑΪΖΕΡ ΕΛΛΑΣ ΑΕ	•	238.727.450	229.353.204	4,09	12.517.772	5.729.776	118,47	5,24	2,50
3	BOEHRINGER INGELHEIM ΕΛΛΑΣ ΑΕ	•	226.830.856	235.469.981	-3,67	-2.834.921	2.987.311	-	-1,25	1,27
4	ΒΙΑΝΕΣ ΑΕ	•	208.480.033	199.259.553	4,63	12.974.854	9.072.728	43,01	6,22	4,55
5	MERCK SHARP & DOHME "MSD" ΑΦΒΕΕ	•	162.823.683	172.044.668	-5,36	4.534.441	8.406.732	-46,06	2,78	4,89
6	ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ	•	156.460.711	150.383.892	4,04	12.755.137	13.374.027	-4,63	8,15	8,89
7	ΒΑΥΕΡ ΕΛΛΑΣ ΑΒΕΕ	•	152.505.094	173.855.322	-12,28	8.916.682	1.927.123	362,69	5,85	1,11
8	ΡΟΙΣ (ΕΛΛΑΣ) ΑΕ	•	137.277.309	175.712.252	-21,87	-18.537.173	3.704.497	-	-13,50	2,11
9	SANOFI AVENTIS ΑΕΒΕ	•	135.342.363	157.590.144	-14,12	1.735.552	2.902.689	-40,21	1,28	1,84
10	DEMO ΑΒΕΕ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	•	127.878.377	118.498.511	7,92	17.883.633	18.984.548	-5,80	13,98	16,02
11	ΓΛΑΧΟΣΜΙΤΗΚΛΙΝΕ ΑΕΒΕ	•	125.262.735	148.566.425	-15,69	2.304.675	4.890.903	-52,88	1,84	3,29
12	ΕΛΠΕΝ ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ	•	125.204.191	119.784.368	4,52	9.297.610	4.916.264	89,12	7,43	4,10
13	ΦΑΜΑΡ ΑΒΕ	•	120.074.013	124.606.945	-3,64	-12.841.864	9.526.464	-	-10,69	7,65
14	ΑΣΤΡΑΖΕΝΕΣΑ ΑΕ	•	109.620.704	117.812.636	-6,95	1.286.918	1.707.305	-24,62	1,17	1,45
15	JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕΒΕ	•	105.664.275	115.980.887	-9,90	6.225.662	3.941.131	57,97	5,89	3,40
16	ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ ΑΕ	•	99.417.735	102.434.763	-2,95	10.963.048	13.620.797	-19,51	11,03	13,30
17	ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ ΑΕΒΕ	•	84.479.943	93.317.817	-9,47	4.641.677	7.817.906	-40,63	5,49	8,38
18	AMGEN ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ	•	71.064.235	74.121.886	-4,13	1.947.194	3.143.291	-38,05	2,74	4,24
19	BRISTOL-MYERS SQUIBB ΑΕ	•	67.839.806	70.770.797	-4,14	2.081.915	11.422.649	-81,77	3,07	16,14
20	ABBVIE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ	•	65.444.976	55.939.186	16,99	4.890.798	3.350.157	45,99	7,47	5,99

Πηγή: <https://direction.gr/>

## Πίνακας 1.3

### Κατάταξη εταιρειών βάσει κερδοφορίας

ΟΙ 20 ΠΙΟ ΚΕΡΔΟΦΟΡΕΣ (ΚΕΡΑΗ ΠΡΟ ΦΟΡΩΝ) ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΙΣ ΤΟ 2016										
	ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΚΕΡΑΗ ΠΡΟ ΦΟΡΩΝ 2016	ΚΕΡΑΗ ΠΡΟ ΦΟΡΩΝ 2015	ΜΕΤΑΒΟΛΗ 2016/2015 (%)	ΚΥΚΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ 2016	ΚΥΚΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ 2015	ΜΕΤΑΒΟΛΗ 2016/2015 (%)	ΠΕΡΙΘΩΡΙΟ ΚΑΘΑΡΟΥ ΚΕΡΑΟΥΣ 2016 (%)	ΠΕΡΙΘΩΡΙΟ ΚΑΘΑΡΟΥ ΚΕΡΑΟΥΣ 2015 (%)
1	DEMO ΑΒΕΕ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	•	17.883.633	18.984.548	-5,80	127.878.377	118.498.511	7,92	13,98	16,02
2	NOVARTIS (HELLAS) ΑΕΒΕ	•	13.395.765	18.011.436	-25,63	329.493.783	341.738.645	-3,58	4,07	5,27
3	ΒΙΑΝΕΣ ΑΕ	•	12.974.854	9.072.728	43,01	208.480.033	199.259.553	4,63	6,22	4,55
4	ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ	•	12.755.137	13.374.027	-4,63	156.460.711	150.383.892	4,04	8,15	8,89
5	ΠΦΑΪΖΕΡ ΕΛΛΑΣ ΑΕ	•	12.517.772	5.729.776	118,47	238.727.450	229.353.204	4,09	5,24	2,50
6	ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ ΑΕ	•	10.963.048	13.620.797	-19,51	99.417.735	102.434.763	-2,95	11,03	13,30
7	ΕΛΠΕΝ ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ	•	9.297.610	4.916.264	89,12	125.204.191	119.784.368	4,52	7,43	4,10
8	ΒΑΥΕΡ ΕΛΛΑΣ ΑΒΕΕ	•	8.916.682	1.927.123	362,69	152.505.094	173.855.322	-12,28	5,85	1,11
9	SPECIFAR ΑΒΕΕ	•	8.452.314	5.205.083	62,39	64.861.658	69.652.092	-6,88	13,03	7,47
10	ΚΟΠΕΡ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΑΕ	•	6.773.885	2.974.053	127,77	25.803.921	17.864.205	44,44	26,25	16,65
11	JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕΒΕ	•	6.225.662	3.941.131	57,97	105.664.275	115.980.887	-8,90	5,89	3,40
12	FREZYDERM ΑΒΕΕ	•	6.170.559	5.149.662	19,82	39.806.527	33.261.829	19,68	15,50	15,48
13	LUNDBECK HELLAS ΑΕ	•	4.942.909	-3.243.163	-	26.954.988	40.553.445	-33,53	18,34	-8,00
14	ABBVIE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ	•	4.890.798	3.350.157	45,99	65.444.976	55.939.186	16,99	7,47	5,99
15	ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ ΑΕΒΕ	•	4.641.677	7.817.906	-40,63	84.479.943	93.317.817	-9,47	5,49	8,38
16	MERCK SHARP & DOHME "MSD" ΑΦΒΕΕ	•	4.534.441	8.406.732	-46,06	162.823.683	172.044.668	-5,36	2,78	4,89
17	ΦΑΡΑΝ ΑΒΕΕ	•	3.259.154	-2.684.845	-	23.594.319	20.427.313	15,50	13,81	-13,14
18	SYN INNOVATION LAB ΑΕ	•	3.048.559	1.668.579	82,70	9.640.470	6.223.789	54,90	31,62	26,81
19	GILEAD SCIENCES ΕΛΛΑΣ Μ.ΕΠΕ	•	2.957.585	2.536.750	16,59	63.065.615	74.022.567	-14,80	4,69	3,43
20	ΓΚΑΠ ΑΕ - ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	•	2.613.041	5.047.968	-48,24	34.551.334	32.905.588	5,00	7,56	15,34

ΠΗΓΗ: DIRECTION BUSINESS REPORTS - ΤΑ ΠΟΣΑ ΕΙΝΑΙ ΙΣΕ ΕΥΡΩ - ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ ΒΑΣΕΙ ΚΕΡΑΩΝ ΠΡΟ ΦΟΡΩΝ 2016 - ΕΤΑΙΡΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΟΙ ΙΣΟΛΟΓΙΣΜΟΙ ΕΩΣ 31/12/2017

• ΕΜΠΟΡΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ    • ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

Πηγή: <https://direction.gr/>

Το 2016, η φαρμακοβιομηχανία κατείχε την 9<sup>η</sup> θέση μεταξύ 24<sup>ων</sup> κλάδων μεταποίησης, καθ' ότι η εγχώρια παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων ήταν 948 εκατομμύρια ευρώ (τιμή παραγωγού) ενώ με την προστιθέμενη αξία έφτασε στα 624 εκατομμύρια ευρώ

Απασχολεί 15.500 άτομα στην παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων, εκ των οποίων το 64% είναι απόφοιτοι ΑΕΙ.

Το 2016 η ελληνική φαρμακοβιομηχανία εξήγαγε φαρμακευτικά προϊόντα αξίας 1 δισεκατομμυρίου ευρώ που αποτελεί το 4,2% του συνόλου των ελληνικών εξαγωγών ενώ εισήγαγε φαρμακευτικά προϊόντα αξίας 2,9 δισεκατομμυρίων ευρώ.

Η φαρμακοβιομηχανία παραμένει να αποτελεί ένα κινητήριο μοχλό επενδύσεων και παρά την σημαντική μείωση των εσόδων της λόγω της δημοσιονομικής προσαρμογής συνεχίζει να επενδύει στην Έρευνα και Ανάπτυξη, με τη διεξαγωγή 2265 κλινικών μελετών ανεξαρτήτου φάσης ή σταδίου (IOBE, 2018). Αναλυτικότερα σε σχέση με την Έρευνα και Ανάπτυξη θα επικεντρωθούμε στο κεφάλαιο 2 της εργασίας μας τόσο σε διεθνές επίπεδο όσο και στην ελληνική πραγματικότητα.

#### **1.4 Ανακεφαλαίωση**

Λόγω της εφαρμογής της δημοσιονομικής πολιτικής, οι φαρμακευτικές δαπάνες στην Ελλάδα μειώθηκαν από 6,1 δισεκατομμύρια ευρώ σε 3,8 δισεκατομμύρια ευρώ δηλαδή από 2,6% σε 2.1% ως μερίδιο του ΑΕΠ. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να μετατοπιστεί μέρος του κόστους στους ασθενείς με σκοπό να περιοριστούν οι φαρμακευτικές δαπάνες.

Λόγω όμως των ισχυρών αντιστάσεων της φαρμακοβιομηχανίας την περίοδο της κρίσης, η προστιθέμενη αξία του κλάδου ακολούθησε ηπιότερη προσαρμογή σε σύγκριση με το ΑΕΠ. Το ανθρώπινο δυναμικό της φαρμακευτικής βιομηχανίας ανέρχεται περίπου σε 15.500 άτομα εκ των οποίων το 64% διαθέτει πανεπιστημιακή εκπαίδευση, ενώ παρόλο την ύφεση ο κλάδος εξακολουθεί να επενδύει στην Έρευνα και Ανάπτυξη και γι' αυτό θεωρείται από πολλούς ως μοχλός ανάπτυξης της οικονομίας.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### Έρευνα και Ανάπτυξη στη Φαρμακοβιομηχανία

#### 2.1 Εισαγωγή

Πολλές φαρμακοβιομηχανίες διατηρούν τμήματα Έρευνας και Ανάπτυξης, τα οποία είναι επιβαρυνόμενα με την επιστημονική οργάνωση καθώς και την διεξαγωγή ερευνών και πειραμάτων. Σκοπός αυτών των τμημάτων είναι η δημιουργία καινοτόμων φαρμάκων τα οποία θα διασφαλίσουν την επιβίωση της εταιρίας, θα εξασφαλίσουν το μερίδιο αγοράς της και θα συμβάλλουν στην διατήρηση της ύπαρξής τους στην φαρμακευτική αγορά.

Η λειτουργία των τμημάτων Έρευνας και Ανάπτυξης είναι αρκετά δαπανηρή και κάθε αποτυχία έγκρισης ενός νέου φαρμάκου, επιβαρύνει τα έσοδα της εταιρίας, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της τιμής πώλησης των μελλοντικών φαρμάκων τα οποία θα εγκριθούν προς κυκλοφορία. Αυτό συνεπάγεται, ότι τα φάρμακα που απευθύνονται στις ανεπτυγμένες χώρες έχουν προτεραιότητα έναντι των υποανάπτυκτων χωρών, όπου οι καταναλωτές δεν έχουν την ευχέρεια να τα πληρώσουν.

Στη συνέχεια του κεφαλαίου, προκειμένου να κατανοήσουμε την έννοια της Έρευνας και Ανάπτυξης φαρμάκων, θα κάνουμε μια σύντομη ιστορική αναδρομή, θα περιγράψουμε τη διαδικασία και τα στάδια ανάπτυξης φαρμάκων, θα αναφερθούμε στο κόστος και τη μέτρηση παραγωγικότητας, εάν η όλη διαδικασία είναι αποδοτική και γιατί είναι προτιμότερο οι φαρμακοβιομηχανίες και ιδιαίτερα οι ελληνικές να επενδύσουν στην οριακή μεταβολή της καινοτομίας.

#### 2.2 Ιστορική Αναδρομή

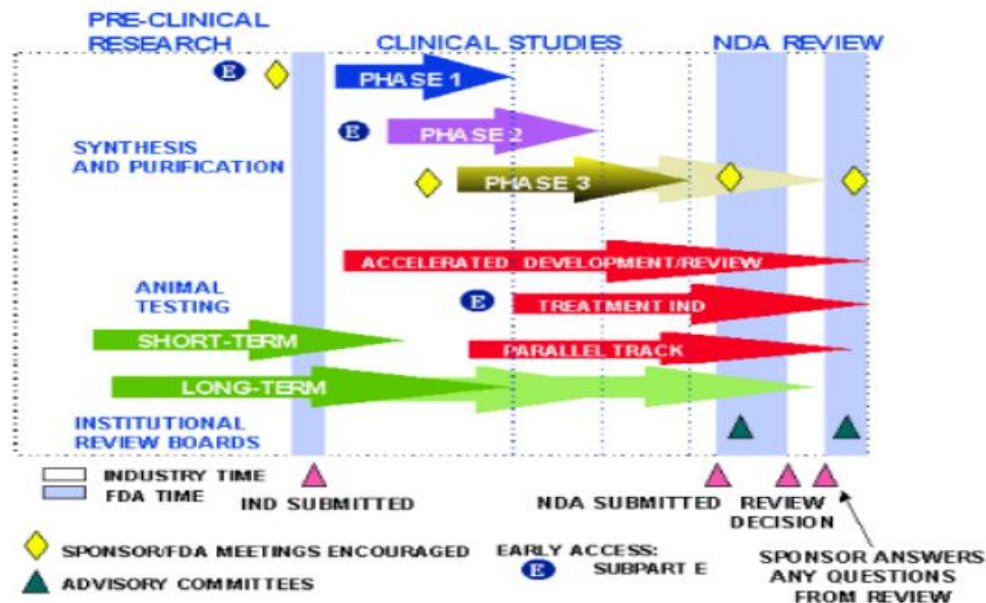
Αν και ο ανθρώπινος πολιτισμός πειραματίζεται και καταναλώνει φάρμακα εδώ και πολλούς αιώνες, μόνο τα τελευταία εκατό χρόνια ξεκίνησε η συστηματική Έρευνα και Ανάπτυξη φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, οι ρίζες της ιστορίας της φαρμακευτικής βιομηχανίας εντοπίζονται τον δέκατο ένατο αιώνα με την ανακάλυψη ότι μπορούν να υπάρχουν θεραπευτικές ιδιότητες στο φυτικό περιβάλλον. Στα αρχικά στάδια της, η φαρμακευτική βιομηχανία ακολουθούσε εμπειρικούς κανόνες και δεν διέθετε κάποιο επιστημονικό υπόβαθρο. Αργότερα, κατά τη διάρκεια του δεύτερου παγκοσμίου πολέμου και λόγω της ανάγκης για αντιβιοτικά, συντελέστηκε η αλλαγή των εταιρειών που παρήγαγαν φαρμακευτικά σκευάσματα, οι οποίες υπήρξαν οι πρόγονοι των γνωστών σημερινών φαρμακευτικών εταιρειών. Παρατηρήθηκαν σημαντικές ανακαλύψεις

φαρμάκων όπως είναι για παράδειγμα της πενικιλίνης και της ινσουλίνης τις δεκαετίες του είκοσι και του τριάντα, αντίστοιχα. Στις δεκαετίες του πενήντα και του εξήντα εντοπίζεται η ανακάλυψη του αντισυλληπτικού χαπιού, της κορτιζόνης, των πρώτων φαρμάκων για την αντιμετώπιση της αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών παθήσεων και τέλος του γνωστού ηρεμιστικού Βάλιουμ (DiMasi & Grabowski, 2007).

Η αύξηση του μεγέθους των φαρμακευτικών εταιρειών οδήγησε σε συνεργασίες των πρώτων εταιρειών βιοτεχνολογίας περίπου στην δεκαετία του εβδομήντα. Μέσα από μια σειρά εξαγορών και συγχωνεύσεων δημιουργήθηκαν οι πρώτες εταιρείες, οι οποίες παρήγαγαν το σύνολο των φαρμάκων το οποίο διοχέτευαν στην αγορά. Στη δεκαετία του ενενήντα δημιουργήθηκαν πιο εξειδικευμένα φάρμακα όπως τα φάρμακα για το Έιτς και για τις διάφορες καρδιακές παθήσεις. Παράλληλα, το νομοθετικό πλαίσιο που αφορά τα θέματα ασφάλειας και περιβάλλοντος έγινε αυστηρότερο για τις εταιρείες παραγωγής φαρμάκων.

### **2.3 Διαδικασία Έρευνας και Ανάπτυξης Φαρμάκων**

Η νέα διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων δεν χρειάζεται να ακολουθεί κάποιο σταθερό πρότυπο, αλλά έχει αναπτυχθεί ένα καθιερωμένο υπόδειγμα που ταιριάζει γενικά με τη διαδικασία (Διάγραμμα 2.1). Όπως θα περιγράψουμε και στην συνέχεια της εργασίας η Έρευνα και Ανάπτυξη φαρμάκων αποτελείται από τέσσερα στάδια: την Βασική έρευνα, την Προκλινική έρευνα, την Κλινική έρευνα (Φάση 1η, 2η, 3η) και την 4η φάση κλινικής έρευνας (αποτελεί την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του).



Πηγή: FDA/Center for Drug Evaluation and Research

## Διάγραμμα 2.1

### Διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων

Οι αιτήσεις έγκρισης μάρκετινγκ για ερευνητικές ενώσεις (μόρια) που υποβάλλονται στο FDA προς εξέταση από τους κατασκευαστές αναφέρονται ως νέες αιτήσεις για νέα χημικά φάρμακα (NDAs) ή αιτήσεις για νέους βιολογικούς παράγοντες (BLAs), ανάλογα με το είδος του προϊόντος (FDA, 2016).

#### Βασική έρευνα

Η βασική φαρμακευτική έρευνα αποτελεί το κύριο κίνητρο για την κατανόηση του ανθρώπινου οργανισμού με σκοπό την ανάπτυξη της σύγχρονης ιατρικής, καθ' όσον προσπαθεί να εστιάσει στην κατανόηση των νοσημάτων και στο ποιες είναι οι επιπτώσεις από τις διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις προκειμένου να αντιμετωπιστεί το αντίστοιχο νόσημα. Οπότε δύναται να οριστεί ως η μελέτη της ιατρικής χημείας, της φυσιολογία, της φαρμακολογίας, των διάφορων σταδίων της νόσου, των νέων τεχνολογιών προς χρήση με σκοπό την ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων. Προκειμένου να αναπτυχθούν νέα φάρμακα και αντίστοιχες θεραπείες, είναι αναγκαίο να καταστεί κατανοητή η βασική αιτιολογία των σταδίων μιας νόσου, όπως για παράδειγμα είναι τα συμπτώματα, το πως αντιδρά ο ανθρώπινος οργανισμός όταν προσβάλλεται από έναν ιό ή πως ανταποκρίνεται ο οργανισμός σε μια νέα θεραπεία.

Χιλιάδες είναι οι νέες χημικές ενώσεις που δημιουργούνται και αξιολογούνται αλλά μόνο λίγες θα επιλεχθούν για να αναπτυχθούν ως φάρμακα (Lesko et al., 1998).

### Προκλινική έρευνα

Η προκλινική έρευνα, η οποία διεξάγεται πριν από τις κλινικές δοκιμές μιας νέας χημικής ουσίας, περιλαμβάνει το σύνολο της εργαστηριακής έρευνας και τις μελέτες που πραγματοποιούνται στα ζώα. Πιο συγκεκριμένα προκειμένου μια νέα χημική ουσία να δοκιμαστεί στους ανθρώπους, πρέπει πρώτα να πραγματοποιηθούν μελέτες σε δύο τουλάχιστον είδη ζώων (χρησιμοποιούνται συγκεκριμένα ζωικά πρότυπα), με σκοπό να διασφαλιστεί ότι δεν είναι επιβλαβής για την υγεία των ανθρώπων. Θα ήταν ανήθικο να πραγματοποιηθούν κλινικές μελέτες σε ανθρώπους για νέα φάρμακα, προτού πρώτα ανακαλυφθούν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας σε άλλα είδη. Ο σκοπός της έρευνας αυτής είναι να καθοριστεί η δοσολογία και η ασφάλεια προκειμένου να αποφευχθούν ανεπιθύμητες ενέργειες (Lesko et al., 1998). Οπότε στις προκλινικές δοκιμές ένα φάρμακο θα εξεταστεί εκτεταμένα ως προς τον μηχανισμό δράσης του, την προκαταρκτική αποτελεσματικότητά του, την φαρμακοκινητική του, την φαρμακοδυναμική του καθώς και την τοξικότητά του. Επίσης, θα μελετηθεί το εύρος των θεραπευτικών δόσεων [δοκιμασμένο *in vitro* (δοκιμαστικό σωλήνα ή κυτταροκαλλιέργεια) και *in vivo* πειράματα (ζωικά)]. Είναι επίσης δυνατό να εκτελεσθεί σε πυρίτιο προφίλ χρησιμοποιώντας υπολογιστικά μοντέλα για τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-στόχου]. Θα γίνει μια πρώτη εκτίμηση των αρχικών δόσεων σε ανθρώπους, όπως επίσης και θα πραγματοποιηθεί από το αντίστοιχο τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης ο σχεδιασμός του κλινικού πρωτοκόλλου (Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, 2018).

### Κλινική έρευνα

Η κλινική έρευνα περιλαμβάνει τις δοκιμές των υπό έρευνα φαρμάκων που πραγματοποιούνται σε ανθρώπους προκειμένου να αξιολογηθεί η δραστηριότητα και η ασφάλεια τους. Σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), οι κλινικές δοκιμές εστιάζονται «στην ανακάλυψη ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών ή άλλων φαρμακοδυναμικών δράσεων ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και στον εντοπισμό τυχών ανεπιθύμητων ενεργειών ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων. Επίσης μελετάει την

απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό καθώς και την απέκκριση ενός ή περισσοτέρων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων. Κάθε τέτοια μελέτη έχει στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας και /ή της αποτελεσματικότητας των υπό δοκιμή φαρμάκων. Για την έγκριση ή τροποποίηση μιας Κλινικής Μελέτης (Δοκιμής) κατατίθενται στον ΕΟΦ αίτηση με όλα τα απαιτούμενα δικαιολογητικά» (ΕΟΦ, 2010).

Οι κλινικές δοκιμές που πραγματοποιούνται σε ανθρώπους περιλαμβάνουν τέσσερις φάσεις:

1. **Φάση 1<sup>η</sup>:** Διαρκεί περίπου 1 έτος και πραγματοποιείται συνήθως σε 20-80 υγιείς ασθενείς. Σκοπός της δοκιμής αυτής είναι να καθοριστεί εάν θα υπάρξουν ανεπιθύμητα ζητήματα ασφαλείας τα οποία δεν εμφανίστηκαν κατά την προκλινική δοκιμή, όπως επίσης ο εντοπισμός του μέγιστου δασολογικού σχήματος και η ύπαρξη τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών. Επίσης γίνεται προσπάθεια προσδιορισμού του τρόπου απορρόφησης από τον οργανισμό, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης (φαρμακοκινητική). Ακόμα μπορεί να εντοπιστούν ορισμένες ενδείξεις των βιολογικών επιπτώσεων. Το ποσοστό αποτυχίας υπολογίζεται σε μεγαλύτερο του 30% (Σιβολαπένκο, 2013).
2. **Φάση 2<sup>η</sup>:** Διαρκεί περίπου 2-4 χρόνια και χωρίζεται σε δύο επιμέρους φάσεις
  - Φάση 2 Α: Συμμετέχουν περίπου 75-100 άτομα, τα οποία αποτελούν τον πληθυσμό. Στόχος και σκοπός είναι να καθοριστούν οι σωστές δοσολογίες αφενός για να έχουμε τα επιθυμητά βιολογικά αποτελέσματα και αφετέρου να είναι καλά ανεκτά από τον ανθρώπινο οργανισμό.
  - Φάση 2Β: Διεξάγονται περίπου σε 100-300 άτομα και σκοπός είναι να τεκμηριωθεί η δραστικότητα, η ανεκτικότητα (ανταπόκριση στη δόση) και η ασφάλεια του φαρμάκου. Τα αποτελέσματα τα οποία θα προκύψουν θα καθορίσουν και τις δοσολογίες που θα χορηγηθούν στην επόμενη φάση. Το ποσοστό αποτυχίας υπολογίζεται ότι είναι μεγαλύτερο του 30% (Berger et al., 2017).
3. **Φάση 3<sup>η</sup>:** Διαρκεί 2-5 χρόνια ή και περισσότερο, και πραγματοποιείται σε μεγάλες ομάδες πληθυσμών (από 500 ασθενείς έως και μερικές χιλιάδες) και αποτελούν τις βασικές μελέτες. Προκειμένου το νέο φάρμακο να λάβει άδεια κυκλοφορίας ή μια νέα ένδειξη από τις ρυθμιστικές αρχές τις εκάστοτε χώρας θα πρέπει να διεξαχθούν είτε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με χορήγηση εικονικού φαρμάκου είτε μια μονή μεγάλης κλίμακας μελέτη που θα συγκριθεί με την υπάρχουσα βέλτιστη θεραπεία. Οι μελέτες αυτές αποσκοπούν

κυρίως στην επιβεβαίωση της ασφάλειας του δοσολογικού σχήματος αλλά ενδέχεται να περιλαμβάνουν και άλλα δεδομένα όπως ποιότητα ζωής των ασθενών ή χρήση υπηρεσιών υγείας κ.α. (Lesko et al., 1998).

4. **Φάση 4<sup>η</sup>:** Είναι μελέτες που ονομάζονται και μετεγκριτικές διότι πραγματοποιούνται εφόσον ένα φάρμακο έχει λάβει έγκριση για κυκλοφορία στην αγορά. Οι μελέτες αυτές αποσκοπούν στην συλλογή πληροφοριών από την κλινική εφαρμογή του φαρμάκου, που μπορεί να σχετίζεται είτε για την αξιολόγηση διάφορων επιπρόσθετων ενδείξεων, είτε για την τροποποίηση της δοσολογίας σε κάποιες συγκεκριμένες υποομάδες πληθυσμού πχ ηλικιωμένοι, ή για την αξιολόγηση κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίστηκαν μετά από μακροχρόνια χορήγηση. Η μετεγκριτική παρακολούθηση και μελέτη της θεραπευτικής ουσίας πραγματοποιείται με την χορήγηση της δραστικής ουσίας στον γενικό πληθυσμό των ασθενών που χρησιμοποιούν το συγκεκριμένο φάρμακο και οι οποίοι είναι ασθενείς της καθημερινής κλινικής πρακτικής ενός ιατρού και όχι σε έναν περιορισμένο και ελεγχόμενο πληθυσμό, όπως αυτών των κλινικών δοκιμών. Επίσης οι μελέτες αυτές μπορεί να διεξάγονται με σκοπό να παρατηρηθεί η αλληλεπίδραση του φαρμάκου με άλλες θεραπείες ή να είναι συγκριτικές μελέτες με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ίδια πάθηση. Τέλος μπορεί να αποσκοπούν στην διακοπή χορήγησης ενός φαρμάκου ή για τον προσδιορισμό εναλλακτικών δόσεων. (Lesko et al., 1998).

#### **2.4 Παραγωγικότητα Έρευνας και Ανάπτυξης νέων Φαρμάκων**

Στο παρελθόν η φαρμακευτική Έρευνα και Ανάπτυξη έχει συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στην αντιμετώπιση ασθενειών όπως η κατάθλιψη, η χοληστερόλη και τα έλκη με τη δημιουργία νέων φαρμάκων, τα οποία είχαν τεράστιο αντίκτυπο στην πρακτική της ιατρικής, στο κόστος της θεραπείας, και στα αποτελέσματα της υγείας του ασθενούς. Σε γενικές γραμμές, οι στατιστικές μελέτες δείχνουν μια ιστορική συσχέτιση από το 1950 μεταξύ του αριθμού των νέων φαρμάκων που εισήχθησαν τόσο στην μείωση της θνησιμότητας όσο και στη βελτίωση άλλων δεικτών υγείας σ' ένα ευρύ φάσμα ασθενειών. Παρ' όλα αυτά, η πρόοδος που έχει σημειωθεί ήταν απογοητευτική σ' άλλους τομείς. Για παράδειγμα δεν έχουν ανακαλυφθεί νέα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος για σχεδόν 40 χρόνια ή για χρόνιες ασθένειες και διαταραχές, στις οποίες δεν υπάρχουν αποτελεσματικές και καλά ανεκτές θεραπείες. Η προφανής αποσύνδεση μεταξύ της προόδου στη βασική επιστήμη και την η ανάπτυξη νέων φαρμάκων οδήγησε ρυθμιστικές

αρχές, ακαδημαϊκούς ερευνητές, επενδυτές, αναλυτές, και πολλούς άλλους παρατηρητές στο συμπέρασμα ότι ο μηχανισμός μετασχηματισμού της επιστήμης στην δημιουργία φαρμάκων μέσω Έρευνας και Ανάπτυξης από τις φαρμακευτικές εταιρίες έχει σταματήσει (Cockburn, 2007, pp.1-32).

Τις τελευταίες δεκαετίες, η πρόοδος της μοριακής επιστήμης έχει συμβάλλει στην κατανόηση της μοριακής βάσης των ασθενειών το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη κάποιων καινοτόμων φαρμάκων καθώς και την επέκταση του αριθμού των θεραπευτικών στόχων. Ωστόσο, παρόλο που πραγματοποιήθηκε σημαντική αύξηση των επενδύσεων στη φαρμακευτική Έρευνα και Ανάπτυξη, υπήρξε έλλειψη αντίστοιχης αύξησης όσο αφορά την παραγωγή νέων εγκεκριμένων φαρμάκων γεγονός που δείχνει ότι η θεραπευτική καινοτομία έχει γίνει πιο δύσκολη (Pammolli et al., 2011).

Για παράδειγμα, μια έκθεση που εκδόθηκε από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) το 2004, εξέφρασε την "αυξανόμενη ανησυχία ότι πολλές από τις νέες βασικές επιστημονικές ανακαλύψεις που έγιναν τα τελευταία χρόνια μπορεί να μην αποφέρουν γρήγορα, αποτελεσματικότερα, πιο οικονομικά και ασφαλή ιατρικά προϊόντα για τους ασθενείς". Επιπροσθέτως εστιάζει στον μειωμένο αριθμό αιτήσεων των υπό έγκριση νέων φαρμάκων και αποδίδει την ευθύνη σε μια ανάπτυξη όλο και πιο δύσκολη, αναποτελεσματική και δαπανηρή, όσον αφορά την διαδρομή ανάπτυξης των φαρμακευτικών προϊόντων.

Επίσης, μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε από το The Economist (2005) ανέφερε ότι οι εκτιμήσεις για τις παγκόσμιες δαπάνες E & A για τη φαρμακοβιομηχανία αυξήθηκαν από 3 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως το 1994 σε 54 δισεκατομμύρια δολάρια το 2004, ενώ ταυτόχρονα υπήρξε παγκόσμια μείωση στις εγκρίσεις νέων φαρμάκων, που σημείωσαν πτώση από 40 σε 26 ετησίως κατά την ίδια περίοδο (CMR International., 2005).

Το φαινόμενο αυτό που έχει παρατηρηθεί στον φαρμακευτικό τομέα, όσον αφορά την μείωση της παραγωγικότητας της E & A, έχει καταστεί ιδιαίτερα δύσκολο ώστε να ξεπεραστεί (Booth & Zimmel, 2004) (Paul et al., 2010) και σύμφωνα με κάποιους μελετητές, ενδέχεται τα μειωμένα ποσοστά που αφορούν τις εγκρίσεις των νέων φαρμάκων να οφείλονται στα παρακάτω:

- Ότι οι προσπάθειες E & A που πραγματοποιήθηκαν στο παρελθόν πιθανόν να έχουν εξαντλήσει τους εύκολους στόχους (Everson, 1993) (Segerstrom, 1998) και πλέον οι ερευνητές εστιάζονται σε πιο πολύπλοκες ασθένειες αυξάνοντας έτσι τη δυσκολία για την επιτυχία της έρευνας (Jones, 2009) (Orsenigo, et al., 2001).

- Ακόμη και αν οι ευκαιρίες για καινοτομία συνεχίσουν να αυξάνονται με την πρόοδο της βασικής επιστήμης, πιθανόν να υπάρξει απροθυμία των φαρμακευτικών εταιριών να προωθήσουν προϊόντα με χαμηλή προοπτική πωλήσεων (Drews, 1998) (Cockburn, 2007)
- Σε προβλήματα με την προσαρμογή των διαδικασιών και των προτύπων για κανονιστική αναθεώρηση σε νέες τεχνολογίες έρευνας
- Η μείωση της παραγωγικότητας ίσως οφείλεται στον μεγαλύτερο ανταγωνισμό όσον αφορά την εκμετάλλευση των νέων ευκαιριών στην αγορά (Kortum, 1993).

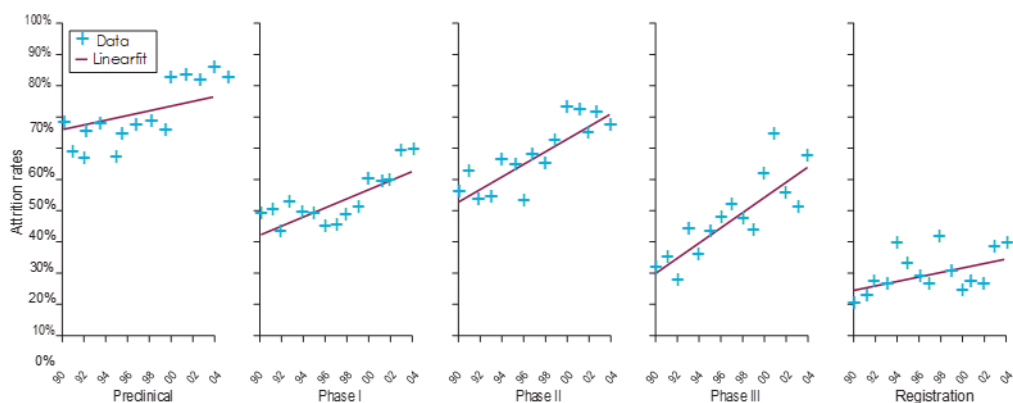
Επιπλέον, η κρίση παραγωγικότητας μπορεί να είναι ένα προσωρινό φαινόμενο, καθώς οι ριζικές τεχνολογικές αλλαγές, θα μπορούσαν αρχικά να αυξήσουν την χρονική υστέρηση μεταξύ επενδύσεων και αποτελεσμάτων, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό την παραγωγικότητα της E & A βραχυπρόθεσμα (Helpman & Trajtenberg, 1998). Παρ'όλα αυτά, υπάρχει μια αυξανόμενη ανησυχία σχετικά με τα αίτια και τις συνέπειες της λειψυδρίας της καινοτομίας στη φαρμακευτική βιομηχανία.

### Μέτρηση παραγωγικότητας

Η παραγωγικότητα της έρευνας μετράτε συνήθως ως αναλογία των ερευνητικών εισροών και των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, η μέτρηση των ερευνητικών εισροών και των αποτελεσμάτων που αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι δύσκολη, καθώς η διαδικασία καινοτομίας βασίζεται σε πολλαπλές και ετερογενείς πηγές γνώσης, ενώ ταυτόχρονα συνεπάγεται μια σημαντική μετάδοση γνώσεων που διαρκεί αρκετά χρόνια. Το πρόβλημα της μέτρησης επιδεινώνεται από την αυξανόμενο καταμερισμό της καινοτομικής εργασίας, τον αριθμό των συνεργασιών στον τομέα της E & A και τον αριθμό των ιδιωτικών και δημόσιων ερευνητικών οργανισμών που βρίσκονται σε διαφορετικές χώρες (Orsenigo et al., 2001).

Παρόλα αυτά διαπιστώνουμε ότι από τα μέσα της δεκαετίας του '90, η παραγωγικότητα της φαρμακευτικής Έρευνας και Ανάπτυξης παρουσιάζει κάμψη. Ετησίως, από το 1998 έως και σήμερα ο αριθμός των εγκεκριμένων νέων χημικών μορίων (NMEs) μειώθηκε (αν και είναι σχεδόν σταθερός από το 2005 μέχρι σήμερα (Statista, 2018) ενώ τα ποσοστά καταθέσεων νέων χημικών ενώσεων προς έρευνα, οι χρόνοι που απαιτούνται για την ανάπτυξη τους και οι δαπάνες για Έρευνα και Ανάπτυξη έχουν αυξηθεί.





Πηγή: Analysis of the Pharmaceutical Industry Database

## Διάγραμμα 2.2

### Τάσεις και ποσοστά αποτυχίας στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων

Το Διάγραμμα 2.2 δείχνει τη δραματική αύξηση των ποσοστών αποτυχίας από το σύνολο των υπό έρευνα νέων μορίων που εισέρχονται σε κάποιο από τα στάδια E & A. Υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται κυρίως στις κλινικές δοκιμές Φάσης II και Φάσης III. Εκτιμάται ότι τα ποσοστά φθοράς αυξάνονται διότι η διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων διαρκεί αρκετά χρόνια. Σύμφωνα με πρόσφατες εκτιμήσεις, ο μέσος χρόνος για να περάσει από κλινικές δοκιμές κάποιο νέο φάρμακο και να εγκριθεί στις ΗΠΑ κυμαίνεται από 6 έτη έως 8 έτη (DiMasi et al., 2003) (Abrantes-Metz et al., 2004). Αναμένεται ότι η μείωση του χρόνου θα οδηγήσει σε μικρότερη μεροληψία στα αναφερόμενα ποσοστά φθοράς, καθώς η πλειοψηφία των επιτυχημένων projects θα μπορέσουν να περάσουν στο επόμενο στάδιο μέσα σε 4 χρόνια: 93% σε προκλινικά, 86% σε φάση I, 82% σε φάση II και 75% στη Φάση III.

Συμπερασματικά, η πιθανότητα επιτυχίας ώστε ένα φάρμακο να περάσει στην επόμενη κλινική φάση έχει μειωθεί με την πάροδο του χρόνου. Ταυτόχρονα, ο μέσος χρόνος ανάπτυξης - από την κατοχύρωση με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας έως την κυκλοφορία του στην φαρμακευτική αγορά- έχει αυξηθεί για τα πιο πρόσφατα προϊόντα. Λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο από την υποβολή των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας μέχρι την κυκλοφορία στην φαρμακευτική αγορά στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ευρωπαϊκή Ένωση, ο μέσος χρόνος ανάπτυξης αυξήθηκε από 9,7 έτη για τα προϊόντα που ξεκίνησαν τη δεκαετία του 1990 στα 13,9 έτη για τα προϊόντα που ξεκίνησαν από το 2000 και μετά.

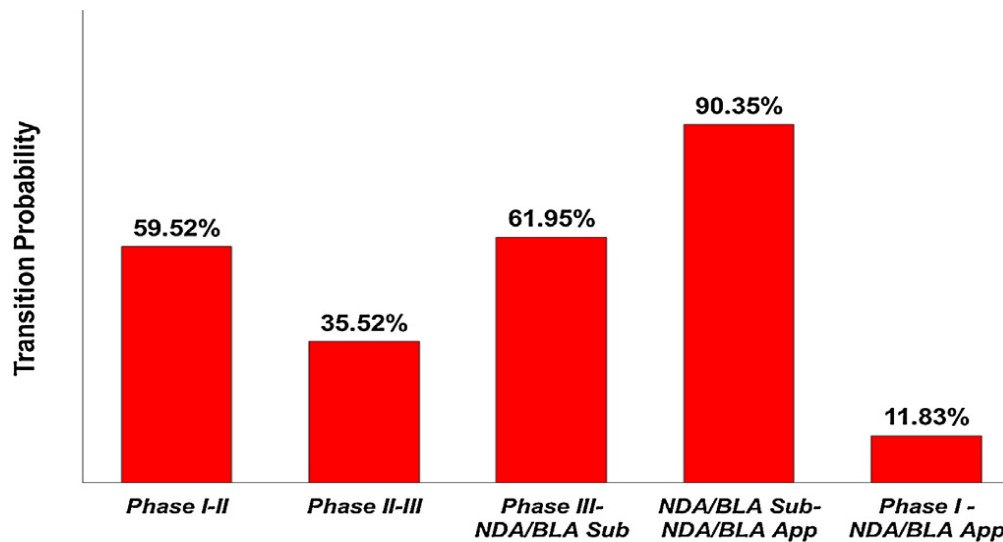
## 2.5 Το Κόστος για Έρευνα και Ανάπτυξη

Η αξία των πόρων που δαπανώνται από τη φαρμακοβιομηχανία για να ανακαλυφθούν και να αναπτυχθούν νέα φάρμακα και βιολογικοί παράγοντες καθώς και ο βαθμός στον οποίο τα έξοδα πραγματοποιούνται από τον ιδιωτικό τομέα έχουν αλλάξει με την πάροδο του χρόνου. Το κόστος της ανάπτυξης καινοτόμων δραστηριοτήτων οι οποίες θα συμβάλλουν στην ιατρική καινοτομία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο όσον αφορά τα κίνητρα επενδύσεων (DiMasi et al., 2016).

Οι δραστηριότητες E & A του ιδιωτικού τομέα πρέπει να αναλυθούν ως μακροπρόθεσμες επενδύσεις. Η βιομηχανική διαδικασία E & A χαρακτηρίζεται από σημαντικούς χρηματοοικονομικούς κινδύνους, με δαπάνες για πολλά αναπτυξιακά έργα που δεν καταλήγουν σε προϊόντα που διατίθενται στο εμπόριο. Έτσι, η προσέγγισή μας συνδέει ρητά το κόστος των ανεπιτυχών έργων με εκείνα που επιτυγχάνουν την απόκτηση άδειας κυκλοφορίας από τις ρυθμιστικές αρχές. Επιπλέον, η φαρμακευτική διαδικασία E & A είναι πολύ μακρά, συχνά διαρκεί μια δεκαετία ή περισσότερο (DiMasi et al., 2003).

Όπως προαναφέραμε η ανακάλυψη και η ανάπτυξη νέων φαρμάκων, ακολουθεί μια σειρά από φάσεις και δραστηριότητες (μερικές από τις οποίες συχνά αλληλεπικαλύπτονται). Η βασική και εφαρμοσμένη έρευνα ξεκινά τη διαδικασία με προγράμματα ανακάλυψης που οδηγούν στη σύνθεση ή την απομόνωση ενώσεων, που κατόπιν στη φάση της προ κλινική ανάπτυξη δοκιμάζονται σε πειραματόζωα. Οι ανακαλύψεις και οι προ κλινικές δαπάνες ανάπτυξης ομαδοποιούνται και αναφέρονται ως προ- δαπάνες.

Για να καθοριστούν τα κόστη χρειάζεται να υπολογιστεί το προφίλ κινδύνου της κλινικής ανάπτυξης. Σε μια εργασία που συντάχθηκε από τους DiMasi και Grabowski το 2007, σ' ένα σύνολο 1442 νέων χημικών ενώσεων και βιολογικών παραγόντων από τις 50 κορυφαίες φαρμακευτικές εταιρίες υπολογίστηκε ότι οι πιθανότητες μετάβασης από φάση σε φάση για το σύνολο αυτών των φαρμάκων όπως παρατηρούμε στην παρακάτω διάγραμμα.



NDA/BLA Sub = New Drug Application/Biologic License Application submission  
 NDA/BLA App = New Drug Application/Biologic License Application approval

Πηγή: DiMasi, Grabowski and Hansen, 2016.

### Διάγραμμα 2.3

#### Μετάβαση κλινικών φάσεων και εγκρίσεων νέων φαρμάκων

Επίσης εκτιμήθηκε η συνολική πιθανότητα κλινικής επιτυχίας (δηλ. Η πιθανότητα να εγκριθεί τελικά ένα φάρμακο που εισέρχεται σε κλινικές δοκιμές) και βρέθηκε ότι είναι 11,83%. Μια τέτοια αύξηση του συνολικού κινδύνου θα συμβάλει σε μεγάλο βαθμό στην αύξηση του κόστους ανά εγκεκριμένο νέο φάρμακο.

Τέλος το εκτιμώμενο μέσο κόστος<sup>1</sup> άμεσων δαπανών για κάθε ένα εγκεκριμένο φάρμακο είναι 1395 εκατομμύρια δολάρια. Η κεφαλαιοποίηση των εξόδων των άμεσων δαπανών έως το σημείο που θα υπάρξει έγκριση αγοράς, με πραγματικό προεξοφλητικό επιτόκιο 10,5%, αποδίδει συνολική εκτίμηση κόστους προ-έγκρισης ύψους 2558 εκατομμυρίων δολαρίων. Η προσθήκη μιας εκτίμησης για το κόστος E & A μετά την έγκριση αυξάνει την εκτίμηση κόστους σε 2870 εκατομμύρια δολάρια (2013 δολάρια) (DiMasi & Grabowski, 2007).

#### 2.6 Σύγκριση Δραστηριοτήτων E&A Ευρώπης-Αμερικής

Από τα διαθέσιμα στοιχεία προκύπτει ότι οι δραστηριότητες E & A των ΗΠΑ επικεντρώνονται περισσότερο στις πιο επικίνδυνες και δυνητικά μεγαλύτερες αγορές. Η θέσπιση νομοθεσίας στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες που αποσκοπεί στην

<sup>1</sup> Το κόστος των μορίων(χημικών ενώσεων) που εγκαταλείφθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής συνδέθηκε με το κόστος των μορίων (χημικών ενώσεων) που έλαβαν έγκριση για κυκλοφορία.

ενθάρρυνση της ανάπτυξης ορφανών φαρμάκων έχει δώσει κίνητρα για την ανάληψη Έρευνας και Ανάπτυξης για τις σπάνιες ασθένειες, για τις οποίες τα αναμενόμενα έσοδα δεν αναμένεται παραδοσιακά να αντισταθμίζουν τις δαπάνες E & A λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που έχουν προσβληθεί. Μετά τη θέσπιση αυτών των νομοθεσιών, υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης εστίασης στις σπάνιες ασθένειες και αύξησης της αγοραίας αξίας νέων ενώσεων. Επιπλέον, η πρόοδος στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών των ασθενειών δημιουργεί ευκαιρίες για διαφοροποίηση των προϊόντων συνδυάζοντας υποομάδες ασθενών με συγκεκριμένα φάρμακα (Cockburn, 2007).

## **2.7 Οριακή Μεταβολή Καινοτομίας και Βελτιώσεις Φαρμάκων**

Ένα περαιτέρω πρόβλημα με την εστίαση στις μετρήσεις των νέων φαρμάκων είναι ότι όλα τα οφέλη από την οριακή μεταβολή της καινοτομίας αγνοούνται εντελώς. Τα φάρμακα καταθέτουν την αίτηση τους “New Drug Application<sup>2</sup>” για να λάβουν έγκριση είτε ως νέα χημικά μόρια ή κάνουν αίτηση βιολογικής άδειας “Biologics License Application<sup>3</sup>”, οι οποίες υποβάλλονται στο Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA). Ως μέρος της υποβολής, η εταιρεία παρέχει συνήθως κλινικές αποδείξεις προς υποστήριξη προκειμένου να λάβει την έγκριση του Αμερικάνικου Οργανισμού Φαρμάκων (FDA) για κάποια συγκεκριμένη ιατρική κατάσταση, γνωστή ως η κύρια ένδειξη. Αυτό δεν σημαίνει ότι η κλινική έρευνα σταματά. Σε πολλές περιπτώσεις, οι εταιρείες διεξάγουν περαιτέρω έρευνα στις αποκαλούμενες δοκιμές Φάσης IV και αναπτύσσουν αποδεικτικά στοιχεία που χρησιμοποιούνται για να λάβουν τις επόμενες εγκρίσεις του Αμερικάνικου Οργανισμού Φαρμάκων (FDA) για πρόσθετες ενδείξεις. Αυτός ο τύπος εφαρμογής ονομάζεται συμπληρωματική NDA (“sNDA”) (Cockburn, 2007).

Οι έρευνες που υποστηρίζουν τη χρήση των υπάρχοντων φαρμάκων σε νέες ενδείξεις μπορούν συνεπώς να αποφέρουν σημαντικά οφέλη για την υγεία. Ένα μέτρο αυτών των οφελών είναι η χρήση και ο όγκος πωλήσεων για νέες ενδείξεις. Από μη δημοσιευμένα στοιχεία προκύπτει ότι ο όγκος των πωλήσεων για συμπληρωματικές ενδείξεις μπορεί σε

---

<sup>2</sup> Κάθε νέο χημικό φάρμακο προκειμένου να λάβει έγκριση από τον FDA, θα πρέπει πρωτίτερα να έχει κάνει μια αίτηση νέου φαρμάκου (New Drug Application). Από το 1938, κάθε νέο φάρμακο έχει εγκεκριμένη αίτηση (NDA) πριν από την εμπορική του διάθεση στις ΗΠΑ. Η αίτηση αυτή περιλαμβάνει τα δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια των μελετών σε ζώα και των κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους για το υπό έρευνα φάρμακο (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2016).

<sup>3</sup> Η αίτηση βιολογικής άδειας (Biologics License Application) αφορά νέα υπό εξέταση βιολογικά προϊόντα και κατατίθενται στον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων προκειμένου το προϊόν να λάβει άδεια κυκλοφορίας και να διατεθεί στο εμπόριο (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2018).

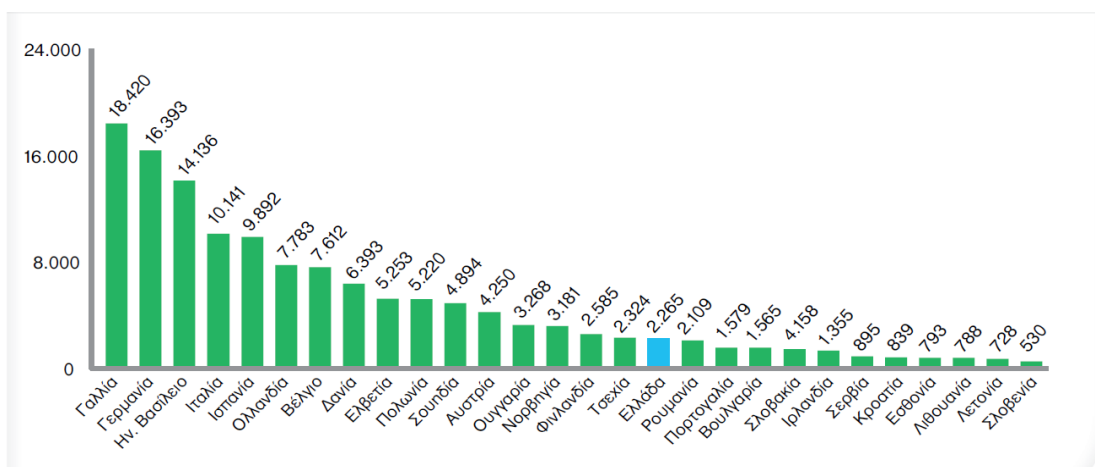
ορισμένες περιπτώσεις να είναι σημαντικά μεγαλύτερος από τις πωλήσεις από τις αρχικές πρωτογενείς εγκεκριμένες ενδείξεις. Για παράδειγμα, ενώ το Zantac (ρανιτιδίνη) εγκρίθηκε αρχικά για τη θεραπεία μιας υπερδιέγερσης γνωστής ως σύνδρομο Zollinger-Ellison (μια σχετικά σπάνια κατάσταση) και για τη βραχυχρόνια θεραπεία ενεργού δωδεκαδακτυλικού έλκους (μια πολύ πιο κοινή κατάσταση) , οι συμπληρωματικές εγκρίσεις ενδείξεων που ελήφθησαν για το Zantac περιλάμβαναν πολύ μεγαλύτερους πληθυσμούς και συνεπαγόταν σημαντικά μεγαλύτερους όγκους πωλήσεων, όπως εκείνοι για τη θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και τη διατήρηση της επούλωσης διαβρωτικών οισοφαγίτιδα (μια κοινή πάθηση που απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία) (Cockburn, 2007).

Εκτός από τη χρήση ενός φαρμάκου σε νέες ενδείξεις, η καινοτομία που λαμβάνει τη μορφή βελτιωμένων συνθέσεων, μεθόδων χορήγησης και πρωτοκόλλων δοσολογίας μπορεί επίσης να αποφέρει σημαντικά οφέλη που συνδέονται με τη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών, μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ως αποτέλεσμα βελτιωμένης φαρμακοκινητικής, μειωμένων παρενεργειών, ή την ικανότητα αποτελεσματικής θεραπείας νέων πληθυσμών ασθενών. Και πάλι, ανεπίσημα στοιχεία δείχνουν ότι αυτές οι καινοτομίες μπορούν να δημιουργήσουν σημαντικές αυξήσεις στη χρήση και τις πωλήσεις. Η εξέλιξη του Valtrex (βανκυκλοβίρη), μια έκδοση προ φαρμάκου για την acyclovir, επέτρεψε, για παράδειγμα, την αξιοποίηση του φαρμάκου στην καταστολή και την πρόληψη του έρπητα των γεννητικών οργάνων με δοσολογία μία φορά την ημέρα, επεκτείνοντας σημαντικά τη χρήση του πέρα από την αρχική επισήμανσή του (Corey et al., 2004).

Ένας οικονομικός δείκτης του μεγέθους αυτών των οφελών είναι ο βαθμός στον οποίο οι εγκρίσεις συμπληρωματικών ενδείξεων παρέχουν κίνητρα για βιομηχανική E & A. Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η προοπτική για πρόσθετες πωλήσεις πέρα από την αρχική ένδειξη παρέχει εμπορική αιτιολόγηση για εκτεταμένες δαπάνες E & A. Για παράδειγμα, στη μελέτη τους για το κόστος ανάπτυξης νέων φαρμάκων, οι DiMasi, Hansen και Grabowski (2003) – παρατήρησαν ότι η E & A που πραγματοποιήθηκε μετά την έγκριση του φαρμάκου ήταν περίπου στο 25,8% του συνολικού κόστους της Έρευνας και Ανάπτυξης (πριν την έγκριση και μετά), των άμεσων δαπανών για E&A (140% των 543 εκατ. δολαρίων), ενώ στο κεφαλαιοποιημένο κόστος είναι περίπου 10,6% του συνολικού κόστους (\$ 95 από \$ 897 εκατ.). Η CMR International εκτιμά ότι το 30% των δαπανών της E & A στη βιομηχανία αφιερώνεται σε οριακές μεταβολές της καινοτομίας (Frank, 2003).

## 2.8 Η Φαρμακευτική Έρευνα στην Ελλάδα

Ένας από τους βασικούς τομείς στους οποίους δραστηριοποιείται η φαρμακοβιομηχανία είναι η διεξαγωγή κλινικών ερευνών. Αποτελούν μια από τις πιο σημαντικές παραγωγικές επενδύσεις, καθ' ότι έχουν υψηλή προστιθέμενη αξία και συνεισφέρουν στην πραγματική οικονομία της χώρας. Αρκεί να αναλογιστούμε ότι με κάθε νέα κλινική μελέτη προστίθενται στην πραγματική οικονομία, περισσότερα από 250.000 ευρώ και δυστυχώς η χαμηλές επιδόσεις της Ελλάδος στην διεξαγωγή τους επιφέρει και τις ανάλογες επιπτώσεις.



Πηγή: <https://iobe.gr/>

### Διάγραμμα 2.4

#### Αριθμός κλινικών μελετών (2017)

Ενώ διεθνώς παρατηρείται μια μεγάλη αύξηση στην διεξαγωγή κλινικών δοκιμών, στην Ελλάδα δεν έχει παρατηρηθεί μια ανάλογη τάση. Αναλυτικότερα, για την περίοδο 2005 έως 2015 οι κλινικές δοκιμές σε διεθνές επίπεδο αυξήθηκαν από 12.020 σε 182.944 (U.S. National Library of Medicine, 2015), ενώ στην Ελλάδα δεν παρατηρήθηκε ανάλογη αύξηση. Όπως παρατηρούμε στο Διάγραμμα 2.4, ο αριθμός των κλινικών μελετών ανεξαρτήτως φάσης ή σταδίου, που διεξήχθησαν στην Ελλάδα μέχρι το 2017 ήταν 2.265 κλινικές μελέτες (1.280 ολοκληρωμένες) (IOBE, 2018).

Αναλυτικότερα, σύμφωνα με τον ΕΟΦ, όπως απεικονίζεται και στον Πίνακα 2.1, οι κλινικές δοκιμές που διενεργήθηκαν στην Ελλάδα ήταν:

### Πίνακας 2.1

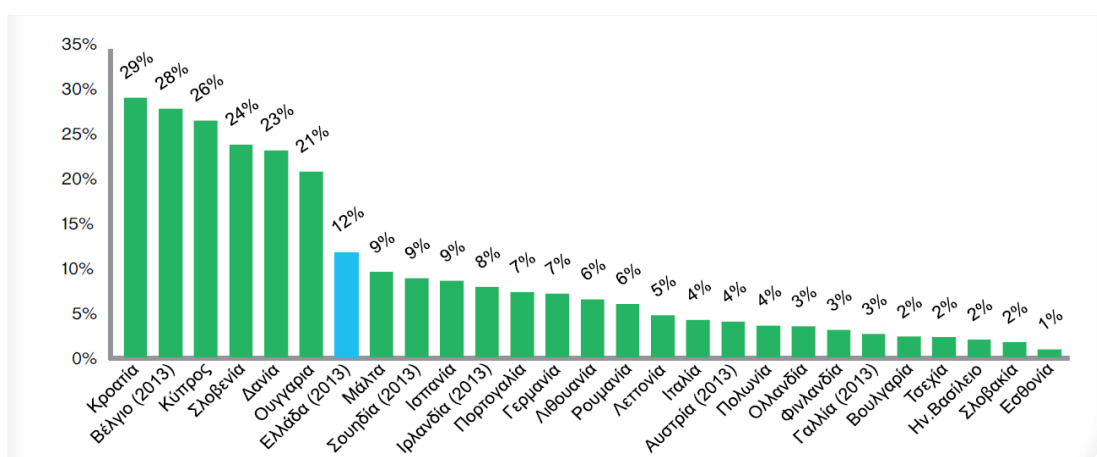
#### Διενέργεια κλινικών μελετών στην Ελλάδα

Έτος	2013	2014	2015

Αρ. κλινικών δοκιμών	123	127	154
----------------------	-----	-----	-----

ενώ σε δύο χώρες ανάλογου μεγέθους με τη δική μας, το Βέλγιο και τη Τσεχία, το 2014 κατατέθηκαν 1.118 και 574 αιτήσεις διεξαγωγής νέων κλινικών δοκιμών αντίστοιχα. Επίσης, στο Βέλγιο έχουν επενδυθεί σε διεξαγωγή κλινικών μελετών, περισσότερα από 2 δισεκατομμύρια ευρώ, επένδυση που του επιτρέπει μέσω ανατροφοδότησης να χρηματοδοτήσει το σύνολο του νοσοκομειακού του συστήματος, ενώ η Τσεχία 5πλασίασε τα τελευταία έτη την επένδυσή της, γιατί γνωρίζει ότι αυτό θα της αποφέρει σημαντικά οικονομικά οφέλη.

Ο αριθμός των κλινικών δοκιμών, όπως απεικονίζεται και στο Διάγραμμα 2.5, είναι αντιφατικός σε σχέση με τη δαπάνη της φαρμακευτικής βιομηχανίας, που αντιστοιχεί στο 12% της συνολικής δαπάνης για Έρευνα και Ανάπτυξη (2013), σημειωτέο δε ότι το ποσοστό αυτό, είναι υψηλότερο απ' ότι στις υπόλοιπες Νότιες χώρες ή χώρες που προαναφέραμε όπως η Τσεχία (IOBE, 2018).

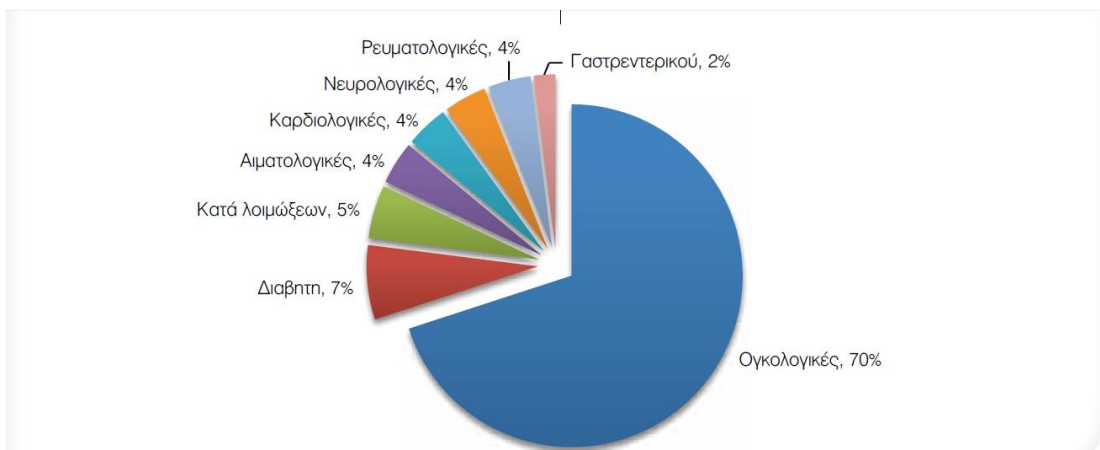


Πηγή: <https://iobe.gr/>

### Διάγραμμα 2.5

#### Δαπάνη φαρμακευτικής βιομηχανίας για E&A

Το 70% των κλινικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν το 2015 έγινε για ογκολογικές ουσίες ενώ το 7% για ουσίες που αφορούσαν τον διαβήτη. Ακολουθούν σε μικρότερα ποσοστά κλινικές μελέτες για κοινές λοιμώξεις, αιματολογικές, καρδιολογικές, νευρολογικές, ρευματολογικές, ενώ οι λιγότερες αφορούν κλινικές μελέτες για γαστρεντερολογικές παθήσεις (Διάγραμμα 2.6).

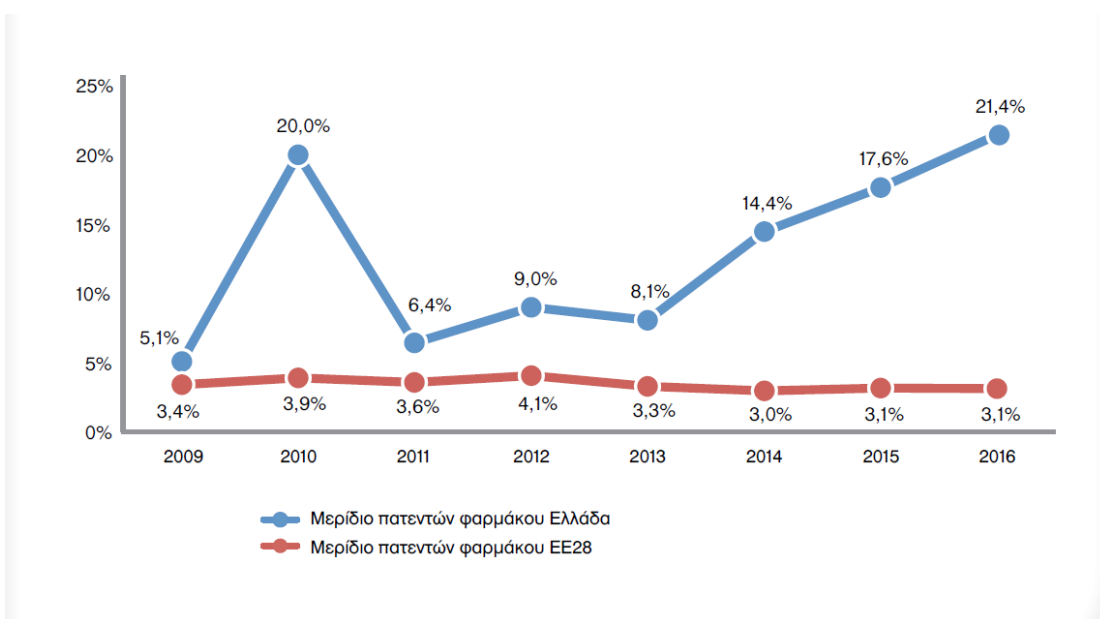


Πηγή: <https://iobe.gr/>

**Διάγραμμα 2.6**

**Κατανομή κλινικών δοκιμών ανά θεραπευτική κατηγορία**

Τέλος, το 2016 το ποσοστό του μεριδίου των κατατεθειμένων πατεντών (Διάγραμμα 2.7) στον τομέα του φαρμάκου στην Ελλάδα ήταν 21,4% το οποίο είναι πολύ μεγαλύτερο από το 3,1% που είναι το αντίστοιχο ποσοστό στην Ευρώπη (IOBE, 2018).



Πηγή: <https://iobe.gr/>

**Διάγραμμα 2.7**

**Ποσοστό ευρεσιτεχνιών στον τομέα του φαρμάκου**



Οι αρνητικοί παράγοντες που αποτρέπουν την προσέλκυση μεγάλου αριθμού κλινικών ερευνών στην Ελλάδα είναι:

- Η μη τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων που προβλέπονται από την Ευρωπαϊκή και Εθνική νομοθεσία λόγω της ελληνικής γραφειοκρατίας, γεγονός που αυξάνει τις ήδη χρονοβόρες διαδικασίες για την έναρξη των κλινικών δοκιμών,
- το μη ευνοϊκό φορολογικό καθεστώς με τα rebate και clawback, το οποίο μπορεί να χαρακτηριστεί ως ασταθές και απρόβλεπτο,
- η πολυπλοκότητα του θεσμικού και νομικού πλαισίου,
- η αρνητική διάθεση του συστήματος υγείας να υιοθετήσει νέες καινοτόμες θεραπείες,
- τα μεγάλα χρέη των δημοσίων νοσοκομείων.

Όλα τα παραπάνω αποτρέπουν τη δυνατότητα, η Ελλάδα να αποτελέσει κέντρο διεξαγωγής διεθνών κλινικών δοκιμών (Αγγελούδου, 2016).

## 2.9 Ανακεφαλαίωση

Πολλές φαρμακευτικές εταιρείες διατηρούν τμήματα Έρευνας και Ανάπτυξης, με σκοπό την ανακάλυψη και παραγωγή φαρμάκων. Η δράση των συγκεκριμένων τμημάτων είναι ιδιαίτερα κοστοβόρα διότι περιλαμβάνει πολλά στάδια όπως βασική έρευνα, προκλινική έρευνα, κλινικές δοκιμές αλλά μόνο 1 από τα 100 υπό εξέταση μόρια καταφέρνει να κυκλοφορήσει.

Επιπρόσθετα, από τα μέσα της δεκαετίας του '90, η παραγωγικότητα της φαρμακευτικής Έρευνας και Ανάπτυξης παρουσιάζει κάμψη διότι από το 1998 ο αριθμός των νέων εγκεκριμένων μορίων μειώθηκε ενώ παράλληλα τα ποσοστά καταθέσεων νέων χημικών ενώσεων προς έρευνα, οι χρόνοι που απαιτούνται για την ανάπτυξη τους και οι δαπάνες για Έρευνα και Ανάπτυξη έχουν αυξηθεί. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ και στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) ότι ο μέσος χρόνος ανάπτυξης από τη στιγμή υποβολής των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας μέχρι την κυκλοφορία στην φαρμακευτική αγορά, αυξήθηκε από 9,7 έτη για τα προϊόντα που ξεκίνησαν τη δεκαετία του 1990 στα 13,9 έτη για τα προϊόντα που ξεκίνησαν από το 2000 και μετά.

Ενώ στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), η φαρμακοβιομηχανία έχει ένα από τους πιο υψηλούς μέσους όρους όσο αφορά τις επενδύσεις σε Έρευνα και Ανάπτυξη, στην Ελλάδα δεν παρατηρείται κάτι ανάλογο. Η Ελλάδα βρίσκεται στην 18η θέση στον τομέα των

κλινικών ερευνών σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες της , παρόλο που η χώρα μας διαθέτει υψηλό επιστημονικό προσωπικό και κάποια εν δυνάμει ερευνητικά κέντρα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### Η Καινοτομία στη Φαρμακευτική Βιομηχανία

#### 3.1 Εισαγωγή

Σε ολόκληρη την ανθρώπινη ιστορία, η καινοτομία αποτέλεσε το βασικό στοιχείο προόδου ενώ κατάφερε να τροφοδοτήσει οικονομίες, να δημιουργήσει νέες βιομηχανίες και να προσφέρει στην ανθρωπότητα αμέτρητα πλεονεκτήματα και νέες ευκαιρίες. Κατά τη διάρκεια του περασμένου αιώνα, κάποιες τοπικές βιοτεχνίες παρασκευής φαρμάκων, μετασηματίστηκαν σε πολυεθνικούς φαρμακευτικούς κολοσσούς. Το χαρακτηριστικό αυτό των εταιρειών είναι η έρευνα. Κατά τη διάρκεια αυτής της μακράς πορείας, η φαρμακευτική βιομηχανία ήταν υπεύθυνη για χιλιάδες νέα φάρμακα, βασισμένα σε εκατοντάδες χιλιάδες μικρότερες καινοτομίες (Wertheimer & Santella, 2005).

Το παρόν κεφάλαιο εστιάζεται στο θέμα των οριακών καινοτομιών της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες υπάρχουν νέες εκδόσεις υφιστάμενων φαρμάκων, που χαρακτηρίζονται συνήθως από βελτιώσεις στα προφίλ των θεραπευτικών και των ανεπιθύμητων ενεργειών, το μεταβολισμό, τα δοσολογικά σχήματα και την ευκολία χορήγησης. Επίσης η διαθεσιμότητα κάποιων ευρέως φάσματος φαρμάκων παρέχει στους γιατρούς τα απαραίτητα εργαλεία για τη θεραπεία διαφορετικών ομάδων ασθενών, παρέχοντας τους δευτερεύουσες και τριτογενείς επιλογές όταν αποτύχουν οι αρχικές θεραπείες.

Τέλος, θα αναλύσουμε τις επικρίσεις και τις απειλές που ασκούνται στις οριακές μεταβολές της καινοτομίας δηλαδή ότι είναι εκ των υστέρων απομίμηση ή ότι αυξάνει το κόστος των ερευνητικών προσπαθειών και θα προσπαθήσουμε να αποδείξουμε ότι οι επικρίσεις αυτές δεν έχουν βάση.

#### 3.2 Η Έννοια της Καινοτομίας

Η τεχνολογική αλλαγή είναι εκείνο το στοιχείο το οποίο μπορεί να οδηγήσει στην βελτίωση της βιομηχανικής παραγωγής και επομένως στην αύξηση των κερδών, στην πραγματική οικονομική ανάπτυξη και στην καλύτερευση του βιοτικού επιπέδου (Gold et al., 1980). Κρίσιμο στάδιο στη διαδικασία της τεχνολογικής αλλαγής, αποτελεί η καινοτομία. Δεν υπάρχει ένα ενιαίος ορισμός της καινοτομίας αλλά όλοι εξισώνουν την καινοτομία με τις αλλαγές που πραγματοποιούνται είτε στον τρόπο παραγωγής είτε στα υπάρχοντα προϊόντα είτε σε εκείνες τις οργανωτικές διαδικασίες που δίνουν την

δυνατότητα σ' αυτά τα προϊόντα και τις διαδικασίες να είναι εμπορικά πολύτιμες. Οι βιομηχανικοί ή οικιακοί υιοθετούντες, των καινοτόμων προϊόντων και καινοτόμων διαδικασιών, μπορούν να εκτελέσουν τις δραστηριότητες τους αποτελεσματικότερα απ' ότι θα μπορούσαν να πράξουν πριν την εισαγωγή της καινοτομίας, διότι η καινοτομία χαλαρώνει τεχνικούς ή οικονομικούς περιορισμούς, κάτι το οποίο δεν μπορούσαν να επιτύχουν στο παρελθόν.

Επομένως η καινοτομία αντιπροσωπεύει την έγκαιρη εισαγωγή νέων προϊόντων, διαδικασιών παραγωγής και οργάνωσης στην οικονομία. Δεν πρέπει να συγχέεται με το προηγούμενο στάδιο της εφεύρεσης, δηλαδή της διαδικασίας τεχνολογικής αλλαγής, αλλά ούτε με το μεταγενέστερο (διάχυτο) στάδιο, που χαρακτηρίζεται από την ευρεία υιοθέτηση νέων προϊόντων και διαδικασιών (δηλαδή της εμπορικής γνωριμίας με την τεχνολογία), αν και οι τροποποιήσεις των προϊόντων και των διαδικασιών αναπόφευκτα συμβαίνουν καθώς υιοθετείται η χρήση. Αυτή η βελτίωση στις επιδόσεις της καινοτομίας με την εισαγωγή συμπληρωματικών στοιχείων που ενισχύουν την χρησιμότητα της αρχικής καινοτομίας, συμβαίνει με σκοπό να υπάρξει προσαρμογή στις εξειδικευμένες απαιτήσεις των ιδιαιτεροτήτων των δευτερευουσών αγορών (Rosenberg, 1972).

Μπορούμε να διακρίνουμε διάφορους τύπους καινοτομίας σε διάφορους τομείς με βάση την βιβλιογραφία αλλά η πλειοψηφία των εν λόγω διακρίσεων έχει να κάνει με το βαθμό πρωτοπορίας της κάθε μιας καινοτομίας. Ο Baumol θεωρεί ότι η καινοτομία διακρίνεται μεταξύ “ριζικών” και “οριακών” καινοτόμων δραστηριοτήτων. Οι “ριζικές” αφορούν πραγματικά πρωτοποριακές καινοτομίες, ενώ οι “οριακές” έχουν να κάνουν με οριακές ή βαθμιαίες βελτιώσεις όσον αφορά τη φιλικότητα προς τον χρήστη, την αυξημένη αξιοπιστία, τις οριακές προσθήκες σε εφαρμογές, την επέκταση της δυναμικότητας και άλλα παρόμοια (Baumol, 2004).

Η Henderson θεωρεί ότι υπάρχει μια διάκριση μεταξύ “ριζικής” και “οριακής” καινοτομίας. Η “ριζική” καινοτομία είναι αυτή που καθιστά την παλαιά καινοτομία απαρχαιωμένη, ενώ η “οριακή” καινοτομία είναι μια προβλέψιμη αλλαγή ρουτίνας διότι αποτελεί μια λογική επέκταση της ήδη υπάρχουσας γνώσης. Επίσης σε επίπεδο οργάνωσης, οι “οριακές” οργανωτικές καινοτομίες μπορούν να θεωρηθούν ότι είναι συμπληρωματικές στις λειτουργικές διαδικασίες των ήδη υπάρχοντων εταιρειών και στις συσσωρευτικές γνώσεις τους ενώ αντίθετα οι “ριζικές” οργανωτικές καινοτομίες απαιτούν γνώση και λειτουργικές διαδικασίες με τις οποίες οι εταιρείες δεν είναι εξοικειωμένες. Η Henderson επίσης θεωρεί ότι υπάρχει διάκριση μεταξύ “ριζικής” και “οριακής” καινοτομίας όσον αφορά τη σύγκριση μεταξύ οικονομικής και της

οργανωτικής έννοια. Οι περισσότερες διαφορές μεταξύ των καινοτομιών ακολουθούν τις κατευθύνσεις που προτείνει η Henderson (Henderson, 1993).

Οι Hill και Rothaermel επισημαίνουν ότι υπάρχει διάκριση μεταξύ “ριζικών” και “οριακών” καινοτομιών. Οι “ριζικές” καινοτομίες αφορούν την ανάπτυξη ενός νέου τεχνολογικού μοντέλου, το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία και την κατανόηση νέων γνώσεων και ενδεχομένως νέων βιομηχανικών τομέων ενώ περιλαμβάνουν μεθόδους και υλικά που είναι καινοφανή στους υπάρχοντες φορείς. Αντίθετα, οι “οριακή” καινοτομία βασίζεται στην υπάρχουσα βάση γνώσεων που διαθέτουν οι καθιερωμένες επιχειρήσεις. (Hill & Rothaermel, 2004).

Η συμβουλευτική εταιρεία PwC προσδιορίζει τρεις τύπους καινοτομίας: την οριακή καινοτομία, την πρωτοποριακή καινοτομία και την ριζική καινοτομία. Η οριακή καινοτομία περιλαμβάνει αλλαγές σε υπάρχοντα προϊόντα ή υπηρεσίες οι οποίες έχουν σαν σκοπό κατά πρώτον να διατηρήσει η καινοτόμος επιχείρηση το μερίδιο αγοράς της και κατά δεύτερον να διατηρηθούν τα περιθώρια κέρδους. Η πρωτοποριακή καινοτομία περιλαμβάνει ουσιαστικές αλλαγές στις τεχνολογίες και στα επιχειρηματικά μοντέλα και δημιουργεί μεγαλύτερα ανταγωνιστικά πλεονεκτήματα από την οριακή καινοτομία, ενώ η ριζική καινοτομία, μπορεί να προκαλέσει εκρηκτική ανάπτυξη σε σημαντικές νέες κατηγορίες προϊόντων και υπηρεσιών διότι δημιουργεί δραστικές αλλαγές στο ανταγωνιστικό περιβάλλον για ένα προϊόν ή υπηρεσία ή δημιουργεί ακόμη εντελώς νέες επιχειρήσεις (PwC, 2013).

Οι Sorescu, Chandy και Prabhu (2003) διακρίνουν επίσης τρεις τύπους καινοτομίας. Συγκεκριμένα, εντοπίζουν μια ριζική καινοτομία ως προϊόν το οποίο ενσωματώνει μια νέα τεχνολογία και ικανοποιεί τις βασικές ανάγκες των πελατών καλύτερα από τα υφιστάμενα προϊόντα. Αναγνωρίζουν μια πρωτοποριακή καινοτομία ως μια “ανακάλυψη στην αγορά” η οποία παρέχει σημαντικά μεγαλύτερα οφέλη από τα ήδη υπάρχοντα προϊόντα, αν και η βασική τεχνολογία δεν είναι σημαντικά νέα. Και τέλος, μια οριακή τεχνολογική πρόοδος που χρησιμοποιεί μια ουσιαστικά διαφορετική τεχνολογία από τα υπάρχοντα προϊόντα χωρίς να αυξάνει σημαντικά οφέλη για τους καταναλωτές (Sorescu et al., 2003).

Η πιο σημαντική διάκριση είναι η τεχνική και η εμπορική πρωτοπορία της καινοτομίας. Σε αυτό το πλαίσιο, ο βαθμός στον οποίο μια καινοτομία είναι ριζική, αυξάνεται όσο αυξάνεται η προβλεψιμότητα της τεχνικής ή/και της εμπορικής επιτυχίας της. Όσο πιο νέες είναι οι βασικές τεχνολογικές εξελίξεις που εμπεριέχονται στην καινοτομία, τόσο λιγότερο προβλέψιμη είναι η τεχνική της επιτυχία. Ενώ η εμπορική

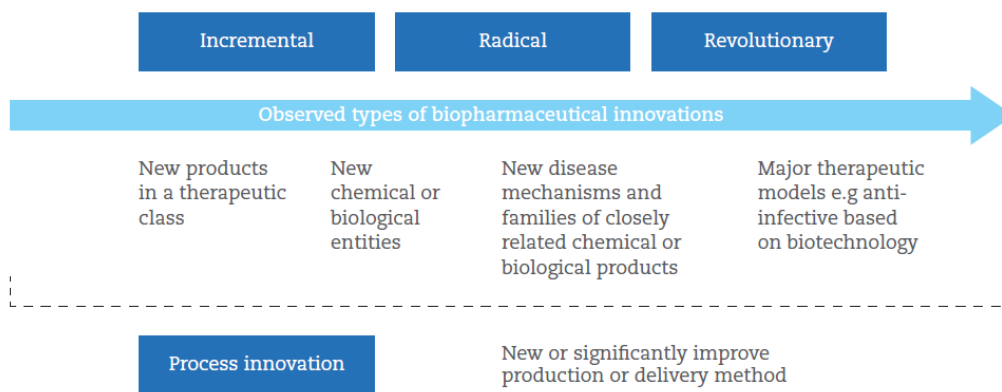
επιτυχία μιας καινοτομίας είναι περισσότερο απρόβλεπτη, όσο μικρότερη είναι η προ υπάρχουσα αγορά στην οποία απευθύνεται η καινοτομία (και όλοι οι υπόλοιποι παράγοντες παραμένουν σταθεροί). Ενώ όσο μεγαλύτερη είναι η προ υπάρχουσα εμπορική αγορά και μικρότερη η τεχνολογική αλλαγή της καινοτομίας τόσο πιο “οριακή” θεωρείται η καινοτομία. Οι πιο ριζικές καινοτομίες επίσης τείνουν να είναι οι πιο επικίνδυνες διότι προκαλούν αναταραχή ή αναστάτωση και χαρακτηρίζονται ως πιο καινοφανείς και επικίνδυνες από τις οριακές καινοτομίες (Globberman & Lybecker, 2014).

### **3.3 Η Καινοτομία στη Φαρμακευτική Αγορά**

Βασικό στοιχείο της φαρμακευτικής βιομηχανίας αποτελεί η καινοτομία (IFPMA, 2012), διότι χάρη σ’ αυτή ανακαλύπτονται φάρμακα αιχμής και προσφέρουν την δυνατότητα στους ασθενείς να επωφεληθούν και να λάβουν την βέλτιστη θεραπεία.

Σε αντιδιαστολή με τους αναλυτές της φαρμακοβιομηχανίας που αξιολογούν συχνά την καινοτομία εξετάζοντας τα χαρτοφυλάκια Έρευνας και Ανάπτυξης για μελλοντικά και πολλά υποσχόμενα προϊόντα, η φαρμακευτική καινοτομία είναι πολύ ευρύτερη από μια χούφτα πολλά υποσχόμενων προϊόντων. Η καινοτομία είναι η εφαρμογή του αθροίσματος των γνώσεων που έχουν αποκτηθεί κατά τη διαδικασία της Έρευνας και Ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένων των αποτυχιών της (έρευνα που ποτέ δεν παράγει προϊόν) και διατίθενται στο εμπόριο. Επομένως η φαρμακευτική καινοτομία μπορεί να χαρακτηριστεί ως φάσμα διαφόρων ερευνητικών δραστηριοτήτων, οι οποίες έχουν έναν κοινό στόχο, την αύξηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (Associates, 2012).

Όπως απεικονίζεται και στο Διάγραμμα 3.1, η φαρμακευτική καινοτομία μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις κατηγορίες: επαναστατική (Revolutionary), ριζική (Radical) και οριακή (Incremental) (Associates, 2012).



Πηγή: <https://www.ifpma.org>

### Διάγραμμα 3.1

#### Ταξινόμηση φαρμακευτικής καινοτομίας

Η επαναστατική καινοτομία συσχετίζεται με νέες επιστημονικές θεωρίες ή επιστημονικές αρχές οι οποίες θέτουν τις βάσεις για μελλοντικές έρευνες. Για παράδειγμα μια νέα μεταβολική ή βιολογική εξέλιξη, μπορεί να θεωρηθεί επαναστατική. Η εφαρμογή αυτών των εννοιολογικών εξελίξεων στην πράξη, παράγει φάρμακα “πρώτης κατηγορίας” (είναι το πρώτο φάρμακο του τύπου του), τα οποία θεωρούνται ριζικά προϊόντα και θέτουν το πρότυπο για τη χρήση μιας βασικής αρχής. Η οριακή μεταβολή της καινοτομίας μπορεί να χαρακτηριστεί ως η διαδικασία βελτίωσης και διερεύνησης ριζικών προϊόντων. Μερικές φορές οι οριακές μεταβολές της καινοτομίας αναφέρεται και ως προσαρμοστική διότι οι επακόλουθες βελτιώσεις που λαμβάνουν χώρα σε ένα φάρμακο πρώτης κατηγορίας έχουν σαν σκοπό να προσαρμοστούν στις ανάγκες των ασθενών. Δεν είναι λάθος να πούμε ότι το φάρμακο πρώτης κατηγορίας, χρησιμοποιείται ως σημείο αναφοράς όσον αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του και όλες οι “οριακές” βελτιώσεις γίνονται σε σχέση μ’ αυτό. Το αποτέλεσμα της οριακής καινοτομίας είναι η παραγωγή φαρμάκων τα οποία έχουν επέκταση των θεραπευτικών ενδείξεων, αύξηση των επιλογών δοσολογίας, βελτίωση των άλλων ιδιοτήτων των υπαρχόντων φαρμάκων και ανακάλυψη νέων φυσιολογικών αλληλεπιδράσεων γνωστών φαρμάκων. Η οριακή μεταβολή της καινοτομίας μπορεί να περιλαμβάνει μια σειρά από βελτιώσεις όπως: καλύτερα δοσολογικά σχήματα ενός φαρμάκου με σκοπό την ενθάρρυνση της συμμόρφωσης των παιδιών ή την αύξηση της διάρκειας ζωής του φαρμάκου ή της θερμικής σταθερότητας για να διασφαλιστεί ότι το φάρμακο είναι αποτελεσματικό σε διάφορα περιβάλλοντα ή ο συνδυασμός των προηγούμενων. Η διαδικασία αυτή εξαρτάται συχνά από τις εμπειρίες των παρόχων

υγειονομικής περιθαλψης και των αναγκών των ασθενών (Associates, 2012). Πάντως ανεξάρτητα από τη βελτίωση ενός υπάρχοντος φαρμάκου, η οριακή μεταβολή της καινοτομίας μπορεί να περιλαμβάνει πολλές από τις ίδιες εισροές Έρευνας και Ανάπτυξης και κλινικής δοκιμής ως φάρμακα πρώτης κατηγορίας. Όπως θα δούμε στη συνέχεια, τα βελτιωμένα φάρμακα είναι προϊόν πολύπλοκων προσπαθειών Έρευνας και Ανάπτυξης.

### **3.4 Ο Κύκλος της Φαρμακευτικής Καινοτομίας**

Τα πρώιμα στάδια Έρευνας και Ανάπτυξης όσον αφορά τη φαρμακευτική καινοτομία συνήθως λαμβάνουν χώρα σε πανεπιστημιακά ιδρύματα ή ερευνητικά νοσοκομεία και πολύ συχνά σε συνεργασία με ιδιωτικές επιχειρήσεις. Επειδή όμως η διαδικασία της καινοτομίας είναι αλληλένδετη με τη διαδικασία κατοχύρωσης διπλώματος ευρεσιτεχνίας, παρατηρείται ότι τα γραφεία των πανεπιστημίων που είναι υπεύθυνα για τους τομείς της τεχνολογίας και της καινοτομίας φροντίζουν να κατοχυρώσουν την όλη διαδικασία, ασχέτως αν πρόκειται για αρχικά στάδια.

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις αναπτύσσονται και λαμβάνουν τη μορφή χημικών ενώσεων ή βιολογικών παραγόντων ενώ στη συνέχεια τροποποιούνται κατάλληλα με σκοπό να εξασφαλιστεί ότι οι μηχανισμοί δράσης τους θα είναι αποτελεσματικοί και άρα να μπορέσουν να διατεθούν ως φάρμακα. Έπειτα καθώς συγκεντρώνονται περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την συμμόρφωση και την αποτελεσματικότητα τους στους ασθενείς, τα φάρμακα τροποποιούνται κατάλληλα ώστε να μπορούν να ανταποκριθούν καλύτερα στις ανάγκες τους, γεγονός το οποίο συνεπάγεται τη συνεχή βελτίωση τους. Οι πληροφορίες αυτές είναι διαθέσιμες είτε κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών από την συμμετοχή των ασθενών και των ιατρών στην μελέτη είτε μετά την έγκριση και την κυκλοφορία του προϊόντος στην φαρμακευτική αγορά μέσω της συμμετοχής των ασθενών στις κλινικές μελέτες φάσεις 4. Μετά τη συλλογή αυτών των πληροφοριών, οι ερευνητές αναζητούν τρόπους αντιμετώπισης των εξατομικευμένων αναγκών των ασθενών είτε μέσω της αναδιαμόρφωσης ενός ήδη υπάρχοντος φαρμάκου, είτε διερευνώντας νέους τρόπους αλληλεπίδρασης με μια υποκείμενη φυσιολογική οδό είτε αποδεικνύοντας την αποτελεσματικότητα γνωστών φαρμάκων και αποδίδοντάς τους μια νέα ένδειξη. Η ανάπτυξη βελτιωμένων φαρμάκων βασίζεται στις εμπειρίες που συλλέγονται από τους ασθενείς και τους ιατρούς (IFPMA, 2012).

Οι εμπειρίες των ασθενών και των γιατρών είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για την ανάπτυξη βελτιωμένων φαρμάκων. Ανάλογα με διάφορους παράγοντες, όπως η γενετική



προδιάθεση ή γεωγραφική θέση των ασθενών, μπορεί να αναπτυχθούν φάρμακα για την καλύτερη κάλυψη των αναγκών τους. Η έρευνα μπορεί να είναι συντονισμένη με τα τοπικά ακαδημαϊκά ιδρύματα ή/και τα ιδρύματα υγειονομικής περίθαλψης, ενώ οι χώρες μπορούν να φιλοξενήσουν μεταγενέστερες κλινικές δοκιμές για βελτιωμένα φάρμακα που ανταποκρίνονται στις τοπικές ανάγκες. Οι επιτυχείς βελτιώσεις, με τη σειρά τους, μπορεί να επεκτείνουν τον αριθμό των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών για τους ασθενείς και τους γιατρούς. Οι εφευρέτες μπορούν να ζητήσουν δικαιώματα ευρεσιτεχνίας για βελτιωμένα φάρμακα. Αυτά τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας καλύπτουν μόνο τις συγκεκριμένες βελτιώσεις και δεν μπορεί να επηρεάσουν τα δικαιώματα αποκλειστικότητας του αρχικού φαρμάκου. Ομοίως, η περίοδος αποκλειστικότητας ενός φαρμάκου πρώτης κατηγορίας δεν μπορεί να επεκταθεί μέσω τέτοιων διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας. Μόλις αυτή η περίοδος αποκλειστικότητας λήξει, οι άλλες φαρμακευτικές εταιρείες θα είναι ελεύθερες να διαθέσουν στην αγορά αντίγραφα των καινοτόμων φαρμάκων. Σε ορισμένες χώρες, οι υγειονομικές αρχές διευκολύνουν την είσοδο των φαρμάκων αυτών στην αγορά απαιτώντας από τις καινοτόμες εταιρείες να απαριθμήσουν τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας καθώς και τις ημερομηνίες λήξης που σχετίζονται με ένα συγκεκριμένο φάρμακο. Με αυτόν τον τρόπο, οι ανταγωνιστές ενημερώνονται για τα διάφορα διπλώματα ευρεσιτεχνίας σχετικά με τα υπάρχοντα φάρμακα (IFPMA, 2013).

Στον αντίποδα, ορισμένοι σχολιαστές υποστηρίζουν ότι οι οριακές βελτιώσεις στα υπάρχοντα φάρμακα είναι τετριμμένες και παρέχουν ελάχιστη ιατρική πρόοδο (Cogrea, 2011). Θεωρούν ότι η απόκτηση δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας, δηλαδή διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, από φάρμακα που βασίζονται σε οριακές βελτιώσεις είναι απλώς μια στρατηγική με σκοπό να καθυστερήσουν τη γενική είσοδο γενοσήμων στην αγορά ή εμποδίζοντας άλλες επιχειρήσεις να εισέλθουν στην αγορά σε χαμηλότερες τιμές. Σύμφωνα με αυτούς τους επικριτές, αυτή η στρατηγική, που συχνά αναφέρεται ως "evergreening", χρησιμοποιείται από την φαρμακευτική βιομηχανία και βασίζεται σε οριακές βελτιώσεις για να παρατείνει την αποκλειστικότητα της αγοράς των πρωτοπόρων φαρμάκων (Cogrea, 2011). Αυτή η κριτική όμως είναι εσφαλμένη, διότι ότι τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας που σχετίζονται με φάρμακα που βασίζονται στην οριακή μεταβολή της καινοτομίας δεν επηρεάζει την ευρεσιτεχνία για το υπάρχον φάρμακο. Με άλλα λόγια, τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας σχετικά με τη μετέπειτα βελτίωση ενός υπάρχοντος φαρμάκου δεν θα παρατείνουν την διάρκεια του εν λόγω διπλώματος ευρεσιτεχνίας του συγκεκριμένου φαρμάκου, διότι τα δύο διπλώματα ευρεσιτεχνίας είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους. Μόλις λήξει η περίοδος αποκλειστικής εκμετάλλευσης του παλαιού

φαρμάκου, οποιαδήποτε επιχείρηση, ανεξάρτητα αν υπάρχει δίπλωμα ευρεσιτεχνίας που σχετίζεται με τη μετέπειτα βελτίωση, μπορεί να αρχίσει να παράγει και να εμπορεύεται αυτό φάρμακο, εφόσον πληρούνται οι κατάλληλες ρυθμιστικές απαιτήσεις. Στη συνέχεια, μόνο οι ανάγκες των ασθενών θα καθορίσουν εάν υπάρχει ζήτηση για το επόμενο βελτιωμένο φάρμακο. Η οριακή μεταβολή της καινοτομίας χαρακτηρίζεται από βελτιώσεις της θεραπευτικής ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας σε σχέση με τα υπάρχοντα φάρμακα. Στην πράξη, τέτοιες βελτιώσεις εγγενώς επεκτείνουν τον αριθμό των διαθέσιμων θεραπευτικών και δοσολογικών επιλογών, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα στους ιατρούς να αντιμετωπίζουν καλύτερα διαφορετικές ομάδες ασθενών (IFPMA, 2013).

### **3.5 Οριακή Μεταβολή Καινοτομίας στην Φαρμακευτική Βιομηχανία**

Όπως αναφέραμε παραπάνω, στο πλαίσιο της φαρμακευτικής βιομηχανίας, οι ριζικές καινοτομίες περιλαμβάνουν πρωτοποριακές ανακαλύψεις φαρμάκων με νέους μηχανισμούς δράσης. Σε αντίθεση με τις οριακές καινοτομίες, οι οποίες μπορούν να επεκτείνουν μια υπάρχουσα θεραπευτική κατηγορία, μέσω της ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου που βασίζεται σε διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες, στον τρόπο χορήγησης, στα χρονοδιαγράμματα δοσολογίας ή στη θερμική σταθερότητα.

Η φαρμακευτική καινοτομία ωφελεί τόσο τους ασθενείς όσο και την κοινωνία, διότι οδηγεί στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων και θεραπειών, οι οποίες ενισχύουν και επεκτείνουν το προσδόκιμο ζωής των ασθενών. Είναι μια εγγενώς δυναμική διαδικασία διότι κάθε νέα καινοτομία βασίζεται σε μια προηγούμενη και οι επικείμενες βελτιώσεις αντλούνται από μια μακρά ιστορία προηγούμενων τεχνολογικών προόδων. Το 2012, 45 νέα φάρμακα απέκτησαν άδεια κυκλοφορίας από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA), γεγονός το οποίο αποτελεί τον υψηλότερο αριθμό από το 1997. Σήμερα υπάρχουν σε φάση ανάπτυξης 907 βιολογικά φάρμακα και εμβόλια, τα οποία στοχεύουν σε περισσότερες από 100 ασθένειες (PhRMA, 2013). Μεγάλο μέρος αυτής της καινοτομίας μπορεί να θεωρηθεί οριακή, καθ' όσον αντιγράφουν σε μεγάλο βαθμό τη δράση των ήδη υπαρχόντων φαρμάκων και από την οποία προκύπτουν τα λεγόμενα “me too” (από υφιστάμενα/ ήδη υπάρχοντα φάρμακα) ή follow on (βιοομοειδή).

Οι Berndt, Cockburn και Grepin (2006), περιγράφουν αποτελεσματικά τους διαφορετικούς τύπους φαρμακευτικών καινοτομιών, όπως αυτές ορίζονται από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA). Έτσι τα νέα φάρμακα κατηγοριοποιούνται σε αισθητά διαφορετικούς τύπους καινοτομίας. Αυτές οι κατηγορίες είναι:

- Νέας μοριακής οντότητας (NMA),
- Νέο άλας σε σχέση με του προηγούμενου εγκεκριμένου φαρμάκου,
- Νέο σκεύασμα σε σχέση με του προηγούμενου εγκεκριμένου φαρμάκου (όχι νέο άλας ή νέα μοριακή οντότητα),
- Νέος συνδυασμός δύο ή περισσότερων φαρμάκων
- Ήδη εμπορευόμενο φαρμακευτικό προϊόν- Διπλασιασμός
- Νέα ένδειξη για φάρμακα που ήδη κυκλοφορούν στην αγορά (συμπεριλαμβάνεται η αλλαγή της κατάστασης κυκλοφορίας, δηλ. από τη συνταγή σε over the counter)
- Ήδη εμπορευόμενο φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο δεν έχει προηγουμένως εγκριθεί από το FDA.

Ο Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων (FDA) ορίζει ένα νέας μοριακής οντότητας (NME) ως «ένα νέο φάρμακο που περιέχει ως δραστικό συστατικό μια χημική ουσία, η οποία διατίθεται στην αγορά για πρώτη φορά στις Ηνωμένες Πολιτείες» (Berndt et al., 2006).

Από το 1990 έως το 2003, το Κέντρο Αξιολόγησης και Έρευνας για τα φάρμακα (CDER) ενέκρινε 1.171 νέες αιτήσεις για φάρμακα, εκ των οποίων το 399 (34%) ήταν για νέες μοριακές οντότητες (NMEs), ενώ 769 (66%) ήταν για μη νέες μοριακές οντότητες.

Επιπλέον το 47% των βιολογικών φαρμάκων έχει τουλάχιστον μια νέα έγκριση από το Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) μετά την αρχική. Αυτό συμβαίνει διότι στα βιολογικά φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά και έχουν εγκριθεί πριν από δέκα ή περισσότερα χρόνια, υπάρχουν σε εξέλιξη δοκιμές για απόκτηση νέων ενδείξεων (PhRMA, 2007).

### Η αξία της οριακής καινοτομίας

Η οριακή φαρμακευτική καινοτομία είναι πολύτιμή τόσο για τους ασθενείς όσο και για την κοινωνία, αφενός για λόγους υγείας αφετέρου για λόγους εξοικονόμησης κόστους. Ενώ το πιο προφανές είναι ότι το θεραπευτικό όφελος προέρχεται από τις προόδους στην ιατρική, οι οριακές ή βαθμιαίες βελτιώσεις στις αρχικές καινοτομίες ωφελούν τους ασθενείς. Διότι προσφέρουν την δυνατότητα στους θεράποντες ιατρούς να μπορούν να επιλέξουν ανάμεσα σε πληθώρα εναλλακτικών επιλογών μέσα σε μια ενιαία θεραπευτική κατηγορία. Οι ιατροί μπορούν να θεραπεύουν μεμονωμένους ασθενείς με επίκεντρο την

ευκολία συγκεκριμένων δοσολογιών ή την απομάκρυνση ιδιαίτερα επιβαρυντικών δυσμενών επιπτώσεων. Τέτοιες επιλογές βελτιώνουν επίσης την συμμόρφωση των ασθενών με αποτέλεσμα να βελτιώνεται η υγεία τους.

Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι το πρώτο ή πρωτοποριακό φάρμακο σε μια νέα φαρμακευτική κατηγορία είναι σπάνια το βέλτιστο ή το καλύτερο στην κατηγορία του. Μέσω οριακών καινοτομιών οι επιστήμονες μπορούν να δημιουργήσουν ένα πιο ασφαλές και αποτελεσματικότερο φάρμακο ενώ οι προσπάθειες αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε συμπληρωματικές ενδείξεις και την δυνατότητα θεραπείας μη σχετιζόμενων καταστάσεων με το φάρμακο προελεύσεως.

Από οικονομικής άποψης, οι εναλλακτικές θεραπείες που αναπτύχθηκαν μέσω οριακών βελτιώσεων, αυξάνουν την ασφάλεια ενός αξιόπιστου εφοδίου, διασφαλίζοντας την υγεία του ασθενούς σε περίπτωση που υπάρξει απόσυρση άλλων φαρμάκων που ανήκουν στην ίδια φαρμακευτική κατηγορία. Οι θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις ανταγωνίζονται επίσης τα αρχικά φάρμακα, γεγονός το οποίο οδηγεί σε μείωση των τιμών και με την πάροδο του χρόνου στην μείωση της περιόδου αποκλειστικότητας στην αγορά της αρχικής ενώσεως. Τα φάρμακα τα οποία είναι αποτέλεσμα οριακής καινοτομίας, βοηθούν στην συνολική εξοικονόμηση του κόστους για την υγεία. Επιπλέον οι οριακές καινοτομίες παρέχουν μεγαλύτερο μερίδιο εσόδων στις καινοτόμες επιχειρήσεις, εξασφαλίζοντας έτσι τη συνέχιση των ερευνητικών προγραμμάτων. Συμπερασματικά η αξία της οριακής καινοτομίας εκτείνεται πέρα από τους ασθενείς και στην παγκόσμια κοινότητα χάρη στα βελτιωμένα αποτελέσματα για την υγεία και την οικονομική πρόοδο. (Globberman & Lybecker, 2014)

#### Θεραπευτική αξία της οριακής καινοτομίας

Η θεραπευτική αξία των φαρμάκων που είναι αποτέλεσμα οριακής καινοτομίας, είναι εμφανής, διότι κατέχουν εξέχουσα θέση στον κατάλογο των βασικών φαρμάκων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO). Ο κατάλογος αυτός περιλαμβάνει τα φάρμακα τα οποία κρίνονται απαραίτητα για την αντιμετώπιση των αναγκών της δημόσιας υγείας στα αναπτυσσόμενα έθνη. Αποτελούν ένα μοντέλο των βασικών φαρμάκων που απαιτούνται για την ανακούφιση των αναγκών της δημόσιας υγείας και όπως περιγράφεται από τον Π.Ο.Υ.: «Τα βασικά φάρμακα είναι αυτά που ικανοποιούν τις ανάγκες υγειονομικής περίθαλψης με σειρά προτεραιότητας του πληθυσμού ενός έθνους. Αυτά επιλέγονται με βάση τη σημασία της δημόσιας υγείας, περιλαμβάνουν στοιχεία

σχετικά με την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και μελέτες οικονομικής αποδοτικότητας. Τα βασικά φάρμακα προορίζονται να είναι διαθέσιμα στο πλαίσιο των λειτουργικών συστημάτων υγείας, πάντοτε σε επαρκείς ποσότητες, στις κατάλληλες μορφές δοσολογίας, με εγγυημένη ποσότητα και σε τιμή που μπορεί να προσφέρει ο ασθενής ή η κοινότητα. Η εφαρμογή της έννοιας των βασικών φαρμάκων πρέπει να είναι ευέλικτη και προσαρμόσιμη σε πολλές διαφορετικές καταστάσεις (WHO, 1999).

Η παγκόσμια αποδοχή της βασικής λίστας φαρμάκων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.), πιστοποιεί την σημασία της ιατρικής και δημόσιας υγείας καθώς επίσης και τη σημασία της οριακής καινοτομίας. Μια πρόσφατη μελέτη διαπιστώνει ότι το 63% των φαρμάκων που περιλαμβάνονται στις βασικές λίστες φαρμάκων της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας είναι βιοομοειδή (follow on) φάρμακα.

Επιπλέον, σχεδόν το ένα τέταρτο των θεραπευτικών ενδείξεων που περιγράφονται από τον κύριο κατάλογο βασικών φαρμάκων του ΠΟΥ αντιμετωπίζονται με φάρμακα που είχαν αρχικά υποδειχθεί για τη θεραπεία κάποιας άλλης ασθένειας ή πάθησης. Αυτοί οι αριθμοί μιλούν για τη σημασία της οριακής καινοτομίας για τις ανάγκες της δημόσιας υγείας και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της υγείας σε παγκόσμια κλίμακα (Wastilla et al., 1989).

#### Η σημασία των θεραπευτικών εναλλακτικών λύσεων

Υπάρχει τεράστια διαφοροποίηση στην ανταπόκριση του κάθε ασθενούς ξεχωριστά καθώς και στην ανοχή του σε οποιοδήποτε φάρμακο. Η οριακή μεταβολή της καινοτομίας παρέχει στους ιατρούς την ευελιξία να αντιμετωπίζουν με ακρίβεια τις ατομικές ανάγκες διαφόρων ασθενών. Οι θεραπευτικές εναλλακτικές ουσίες στην ίδια κατηγορία φαρμάκων μπορεί να διαφέρουν ως προς μεταβολισμό, τη δραστική ουσία, το δοσολογικό σχήμα, την ταχύτητα δράσης, το σύστημα χορήγησης, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, το θεραπευτικό προφίλ ή και τις αλληλεπιδράσεις. Πιο συγκεκριμένα η οριακή μεταβολή της καινοτομίας αυξάνει τον αριθμό των διαθέσιμων επιλογών δοσολογίας, αποκαλύπτει νέες φυσιολογικές αλληλεπιδράσεις ήδη γνωστών φαρμάκων, ενθαρρύνει τη συμμόρφωση των παιδιών με ανασχηματισμούς, αυξάνει τη διάρκεια ζωής ή τη σταθερότητα σε θερμοκρασίες ενός συγκεκριμένου φαρμάκου με σκοπό να εξασφαλίσει αποτελεσματικότητα σε διάφορα περιβάλλοντα, επεκτείνει τον αριθμό των θεραπευτικών επιλογών, βελτιώνει τη χορήγηση του σε ασθενείς. (Wertheimer et al., 2001) (IFPMA, 2013) (Cohen & Kaitin, n.d.)

Πέρα από την σημαντική θεραπευτική αξία κάποιου φαρμάκου, ένα επισφαλές δίκτυο παραγόντων επηρεάζει την αποτελεσματικότητά του. Οι πρόοδοι στον τομέα των συστημάτων χορήγησης φαρμάκων και των δοσολογικών μορφών παρέχουν την δυνατότητα να διατηρηθούν τα θεραπευτικά επίπεδα που παρέχει κάποιο φάρμακο σε ασθενείς για όλο και μεγαλύτερες χρονικές περιόδους. Παράλληλα μπορεί να ελέγχεται ο ρυθμός απορρόφησης του φαρμάκου, να περιορίζεται η δραστηριότητα του σ' ένα συγκεκριμένο τύπο κυττάρου και να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες του. Η έρευνα σε αποτελεσματικότερα και καλύτερα ρυθμισμένα συστήματα χορήγησης κατέστησε εφικτή τη διαδερμική χορήγηση, την ελεγχόμενη έναρξη και την παρατεταμένη αποδέσμευση (Wertheimer & Santella, 2005). Αυτές οι εξελίξεις επιτρέπουν «χρήση μικρότερων ποσοτήτων δραστικών παραγόντων, λιγότερες δόσεις και λιγότερο επεμβατικούς τρόπους χορήγησης» (Starr, 2000).

Η αξία των θεραπευτικών εναλλακτικών ουσιών είναι εμφανής στις αποφάσεις που λαμβάνονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας όσον αφορά την ενημέρωση του καταλόγου βασικών φαρμάκων.

### Ενισχυμένη συμμόρφωση

Η αξία των θεραπευτικών εναλλακτικών λύσεων είναι εμφανής στην επίδραση που έχουν στη συμμόρφωση των ασθενών. Με πολλαπλές θεραπευτικές επιλογές, οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να συμμορφωθούν με το θεραπευτικό σχήμα, δεδομένου ότι μπορούν να επιλέξουν τη θεραπεία τους με βάση ένα απλοποιημένο τρόπο χορήγησης ή να ελαχιστοποιήσουν τις παρενέργειες: «Οι διαδερμικές μορφές χορήγησης, καθυστερημένης έναρξης και παρατεταμένης αποδέσμευσης, έχουν συμβάλει στη συμμόρφωση των ασθενών με διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα (IFPMA, 2013). Η συμμόρφωση με τα θεραπευτικά σχήματα είναι σημαντική για τη θεραπευτική επιτυχία και τα βελτιωμένα αποτελέσματα υγείας είναι πιο πιθανά, όταν οι ιατροί και οι ασθενείς έχουν περισσότερες επιλογές.

### Το πρώτο στη κατηγορία του έναντι του καλύτερου στην κατηγορία του

Το πρώτο φάρμακο σε μια κατηγορία είναι σπάνια το καλύτερο. Με δεδομένο αυτό, οι οριακές βελτιώσεις μετά την αρχική υιοθέτηση είναι κρίσιμες τόσο για τη φαρμακευτική όσο και για τη βιολογική ανάπτυξη (Gelijns & Rosenberg, 1994). Η μεταγενέστερη ανάπτυξη επιτρέπει βελτιώσεις σε μια θεραπευτική κατηγορία που διαφορετικά δεν θα

συνέβαινε ποτέ. Οι DiMasi και Raquette (2004) δίνουν μια πτυχή της αξίας των me-too φαρμάκων, αναλύοντας την αξιολόγηση που έλαβαν κατά τη διαδικασία έγκρισης του από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA).

Δεδομένου ότι το πρώτο φάρμακο της κατηγορίας διακινείται ήδη στην αγορά αντιμετωπίζοντας μια δεδομένη κατάσταση με την αποδεκτή αναλογία κινδύνου / οφέλους, είναι πιθανόν να υποθέσουμε ότι ο Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων (FDA), δεν είναι σε γενικές γραμμές ιδιαίτερα διατεθειμένος να δώσει προτεραιότητα σ' ένα νέο φάρμακο στην ίδια κατηγορία, διότι οι βελτιώσεις μπορεί να είναι αρκετά μέτριες όσον αφορά την ευκολία χορήγησης, το δοσολογικό σχήμα ή την αποτελεσματικότητα.

Παρόλα αυτά όμως, διαπιστώθηκε ότι περίπου το ένα τρίτο όλων των me-too φαρμάκων έλαβαν προτεραιότητα από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA). Επιπλέον, το 57% όλων των φαρμακευτικών κατηγοριών έχει ένα τουλάχιστον me-too φάρμακο, το οποίο έχει λάβει αξιολόγηση προτεραιότητας.

Αυτές οι τιμές πιθανόν υποτιμούν το βαθμό στον οποίο το καλύτερο φάρμακο σε μια κατηγορία δεν είναι και το πρώτο που κυκλοφόρησε στην κατηγορία του, διότι όπως προαναφέρθηκε είναι απίθανο με σχετικά μικρές βελτιώσεις σε ήδη υπάρχουσα χημική ή φαρμακολογική κατηγορία να οδηγήσουν σε κατάταξη προτεραιότητας από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) (DiMasi & Raquette, 2004).

Οπότε ενώ είναι πρώτες στις κατηγορίες τους οι πρωτοποριακές θεραπείες και αποκτούν συχνά προτεραιότητα, θα ανέμενε κανείς ότι πολύ λιγότερες οριακές καινοτομίες θα λάμβαναν επίσης προτεραιότητα. Τα αποδεικτικά στοιχεία που παρέχονται από τους DiMasi και Raquette καθιερώνουν την αξία πολλών από τα me-too φάρμακα, βάσει της αξιολόγησης τους από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA).

### Συμπληρωματικές ενδείξεις

Οι ιατρικοί ερευνητές γνωρίζουν ότι οι μελέτες παρακολούθησης μπορούν να αποκαλύψουν πολύ σημαντικές θεραπευτικές χρήσεις, συχνά κυρίως για μια καινούργια θεραπευτική ένδειξη η οποία δεν σχετίζεται με την αρχική πάθηση. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Berndt, Cockburn και Grepin (2006), οι συγγραφείς ανέλυσαν στοιχεία για τρεις σημαντικές κατηγορίες φαρμάκων, εστιάζοντας την

προσοχή τους στο ποσοστό των ενδείξεων χρήσης φαρμάκων, το οποίο διέφερε από εκείνο που καθοριζόταν στην αρχικά εγκεκριμένη ένδειξη. Διαπίστωσαν ότι το ποσοστό αυτό ήταν πολύ σημαντικό σε δύο από τις τρεις κατηγορίες φαρμάκων που εξετάστηκαν<sup>4</sup>. Επίσης οι συγγραφείς σημειώνουν ότι ενώ αυτές οι κατηγορίες φαρμάκων μπορεί να μην είναι πλήρως αντιπροσωπευτικές της φαρμακευτικής αγοράς, παρόλα αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν τη σημασία της οριακής καινοτομίας, η οποία “μπορεί να έχει σημαντικά οφέλη τόσο για τους κατασκευαστές φαρμάκων όσο και για τους ασθενείς, αφού τα οριακά οφέλη από συμπληρωματικές ενδείξεις μπορεί να είναι μεγάλα σε σχέση με τις επενδύσεις που έγιναν για συμπληρωματικές εγκρίσεις”. (Berndt et al., 2006, pp.81-82)

Βεβαίως, η απαιτούμενη έρευνα για νέες ενδείξεις απαιτεί συχνά σχεδιασμό νέων κλινικών δοκιμών για να ελεγχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου για μια πρόσθετη χρήση, δεδομένου ότι τα βέλτιστα δοσολογικά σχήματα και τα μορφοποιημένα συστήματα χρήσης μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των νέων ενδείξεων. Η μελέτη παρακολούθησης είναι λιγότερο δαπανηρή από την ανάπτυξη νέων θεραπειών αλλά εξακολουθεί να έχει σημαντικό κόστος. Οι επιχειρήσεις πρέπει να αναμένουν τα οικονομικά οφέλη για να καλύψουν τα πρόσθετα έξοδα ανάπτυξης και κλινικής δοκιμής. Παρόλα αυτά οι συμπληρωματικές ενδείξεις παρέχουν καλύτερη σχέση ποιότητας τιμής και φέρνουν εντυπωσιακά αποτελέσματα για το τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης. Δηλαδή αντί να ξεκινά με μια νέα ερευνητική ατζέντα, οι συμπληρωματικές ενδείξεις βασίζονται στην ήδη υπάρχουσα εργασία και το πρόσθετο κόστος που σχετίζεται με την ανάπτυξη τους να είναι πολύ μικρότερο από τα 12 χρόνια και 1,2 δισεκατομμύρια δολάρια που απαιτούνται για να φέρουν ένα νέο φάρμακο στην αγορά (DiMasi et al., 2003).

Πέρα από τη θεραπευτική αξία του πρωτότυπου φαρμάκου, οι οριακές καινοτομίες επέκτειναν το φάσμα των χρήσεων των ήδη υπάρχοντων φαρμάκων. Επιπλέον η αναδιαμόρφωση μπορεί να οδηγήσει σε πολύτιμες νέες εφαρμογές για τα ήδη υπάρχοντα φάρμακα.

---

<sup>4</sup> Πιο συγκεκριμένα για τα SSRI/SNRIs, περισσότερο από το 75% της συνολικής χρήσης έχει συνταγογραφηθεί για άλλες παθήσεις εκτός της πρωτογενούς ένδειξης, καθώς επίσης και στην περίπτωση των ανταγωνιστών PPI/H2, το ποσοστό ήταν μεταξύ 70% με 80% για την εξεταζόμενη περίοδο. Αντίθετα, για τους α-MEA το ποσοστό της μη πρωτογενούς χρήσης είναι μόνο 15%.



### Μεγαλύτερη ασφάλεια εφοδιασμού/προμηθειών

Ένα πρόσθετο πλεονέκτημα των θεραπευτικών εναλλακτικών λύσεων που προκύπτουν από την οριακή μεταβολή της καινοτομίας είναι η ενισχυμένη δυνατότητα εφοδιασμού δηλαδή παροχής φαρμάκων. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε περίπτωση αποσύρσεων, ελλείψεων και / ή ρυθμιστικών ενεργειών. Οι Wertheimer και Santella (2005) περιγράφουν πολυάριθμες περιπτώσεις όπου το αρχικό φάρμακο αποσύρθηκε από την αγορά, αυξάνοντας τη χρήση των άλλων φαρμάκων στη θεραπευτική κατηγορία.<sup>5</sup> Σε κάθε μια από αυτές τις περιπτώσεις τα me-too φάρμακα αντικατέστησαν τις προηγούμενες θεραπείες και παρείχαν έτσι ουσιαστική υποστήριξη για τους ασθενείς, ενώ μπορεί να ήταν και ανώτερα από κάποια άποψη (Cohen et al., 2006, p.591).

### Αυξανόμενος ανταγωνισμός τιμών

Εκτός από τα οφέλη για την υγεία που περιεγράφηκαν παραπάνω, η οριακή μεταβολή της καινοτομίας στη φαρμακευτική βιομηχανία προσφέρει εξοικονόμηση κόστους. Οι επικριτές υποστηρίζουν ότι η ανάπτυξη Follow-on ή Me-too φαρμάκων, αντιγράφουν τις ήδη υπάρχουσες γνώσεις και σπαταλούν τους περιορισμένους πόρους των τμημάτων Έρευνας και Ανάπτυξης. Αντιθέτως άλλοι υποστηρίζουν ότι η παραγωγή τους αυξάνει τον ανταγωνισμό τιμών που προκύπτει από την ύπαρξη πολλαπλών φαρμάκων σε μια μόνο θεραπευτική κατηγορία (Globerman & Lybecker, 2014).

Σε μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2000 από τον DiMasi και στην οποία εξετάστηκαν 20 νέες εισαγωγές φαρμάκων σε υπάρχουσες κατηγορίες (1995-1999), διαπιστώθηκε ότι το 80% ξεκίνησε με έκπτωση σε σχέση με τις κυρίαρχες τιμές και το 65% με έκπτωση σε σχέση με τη μέση τιμή της κατηγορίας. Επιπλέον, η μέση ποσοστιαία πτώση της τιμής ήταν 26% σε σχέση με την κυρίαρχη τιμολόγηση και 14% σε σχέση με το μέσο όρο της κατηγορίας (DiMasi, 2000).

Το έργο του DiMasi αποδεικνύει ότι η οριακή μεταβολή της καινοτομίας προσφέρει στους ασθενείς την δυνατότητα εξοικονόμησης κόστους καθώς και την δυνατότητα θεραπευτικών επιλογών. Σε μια εποχή κλιμάκωσης των ιατρικών δαπανών τα Follow-on ή Me-too φάρμακα προσφέρουν την δυνατότητα να αυξηθεί ο ανταγωνισμός στις τιμές

---

<sup>5</sup> Παραδείγματα περιλαμβάνουν τα αντισταμινικά terfenadine και astemizole, τους αντιφλεγμονώδεις παράγοντες ζομεπιράκ, βενζοξαπροφένη, σουπροφένη και το αντιβιοτικό φθοροκινολόνης, τη γκραπαφλοξασίνη. Όλα αποσύρθηκαν εξαιτίας επικίνδυνων παρενεργειών (Wertheimer & Santella, 2005, p.7).

διότι οι χαμηλότερες τιμές εκκίνησης που προσφέρονται παρέχουν την δυνατότητα να υπάρξει σημαντική εξοικονόμηση τόσο στους ασθενείς όσο και στα ασφαλιστικά ταμεία ή τις ασφαλιστικές.

#### Μειωμένη περίοδος αποκλειστικότητας στην αγορά

Η περίοδος αποκλειστικότητας της αγοράς την οποία απολάμβαναν οι πρωτοπόροι κατά την περίοδο 1887-1986 έχει πλέον μειωθεί σημαντικά διότι η ταχύτητα εισόδου μετά την έναρξη μιας καινοτομίας έχει αυξηθεί δραματικά με την πάροδο του χρόνου. Στις αρχές του εικοστού αιώνα, ο μέσος χρόνος εισόδου ήταν 33 χρόνια αλλά αυτό μειώθηκε σε λιγότερο από 3,5 χρόνια κατά την περίοδο που εκτείνεται από το 1967 έως το 1986 (Agarwal & Gort, 2001).

Το 2004 πραγματοποιήθηκε μια μελέτη από τους DiMasi και Paquette με σκοπό να εξεταστούν οι τάσεις στο ρυθμό με τον οποίο τα ανταγωνιστικά φάρμακα εισέρχονται στη φαρμακευτική αγορά και τον ανταγωνιστικό χαρακτήρα της αναπτυξιακής διαδικασίας. Εξέτασαν 72 κατηγορίες φαρμάκων οι οποίες δημιουργήθηκαν μετά την έγκριση του πρωτότυπου φαρμάκου από το 1960-1998 και βρέθηκαν 235 φάρμακα που έχουν εγκριθεί μέχρι το 2003. Οι DiMasi και Paquette θεωρούν ότι η μέση διάρκεια της περιόδου αποκλειστικότητας ενός φαρμάκου στην αγορά μειώνεται σταδιακά καθ' ότι από 8,2 έτη τη δεκαετία του 1970 μειώθηκε σε 1,8 έτη την περίοδο 1995-1998, συνεπώς υπήρξε μείωση 78% (DiMasi & Paquette, 2004, p.5).

Οι μεγαλύτερες επενδύσεις στην οριακή μεταβολή της καινοτομίας, έχουν αυξήσει τον αριθμό των διαθέσιμων εναλλακτικών θεραπειών την αυξημένη ανταγωνιστικότητα τιμών ενώ έχει μειώσει δραματικά την περίοδο αποκλειστικότητας που απολάμβαναν οι θεραπείες πρωτότυπων φαρμάκων. Κάθε μια από αυτές παρέχει πλεονεκτήματα στους καταναλωτές μειώνοντας το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης και παρέχοντας θεραπευτικές επιλογές στους ασθενείς. Η μειωμένη περίοδος αποκλειστικότητας αντιστοιχεί σε αποτελεσματικά κίνητρα και σε μεγαλύτερο ανταγωνισμό.

#### Η συνολική εξοικονόμηση δαπανών υγείας

Η φαρμακευτική καινοτομία, συμπεριλαμβανομένης της οριακής φαρμακευτικής καινοτομίας, μειώνει επίσης το συνολικό κόστος της υγειονομικής περίθαλψης. Σύμφωνα με μια μελέτη του 1996, μια αύξηση 1 δολαρίου στις Φαρμακευτικές δαπάνες συνδέεται

με μείωση των δαπανών νοσοκομειακής περίθαλψης κατά 3,65 δολάρια. (Lichtenberg, 1996)

Σύμφωνα με τους Wertheimer και Santella (2005) στην περίπτωση της οριακής καινοτομίας παρουσιάζεται μια πολύτιμη προοπτική, διότι παρόλο που δεν είναι ρεαλιστικό να υποθέσουμε ότι κάθε οριακή μεταβολή της καινοτομίας οδηγεί σε εξοικονόμηση κόστους, το άθροισμα όλων των φαρμακευτικών καινοτομιών μπορεί να οδηγήσει σε εξοικονόμηση κόστους στους κάτωθι τομείς:

- Μείωση του συνολικού κόστους θεραπείας,
- Περιορισμός ή εξάλειψη της παραμονής στο νοσοκομείο,
- Αυξημένη παραγωγικότητα των εργαζομένων και λιγότερη απουσία από την εργασία τους,<sup>6</sup>
- Μειωμένο κόστος φαρμάκων από τον αυξανόμενο ανταγωνισμό μεταξύ των κατασκευαστών (Wertheimer & Santella, 2005, p.10).

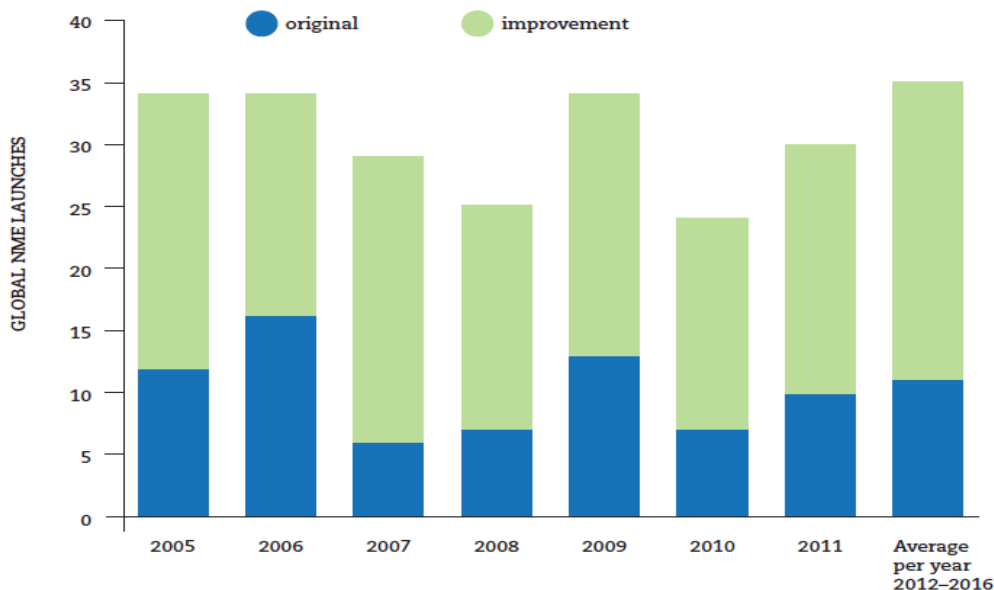
#### Οικονομική αναγκαιότητα

Η οριακή μεταβολή της καινοτομίας αποτελεί οικονομική ανάγκη για βιομηχανίες υψηλής τεχνολογίας όπως η βιοτεχνολογία και τα φαρμακευτικά προϊόντα. Δεδομένη της ανεπάρκειας και της μη προβλεψιμότητας της ριζικής καινοτομίας, οι οριακές καινοτομίες στηρίζουν οικονομικά τη βιομηχανία διότι καμία ώριμη βιομηχανία δεν μπορεί να το κάνει από το εισόδημα που προέρχεται μόνο από την ριζική καινοτομία.

Όπως περιγράφεται από τους Wertheimer, Levy και O'Connor: «η φαρμακευτική καινοτομία πρέπει να παράγει έσοδα βασισμένα κυρίως σε οριακές καινοτομίες που χαρακτηρίζουν την πλειοψηφία των προϊόντων και συμβάλλουν στην πλειοψηφία των εσόδων» (Wertheimer et al., 2001, pp.108-09). Αποδείξεις για το αν οι ριζικές καινοτομίες επικρατούν σε σχέση με τις οριακές καινοτομίες παρουσιάζεται στο διάγραμμα παρακάτω:

---

<sup>6</sup> Για παράδειγμα το κόστος για την αμερικάνικη οικονομία της αλλεργικής ρινίτιδας, η συσχετισμένη απουσία και η μειωμένη παραγωγικότητα των εργαζομένων, εκτιμώνται συνολικά μεταξύ 2,4 και 4,6 δισεκατομμυρίων δολαρίων ετησίως, λόγω των ηρεμιστικών επιδράσεων των αντιισταμινικών φαρμάκων. Συνεπώς, η ανάπτυξη μη καταπραϋντικών αντιισταμινικών αναμένεται να μειώσει σημαντικά αυτά τα έξοδα (Wertheimer et al., 2001)



Πηγή: <https://www.ifpma.org>

### Διάγραμμα 3.2

#### Παγκόσμιες προωθήσεις νέων φαρμάκων

Κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου, τα προϊόντα που βασίζονται σε οριακές καινοτομίες υπερέχουν αριθμητικά σε σχέση με τα πρωτότυπα (που είναι αποτέλεσμα ριζικής καινοτομίας).

Επιπλέον είναι σημαντικό να αναγνωριστεί η σημασία της διαχείρισης κινδύνου διότι οποιοδήποτε χαρτοφυλάκιο τεχνολογίας είναι αναμενόμενο να περιλαμβάνει σχέδια διαφορετικών επιπέδων κινδύνου. Στην περίπτωση της φαρμακευτικής βιομηχανίας, τα φάρμακα οριακής καινοτομίας αποτελούν βασικό και σημαντικό στοιχείο αυτού του χαρτοφυλακίου. Τα προϊόντα οριακής καινοτομίας θα χαρακτηρίζονται από χαμηλότερο κίνδυνο και μεγαλύτερη πιθανότητα να κυκλοφορήσουν στην φαρμακευτική αγορά (Wertheimer et al., 2001, p.110).

#### Η καινοτομία είναι καλή για την ανάπτυξη

Η προστασία της καινοτομίας ενθαρρύνει την οικονομική ανάπτυξη και εξέλιξη, και αυτό περιλαμβάνει και την οριακή μεταβολή της καινοτομίας. Ένα αυξανόμενο σύνολο εμπειρικών στοιχείων καταδεικνύει ότι η ολοένα και πιο ισχυρή προστασία της πνευματικής ιδιοκτησίας, σε συνδυασμό με άλλες πολιτικές, αυξάνει την οικονομική ανάπτυξη, τις άμεσες ξένες επενδύσεις και την καινοτομία. Μια έκθεση του 2006 του Οργανισμού Βιομηχανικής Ανάπτυξης των Ηνωμένων Εθνών (UNIDO), μελέτησε το

ρόλο των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας στα προηγμένα έθνη στη μεταφορά τεχνολογίας και στην οικονομική ανάπτυξη, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η προστασία της καινοτομίας δημιουργεί οφέλη για τις χώρες σ' όλα τα επίπεδα ανάπτυξης. Για τις αναπτυσσόμενες χώρες, η ενίσχυση των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας ενθαρρύνει την ανάπτυξη. Όσον αφορά τις χώρες μεσαίου εισοδήματος, τα στοιχεία δείχνουν ότι η εγχώρια καινοτομία και η διάδοση της τεχνολογίας μπορούν να οδηγήσουν σε ανάπτυξη και ότι η ενίσχυση των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας μπορεί να ενθαρρύνει τις βιομηχανίες να μεταβούν από τη μίμηση στην καινοτομία. Για τις προηγμένες οικονομίες, τα ισχυρότερα δικαιώματα πνευματικής ιδιοκτησίας αυξάνουν την καινοτομία και ανεβάζουν τους δείκτες ανάπτυξης (Falvey et al., 2006). Επιπλέον, η επιβολή των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας και η προστασία της καινοτομίας οδηγούν επίσης στην έρευνα για θεραπείες. Αυτό ισχύει για τις ασθένειες τόσο των βιομηχανοποιημένων όσο και των αναπτυσσόμενων εθνών (Kyle & McGahan, 2012).

### **3.6 Πλάνες που Περιβάλλουν την Οριακή Μεταβολή της Καινοτομίας**

Η φαρμακευτική οριακή μεταβολή της καινοτομίας, δέχεται πολύ μεγάλη κριτική. Τα επιχειρήματα τους επικεντρώνονται κατά κύριο λόγο στην υποτιθέμενη αντιγραφή της επακόλουθης έρευνας, στην κατασπατάληση πόρων και στην κατάχρηση του συστήματος διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, όμως είναι επικρίσεις οι οποίες καταρρέουν κατά τη βαθύτερη εξέταση τους, όπως θα δούμε παρακάτω

#### **Τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας που προστατεύουν τις οριακές καινοτομίες δεν είναι νόμιμα διπλώματα ευρεσιτεχνίας**

Η κύρια κριτική της οριακής καινοτομίας εστιάζεται στο ότι τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας δεν είναι δικαιολογημένα επειδή οι καινοτομίες υποτίθεται ότι είναι ανεπαρκώς καινοφανείς και ως εκ τούτου οι καινοτόμες εταιρίες κάνουν κατάχρηση του συστήματος των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας. Στην πραγματικότητα, όταν δίνονται διπλώματα ευρεσιτεχνίας στις οριακές καινοτομίες, είναι επειδή είναι έγκυρες και άξιες. Τα κριτήρια για τη δυνατότητα κατοχύρωσης διπλώματος ευρεσιτεχνίας σ' ένα προϊόν ή μιας διαδικασίας, σ' όλους τους τομείς της τεχνολογίας, απαιτούν μια καινοτομία να είναι νέα, μη προφανής και χρήσιμη. Δηλαδή, η εφεύρεση να μην ήταν προηγουμένως γνωστή, να είναι εφευρετική με κάποιο τρόπο και να είναι δυνατή η εμπορική της εφαρμογή. Ο νόμος περί ευρεσιτεχνιών δεν κάνει διάκριση μεταξύ ριζικών και οριακών καινοτομιών, διότι

και οι δύο μπορούν να κατοχυρωθούν με διπλώματα ευρεσιτεχνίας εάν πληρούνται τα νομικά κριτήρια. Επίσης οι ριζικές καινοτομίες κατοχυρώνονται με διπλώματα ευρεσιτεχνίας από καινοτόμες επιχειρήσεις καθώς και από άλλες επιχειρήσεις ή ακόμα και από παραγωγούς γενόσημων φαρμάκων<sup>7</sup> (Globberman & Lybecker, 2014).

Η οριακή μεταβολή της καινοτομίας αντιπροσωπεύει διπλασιασμό των ερευνητικών προσπαθειών και δεν προσφέρει καμία αξία.

Δύο επικριτές υποστηρίζουν ότι «85-90% των νέων προϊόντων τα τελευταία 50 χρόνια έχουν λίγα οφέλη και σημαντικές ζημιές» (Light & Lexchin, 2012). Ένας άλλος επικριτής κριτικός γράφει ότι «το μερίδιο των επενδύσεων σε νέα προϊόντα που έχουν σημαντικές βελτιώσεις έναντι των υφιστάμενων θεραπειών είναι 20%, με το 80% της επένδυσης σε νέα προϊόντα να δαπανώνται για έργα που δεν παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση σε σχέση με τα προϊόντα που διατίθενται στο εμπόριο» (Love, 2003). Τέτοιοι κριτικοί πιστεύουν ότι πρέπει να δοθεί εντολή στα νέα προϊόντα να αποδείξουν την ιατρική τους αξία, τη σχετική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου (σε σύγκριση με τ' άλλα φάρμακα) και τη θεραπευτική υπεροχή τους. Οι συνέπειες αυτής της απαίτησης θα ήταν κακές και πιθανόν θα μείωναν τις καινοτόμες ερευνητικές προσπάθειες. Αυτά τα επιχειρήματα σχετικά με την «ιατρική αξία» είναι ιδιαίτερα προβληματικά, διότι μεγάλο μέρος της έρευνας, που διεξάγεται σ' ότι αποδεικνύεται ότι είναι Follow-on φάρμακο, γίνεται από ότι φαίνεται πριν εγκριθεί ένα πρωτότυπο και μοναδικό στην κατηγορία του φάρμακο, καθιστώντας τυχόν μελέτες συγκριτικής αποτελεσματικότητας μια δαπανηρή σκέψη και αυξάνοντας τον κίνδυνο κατά την ανάπτυξη αυτών των φαρμάκων. Συγκεκριμένα, οι καινοτόμοι θα πρέπει να κάνουν το αδύνατο: να καταδείξουν την υπεροχή ενός φαρμάκου έναντι άλλων φαρμάκων τα οποία αναπτύσσονται ταυτόχρονα και δεν έχουν εισέλθει ακόμα στην φαρμακευτική αγορά (Globberman & Lybecker, 2014).

Η ανάπτυξη πολλαπλών φαρμάκων σε υπάρχουσες φαρμακευτικές κατηγορίες έχει οδηγήσει στην αντίληψη ότι η φαρμακευτική βιομηχανία επικεντρώνεται υπερβολικά στα λεγόμενα Me-too φάρμακα, τα οποία προσφέρουν λίγη πρόσθετη αξία σε σχέση με τις υφιστάμενες θεραπείες. «Αυτή η θέση είναι λανθασμένη. Παρουσιάζει την έλλειψη

---

<sup>7</sup> Παράδειγμα αποτελεί το Lamictal, ένα φάρμακο που αναπτύχθηκε από την GlaxoSmithKline (GSK), αρχικά ως αντισπασμωδικό για τη θεραπεία της επιληψίας. Η μεταγενέστερη έρευνα της GSK οδήγησε στην ανάπτυξη ενός διασπειρόμενου δισκίου που απλοποιεί τη χρήση και τη συμμόρφωση των ασθενών. Η επιτυχία του διασπειρόμενου ώθησε αρκετούς παραγωγούς γενόσημων να σχεδιάσουν το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας της GSK και αρκετές ανταγωνιστικές εκδόσεις βρίσκονται τώρα στην αγορά (GlaxoSmithKline, 2011).

κατανόησης των επιστημονικών διαδικασιών και αγνοεί το γεγονός ότι η πλειονότητα της Έρευνας και Ανάπτυξης είναι οριακή. Η οριακή μεταβολή της καινοτομίας είναι το κλειδί για τις περισσότερες σημαντικές προόδους στη θεραπεία και στην πρόληψη μιας νόσου» (GlaxoSmithKline, 2011). Η εξέλιξη των θεραπευτικών αγωγών βασίζεται στα μικρά βήματα και τις θεραπευτικές προόδους που προσφέρει η καινοτομία.

Η αξία της οριακής καινοτομίας μπορεί, εν μέρει, να αποδεχθεί από την ταξινόμηση τους κατά την αναθεώρηση προτεραιότητας του Αμερικάνικου Οργανισμού Φαρμάκων (FDA) που λαμβάνουν. Οι DiMasi και Raquette εξετάζουν την κατάταξη προτεραιότητας του Αμερικάνικου Οργανισμού Φαρμάκων (FDA) για τις νέες εγκρίσεις φαρμάκων. Η εξέταση τους παρέχει κάποια προοπτική για την αντίληψη της αξίας αυτών των χημικών ενώσεων. Πιο συγκεκριμένα υποστηρίζουν ότι ο Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων (FDA) καθιέρωσε ένα σύστημα διαβάθμισης τριών κλιμακίων για την ιεράρχηση προτεραιοτήτων επανεξέτασης των νέων αιτήσεων για φάρμακα στα τέλη του 1975, ενώ το 1992 τροποποίησε το σύστημα αξιολόγησης σε δύο επίπεδα. Από τότε ο FDA αξιολογεί τα νέα φάρμακα είτε ως προτεραιότητα είτε ως πρότυπο (DiMasi & Raquette, 2004, p.4). Διαπιστώνουν ότι το 80% των πρωτότυπων φαρμάκων (πρώτων στη κατηγορία τους) έλαβαν βαθμολογία προτεραιότητας για ρυθμιστική αναθεώρηση από τον FDA και περίπου το ένα τρίτο των Follow-on φαρμάκων έλαβε επίσης προτεραιότητα. Επιπρόσθετα το 57% των θεραπευτικών κατηγοριών που μελετήθηκαν είχαν τουλάχιστον ένα Follow-on φάρμακο που έλαβε βαθμολογία προτεραιότητας. Αυτό υποδηλώνει ότι οι οριακές καινοτομίες παρέχουν πολύτιμα και συχνά σημαντικά κέρδη. Η αξιολόγηση κατά προτεραιότητα υποδεικνύει ότι τα φάρμακα αυτά επέδειξαν βελτίωση έναντι των υφιστάμενων θεραπειών μ' έναν ή περισσότερους τρόπους:

- Απόδειξη αυξημένης αποτελεσματικότητας στη διάγνωση, θεραπεία ή πρόληψη μιας νόσου,
- Εξάλειψη ή ουσιαστική μείωση μιας φαρμακευτικής αντίδρασης που περιορίζει τη θεραπεία,
- Τεκμηριωμένη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών,
- Στοιχεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για έναν νέο υποπληθυσμό ασθενών (White & Case LLP and DUA Consulting, 2009, p.6).

Είναι δυνατή η μέτρηση της έκτασης των ωφελειών των συμπληρωματικών ενδείξεων και των οριακών καινοτομιών, με ποσοτικοποίηση του βαθμού στον οποίο ενθαρρύνουν τις δαπάνες για Έρευνα και Ανάπτυξη. Σύμφωνα με εκτιμήσεις του 2002 εκτιμήθηκε από

τη CMR International (2002) ότι στην Αμερική περίπου το 30% των δαπανών για Έρευνα και Ανάπτυξη αφιερώνεται στις επεκτάσεις “γραμμών”, ενώ εκτιμήθηκε στο 18% από την Φαρμακευτική Έρευνα και Κατασκευή Φαρμάκων (PhRMA, 2001). Η επένδυση αυτή οφείλεται στα πιθανά οικονομικά οφέλη που μπορούν να προκύψουν στην καινοτόμο επιχείρηση. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι τα κέρδη είναι μόνο ένα κλάσμα των ωφελειών που απορρέουν από την καινοτομία. Το μερίδιο του λέοντος από τα οφέλη που προέρχονται από την καινοτομία εξαπλώνονται στην κοινωνία στο σύνολο της. Πολλές μελέτες αποδεικνύουν ότι ο ρυθμός απόδοσης από την εταιρική Έρευνα και Ανάπτυξη και άλλες καινοτόμες δραστηριότητες προς την κοινωνία είναι τουλάχιστον διπλάσιος από αυτόν που λαμβάνει το πρώτο φάρμακο στην κατηγορία (πρωτότυπο).

#### Η οριακή μεταβολή της καινοτομίας είναι εκ των υστέρων απομίμηση

Ορισμένα πρόσφατα δημοσιευμένα βιβλία επικρίνουν την καινοτόμο φαρμακοβιομηχανία για την αυξανόμενη επένδυση τους στα λεγόμενα Me-too φάρμακα, τα οποία έχουν παρόμοιο μηχανισμό δράσης με προϋπάρχοντα φάρμακα. Οι επικριτές αυτοί υποστηρίζουν ότι όλο αυτό είναι απλώς απομίμηση και αξίζει πολύ λίγα, δεδομένου ότι ο κλάδος δεν κατόρθωσε να αποδείξει κλινικά οφέλη σε σχέση με τις προϋπάρχουσες θεραπείες (Angell, 2004) (Avorn, 2004) (Goozner, 2004).

Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους DiMasi και Paquette το 2004 όσον αφορά τη ταχύτητα εισόδου των νέων φαρμάκων σε 72 θεραπευτικές κατηγορίες διαπιστώνουν ότι η πλειοψηφία της ανάπτυξης φαρμάκων που θεωρούνται ότι είναι Follow-on φάρμακα, λαμβάνει χώρα πριν από την έγκριση του πρώτου φαρμάκου στην κατηγορίας τους (πρωτότυπου). Δηλαδή, αντί να διπλασιάσει την έρευνα και εκ των υστέρων απομίμηση, είναι πιο ακριβές να το περιγράψουμε ως παράλληλη ανάπτυξη φαρμάκων (DiMasi & Paquette, 2004, p.8). Όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 2, τα Follow-on φάρμακα μετακινούνται σε κάθε φάση ανάπτυξης πριν από την πρώτη έγκριση του πρώτου φαρμάκου στην κατηγορία του, δηλαδή οι καινοτόμες επιχειρήσεις επιδιώκουν ταυτόχρονα την έρευνα που οδηγεί σε θεραπείες σε μια νέα θεραπευτική κατηγορία.



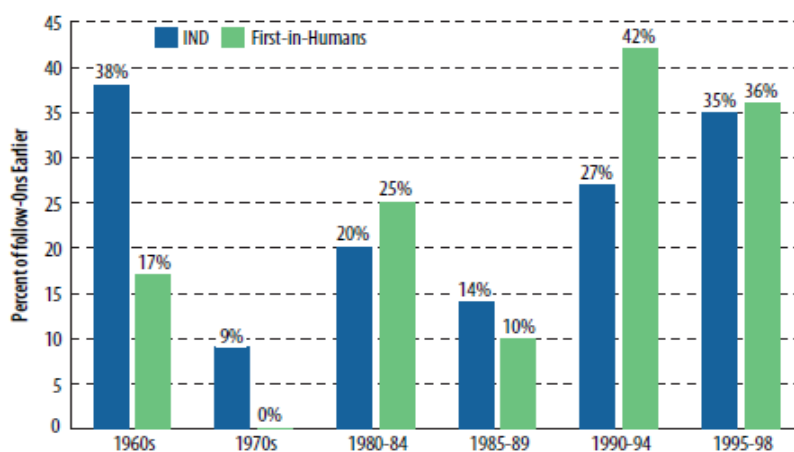
### Πίνακας 3.1

#### Μετακίνηση Follow-on στην επόμενη φάση δοκιμών

Development phase	Percentage (%) initiated prior to first-in-class approval					
	1960s	1970s	1980-84	1985-89	1990-94	1995-98
Synthesis	32 (n = 31)	45 (n = 22)	85 (n = 13)	100 (n = 15)	100 (n = 14)	100 (n = 12)
First pharmacological test	26 (n = 31)	43 (n = 21)	83 (n = 12)	75 (n = 20)	100 (n = 17)	93 (n = 15)
First in humans anywhere	17 (n = 42)	27 (n = 26)	50 (n = 16)	67 (n = 30)	92 (n = 24)	96 (n = 23)
IND filing	16 (n = 44)	16 (n = 31)	30 (n = 27)	55 (n = 47)	59 (n = 34)	85 (n = 34)
Phase II	3 (n = 34)	10 (n = 21)	31 (n = 16)	48 (n = 31)	75 (n = 16)	83 (n = 18)
Phase III	3 (n = 35)	13 (n = 24)	11 (n = 19)	39 (n = 31)	45 (n = 22)	67 (n = 21)

Πηγή: DiMasi and Paquette, 2004:10

Επιπλέον όπως παρατηρούμε Πίνακα 3.1, σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων το φάρμακο που ήταν πρώτο στην κατηγορία του και έλαβε έγκριση πρώτο στην Αμερικάνικη αγορά δεν ήταν το πρώτο που εισήχθη σε κλινικές δοκιμές είτε στις Η.Π.Α είτε σε οποιαδήποτε άλλη δικαιοδοσία (DiMasi & Paquette, 2004, p.10).



Πηγή: DiMasi and Paquette, 2004:10

### Διάγραμμα 3.3

#### Δοκιμές Follow-on έναντι χημικών φαρμάκων

Το μερίδιο των Follow-on φαρμάκων, για τα οποία κατατέθηκε μια ερευνητική νέα αίτηση φαρμάκων πριν από την πρώτη χημική ένωση στην κατηγορία κυμαίνεται μεταξύ 9% και 38%. Επιπλέον το μερίδιο των Follow-on φαρμάκων που δοκιμάστηκαν αρχικά

σε ανθρώπους (οπουδήποτε παγκοσμίως) πριν από την χημική ένωση στην κατηγορία της ήταν τόσο υψηλό όσο το 42% στην περίοδο 1990-1994 (Διάγραμμα 3.3).

Οι DiMasi και Paquette (2004) παρέχουν σημαντικές αποδείξεις για το σημερινό είδος των ερευνητικών προγραμμάτων που οδηγούν στην ανάπτυξη των Follow-on φαρμάκων. Ενώ οι επικριτές υποστηρίζουν ότι το κέρδος παρακινεί την ανάπτυξη παραλλαγών απομίμησης, καθώς οι επιχειρήσεις αγωνίζονται να βγάλουν τα μιμητικά τους φάρμακα στην αγορά, τα δεδομένα των δοκιμών δείχνουν ότι αυτά τα ερευνητικά προγράμματα περιγράφονται καλύτερα ως παράλληλη ανάπτυξη φαρμάκων.

### **3.7 Απειλές για την Οριακή Μεταβολή της Καινοτομίας**

Αυτή η ενότητα θα επικεντρωθεί σε εκείνα τα στοιχεία που απειλούν την οριακή μεταβολή της καινοτομίας, αγγίζοντας ένα αρνητικό νομικό τοπίο προκλήσεις για την εξισορρόπηση του κινδύνου χαρτοφυλακίου και πρόσφατες αλλαγές στο διεθνές κλίμα πνευματικής ιδιοκτησίας. Καθένα απ' αυτά δημιουργεί μια πρόκληση για τη συνεχιζόμενη οριακή μεταβολή της καινοτομίας διότι το κόστος και τα οφέλη της οποιασδήποτε αλλαγής πολιτικής πρέπει να εξεταστεί με επιφυλακτικό σκεπτικισμό.

#### **Δικαστικές υποθέσεις**

Όλες οι καινοτομίες είναι ευαίσθητες στο νομικό περιβάλλον, στο πολιτικό κλίμα και στις φήμες για το τι ορίζεται στο μέλλον. Η φαρμακευτική καινοτομία είναι ριψοκίνδυνα δύσκολη και δαπανηρή. Ως εκ τούτου, υπάρχει πρόσθετος κίνδυνος, οπότε μια δυσμενή μεταβολή στο νομικό περιβάλλον, μπορεί να επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό τα κίνητρα για τη διεξαγωγή φαρμακευτικής Έρευνας και Ανάπτυξης. Ο αυξημένος κίνδυνος οικονομικών ζημιών που δημιουργούνται από δικαστικές διαφορές θα μειώσει τα κίνητρα για επενδύσεις στην καινοτομία, ακόμη και τις οριακές. Ιστορικά αυτό είναι εμφανές στις περιπτώσεις παιδικών εμβολίων και αντισυλληπτικών (Peck & Rabin, 1990) (Calfee, 2007) (Wertheimer et al., 2001).

#### **Αδυναμία αντιστάθμισης του κινδύνου χαρτοφυλακίου**

Όπως περιεγράφηκε παραπάνω, η οριακή μεταβολή της καινοτομίας παρέχει σημαντική χρηματοδότηση για το σύνολο των ερευνητικών προγραμμάτων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που περιλαμβάνουν καινοτόμες έρευνες. Η αδυναμία προστασίας της οριακής καινοτομίας θα εξάλειψη τα κίνητρα για επενδύσεις στα έργα αυτά και θα μπορούσε να

υπονομεύσει ολόκληρα ερευνητικά προγράμματα. Όπως σημειώνεται από τον Kettler “οι εταιρείες είναι επίσης σε καλύτερη θέση να εξισορροπήσουν τον κίνδυνο χαρτοφυλακίου τους εάν συνδυάσουν χαμηλότερο κίνδυνο βαθμιαία έργα καινοτομίας με έργα που προσανατολίζονται στο να προωθούν τις νέες ανακαλύψεις” (Wertheimer et al., 2001, p.78). Η σημασία των εσόδων που προκύπτουν από τις οριακές καινοτομίες είναι εμφανείς σε αριθμούς: «Τα νέα φαρμακευτικά προϊόντα που βασίζονται σε οριακές φαρμακευτικές καινοτομίες αντιπροσωπεύουν περίπου 17 δισεκατομμύρια δολάρια δηλαδή περίπου το 38% όλων των νέων δαπανών στην λιανική αγορά συνταγογραφούμενων φαρμάκων» (White & Case LLP and DUA Consulting, 2009, p.6).

### Αλλαγές στο διεθνές τοπίο προστασίας της πνευματικής ιδιοκτησίας

Ίσως η πιο σημαντική πρόκληση για την οριακή μεταβολή της καινοτομίας έγκειται στις αλλαγές στα τοπία των ευρεσιτεχνιών των αναπτυσσόμενων χωρών. Ενώ οι πιο σημαντικές αλλαγές συμβαίνουν στην Ινδία, παρατηρητές της βιομηχανίας ανησυχούν ότι μπορεί να υπάρξει ένα μεταδοτικό φαινόμενο που θα υπονομεύει τη φαρμακευτική καινοτομία σε άλλα έθνη όπως η Κίνα, η Ρωσία, η Βραζιλία και η Νότιος Αφρική. Συγκεκριμένα, τα δύο τελευταία χρόνια η Ινδία έχει ακυρώσει ή αλλιώς επιτεθεί στις φαρμακευτικές ευρεσιτεχνίες που κατέχουν διεθνείς επιχειρήσεις (Hunter, 2014). Ιδιαίτερη ανησυχία αποτελεί το τμήμα 3(δ) του Ινδικού νόμου περί διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, ο οποίος απαγορεύει τη χορήγηση των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας για νέες μορφές γνωστών φαρμάκων εκτός εάν η νέα μορφή ενισχύει σημαντικά την αποτελεσματικότητα και αποφέρει θεραπευτικά οφέλη. Κατά συνέπεια, ένα μεγάλο μέρος της οριακής καινοτομίας που γίνεται σε υπάρχουσες θεραπείες δεν θα μπορούν πλέον να κατοχυρωθούν βάσει της παρούσας ερμηνείας. Σε μια ανάλυση του τμήματος 3(δ), περιγράφονται τα κύρια σημεία που έγιναν από το Ανώτατο Δικαστήριο της Ινδίας σε πρόσφατη απόφαση εναντίον της φαρμακευτικής εταιρείας Novartis ως εξής:

- Το τμήμα 3(δ) προτάθηκε από την κυβέρνηση με κύριο σκοπό την αντιμετώπιση των ανησυχιών που έθιξαν βουλευτές, ότι η εισαγωγή της προστασίας διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας φαρμακευτικών προϊόντων θα αναστείλει ουσιαστικά τη διαθεσιμότητα φαρμάκων για τον πληθυσμό της Ινδίας και τις αναπτυσσόμενες χώρες γενικότερα. Το Κοινοβούλιο επεδίωξε να περιορίσει πρακτικές που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στη χορήγηση διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας για ανεπαρκείς τεχνολογικές συνεισφορές. Το Κοινοβούλιο ενέκρινε στο τμήμα 3(δ) τροπολογία, συμπεριλαμβανομένης της εξήγησης, όπου απαιτείται τα διπλώματα

ευρεσιτεχνίας για νέες μορφές γνωστών ουσιών να χορηγούνται μόνο για τη παρουσίαση σημαντικής αύξησης της γνωστής αποτελεσματικότητας.

- Οι διεθνείς νομικοί κανόνες που έγιναν αποδεκτοί από την Ινδία, ιδίως από την συμφωνία ΠΟΕ TRIPS, παρέχουν επαρκή περιθώρια ελιγμών ή ευελιξίας κατά τη θέσπιση προτύπων για τη χορήγηση διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, ώστε να καταστεί δυνατή η προσέγγιση που υιοθέτησε το ινδικό Κοινοβούλιο.
- Το Ανώτατο Δικαστήριο ερμήνευσε την έννοια της “αποτελεσματικότητας” στο κεφάλαιο 3(δ). Είπε ότι η νέα μορφή ενός φαρμάκου πρέπει να επιδεικνύει μια βελτίωση στη θεραπευτική επίδραση της θεραπευτικής ιδιότητας σε σύγκριση με την παλαιά για την εξασφάλιση διπλώματος ευρεσιτεχνίας (Abbott, 2013).

Πρώτον, η ερμηνεία αυτή αφαιρεί το κίνητρο για βελτιώσεις σε ήδη υφιστάμενες θεραπείες. Δεύτερον, η οριακή μεταβολή της καινοτομίας είναι κρίσιμη στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Οι οριακές καινοτομίες προβλέπουν πιο βολική παράταση στις δοσολογίες και τα σκευάσματα που δεν απαιτούν ψύξη ή είναι λιγότερο ευαίσθητα στη θερμοκρασία, πολύτιμα χαρακτηριστικά στις συνθήκες των αναπτυσσόμενων χωρών. Όπως σημειώθηκε νωρίτερα σε αυτή τη μελέτη, τα Follow-on φάρμακα αποτελούν σημαντικό μέρος της λίστας βασικών φαρμάκων για την Παγκόσμια Υγεία. Τα Follow-on φάρμακα περιλαμβάνουν το 63% των EDL, πράγμα που δείχνει την αξία και τη σημασία τους για τη δημόσια υγεία και τις προσπάθειες ανάπτυξης (Cohen et al., 2006). Επιπλέον, τα Follow-on φάρμακα γίνονται πιο σημαντικά με την πάροδο του χρόνου, καθώς το μερίδιο αυτό έχει αυξηθεί περισσότερο από 25% σε σχέση με τις προηγούμενες 2 δεκαετίες. Τέλος, η ινδική υπηρεσία διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας είναι τώρα δεσμευμένη με την ερμηνεία της “αυξημένης αποτελεσματικότητας” ως θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Υπάρχει μια ασάφεια για τον τρόπο ερμηνείας της έννοιας του “θεραπευτικού οφέλους”, κάτι που αυξάνει τον κίνδυνο και την αβεβαιότητα της καινοτομίας και θα μειώσει τα κίνητρα για μελλοντικές καινοτομίες (Lybecker, 2013).

Βασικά, η υπόθεση Gleevec (Novartis AG έναντι Ένωσης της Ινδίας) αποτελεί ερμηνεία του τμήματος 3 (δ) του ινδικού νόμου για τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας, διευκρινίζοντας τι συνιστά και δεν αποτελεί κατοχυρωμένη με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας εφεύρεση. Η αίτηση διπλώματος ευρεσιτεχνίας που παρέσχε η Novartis για το Gleevec υποστήριξε ότι το Gleevec απορροφάτε πιο γρήγορα και έχει μεγαλύτερη σταθερότητα από το αρχικό φάρμακο. Η Novartis επίσης ισχυρίζεται καινοτομία, εφευρετικότητα και βιομηχανική εφαρμογή, ικανοποιώντας έτσι τις απαιτούμενες απαιτήσεις κατοχυρωσιμότητας. Στην απόφαση του, το Ινδικό Ανώτατο Δικαστήριο αρνήθηκε στη

Novartis να της χορηγήσει δίπλωμα ευρεσιτεχνίας για το Gleevec επειδή “η απλή αλλαγή μορφής με ιδιότητες εγγενής σ’ αυτή τη μορφή δεν θα χαρακτηριζότανε ως ενίσχυση της αποτελεσματικότητας μιας γνωστής ουσίας, σύμφωνα με το τμήμα 3 (δ) του νόμου περί ινδικών διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας 2005” (Kilday, 2013). Ο Ranjit Shahani Αντιπρόεδρος και Διευθύνων Σύμβουλος της Novartis στην Ινδία, απάντησε στην απόφαση ότι λέγοντας: “Θα πρέπει να ανησυχούμε περισσότερο για το τι αντίκτυπο θα έχει αυτό για την ευημερία των ασθενών και την αντιμετώπιση των ιατρικών αναγκών που δεν ικανοποιήθηκαν”. Ακόμη και μετά την νομοθετημένη προστασία της φαρμακευτικής ευρεσιτεχνίας στην Ινδία, ο Shahani σημειώνει ότι η Κίνα έχει προσελκύσει δισεκατομμύρια επενδύσεις E&A από επτά παγκόσμιες φαρμακευτικές εταιρείες (Novartis, Roche, Sanofi, Pfizer, GSK, AstraZeneca και η Eli Lilly), και ούτε μια επένδυση δεν ήρθε στην Ινδία, κάτι το οποίο μαρτυρά πολλά για το οικοσύστημα καινοτομίας που έχουν στην Ινδία (Chatterjee, 2013). Οι εταιρείες επιλέγουν να διεξάγουν τη φαρμακευτική Έρευνα και Ανάπτυξη σε κράτη όπου τα δικαιώματα πνευματικής ιδιοκτησίας προστατεύονται και επιβάλλονται, προστατεύοντας τους επενδυτές. Σαφώς ο κ. Shahani αναγνωρίζει τη σημασία των ισχυρών δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας στην οικονομική ανάπτυξη και εξέλιξη. Δυστυχώς, η πρόσφατη ερμηνεία του νόμου περί ινδικών δικαιωμάτων ευρεσιτεχνίας και η πιθανότητα να αναπαραχθεί από άλλα έθνη, έχουν τη δυνατότητα να υπονομεύσουν όχι μόνο την καινοτομία αλλά και την οικονομική πρόοδο σε ολόκληρο τον αναπτυσσόμενο κόσμο.

### **3.8 Ανακεφαλαίωση**

Τα προϊόντα της οριακής καινοτομίας είναι φάρμακα τα οποία επεκτείνουν τις θεραπευτικές ενδείξεις, αυξάνοντας τον αριθμό των διαθέσιμων επιλογών δοσολογίας, ανακαλύπτοντας νέες φυσιολογικές αλληλεπιδράσεις με γνωστά φάρμακα και βελτιώνουν τις ιδιότητες των υπαρχόντων φαρμάκων. Μόλις ένα νέο φάρμακο εισάγεται στη φαρμακευτική αγορά, μπορεί να λάβει μέρος σε κλινικές μελέτες φάσης 4, οι οποίες βοηθούν τους ερευνητές να εντοπίζουν τις ανάγκες των ασθενών που δεν έχουν ικανοποιηθεί. Η οριακή μεταβολή της καινοτομίας έχει ένα ευρύ φάσμα προϊόντων που κυμαίνονται από κάποιες διαφοροποιήσεις στη σύνθεση ενός φαρμάκου έως το σχεδιασμό σύνθετων μοριακών δομών. Ωστόσο όσο και πολύπλοκη μπορεί να είναι η βελτίωση, ο γενικός στόχος της οριακής καινοτομίας παραμένει να αυξηθεί ο αριθμός των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών για τους ασθενείς (IFPMA, 2013).

Ίσως οι εκτεταμένες φαρμακευτικές εκστρατείες μάρκετινγκ να υποτιμούν την αξία της πραγματικής οριακής καινοτομίας για τα φάρμακα. Δεν είναι μυστικό ότι η φαρμακευτική βιομηχανία, όπως και κάθε άλλη βιομηχανία στην σημερινή άκρως ανταγωνιστική και παγκοσμιοποιημένη οικονομία, πρέπει να βρει τρόπους να μειώσει τους κινδύνους, μεγιστοποιώντας τα κέρδη της. Η διαφοροποίηση της φαρμακευτικής βιομηχανίας είναι ότι είναι μια εξαιρετικά υψηλού κινδύνου βιομηχανία (λόγω των μεγάλων ποσών που επενδύει στην έρευνα) η οποία όμως αποφέρει υψηλά κέρδη. Το γεγονός αυτό την κάνει μοναδική (Wertheimer & Santella, 2005).

Οι επικριτές της οριακής καινοτομίας, θεωρούν ότι περιορισμός της, θα οδηγήσει σε αυξημένες επενδύσεις, και συνεπώς σε μεγαλύτερο αριθμό νέων "blockbusters" φαρμάκων. Αλλά πότε στην ιστορία, μια επιχείρηση δεν έχει βοηθηθεί όταν έχει μειωμένα κέρδη. Είναι προτιμότερο να έχουμε πολλές φαρμακευτικές εταιρείες που επενδύουν σε ασφαλέστερα οριακά καινοτόμα φάρμακα που μειώνουν τον κίνδυνο και έτσι έχουν τη δυνατότητα να παρέχουν το κεφάλαιο τους για επενδύσεις σε πιο ριψοκίνδυνες προσπάθειες. Απ' ότι λιγότερες φαρμακευτικές εταιρείες που επενδύουν τεράστια κεφάλαια σε έργα υψηλού κινδύνου που είναι πιο πιθανό να αποτύχουν παρά να πετύχουν (Wertheimer & Santella, 2005).

Η ιστορία αποτελεί οδηγό για τη βιομηχανική επιτυχία και ο ανταγωνισμός οδηγεί στην καινοτομία. Με απλά λόγια, ο περιορισμός της οριακής καινοτομίας των φαρμάκων είναι ανάλογος με τον περιορισμό του ανταγωνισμού. Το τελικό αποτέλεσμα θα μπορούσε να έχει καταστροφικές συνέπειες για το μέλλον της φαρμακευτικής βιομηχανίας και για τα εκατομμύρια των ασθενών που εξαρτώνται από αυτήν (Wertheimer & Santella, 2005).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### Me-too και Follow-on Φάρμακα

#### 4.1 Εισαγωγή

Παρά την προστασία των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, πολλά πρωτοποριακά φάρμακα ή φάρμακα πρώτης κατηγορίας δεν θα συνεχίσουν να έχουν την αποκλειστικότητα για πολύ καιρό. Φάρμακα με επώνυμα σήματα, γνωστά ως me-too και ως follow-on, μπορεί να εισέλθουν, περιορίζοντας ουσιαστικά την αδιαμφισβήτητη βασιλεία του πρωτοπόρου φαρμάκου στην αγορά. Αυτό μπορεί να συμβεί ακόμα και πριν την είσοδο των γενόσημων φαρμάκων στην αγορά.

Τα me-too φάρμακα: Ουσιαστικά είναι φάρμακα με μικρές παραλλαγές του αρχικού φαρμάκου, όμως χρησιμοποιούν τους ίδιους ή παρόμοιους μηχανισμούς δράσης ή έχουν σχετική (αν και όχι ταυτόσημη) χημική δομή. Ένα me-too φάρμακο προσφέρει μια θεραπευτική λύση πολύ κοντά με εκείνη του πρωτοποριακού φαρμάκου. Στην πραγματικότητα, η συντριπτική πλειοψηφία των me-too φαρμάκων δεν είναι προϊόν εσκεμμένης μίμηση. Τα περισσότερα από αυτά έχουν κλινική ανάπτυξη πριν από την έγκριση του πρωτοποριακού φαρμάκου (Ding et al., 2014).

Τα follow-on φάρμακα: Σε αντίθεση με τα me-too φάρμακα (που είναι προϊόν παράλληλης ανάπτυξης αλλά αργοπορημένης εισόδου στην αγορά), η καθυστέρηση των follow-on φαρμάκων είναι μάλλον σκόπιμη, διότι η είσοδος τους πρέπει να πραγματοποιηθεί μετά το πρωτοποριακό φάρμακο και κατόπιν λήξεως της αποκλειστικότητας του διπλώματος ευρεσιτεχνίας του. Τέτοια φάρμακα είναι τα βιοομοειδή που είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοια με ένα ήδη εγκεκριμένο βιολογικό παράγοντα, στο οποίο οι λεπτομέρειες της διαδικασίας κατασκευής αποτελούν ιδιοκτησιακές πληροφορίες. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο οι κατασκευαστές ενός προτεινόμενου βιοομοειδούς πρέπει να αναπτύξουν μια εντελώς νέα διαδικασία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μικρές διαφορές στη δομή, τη σταθερότητα και τα έκδοχα σε σύγκριση με το βιολογικό παράγοντα. Οι διαδικασίες έγκρισης απαιτούν αυτές τις αλλαγές αλλά δεν έχουν κλινικά σημαντική σημασία. Ως εκ τούτου, τα βιοομοειδή είναι παρόμοια με τα βιολογικά, αλλά όχι ταυτόσημα (Ding et al., 2014).

Στη συνέχεια του κεφαλαίου θα αναλύσουμε τα οικονομικά πλεονεκτήματα των me-too φαρμάκων και για πιο λόγο έχουν πλεονέκτημα σε σχέση με τα πρωτότυπα χημικά μόρια. Θα εστιάσουμε κυρίως στα Follow-on φάρμακα, τα οποία είναι σε ιδιαίτερη

ανάπτυξη, θα αναφερθούμε στο ρυθμιστικό πλαίσιο που τα διέπει, τα εμπόδια εισόδου τους στην αγορά καθώς και οι στρατηγικές αντιμετώπισης αυτών. Θα ακολουθήσει μια ανάλυση S.W.O.T. προκειμένου να εντοπίσουμε το ανταγωνιστικό τους πλεονέκτημα και θα κλείσουμε με την τιμολόγηση και των δύο κατηγοριών.

#### **4.2 Me-too Φάρμακα**

Σε προηγούμενα κεφάλαια αναφερθήκαμε αναλυτικά στο τι είναι τα me-too φάρμακα. Ένα μεγάλο μέρος της φαρμακευτικής καινοτομίας μπορεί να θεωρηθεί οριακή, καθ' ότι αντιγράφουν σε μεγάλο βαθμό τη δράση των ήδη υπαρχόντων φαρμάκων και από την οποία προκύπτουν τα λεγόμενα “me too” (από υφιστάμενα/ ήδη υπάρχοντα φάρμακα) επεκτείνοντας μ' αυτό τον τρόπο μια υπάρχουσα θεραπευτική κατηγορία. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου που βασίζεται σε διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες, στον τρόπο χορήγησης, στα χρονοδιαγράμματα δοσολογίας ή στη θερμική σταθερότητα

Το πρώτο ή πρωτοποριακό φάρμακο σε μια νέα φαρμακευτική κατηγορία είναι σπάνια το βέλτιστο ή το καλύτερο στην κατηγορία του. Μέσω οριακών καινοτομιών οι επιστήμονες μπορούν να δημιουργήσουν ένα πιο ασφαλές και πιο αποτελεσματικό φάρμακο ενώ οι προσπάθειες αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε συμπληρωματικές ενδείξεις και προσφέρουν την δυνατότητα θεραπείας μη σχετιζόμενων καταστάσεων με το φάρμακο προελεύσεως.

Επίσης πρέπει να αναφέρουμε ότι μερικές φορές τα me-too φάρμακα είναι ταυτόχρονα υπό εξέλιξη, όταν ένα πρωτόπορο φάρμακο εγκρίνεται. Αυτό συμβαίνει διότι οι φαρμακοβιομηχανίες με σκοπό να μπορέσουν να ανακαλύψουν κάποιο φάρμακο για θεραπεία κάποιας ασθένειας, εργάζονται κατά μήκος παράλληλων ερευνητικών οδών με αποτέλεσμα να παράγουν σχεδόν παρόμοια χημικά μόρια. Σύμφωνα με μια μελέτη, περίπου τα δύο τρίτα των me-too φαρμάκων που εμφανίστηκαν στα τέλη της δεκαετίας του 1990 στις Ηνωμένες Πολιτείες βρίσκονταν ήδη στην τελική φάση των κλινικών δοκιμών (φάση III) όταν το πρώτο φάρμακο στην αντίστοιχη θεραπευτική κατηγορία τους εγκρίθηκε (DiMasi & Paquette, 2004, p.10).

#### *Τα οικονομικά πλεονεκτήματα των me-too φαρμάκων.*

Πρώτον, μπορούν να βελτιώσουν την καθημερινότητα και τη συμμόρφωση των ασθενών. Για παράδειγμα, μπορούν να μειώσουν τις παρενέργειες (ζάλη, έμετος, πεπτικά



προβλήματα, πόνος κ.λπ.) ή να κάνουν ένα φάρμακο ευκολότερο στην χορήγηση του (πχ λήψη άπαξ ημερησίως ή χορήγηση από το στόμα, σε περίπτωση που μέχρι τώρα γινόταν μόνο με ένεση), με αποτέλεσμα να επιτρέπουν στους ασθενείς να έχουν μια πιο φυσιολογική ζωή και να τους επιτρέψει να γίνουν πιο παραγωγικοί. Αναμφισβήτητα πολλοί ασθενείς θα είναι διατεθειμένοι να πληρώσουν περισσότερα χρήματα για μια βελτιωμένη έκδοση ενός παλαιού φαρμάκου.

Δεύτερον, τα πρωτοπόρα φάρμακα και οι εταιρείες που τα πωλούν επωφελούνται από την αποκλειστικότητα, αλλά η ύπαρξη αρκετών φαρμάκων στην ίδια κατηγορία στην φαρμακευτική αγορά εντείνει τον ανταγωνισμό μεταξύ των φαρμακευτικών εταιρειών και διευρύνει τις θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς και τρίτους πληρωτές (ασφαλιστές καθώς και κυβερνήσεις). Χάρη στην οριακή μεταβολή της καινοτομίας και στα me-too, η περίοδος της εμπορικής αποκλειστικότητας των πρωτοπόρων φαρμάκων μειώθηκε απότομα, από 10,2 έτη έως 1,2 έτη μεταξύ του 1970 και του τέλους του 1990 (DiMasi & Raquette, 2004, p.1).

Τρίτον, όταν οι τιμές των φαρμάκων δεν μειώνονται τεχνητά από τις δημόσιες αρχές, όπως συμβαίνει στην Ευρώπη, τα me-too φάρμακα συνήθως πωλούνται σε χαμηλότερες τιμές με σκοπό να κερδίσουν μερίδιο αγοράς εις βάρος των υπάρχοντων. Σύμφωνα με μια μελέτη που αφορούσε 20 νέα φάρμακα που κυκλοφόρησαν στην αγορά από το 1995 έως το 1999, τη χρονιά που έφθασαν να αντιπροσωπεύουν περισσότερες από τις μισές πωλήσεις των συνταγογραφούμενων φαρμάκων στις Ηνωμένες Πολιτείες, όλα εκτός ενός από τα me-too πωλούνταν σε τιμές μέχρι και 70% χαμηλότερα από τις τιμές του πρωτοπόρου φαρμάκου στην κατηγορία τους (DiMasi, 2000). Αυτός ο ανταγωνισμός μπορεί να συμβάλλει στην μείωση της δαπάνης για τα φάρμακα.

Τέταρτον, τα φάρμακα που είναι αποτέλεσμα οριακής καινοτομίας μπορεί μερικές φορές να πωλούνται σε υψηλότερη μοναδιαία τιμή από τα υπάρχοντα προϊόντα αλλά η συνολική θεραπεία μπορεί να αποδειχθεί λιγότερο δαπανηρή και να απαιτεί λιγότερη επιπλέον φροντίδα (λιγότερες επισκέψεις στο γιατρό ή στο νοσοκομείο, λιγότερη νοσηλευτική φροντίδα κ.λπ.).

Τέλος, η εμπορευματοποίηση των οριακών καινοτομιών προσφέρει πλεονεκτήματα από την άποψη της διοίκησης επιχειρήσεων. Αυτές οι καινοτομίες βοηθούν στη διαφοροποίηση των κινδύνων και των πηγών εισοδήματος. Αυτή η διαφοροποίηση μειώνει τους κινδύνους της καινοτόμου εταιρείας που σχετίζονται με το χαρτοφυλάκιο για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων και εξασφαλίζει στην εταιρεία μια σταθερή εισοδηματική ροή. Η οριακή φαρμακευτική καινοτομία εξασφαλίζει έτσι, μια σταθερή

εισοδηματική ροή για τις φαρμακευτικές εταιρείες, διότι "δεν υπάρχει ώριμη βιομηχανία που να μπορεί να διατηρηθεί μόνο με έσοδα από την επαναστατική καινοτομία» (Wertheimer et al., 2001, p.80). Όπως σημειώνει ένας ειδικός, οι εταιρείες δεν μπορούν να παραμελούν το ρόλο της οριακής καινοτομίας στις ροές εσόδων τους που καταλήγουν να χρηματοδοτούν τη ριζική καινοτομία τους. Αυτά τα κεφάλαια χρησιμοποιούνται για επενδύσεις τόσο στην Έρευνα και Ανάπτυξη όσο και στην παραγωγή νέων επαναστατικών προϊόντων (Varadarajan, 2009). Κάθε πολιτική που θέτει τεχνητά όρια στην εμπορευματοποίηση της οριακής φαρμακευτικής καινοτομίας θα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των κινδύνων για τις φαρμακευτικές εταιρείες. Επίσης, αυτό τιμωρεί την ανάπτυξη νέων πρωτοποριακών φαρμάκων που παραδόξως, δημόσια οι αρχές ισχυρίζονται ότι ενθαρρύνουν.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα me-too φαρμάκου είναι το Implicor της Servier. Η Servier που είναι μια πολυεθνική εταιρία και θεωρείται από τις πιο καταξιωμένες στο χώρο της καρδιολογίας, επενδύει στην οριακή μεταβολή της καινοτομίας. Το Implicor θεωρείται πρωτότυπο σκεύασμα, αν και είναι συνδυασμός δύο φαρμακευτικών ουσιών (ιβαμπραδίνης και μετοπρολόλης) που έχει λήξει το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας τους. Το συγκεκριμένο σκεύασμα δεν είναι αποτέλεσμα κάποιας έρευνας απλά μπορούμε να θεωρήσουμε ότι είναι προϊόν ανάπτυξης. Όπως διακρίνουμε στον Πίνακα 4.1, το οριακό κέρδος, σε σχέση με τα μεγαλύτερα σε μερίδιο αγοράς γενόσημα της κάθε ουσίας είναι αρκετά υψηλό. Πιο συγκεκριμένα το οριακό κέρδος της χονδρικής τιμής (δηλαδή η τιμή που πουλάει η φαρμακευτική εταιρεία στον χονδρέμπορο) είναι 15,44 ευρώ για κάθε ένα κουτί.

#### Πίνακας 4.1

##### Οριακό κέρδος του Implicor

Κωδικός	Όνομα	N.T.	X.T.	Λ.Τ.	Διανομέας
30612.01.03	IMPLICOR F.C.TAB (50+5)MG/TAB BTx56	33,41 €	38,40 €	52,92 €	Servier
31287.01.03	DOBOREL F.C.TAB 5MG/TAB BTx56	14,72 €	16,92 €	23,32 €	ELPEN
12887.02.01	LOPRESOR F.C.TAB 100MG/TAB BTX40	2,63 €	3,02 €	4,17 €	Recordati
ΚΕΡΔΟΣ		13,43€	15,44€	21,26€	

Πηγή: <https://www.galinos.gr>

Αντίστοιχη περίπτωση είναι το Copalia, το οποίο και αυτό είναι συνδυασμός δύο φαρμακευτικών ουσιών (αμλοδιπίνης και βαλσαρτάνης), των οποίων επίσης έχει λήξει το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας τους και δεν αποτελεί προϊόν έρευνας. Παρατηρούμε, ότι το

οριακό κέρδος για την εταιρεία είναι υψηλό (7,92 ευρώ), σε σχέση με το άθροισμα των τιμών χονδρικής των αντίστοιχων γενόσημων.

## Πίνακας 4.2

### Οριακό κέρδος του Copalia

Κωδικός	Όνομα	N.T.	X.T.	Λ.T.	Διανομέας
C09DB01	COPALIA (5+80)MG/TAB F.C.TAB BTx28	13,15€	15,11€	21,31€	Novartis/ WinMedica
29773.01.01	VALSABEN F.C.TAB 80MG/TAB BTx28	2,93 €	3,37 €	4,64 €	Bennett
25597.01.02	AMLOPEN CAPS 5MG/CAP BTx30	3,32 €	3,82 €	5,27 €	ELPEN
ΚΕΡΔΟΣ		6.9€	7.92€	11.4€	

Πηγή: <https://www.galinos.gr>

Οι ελληνικές εταιρείες, ακολουθώντας το παράδειγμα των πολυεθνικών, θα μπορούσαν και αυτές να κατασκευάσουν αντίστοιχα φάρμακα. Αντί να κατασκευάζουν γενόσημα τα οποία με τις συνεχείς ανατιμολογήσεις προς τα κάτω, η τιμή τους κάποια στιγμή θα ήταν λίγα ευρώ, γεγονός που θα μείωνε την κερδοφορία της εταιρείας, θα μπορούσαν να κατασκευάσουν ένα me-too φάρμακο. Το σκεύασμα αυτό, θα είχε προστασία λόγω διπλώματος ευρεσιτεχνίας, θα είχε μια υψηλή τιμή και θα συνέβαλε στην κερδοφορία της επιχείρησης και την βιωσιμότητάς της.

### 4.3 Follow-on Φάρμακα

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στη αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων με τη χρήση βιολογικών παραγόντων. Το συνεχώς αυξανόμενο κόστος υγειονομικής περίθαλψης, η οικονομική πίεση για μείωση ή διατήρηση των εξόδων θεραπείας σε συνδυασμό με την λήξη των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας και την ανάγκη των ασθενών για ευκολότερη πρόσβαση στις ενδεδειγμένες θεραπείες, έχει οδηγήσει στην προσπάθεια παραγωγής των λεγόμενων βιοομοειδών (biosimilars) προϊόντων. Τα βιοομοειδή, τα οποία ήδη κυκλοφορούν στην ελληνική φαρμακευτική αγορά θα μπορούσαν να συμβάλουν στη μείωση του κόστους για τα φάρμακα, να βελτιώσουν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και να αυξήσουν την πρόσβαση των ασθενών σε καινοτόμες θεραπείες (McCamish & Woollett, 2012) (Rickwood & Di Biase, 2013).

Τα βιοομοειδή ή βιολογικά Follow-on δεν είναι γενόσημα φάρμακα. Ένα γενόσημο φάρμακο είναι ένα προϊόν που αποδεικνύεται ότι είναι το ίδιο με ένα πρωτοποριακό φάρμακο και γενικά χαρακτηρίζεται ως θεραπευτικά εναλλάξιμο με αυτό το φάρμακο.

Σε αντίθεση με τα γενόσημα φάρμακα, ένα βιομοειδές είναι ένα προϊόν που είναι παρόμοιο, αλλά όχι το ίδιο, με το αρχικό βιολογικό φάρμακο.

### Βιομοειδή προϊόντα

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ορίζει το βιομοειδές ως εξής: “Το βιομοειδές, είναι ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία ενός ήδη εγκεκριμένου πρωτότυπου βιολογικού φαρμάκου το οποίο καλείται ως φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς εντός της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Περιοχής (ΕΕΑ). Η ομοιότητα με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς όσον αφορά τα ποιοτικά χαρακτηριστικά, τη βιολογική δραστηριότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα βασίζεται σε μια ολοκληρωμένη διαδικασία συγκρισιμότητας που έχει καθιερωθεί προκειμένου να εγκριθεί” (European Medicine Agency, 2014).

Δεδομένης της ενδογενούς περιπλοκότητας και μεταβλητότητας των βιολογικών παραγόντων αυτών καθ’ εαυτών, η οποία οφείλεται στη διαδικασία παραγωγής τους εντός σειρών κυτταρικών καλλιεργειών, την τεταρτοταγή πρωτεϊνική τους δομή και τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις που αυτοί υφίστανται, το βιομοειδές εξ ορισμού δεν μπορεί να είναι ταυτόσημο με το πρωτότυπό του, και αυτό το διαχωρίζει από τα «αντίγραφα». Επιπλέον, οι παραγωγοί των πρωτότυπων βιολογικών παραγόντων έχουν τροποποιήσει και εξελίξει στη διάρκεια πολλών ετών την διαδικασία παραγωγής των προϊόντων τους. Επειδή οι παραγωγοί των βιομοειδών δεν έχουν πρόσβαση στην αρχική διαδικασία παραγωγής και στις εξελίξεις που αυτή έχει υποστεί, πρέπει να αναπτύξουν εκ νέου τη διαδικασία παραγωγής της αντίστοιχης δραστικής ουσίας, από την αρχική κυτταρική σειρά που θα χρησιμοποιηθεί, μέχρι και τις τελικές τροποποιήσεις.

Η πρόοδος στην τεχνολογία καθιστά δυνατή την παραγωγή βιομοειδών και η πίεση στους προϋπολογισμούς υγειονομικής περίθαλψης τα καθιστά ελκυστικά και επιθυμητά. Τα βιομοειδή φάρμακα ακολουθούν την ίδια διαδικασία παραγωγής την οποία έχουν και τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς, παρ’ όλα αυτά όμως παρουσιάζουν χαμηλότερο κόστος παραγωγής, διότι χρησιμοποιούν νεότερη τεχνολογία και έχουν την δυνατότητα να παραλείψουν κάποια στάδια έρευνας όπως για παράδειγμα το δοσολογικό σχήμα που απαιτείται. Συνεπώς δεν χρειάζεται να ξανακάνουν κάποια αντίστοιχη μελέτη για να δουν σε ποιες δόσεις είναι καλά ανεκτό και αν σε περίπτωση που πραγματοποιήσουν κάποιες τέτοιες μελέτες, αυτές μπορούν να είναι σε μικρότερο δείγμα ασθενών. Ως εκ τούτου, υπάρχει η τάση να διευκολυνθεί η ανάπτυξη των βιομοειδών μονοκλωνικών αντισωμάτων. Επιπλέον, ο ανταγωνισμός από τα πρωτότυπα προϊόντα είναι σφοδρός,

καθώς και οι κανονιστικές απαιτήσεις για βιομοειδή μονοκλωνικά αντισώματα είναι πιο περίπλοκες από ό, τι για τα γενόσημα φάρμακα στην κλασική φαρμακευτική αγορά (Declerck, 2013).

Δεδομένων των ανωτέρω ζητημάτων, τα βιομοειδή οφείλουν να υπόκεινται σε αυστηρό έλεγχο σε ζητήματα ποιότητας, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Η έκταση και το βάθος των μελετών που πραγματοποιούνται για την αξιολόγηση του κάθε βιομοειδούς εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τα χαρακτηριστικά, τη διαδικασία παραγωγής και τους μηχανισμούς δράσης του αρχικού φαρμάκου.

### Ρυθμιστικό Πλαίσιο

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) θέσπισε το 2006 αυστηρούς κανόνες για την αξιολόγηση των βιομοειδών και την τελική έγκρισή τους για τη θεραπεία των εκάστοτε νοσημάτων, οι οποίοι περιλαμβάνονται στις αντίστοιχες επίσημες οδηγίες (EMEA/CHMP/49348/05, EMEA/CHMP/BMWP/42832/05). Μετέπειτα, αναπτύχθηκαν συγκεκριμένες και ολοκληρωμένες κατευθυντήριες οδηγίες κανονιστικού πλαισίου για τα βιομοειδή προϊόντα, π.χ. για προϊόντα που περιέχουν μονοκλωνικά αντισώματα (European Medicine Agency, 2012).

Πιο συγκεκριμένα το 2012, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θέσπισε οδηγίες για την αξιολόγηση και έγκριση των βιομοειδών μονοκλωνικών αντισωμάτων, οι οποίες περιλαμβάνουν την *in vitro* αξιολόγηση της βιολογικής δραστηριότητας, αλλά και την *in vivo* αξιολόγηση σε θέματα φαρμακοδυναμικής, φαρμακοκινητικής, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (EMA/CHMP/BMWP/403543//2010). Ένα χρόνο αργότερα, τέθηκαν κανόνες για τον έλεγχο της πιθανής ανοσογονικότητας των παραγόντων αυτών σε μακροχρόνια χορήγηση (EMA/CHMP/BMWP/ /86289/2010). Ωστόσο, οι ανωτέρω οδηγίες βασίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό σε μελέτες προ-κλινικής αξιολόγησης της δραστηριότητας των παραγόντων αυτών, και σε μικρότερο βαθμό στην κλινική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους, η οποία κατά κανόνα είναι μικρότερη σε διάρκεια και δεν περιλαμβάνει έλεγχο όλων των κλινικών ενδείξεων για τις οποίες έχει δοθεί έγκριση στο πρωτότυπο σκεύασμα. Το Σεπτέμβρη του 2013, το πρώτο βιομοειδές μονοκλωνικό αντίσωμα για την Ινφλιξιμάμπη, αναπτύχθηκε από την Celltrion και πήρε έγκριση από τον EMA να κυκλοφορήσει με την ονομασία InflectraR. Δυστυχώς, μέχρι το Φεβρουάριο του 2015 το προϊόν αυτό δεν κατάφερε να κυκλοφορήσει στο μεγαλύτερο μέρος της Ευρωπαϊκής αγοράς εξαιτίας της παράτασης

της αποκλειστικότητας του πρωτότυπου φαρμάκου RemicadeR. Το 2014, οι παγκόσμιες πωλήσεις του πρωτότυπου φαρμάκου RemicadeR, υπολογίζονταν στα 9,8 δισεκατομμύρια δολάρια (2014 Sales of Recombinant Therapeutic), (Antibodies and Proteins, 2015). Ακόμη και μια περιορισμένη έκπτωση της τιμής του κατά 30% θα δημιουργούσε σημαντική εξοικονόμηση κόστους ανά θεραπεία και θα ήταν κέρδος για την μείωση των ιατροφαρμακευτικών δαπανών που είναι κύριο μέλημα κυρίως των Δυτικών χωρών που πλήττονται από την οικονομική κρίση.

Στις ΗΠΑ, από το 2012 ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (FDA) έχει θεσπίσει κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά τη βιο-ισοδυναμία σε σχέση με το βιο-φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς (με λεπτομερείς οδηγίες, όσον αφορά την αξιολόγηση της βιο-ισοδυναμίας) προκειμένου να βοηθήσει στην έγκριση των βιοομοειδών φαρμάκων (Food and Drug Administration, 2012). Να αναφέρουμε εδώ, ότι μέχρι σήμερα δεν έχει δοθεί άδεια κυκλοφορίας σε κανένα βιοομοειδές φάρμακο. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2014, αναφέρουν ότι αν δεν παρέλθει χρονικό διάστημα 12 ετών από την ημέρα έγκρισης των προϊόντων αναφοράς, τα βιοομοειδή δεν μπορούν να λάβουν άδεια κυκλοφορίας. Επίσης, υποχρεώνουν τους κατασκευαστές των προϊόντων αναφοράς να καθορίζουν τα δεδομένα στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, προκειμένου να οριστεί η πρώτη ημερομηνία αδειοδότησης (Food and Drug Administration, 2012).

### Πίνακας 4.3

#### Διαφορές βιοομοειδών: Ε.Ε.-Η.Π.Α.

<i><b>Βιοομοειδείς παράμετροι</b></i>	<i><b>Ε.Ε.</b></i>	<i><b>Η.Π.Α.</b></i>
Αποκλειστικότητα για τα πρώτα εναλλακτικά φάρμακα	Καμία	1 έτος
Ρυθμιστική αίτηση πρέπει να δείξει:	Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια	Όφελος για τον ασθενή
Αποφάσεις σχετικές με τη βιοϊσοδυναμία προσδιορίζονται χωριστά σε κάθε περίπτωση	Ναι	Ίσως
Αποκλειστική περίοδος	10 έτη	12 έτη
Απαιτήσεις μετά την κυκλοφορία	Ίδιες με τα πρωτότυπα φάρμακα	Δεν έχει καθοριστεί

#### Εμπόδια εισόδου

Με την αύξηση και την υιοθέτηση των βιοομοειδών στην φαρμακευτική αγορά, παρατηρούμε ότι η πρόσβαση τους συναντά διάφορα εμπόδια.

Τέτοια εμπόδια μπορεί να αφορούν την κατασκευή τους, τη διακίνησή τους στην αγορά και την φαρμακοεπαγρύπνηση. Τα πιο σημαντικά όμως που είναι και πιο δύσκολο να ξεπεραστούν είναι τα παρακάτω:

- Με εξαίρεση την Ελλάδα, στην πλειοψηφία των υπόλοιπων χωρών (κυρίως στις ΗΠΑ), όταν λήξει η πατέντα ενός πρωτότυπου φαρμάκου υπάρχει η διαδικασία της αυτόματης αντικατάστασης σε γενόσημο σε επίπεδο φαρμακείου. Το γεγονός αυτό όμως δεν παρατηρείται για τα βιοομοειδή φάρμακα και ο λόγος είναι ότι δεν αποτελούν πανομοιότυπα προϊόντα των βιολογικών φαρμάκων αναφοράς, με αποτέλεσμα η αυτόματη αντικατάσταση τους να είναι πολύ δύσκολη να πραγματοποιηθεί, σε επίπεδο πωλήσεων στα φαρμακεία (IMS Institute for Healthcare Informatics, 2013).
- Η δυσκολία εύρεσης ασθενών προκειμένου να λάβουν μέρος σε κλινικές δοκιμές. Ο λόγος είναι ότι ασθενείς, οι οποίοι πάσχουν από κάποια σοβαρή ασθένεια προτιμούν να λάβουν το πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο παρά το βιοομοειδές διότι θεωρούν ότι δεν θα έχει την ίδια αποτελεσματικότητα (Copley, 2013). Αυτό ίσως οφείλεται και σε μια αντίληψη που καλλιεργείται ότι τα βιολογικά φάρμακα είναι ανώτερα σε σχέση με τα αντίστοιχα βιοομοειδή (Leaf, 2003).
- Ο ανταγωνισμός που υπάρχει ανάμεσα στις εταιρίες με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς και στις εταιρίες που αναπτύσσουν βιοομοειδή φάρμακα για τις ίδιες παθήσεις. Οι εταιρίες με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς πολλές φορές καταφέρνουν να λάβουν μια ακόμα ένδειξη για το σκεύασμα τους με αποτέλεσμα να επεκτείνουν την αποκλειστικότητα κυκλοφορίας τους για ένα επιπλέον διάστημα, συνήθως 2 ετών (Van Arnum, 2012).
- Οι εταιρίες με εμπειρία στην παρασκευή βιολογικών φαρμάκων σε αντίθεση με τις εταιρίες βιοομοειδών φαρμάκων έχουν την απαραίτητη τεχνογνωσία, με αποτέλεσμα να διαθέτουν συγκριτικό πλεονέκτημα σε σχέση με τους ανταγωνιστές τους. Το αποτέλεσμα είναι να σχηματίζουν συμμαχίες και να γίνονται ακόμα πιο ισχυρές. Συνεπώς, αποκτούν ένα συγκριτικό πλεονέκτημα κόστους (Van Arnum, 2012).
- Νομικά θέματα που προκύπτουν από τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας και τα οποία αποτελούν εμπόδιο στην έγκριση και κυκλοφορία των βιοομοειδών φαρμάκων (Weaver et al., 2013).

### Στρατηγικές αντιμετώπισης των εμποδίων

Ένας τρόπος εισόδου, όσο αφορά ένα βιοομοειδές σκεύασμα θα ήταν να προσπαθήσει να εισέλθει σε κάποια από τις αναδυόμενες αγορές, στις οποίες τα ρυθμιστικά πλαίσια είναι πιο χαλαρά και έχουν χαμηλότερα εμπόδια εισόδου. Μ' αυτό τον τρόπο θα έδειχνε την αποτελεσματικότητα του και θα αποκτούσε την εμπιστοσύνη της ιατρικής κοινότητας. Κατόπιν θα μπορούσε να ενταχθεί και στις φαρμακευτικές αγορές των περισσότερων "προηγμένων" κρατών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από πιο αυστηρά ρυθμιστικά πλαίσια. Η σε βάθος ανάλυση των διαφορετικών παρτίδων των επώνυμων μονοκλωνικών αντισωμάτων που παράγονται με την πάροδο του χρόνου έχει προσθέσει στη βάση γνώσεων των εταιρειών βιοτεχνολογίας και των φαρμακευτικών εταιρειών εμπειρία και τεχνογνωσία. Είναι σημαντικό να εξεταστεί η σχέση μεταξύ της παραγωγικής μεταβλητότητας και της κλινικής έκβασης των διαφορών που βρέθηκαν στα μέρη των βιοομοειδών στην αγορά, καθώς δεν γίνεται να φέρουν κλινικά σημαντικές διαφορές από τα πρωτότυπα βιολογικά φάρμακα αναφοράς προκειμένου να λάβουν έγκριση κυκλοφορίας. Τα βιοομοειδή είναι εδώ για να μείνουν και είναι κοντά στο να επιτύχουν την έγκριση για την ποιότητα και την ασφάλεια των ρυθμιστικών αρχών, καθώς και την εμπιστοσύνη των υγειονομικών αρχών, γιατρών και ασθενών (Schiestl et al., 2011).

Βέβαια τα εμπόδια πρόσβασης στην αγορά των βιοομοειδών θα μπορούσαν να μειωθούν με την χρησιμοποίηση περισσότερης διαφάνειας τόσο στην επικοινωνία όσο και στην εκπαίδευση σε όλα τα βήματα προς την είσοδο στην αγορά, προκειμένου να αυξηθεί η εμπιστοσύνη στα βιοομοειδή φάρμακα από όλους τους ενδιαφερόμενους. Μόνο τότε τα βιοομοειδή φάρμακα θα είναι σε θέση να αναδείξουν πλήρως τις δυνατότητες τους και την αξία τους όσον αφορά την ποιότητα τους αλλά και όσον αφορά την εξοικονόμηση κόστους που μπορούν να προσφέρουν.

#### 4.4 Ανάλυση S.W.O.T. των Follow-on Φαρμάκων

Τα Follow-on ή βιοομοειδή φάρμακα αποτελούν μια ελκυστική ευκαιρία για τις πιο μικρές φαρμακευτικές εταιρείες, οι οποίες επιδιώκουν να επωφεληθούν από την επιτυχία των βιοτεχνολογικών προϊόντων που έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Ωστόσο, το μοντέλο αυτό των βιοομοειδών δεν μπορεί να προκαταβάλει μια σίγουρη επιτυχία στην αγορά, εκτός εάν οι φαρμακοβιομήχανοι αναλάβουν ορισμένους πρόσθετους κινδύνους για να διαφοροποιήσουν τα προϊόντα τους με περισσότερους



τρόπους από ό, τι μόνο με την τιμή (Selz, 2010). Χρησιμοποιώντας την ανάλυση S.W.O.T. θα προσπαθήσουμε να αναλύσουμε τις δυνατότητες, τις ευκαιρίες, τις εξωτερικές απειλές και την ανεπάρκεια των πόρων όσον αφορά τα βιοομοειδή. Η αξιολόγηση αυτών, θα μας δώσει την δυνατότητα να σχεδιάσουμε μια στρατηγική που θα μπορέσει να εκμεταλλευτεί τους διαθέσιμους πόρους, να εκμεταλλευτεί τις καλύτερες ευκαιρίες που θα παρουσιαστούν, να μπορέσει να προστατεύσει την ευημερία της εταιρείας από τις εξωτερικές απειλές καθώς και να εντοπίσουμε το ανταγωνιστικό πλεονέκτημα. Τα δυνατά και αδύνατα σημεία αφορούν το εσωτερικό περιβάλλον της αγοράς καθώς προκύπτουν από τους εσωτερικούς πόρους που αυτή κατέχει ενώ οι ευκαιρίες και οι απειλές αντανακλούν μεταβλητές του εξωτερικού περιβάλλοντός, τις οποίες η αγορά θα πρέπει να εντοπίσει, να προσαρμοστεί σε αυτές ή ακόμα και να τις προσαρμόσει όπου βέβαια κάτι τέτοιο είναι εφικτό (Thompson et al., 2010).

#### *Δυνατά σημεία*

Στην πραγματικότητα τα δυνατά σημεία αποτελούν τα ανταγωνιστικά πλεονεκτήματα, τα οποία ορίζουν το πόσο ανταγωνιστική μπορεί μια επιχείρηση να είναι στην αγορά στην οποία δραστηριοποιείται και τις πιθανότητες για να επιτύχει. Τα δυνατά σημεία των βιοομοειδών μπορεί να είναι (Thompson et al., 2010):

*Το χαμηλό κόστος παραγωγής.* Η βιομηχανία παραγωγής βιολογικών φαρμάκων εστιάζεται στην έρευνα αλλά δεν υπάρχει σίγουρη απόδοση για κάθε δολάριο που επενδύεται επειδή ο στόχος της έρευνας μπορεί να αποδειχθεί ανέφικτος. Από την άλλη πλευρά, η βιομηχανία βιοομοειδών δεν επενδύει στην έρευνα αλλά βασίζεται στην ανάπτυξη και επομένως καθ' ένα δολάριο που επενδύεται στοχεύει σε έναν γενικό αναπτυξιακό στόχο που έχει ήδη αποδείξει τη σκοπιμότητά του (Selz, 2010).

*Χαμηλότερη τιμή αλλά με παρόμοια αποτελεσματικότητα σε σχέση με τους βιολογικούς παράγοντες.* Η τιμή μπορεί να είναι ο πιο βασικός παράγοντας διαφοροποίησης μεταξύ ενός βιοομοειδούς και ενός βιολογικού φαρμάκου και επομένως το κόστος παραγωγής των βιοομοειδών θα πρέπει να ακολουθεί αυτή τη συνισταμένη από την πρόωμη ανάπτυξη μέχρι το μάρκετινγκ. Η προκύπτουσα διαφορά τιμής εξαρτάται από τα αρχικά στάδια έρευνας και ανάπτυξης για κάθε προϊόν (IBEF, 2016).

*Η ανάπτυξη είναι ένα πιο αξιόπιστη επιχείρηση σε αντιδιαστολή με το ρίσκο της έρευνας για νέα φάρμακα.* Έχοντας σαν θεμέλιο ένα προϊόν αναφοράς με πολλά χρόνια ανάπτυξης, παραγωγής και κυκλοφορίας στην φαρμακευτική αγορά, η ανάπτυξη ενός

βιομοειδούς οδηγεί σε πολύ πιο υπολογίσιμους κινδύνους και ανταμοιβές σε σχέση με την προσπάθεια για την έρευνα σχετικά με νέα φάρμακα (Selz, 2010).

*Υψηλότερη πιθανότητα απόδοσης της επένδυσης (ROI) από ότι με την έρευνα και ανάπτυξη νέων φαρμάκων.* Σε μια εποχή όπου οι βραχυπρόθεσμοι οικονομικοί στόχοι είναι σημαντικοί, η υπολογισιμότητα μιας επιχείρησης έχει αυξανόμενη σημασία. Επειδή η υποτιθέμενη αξία των κινδύνων και ανταμοιβών ενός βιομοειδούς προϊόντος μπορεί να είναι υψηλότερη σε σύγκριση με την έρευνα για νέα φάρμακα, η βιομηχανία βιομοειδών θα πρέπει να είναι μια όλο και πιο ελκυστική επιλογή για τους επενδυτές. Αναμένεται ότι η βιομηχανία θα έχει πρόσβαση σε επαρκή κεφαλαιοποίηση (IBEF, 2016).

*Τα βιομοειδή είναι πραγματικότητα.* Από την κυκλοφορία των πρώτων βιομοειδών στην Ευρώπη το 2006, η άποψη της βιομηχανίας για αυτή την αναδύμενη νέα κατηγορία φαρμάκων έχει αλλάξει. Ενώ αρχικά η συζήτηση ήταν για το αν η ιδέα της ομοιότητας μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία μιας νέας τάξης φαρμάκων, η συζήτηση σήμερα είναι πολύ περισσότερο για το πότε και πώς τέτοια βιομοειδή θα απειλήσουν τα έσοδα των βιολογικών φαρμάκων (Selz, 2010).

*Μικρότερος χρόνος κυκλοφορίας στην αγορά απ' ότι τα βιολογικά φάρμακα.* Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα στην εργασία μας ένα βιολογικό φάρμακο χρειάζεται 10-15 έτη από την στιγμή της ανακάλυψης του μέχρι την κυκλοφορία του στην φαρμακευτική αγορά ενώ σε αντιδιαστολή απαιτούνται 7 έως 8 χρόνια για να αναπτυχθεί ένα βιομοειδές, με κόστος μεταξύ 100 και 250 εκατομμυρίων δολαρίων (Van Arnum, 2012). Παρόλο που η βιομηχανία παραγωγής βιομοειδών βρίσκεται ακόμη στα αρχικά στάδια και ενώ στο πιο προηγμένο κανονιστικό περιβάλλον της Ευρώπης, κυκλοφορούν λίγα ακόμη βιομοειδή στην αγορά, αναμένεται ένας μεγάλος αριθμός βιομοειδών φαρμάκων να κυκλοφορήσει σύντομα λόγω της λήξης των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας βιολογικών φαρμάκων (IBEF, 2016).

*Λόγω του ταχέως αυξανόμενου κόστους της υγειονομικής περίθαλψης, υπάρχει μεγάλη καταναλωτική ζήτηση για φθηνές θεραπείες υψηλής ποιότητας.* Η αύξηση του προσδόκιμου ζωής καθώς και η νέες καινοτόμες θεραπείες, έχουν οδηγήσει τα ασφαλιστικά ταμεία σε αναζήτηση λιγότερο κοστοβόρων θεραπειών. Όμως και από την πλευρά των ασθενών η συνεχώς αυξανόμενη συμμετοχή τους όσο αφορά την αγορά φαρμάκων σε συνδυασμό με τις υψηλές τιμές των προϊόντων αναφοράς, έχουν οδηγήσει σε αναζήτηση πιο φθηνών αλλά εξίσου αποτελεσματικών θεραπειών (IBEF, 2016).

## Αδύνατα σημεία

Τα αδύνατα σημεία ή ανταγωνιστική ανεπάρκεια είναι εκείνα τα χαρακτηριστικά τα οποία απουσιάζουν και έχουν σαν αποτέλεσμα να φέρνουν μια εταιρεία σε μειονεκτική θέση σε σχέση με τις υπόλοιπες καθώς την καθιστούν ευάλωτη. Επίσης μπορούν να χαρακτηριστούν ως ανταγωνιστικό παθητικό καθ' ότι στο σύνολο των πόρων αποτελούν ελαττώματα. Στην ανάλυση μας όσον αφορά τα βιοομοειδή τα αδύνατα σημεία τα οποία εντοπίσαμε είναι (Thompson et al., 2010):

*Έλλειψη αξιοπιστίας στην κοινότητα συνταγογράφησης.* Στην Ευρώπη, τα πρώτα βιοομοειδή κέρδισαν την έγκριση μόλις το 2006 ενώ οι κανονισμοί για τα βιοομοειδή στις ΗΠΑ εξακολουθούν να είναι απροσδιόριστοι. Συνολικά, για τις δυτικές αγορές που έχουν αυξημένα κανονιστικά πλαίσια, στην καλύτερη περίπτωση η κλινική εμπειρία ανά βιοομοειδή περιορίζεται σε δύο χρόνια. Αυτή η πολύ περιορισμένη εμπειρία έρχεται σε αντίθεση με τη μακροχρόνια εμπειρία των αντίστοιχων βιολογικών φαρμάκων. Λόγω της έλλειψης μηχανισμών αυτόματης υποκατάστασης, η απόφαση συνταγογράφησης και αγοράς, είναι πολύ πιθανό να ληφθεί από τον θεράποντα ιατρό. Επειδή το βιοομοειδές δεν μπορεί να διαφοροποιηθεί θετικά από την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια, το επιχείρημα μιας συμφέρουσας τιμής - στην οποία ο συνταγογράφος δεν έχει κάποιο οικονομικό όφελος - δεν θα αντισταθμίσει τη μειονεκτική έλλειψη κλινικής εμπειρίας του βιοομοειδούς. Έτσι, η κοινότητα της υγειονομικής περίθαλψης έχει έναν υγιή σκεπτικισμό για τα βιοομοειδή (Selz, 2010).

*Έλλειψη αξιοπιστίας στους οργανισμούς που διαμορφώνουν πολιτική.* Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) απαιτεί εκτεταμένα κλινικά και μη κλινικά δεδομένα συγκρισιμότητας μεταξύ βιοομοειδών και βιολογικών φαρμάκων, καθώς και αξιολογήσεις εναλλαξιμότητας και ανοσογονικότητας μετά από επανειλημμένη χρήση. Ωστόσο, η αυτόματη αντικατάσταση των βιολογικών φαρμάκων εξακολουθεί να μην αποτελεί πραγματικότητα της αγοράς. Εφόσον η κλινική εμπειρία με βιοομοειδή είναι τόσο περιορισμένη όσο είναι σήμερα, η εφαρμογή της αυτόματης υποκατάστασης από την κοινότητα που διαμορφώνει την πολιτική δεν θα πραγματοποιηθεί. Η απουσία αυτόματης υποκατάστασης έχει δύο συνέπειες για την αγορά των βιοομοειδών: πρώτον, επιτρέπει στη βιομηχανία παραγωγής να διατηρήσει ζωντανό το μύθο της μη ομοιότητας των βιοομοειδών. Δεύτερον, δημιουργεί ένα άλλο εμπόδιο για τη διεύρυνση βιοομοειδών στην αγορά (Selz, 2010).

*Έλλειψη αξιοπιστίας ως βιομηχανία.* Η βιομηχανία βιοομοειδών είναι μια αναδυόμενη βιομηχανία που δεν έχει ακόμη αποδείξει τη μακροπρόθεσμη βιωσιμότητά της. Ως εκ

τούτου, η πλευρά της προσφοράς της αγοράς βιοομοειδών έχει ακόμη πολύ δρόμο για να πείσει την πλευρά της ζήτησης και των ρυθμιστικών αρχών ότι είναι ένας πολύτιμος εταίρος. Αυτή η έλλειψη αξιοπιστίας της βιομηχανίας αμβλύνει επίσης τη δύναμη της βιομηχανίας βιοομοειδών στις αλληλεπιδράσεις της με αυτούς τους φορείς της αγοράς. Όσο περισσότερο ρυθμίζεται η αγορά και η βιομηχανία της, τόσο πιο σημαντική είναι η άσκηση πίεσης από τους ενδιαφερόμενους προκειμένου να επηρεάσει τη χάραξη πολιτικών προς όφελός τους. Η βιομηχανία βιοομοειδών έχει εγγενές ενδιαφέρον για τη δημιουργία μεγαλύτερης αξιοπιστίας, διότι αυτό θα της επιτρέψει να επηρεάσει περαιτέρω τα αποτελέσματα πολιτικής που ευθυγραμμίζονται με τα συμφέροντά της (Selz, 2010).

*Η δυσκολία προσέλκυσης ασθενών σε κλινικές δοκιμές βιοομοειδών.* Οι ασθενείς μπορεί να είναι απρόθυμοι να συμμετάσχουν στις δοκιμές, ειδικά για σοβαρές ασθένειες, επειδή προτιμούν να λαμβάνουν το επώνυμο βιολογικό εντός μιας κλινικής δοκιμής και γνωρίζουν ότι μερικοί από αυτούς θα λάβουν το υπό εξέταση βιοομοειδές το οποίο μπορεί να λειτουργήσει ή όχι (Copley, 2013).

*Το κόστος των βιοομοειδών στους καταναλωτές στις αναδυόμενες αγορές παραμένει σχετικά υψηλό σε αντίθεση με τα γενόσημα μικρών μορίων.* Το μέσο ημερήσιο κόστος ενός βιοομοειδούς φαρμακού στις ΗΠΑ υπολογίζεται στα 45 δολάρια σε σύγκριση με μόνο 2 δολάρια για τα χημικά γενόσημα (μικρού μοριακού βάρους) φάρμακα (Emerton, 2013).

*Απαιτείται εκτεταμένη χρηματοδότηση λόγω των αναδυόμενων αυστηρών κανονιστικών απαιτήσεων.* Μερικά από τα εμπόδια εισόδου στην αγορά συνεπάγονται νομικούς παράγοντες, όπως τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας αλλά περιλαμβάνουν και εμπορικά μυστικά. Η αβεβαιότητα που απορρέει από τα παραπάνω εμποδίζει τις εταιρείες που δεν έχουν "βαθιές τσέπες" να εισέλθουν στον κλάδο (Palmer, 2013)

### Ευκαιρίες

Οι ευκαιρίες που εντοπίζονται στην αγορά καθορίζουν σε πολύ μεγάλο ποσοστό την στρατηγική μιας εταιρείας. Μόνο κατόπιν του εντοπισμού τους από τη διοίκηση, μπορεί να γίνει σωστή προσαρμογή στην κατάσταση της εταιρείας και να αξιολογηθεί η πιθανότητα ανάπτυξης και κέρδους. Οι ευκαιρίες αυτές μπορεί να είναι πολλές ή λίγες, μπορεί να είναι πολύ ελκυστικές ή οριακά ενδιαφέρουσες (αμφίβολη πιθανότητα ανάπτυξης και κέρδους) ή ακόμα και ακατάλληλες (Thompson et al., 2010).

*Ευνοϊκές πολιτικές τιμολόγησης και αποζημίωσης.* Σε εξαιρετικά ρυθμισμένες και συνεπώς ακριβές (αλλά και οικονομικά ελκυστικές) αγορές, οι πληρωτές της υγειονομικής περίθαλψης ασκούν συνεχώς αυξανόμενη πίεση στη βιομηχανία των επιστημών υγείας για την παραγωγή θεραπειών με χαμηλότερο κόστος για τον ασθενή. Δεδομένου ότι τα βιομοειδή προέρχονται από βιολογικά φάρμακα και επομένως πολύ πιο δαπανηρά για να αναπτυχθούν και να παραχθούν απ' ό,τι τα χημικά συνθετικά γενόσημα (μικρά μόρια), η διαφορά τιμής στο μικρότερο ποσοστό των δύο ψηφίων θα εξακολουθεί να ισοδυναμεί με σημαντική εξοικονόμηση κόστους ανά θεραπεία σε σύγκριση με το αρχικό βιολογικό φάρμακο. Στις λιγότερο ρυθμιζόμενες αγορές, όπου η καταναλωτική βάση έχει ακόμη μικρότερη αγοραστική δύναμη, το επιχείρημα τιμολόγησης υπέρ των βιομοειδών μπορεί να είναι ακόμα ελκυστικότερο (Selz, 2010).

*Περαιτέρω προώθηση της καινοτομίας.* Ένα βιομοειδές πρέπει να είναι ισοδύναμο με το βιολογικό, κυρίως όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, προκειμένου να λάβει έγκριση από τις αρχές. Η ισοδυναμία αυτή πρέπει σαφώς να μπορεί να αποδειχθεί. Εντούτοις, μπορεί να αποδειχθεί δύσκολο να πωληθεί ένα πολύ παρόμοιο προϊόν στον συνταγογράφο ιατρό. Προκειμένου να παρουσιαστεί μια πειστική περίπτωση, το βιομοειδές πρέπει να διαφοροποιείται θετικά από το αντίστοιχο βιολογικό του φάρμακο. Ο πρώτος θετικός διαφοροποιητής θα είναι σίγουρα η τιμολόγηση, αλλά μόλις εισέλθει ένα δεύτερο βιομοειδές στην αγορά, ο ανταγωνισμός στην τιμή και μόνο θα μειώσει τα περιθώρια κέρδους για όλους τους συμμετέχοντες από την πλευρά της προσφοράς, που τελικά θα οδηγήσει σ' ένα μη βιώσιμο τέλος. Ως εκ τούτου, είναι προς το συμφέρον της βιομηχανίας βιομοειδών να διαφοροποιήσει τα προϊόντα της με ποικίλους τρόπους. Αυτό μπορεί να διαδραματίσει έναν ισχυρό παράγοντα καινοτομίας, διότι οι εταιρείες θα αναζητήσουν καινοτόμες διαφοροποιήσεις, όπως πιο αποτελεσματικές θεραπείες, τρόπους χορήγησης, παραλλαγές συσκευασιών, διαφορετικές πτυχές μεγέθους και παροχής υπηρεσιών της προσφοράς των προϊόντων τους (Selz, 2010).

*Συνεχιζόμενη ανάπτυξη των αναδυόμενων, μη κορεσμένων αγορών.* Οι πολιτικές τιμολόγησης και αποζημίωσης αποτελούν μια σημαντική ευκαιρία ανάπτυξης για την αγορά βιομοειδών, ειδικά για τις ώριμες και κορεσμένες αγορές. Εντούτοις, μπορεί επίσης να είναι ενδιαφέρον για τη βιομηχανία βιομοειδών να εξετάσει τις λιγότερο ρυθμιζόμενες, αναπτυσσόμενες και μη κορεσμένες αγορές φαρμακευτικών προϊόντων που προσφέρουν οι αναδυόμενες οικονομίες. Ενώ οι ώριμες αγορές των δυτικών οικονομιών είναι αρκετά “συμπιεσμένες” και έχουν ιδιαίτερα αυστηρές κανονιστικές

ρυθμίσεις, οι αγορές των αναδυόμενων οικονομιών είναι σε τροχιά ανάπτυξης. Οι αναδυόμενες μεσαίες τάξεις έχουν καλούς μισθούς, έχουν υγιή αγοραστική δύναμη και θέλουν να ξοδέψουν τα χρήματά τους σε προϊόντα και υπηρεσίες τελευταίας τεχνολογίας, συμπεριλαμβανομένων των ιατρικών υπηρεσιών και προμηθειών. Αυτές οι αναδυόμενες μεσαίες τάξεις ως νέα και αυξανόμενη καταναλωτική βάση σύντομα θα ξεπεράσουν την καταναλωτική βάση των δυτικών οικονομιών (Selz, 2010).

*Μεγάλη και αναπτυσσόμενη αγορά βιολογικών προϊόντων.* Η αγορά των βιολογικών προϊόντων αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς, ειδικά σε σύγκριση με την αγορά χημικών προϊόντων (μικρών μορίων), των οποίων τα έσοδα μειώθηκαν από το 2012. Το μέλλον για πολλές φαρμακευτικές εταιρείες είναι τα βιολογικά φάρμακα. Διότι αρκετά βιολογικά φάρμακα έχουν πωλήσεις άνω του 1 δισεκατομμυρίου δολαρίων ετησίως (Silver, 2013). Βιολογικά φάρμακα με εκτιμώμενες πωλήσεις άνω 100 δισεκατομμυρίων δολαρίων θα χάσουν την προστασία του διπλώματος ευρεσιτεχνίας τους μέχρι το 208. Υπολογίζεται ότι μεταξύ του 2009 και του 2019, πωλήσεις βιολογικών φαρμάκων αξίας 50 δισεκατομμυρίων δολαρίων στις ΗΠΑ, θα χάσουν την προστασία των ευρεσιτεχνιών τους (Grant Thornton India LLP, 2013). Για παράδειγμα, το 2011 οι παγκόσμιες πωλήσεις για το Remicade (infliximab) ήταν 7,19 δισεκατομμύρια δολάρια και για το Avastin (bevacizumab) ήταν 5,98 δισεκατομμύρια δολάρια. Για τα δύο αυτά σκευάσματα, όπως επίσης και για άλλα πολύ κερδοφόρα φάρμακα, αναμένεται να λήξει η προστασία που τους παρέχουν τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας τους, προσφέροντας έτσι την ευκαιρία και κίνητρο για την είσοδο των βιομοειδών. Πιο συγκεκριμένα 32 βιολογικά φάρμακα, με συνολικές πωλήσεις 51 δισεκατομμυρίων δολαρίων το 2009, έχασαν την προστασία των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας το 2015 παρέχοντας έτσι την δυνατότητα σε βιομηχανίες παραγωγής βιομοειδών να αναπτύξουν αντίστοιχα βιομοειδή προϊόντα (Silver, 2013).

*Κοινές φαρμακευτικές συμμαχίες.* Μικρότερες εταιρείες που ενδέχεται να αναπτύξουν βιομοειδή θα χρειαστούν πιθανώς τη συνεργασία με μια εδραιωμένη επιχείρηση για να πουλήσουν σε ανεπτυγμένες αγορές. Τα εμπόδια για την είσοδο των βιομοειδών στην αγορά είναι πολύ πιο δύσκολα να ξεπεραστούν σε σχέση με τις προκλήσεις που συνήθως αντιμετωπίζουν οι κατασκευαστές χημικών φαρμάκων και είναι παρόμοια με τα εμπόδια που αντιμετωπίζουν οι πρωτοπόροι κατασκευαστές των βιολογικών φαρμάκων. Το κόστος κεφαλαίου και τα ζητήματα κινδύνου των βιομοειδών καθιστούν πολύ πιθανό

τις συμμαχίες και τις συμφωνίες συνεργασίας. Τα εμπορικά σήματα μαζί με τις καθιερωμένες εταιρείες μπορεί να είναι απαραίτητα για να ξεπεραστούν οι αντοχές των γιατρών όσων αφορά την υποκατάσταση. Η αυτόματη υποκατάσταση μπορεί να προκύψει μετά από αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα, καθώς η εμπειρία αποκτάται με την πάροδο του χρόνου με τη χρήση βιομοειδών (Blackstone & Joseph, 2013).

### Απειλές

Η κερδοφορία και η ανταγωνιστική θέση μιας εταιρείας μπορεί να απειλούνται από ορισμένους παράγοντες που υπάρχουν στο εξωτερικό περιβάλλον. Οι εξωτερικές αυτές απειλές μπορεί να είναι αρκετά σοβαρές και να απειλούν την κατάσταση ή τις προοπτικές μιας εταιρείας ή να εκφράζουν ένα μέτριο βαθμό αντιξοότητας. Σπανιότερα, οι αναταράξεις της αγοράς μπορεί να προκαλέσουν μια απειλή ξαφνικού θανάτου που μπορεί να οδηγήσει μια εταιρεία σε άμεση κρίση και σ' έναν αγώνα για επιβίωση (Thompson et al., 2010). Στην περίπτωση μας, οι απειλές για τα βιομοειδή μπορεί να είναι:

*Το ρυθμιστικό περιβάλλον ενάντια στα συμφέροντα του κλάδου.* Αυτή η απειλή αντιστοιχεί στην έλλειψη αξιοπιστίας στους φορείς που διαμορφώνουν πολιτικές, καθώς και στην έλλειψη αξιοπιστίας ως βιομηχανία. Οι ρυθμιστικές αρχές σχεδιάζουν κανονισμούς λαμβάνοντας υπόψη τα επιχειρήματα διαφόρων ενδιαφερομένων και βασίζονται σε διάφορους στόχους πολιτικής. Η έλλειψη μακροχρόνιας κλινικής εμπειρίας καθώς και η έλλειψη αποδεδειγμένης μακροπρόθεσμης βιωσιμότητας ως κλάδου αποδυναμώνει τη στάση της βιομηχανίας βιομοειδών όταν προσπαθεί να επηρεάσει τη διαδικασία χάραξης πολιτικής υπέρ της. Μια μικρή εταιρεία μπορεί να μην έχει την επιρροή να επηρεάζει τη διαδικασία χάραξης πολιτικής (Selz, 2010).

*Τεχνολογικές βελτιώσεις και μετατοπίσεις.* Ο σχεδιασμός ενός βιομοειδούς στοχεύει ώστε το συγκεκριμένο φάρμακο να είναι παρόμοιο - ούτε κατώτερο ούτε ανώτερο - με το προϊόν αναφοράς. Μόλις βελτιωθεί η τεχνολογία για την παραγωγή καλύτερων προϊόντων σε απόδοση (π.χ. biobetters) ή η βιομηχανία υιοθετεί μια νέα τυποποιημένη θεραπεία για μια συγκεκριμένη κατάσταση, οπότε θα είναι δύσκολο για τα βιομοειδή, που βασίζονται σε τεχνολογία προηγούμενης γενιάς, να είναι ανταγωνιστικά. Το επιχειρήματα τιμολόγησης ενός βιομοειδούς καθώς και των άλλων επιχειρημάτων διαφοροποίησης θα περιορίσουν το κενό, αλλά το ίδιο το χάσμα θα παραμείνει. Υπό την παρουσία μιας τέτοιας κατάστασης, υπάρχει προφανής ανάγκη να εξεταστούν μέθοδοι διαφοροποίησης του κινδύνου. Όσον αφορά το απειλούμενο προϊόν, ίσως αξίζει

να εξεταστεί το ενδεχόμενο εμπορίας του φαρμάκου σε αναδυόμενες αγορές με χαμηλότερο περιθώριο κέρδους, επειδή αυτές μπορεί να μην είναι ακόμη έτοιμες για χρηματοδότηση της τελευταίας τεχνολογικής αλλαγής (Selz, 2010).

*Στρατηγικές πνευματικής ιδιοκτησίας.* Η βιομηχανία του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς, με τη μακρόχρονη εμπειρία της στην προστασία των καινοτομιών της προσπαθεί να κρατήσει εκτός αγοράς τον ανταγωνισμό που προκύπτει από την πλευρά των βιομοειδών μέσω στρατηγικών πνευματικής ιδιοκτησίας. Μπορεί τελικά η προστασία από το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας να λήξει, αλλά αυτό δεν σημαίνει ότι οι κατασκευαστές βιομοειδών μπορούν στη συνέχεια ελεύθερα να ανταγωνιστούν. Οι ιδιοκτήτες των φαρμάκων αναφοράς, κατασκευάζουν αμυντικούς μηχανισμούς γύρω από κάθε μόριο. Τέτοιοι μηχανισμοί προστασίας περιβάλλουν τη σύνθεση, αλλά και τις βασικές αναλυτικές μεθόδους. Για τις μικρότερες, λιγότερο οικονομικά σταθερές εταιρείες, η προοπτική μιας μακράς, επικίνδυνης και δαπανηρής μάχης για την επίλυση διαφορών σχετικά με τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας μπορεί να αποδειχθεί πολύ βαρύ φορτίο (Selz, 2010).

*Τιμές των βιομοειδών.* Η τιμολόγηση των βιομοειδών φαίνεται μέχρι στιγμής να αποτελεί εμπόδιο για την είσοδο τους στη φαρμακευτική αγορά, καθ' ότι οι βιομήχανοι βιολογικών φαρμάκων είναι σε θέση να πραγματοποιούν εκπτώσεις (rebates), με σκοπό να μειώσουν τις τιμές τους και πολλές φορές πιο κάτω από τις τιμές των βιομοειδών (Mulcahy et al., 2014).

*Ρυθμιστικά εμπόδια.* Ενώ υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες που επιτρέπουν σε έναν φαρμακοποιό να υποκαταστήσει ένα βιολογικό μ' ένα βιομοειδές, για μια συνταγογραφούμενη βιολογική θεραπεία, αυτό δεν συμβαίνει διότι κανένα βιομοειδές δεν έχει εγκριθεί από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) ως εναλλάξιμο (Cush, 2018).



**Πίνακας 4.4**  
**Ανάλυση S.W.O.T.**

<b>ΔΥΝΑΤΑ ΣΗΜΕΙΑ (STRENGTHS)</b>	<b>ΑΔΥΝΑΤΑ ΣΗΜΕΙΑ (WEAKNESSES)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Το χαμηλό κόστος παραγωγής,</li> <li>2. Χαμηλότερη τιμή αλλά με παρόμοια αποτελεσματικότητα σε σχέση με τους βιολογικούς παράγοντες,</li> <li>3. Η ανάπτυξη είναι ένα πιο αξιόπιστη επιχείρηση σε αντιδιαστολή με το ρίσκο της έρευνας για νέα φάρμακα,</li> <li>4. Υψηλότερη πιθανότητα απόδοσης της επένδυσης (ROI) από ότι με την έρευνα και ανάπτυξη νέων προϊόντων,</li> <li>5. Τα βιοομοειδή είναι πραγματικότητα,</li> <li>6. Μικρότερος χρόνος κυκλοφορίας στην αγορά απ' ότι οι βιολογικοί παράγοντες,</li> <li>7. Λόγω του ταχέως αυξανόμενου κόστους της υγειονομικής περίθαλψης, υπάρχει μεγάλη καταναλωτική ζήτηση για φθηνές θεραπείες υψηλής ποιότητας.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Έλλειψη αξιοπιστίας στην κοινότητα συνταγογράφησης,</li> <li>2. Έλλειψη αξιοπιστίας στους οργανισμούς που διαμορφώνουν πολιτική,</li> <li>3. Έλλειψη αξιοπιστίας ως βιομηχανία,</li> <li>4. Η δυσκολία προσέλκυσης ασθενών σε κλινικές δοκιμές βιοομοειδών,</li> <li>5. Το κόστος των βιοομοειδών στους καταναλωτές στις αναδυόμενες αγορές παραμένει σχετικά υψηλό σε αντίθεση με τα γενόσημα μικρών μορίων,</li> <li>6. Απαιτείται εκτεταμένη χρηματοδότηση λόγω των αναδυόμενων αυστηρών κανονιστικών απαιτήσεων.</li> </ol>
<b>ΕΥΚΑΙΡΙΕΣ (OPPORTUNITIES)</b>	<b>ΑΠΕΙΛΕΣ (THREATS)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ευνοϊκές πολιτικές τιμολόγησης και αποζημίωσης,</li> <li>2. Περαιτέρω προώθηση της καινοτομίας,</li> <li>3. Συνεχιζόμενη ανάπτυξη των αναδυόμενων, μη κορεσμένων αγορών,</li> <li>4. Μεγάλη και αναπτυσσόμενη αγορά βιολογικών προϊόντων,</li> <li>5. Κοινές φαρμακευτικές συμμαχίες.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Το ρυθμιστικό περιβάλλον ενάντια στα συμφέροντα του κλάδου,</li> <li>2. Τεχνολογικές βελτιώσεις και μετατοπίσεις,</li> <li>3. Στρατηγικές πνευματικής ιδιοκτησίας,</li> <li>4. Τιμές των βιοομοειδών,</li> <li>5. Ρυθμιστικά εμπόδια.</li> </ol>

Η παραπάνω ανάλυση μπορεί να μας βοηθήσει στην διαμόρφωση εμπορικών στρατηγικών, οι οποίες με την σειρά τους μπορούν να διευκολύνουν την είσοδο των βιοομοειδών και την απόκτηση μεριδίου αγοράς με τη συμμετοχή των ενδιαφερομένων μερών και ελαχιστοποιώντας τα εμπόδια για τη χρήση τους. Θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη το μέγεθος της αγοράς, τις πολιτικές αποζημίωσης, τις πολιτικές υγειονομικής

περίθαλψης, τα ανταγωνιστικά προϊόντα και τα εμπόδια. Αυτές οι στρατηγικές θα πρέπει να επικεντρώνονται:

- Στη σωστή επιλογή χώρας, όπου οι ρυθμιστικές αρχές είναι διατεθειμένες να συνεργαστούν με τις εταιρείες με σκοπό να μειώσουν το κόστος της βιολογικής αγοράς φαρμάκων και επομένως το κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Οι εταιρείες μόλις αρχίσουν να σκέπτονται την ανάπτυξη βιοομοειδών θα πρέπει να αρχίσουν άμεσα συνομιλίες μ' αυτές τις εθνικές ρυθμιστικές αρχές, οι οποίες διέπουν τις αγορές στις οποίες ενδιαφέρονται να εισέλθουν.
- Διεξαγωγή λεπτομερής ανάλυσης των τιμών και διατύπωση περιφερειακής στρατηγικής.
- Βελτιστοποίηση της παγκόσμιας, περιφερειακής και διαλειτουργικής συνεργασίας. Μια πιο ελκυστική προσέγγιση μπορεί να είναι η εξεύρεση στρατηγικού εταίρου, ιδιαίτερα εάν ο εταίρος έχει πείρα στον τομέα των συμβάσεων / διαγωνισμών και της πρόσβασης σε βασικά κανάλια διανομής.
- Ανάπτυξη εκστρατείας εκπαίδευσης ασθενών. Οι ασθενείς πρέπει να είναι εκπαιδευμένοι έτσι ώστε να είναι πρόθυμοι να στραφούν σε ένα νεότερο προϊόν.
- Επιλογή αγορών με περιορισμένη ή καθόλου πρόσβαση σε βιολογικές καινοτομίες.
- Αύξηση των επενδύσεων σε μεθόδους βιοανάλυσης, βελτίωση του σχεδιασμού των βιολογικών κλινικών μελετών και διερεύνηση επιλογών για την πρόσληψη ασθενών σε αγορές με περιορισμένη πρόσβαση σε βιολογικές θεραπείες.
- Ενδέχεται να απαιτείται η άσκηση πίεσης στους ρυθμιστικούς φορείς, τις κυβερνήσεις και τους ηγέτες της κοινής γνώμης προκειμένου να επιταχυνθεί η έγκριση νομοθεσίας που να υποστηρίζει την υποκατάσταση των βιολογικών φαρμάκων. Οι πωλήσεις σε αυτό το στάδιο μπορεί να είναι πιο ευαίσθητες στις τιμές, ενθαρρύνοντας τον ανταγωνισμό μεταξύ όλων των φορέων στην αγορά των βιοομοειδών.
- Είναι ζωτικής σημασίας οι επιχειρήσεις βιοομοειδών να συνεργαστούν με τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σχετικά με την ασφάλεια, την ισχύ και την αποτελεσματικότητα των βιοομοειδών. Οι πωλήσεις και η αποδοχή του προϊόντος στην αγορά θα καθοδηγούνται τόσο από το εμπορικό σήμα του προϊόντος όσο και από τη φήμη της εταιρείας που το προωθεί.
- Μακροπρόθεσμα, μπορούμε να αναμένουμε μια ώριμη αγορά βιοομοειδών που παρουσιάζει παρόμοια δυναμική με την τρέχουσα αγορά γενόσημων φαρμάκων, όπου οι πωλήσεις καθοδηγούνται εξ ολοκλήρου από την τιμή. Επομένως, η δημιουργία

οικονομικών κλίμακας στην κατασκευή, προκειμένου να μειωθεί το κόστος παραγωγής ανά μονάδα, καθώς και η απόκτηση παγκόσμιας κάλυψης μέσω άριστων διαύλων διανομής, θα είναι οι βασικές προϋποθέσεις που απαιτούνται για την επιτυχία.

#### 4.5 Τιμολόγηση Me-too και Follow-on Φαρμάκων

Η τιμολόγηση ενός φαρμάκου αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία, που έχει ως σκοπό να μεγιστοποιήσει την απόδοση των επενδύσεων που έχουν επιτελέσει οι παραγωγοί φαρμακευτικών προϊόντων και να αυξήσει την πρόσβαση των ασθενών στα φάρμακα. Οι τιμές σε διεθνές επίπεδο μπορούν να καθοριστούν μέσω απευθείας διαπραγμάτευσης μεταξύ των παραγωγών και των κρατικών υπηρεσιών, αμέσως μόλις κάποιο φαρμακευτικό προϊόν λάβει έγκριση κυκλοφορίας υπό το πρίσμα καθιερωμένων διαδικασιών κανονιστικής αναθεώρησης (Berger et al., 2017). Η τιμολόγηση φαρμακευτικών προϊόντων στην Ελλάδα βασίζεται στο σύστημα εξωτερικών τιμών αναφοράς (cross country refencing). Ο λόγος είναι ότι η υγεία θεωρείται ένα υπέρτατο αγαθό, γι' αυτό και υπάγεται σε κρατικό έλεγχο.

Τα me-too φάρμακα τα οποία είναι αποτέλεσμα οριακής καινοτομίας που κατασκευάζονται και εισάγονται από το εξωτερικό πχ Nexium (εσομεπραζόλη), Pitava/Livazo (πιταβαστατίνη), τιμολογούνται ως πρωτότυπα. Βάση της υπουργικής απόφασης Γ5 (α)/οικ 90552 (ΦΕΚ3890/Β/02 12 2016), η τιμή παραγωγού καθορίζεται με βάση τις τρεις χαμηλότερες τιμές των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (EU27) που δημοσιεύουν αξιόπιστα στοιχεία (τη δραστική ουσία, τη φαρμακοτεχνική μορφή, περιεκτικότητα και συσκευασία), με αναγωγή από την τοπική συσκευασία όπου απαιτείται. Η αναγωγή αυτή γίνεται με βάση εσωτερικές τιμές (internal referencing) μεταξύ περιεκτικότητας και συσκευασιών, όπου από την μεγαλύτερη συσκευασία στην μικρότερη εφαρμόζεται γραμμική αναλογία τιμών ενώ στην αντίθετη περίπτωση δηλαδή από τη μικρότερη πάμε στη μεγαλύτερη συσκευασία τότε δεν εφαρμόζεται γραμμική αναλογία τιμών (έχουμε μια έκπτωση 12%). Τέλος η Ελλάδα αποτελεί τη μόνη ευρωπαϊκή χώρα, όπου έχει σαν αποκλειστικό κριτήριο, τις τιμές όλων των άλλων ευρωπαϊκών χωρών. Για να τιμολογηθεί ένα φάρμακο για πρώτη φορά θα πρέπει να έχει τιμολογηθεί σε τουλάχιστον τρία ευρωπαϊκά κράτη σε αντίθετη περίπτωση δεν θα λαμβάνει τιμή. Σε περίπτωση που κάποιο τιμολογημένο φάρμακο δεν έχει πωλήσεις για τρία συνεχόμενα χρόνια ανεξάρτητα εάν έχει ανακληθεί η άδεια με διαπιστωτική πράξη από τον ΕΟΦ ή όχι, τότε δεν εκδίδονται νέες τιμές.

Σχετικά με τα Follow-on φάρμακα δηλαδή τα βιοομοειδή, η τιμή παραγωγού καθορίζεται και σ' αυτή την περίπτωση από τις τρεις χαμηλότερες τιμές των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (EU27). Οι τιμές που προκύπτουν μπορεί να είναι μικρότερες ή ίσες από τις ισχύουσες. Για να μην διακυβευθεί η επάρκεια των εν λόγω προϊόντων που απαιτούνται για να καλυφθούν οι ανάγκες των ασθενών, τα εμβόλια και τα παράγωγα αίματος εξαιρούνται της ανατιμολόγησης. Επίσης φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία διατίθενται μόνο στο εξωτερικό, δεν τιμολογούνται.

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία παράγονται αποκλειστικά στην Ελλάδα και δεν υπάρχει η δυνατότητα να υπάρξει αντιστοίχιση είτε ως προς τη φαρμακοτεχνική τους μορφή ή την σύσταση τους με φάρμακα αναφοράς που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά (εγχωρίως παραγόμενα), τιμολογούνται βάσει κοστολογίου. Σ' αυτό εμπεριέχονται δαπάνες που υπολογίζονται βάσει επικαιροποιημένων πινάκων που περιλαμβάνουν τα μέσα έξοδα του κλάδου, για παραγωγή, συσκευασία, διοίκησης, διάθεσης και διάδοσης. Οι τιμές οι οποίες λαμβάνουν τα ελληνικά εγχωρίως παραγόμενα φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να είναι μικρότερες ή ίσες με τις τιμές των φαρμάκων αναφοράς που κατατάσσονται στο ίδιο ATC5 και έχουν παρεμφερή φαρμακοτεχνική μορφή ή σύσταση.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία έχουν άδεια κυκλοφορίας από τον Ελληνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) και είναι αποτέλεσμα Έρευνας και Ανάπτυξης είτε δραστικής ουσίας είτε φαρμακοτεχνικής μορφής, έχουν αποκτήσει ελληνικό δίπλωμα ευρεσιτεχνίας και υπάρχουν κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες, θα τιμολογούνται βάση κοστολογίου. Στη διαμόρφωση του κοστολογίου θα λαμβάνονται υπόψη οι δαπάνες που έχουν πραγματοποιηθεί για Έρευνα και Ανάπτυξη της δραστικής ουσίας ή της φαρμακοτεχνικής μορφής, η αξία των νέων επενδύσεων και η αποτίμηση της τεχνογνωσίας (HealthyLiving.gr, 2018).

#### **4.6 Ανακεφαλαίωση**

Ο στόχος αυτού του κεφαλαίου ήταν να συνδυάσει ορισμένες από τις υπάρχουσες γνώσεις για τα me-too και follow-on φάρμακα, με τα στρατηγικά ζητήματα της καινοτομίας, να αναλύσει το περιβάλλον που δραστηριοποιούνται, τους κινδύνους, τις ευκαιρίες, τα αδύνατα και δυνατά σημεία, να αποσαφηνίσει τα εμπόδια εισόδου και να προτείνει στρατηγικές αντιμετώπισης τους. Στην ιδανική περίπτωση, αυτό το κεφάλαιο θα βοηθήσει στην κατανόηση των παραγόντων και των οριακών συνθηκών που σχετίζονται με τις αποτελεσματικές και τις ουσιώδεις καινοτομίες στα φάρμακα.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5**

### **Συμπεράσματα-Απόψεις**

#### **5.1 Εισαγωγή**

Στα προηγούμενα κεφάλαια αναλύθηκε το μακροοικονομικό περιβάλλον της Ελλάδος, το οποίο δεν ευνοεί τις επιχειρήσεις λόγω τις βαθιάς και συνεχής ύφεσης, ενώ αναφερθήκαμε στην Έρευνα και Ανάπτυξη που πραγματοποιείται από την ελληνική βιομηχανία φαρμάκων και καταλήξαμε στο ότι η χώρα μας υστερεί σε ανακάλυψη νέων μορίων. Τέλος, εστίασαμε στην καινοτομία και πιο συγκεκριμένα στην οριακή.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω τα προϊόντα της οριακής καινοτομίας δεν είναι αποτέλεσμα έρευνας αλλά θεωρούνται πρωτότυπα και τιμολογούνται ως τέτοια. Επομένως, η ελληνική φαρμακοβιομηχανία, έχει την δυνατότητα να αποκτήσει “πρωτότυπα” φάρμακα, τα οποία θα έχουν άδεια ευρεσιτεχνίας και θα αποφέρουν υψηλή κερδοφορία.

Στη συνέχεια του κεφαλαίου θα αναφέρουμε κάποιες από τις απόψεις των εκπροσώπων της ελληνικής βιομηχανίας φαρμάκων σχετικά με την οριακή μεταβολή της καινοτομίας και πως αυτή μπορεί να συσχετιστεί με την ελληνική φαρμακοβιομηχανία.

#### **5.2 Απόψεις Εμπλεκόμενων**

Στις 22 και 23/6/2016 πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα, η 20η Συζήτηση Στρογγυλής Τραπέζης Με την Ελληνική Κυβέρνηση και στην οποία έλαβαν μέρος ο Πρόεδρος της ΠΕΦ κ. Θεόδωρος Τρύφων καθώς και ο αντιπρόεδρος της, κ. Δημήτριος Δέμος. Και οι δύο στις ομιλίες τους τόνισαν ότι η υφιστάμενη κατάσταση, στην οποία οι τιμές των ελληνικών παραγόμενων φαρμάκων είναι εξοντωτικές και η ύπαρξη των Clawbacks και των Rebates, μπορούν να οδηγήσουν σε μονοπωλιακές καταστάσεις, καθ' ότι υπάρχει ο κίνδυνος υποκατάστασης τους από ακριβότερα εισαγόμενα φάρμακα.

Στόχος της Ελληνικής φαρμακευτικής βιομηχανίας θα πρέπει να είναι η οριακή μεταβολή της καινοτομίας, διότι η ανακάλυψη νέων μορίων είναι κάτι το οποίο είναι πολύ δαπανηρό και πολύ υψηλού κινδύνου. Μόνο ένα στα εκατό μόρια που ξεκινάνε στο στάδιο φάσης ένα, θα έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα και θα μπορέσει να εισέλθει στην κυκλοφορία. Οπότε οι φαρμακευτικές εταιρείες θα πρέπει να μετασηματισθούν σε κέντρα διαχείρισης τεχνολογίας και να μετατραπούν σε εταιρείες ανάπτυξης με απώτερο

σκοπό να ξεφύγουν από βιομηχανίες που έχουν καθαρά μεταβατικό χαρακτήρα (Onmed.gr, 2016).

Η καινοτομία είναι το συστατικό στοιχείο που απαιτείται προκειμένου η ελληνική φαρμακοβιομηχανία να πάει στην επόμενη ημέρα. Σαν οριακή μεταβολή της καινοτομίας μπορούμε να θεωρήσουμε την αλλαγή κάποιων παραμέτρων στα μόρια και στις δραστικές των φαρμάκων προκειμένου να δημιουργηθεί μια πιο εξελιγμένη θεραπεία, ένα καινούργιο φάρμακο (Onmed.gr, 2015).

Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην οριακή μεταβολή της καινοτομίας δεν στρέφονται μόνο οι ελληνικές εταιρείες αλλά και οι πολυεθνικές, προκειμένου να μπορέσουν να καλύψουν ανικανοποίητες ανάγκες.

Σύμφωνα με τον κ. Μάρκο Ολλανδέζο που είναι επιστημονικός διευθυντής της Πανελλήνιας Ένωσης Φαρμακοβιομηχανίας

Η ευρωπαϊκή φαρμακευτική πολιτική και κατά συνέπεια η υγειονομική πολιτική όλων των χωρών της ΕΕ, έχει ως κεντρικό άξονα την διασφάλιση της πρόσβασης των ευρωπαίων πολιτών στη φαρμακευτική καινοτομία. Στην Ελλάδα υπό το πρίσμα των μειωμένων προϋπολογισμών για τη φαρμακευτική δαπάνη και η προσπάθεια να φτάσει και να σταθεροποιηθεί στα επίπεδα του 2004, η πρόσβαση των ασθενών στην φαρμακευτική καινοτομία αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η φαρμακευτική πολιτική στην Ελλάδα δεν διακρίνει τους διάφορους βαθμούς καινοτομίας με αποτέλεσμα να αποζημιώνει σαν καινοτόμα όλα τα νέα φάρμακα με εξαίρεση τα γενόσημα. Αλλά η μη διάκριση του βαθμού καινοτομικότητας μπορεί να θεωρηθεί και από άλλη οπτική σκοπιά. Η ανάπτυξη της οριακής καινοτομίας αποτελεί για την εγχώρια παραγωγική βιομηχανία, στρατηγικό αναπτυξιακό προσανατολισμό.

Η τάση στην πλειοψηφία των μικρών και μεσαίων ευρωπαϊκών φαρμακοβιομηχανιών είναι ότι βασίζονται στην ανάπτυξη οριακών καινοτόμων φαρμάκων, όμως και η ελληνική φαρμακοβιομηχανία σχεδιάζει τις επόμενες κινήσεις της βασισόμενη σ' αυτό το πρότυπο. Βέβαια η ελληνική φαρμακοβιομηχανία θα πρέπει να πραγματοποιήσει σοβαρές επενδύσεις σε Έρευνα και Ανάπτυξη ώστε σταδιακά να μετακινηθεί από τον πεδίο της απλής μεταποίησης, στο πεδίο της ανάπτυξης και διαχείρισης φαρμακευτικής τεχνολογίας με σκοπό μελλοντικά να συμμετέχει στο παγκόσμιο ερευνητικό γίγνεσθαι. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η ελληνική φαρμακοβιομηχανία έχει σημαντικές εξαγωγές φαρμάκων σε 85 χώρες και θεωρείται ως εξαιρετικός developer φαρμακευτικών προϊόντων.

Βέβαια προκειμένου μια καινοτόμος θεραπεία να αποζημιωθεί από το σύστημα υγείας θα πρέπει να βελτιώνει τη σχέση κόστους / οφέλους. Κατ' αντιστοιχία η ανάπτυξη της οριακής καινοτομίας από την ελληνική φαρμακευτική βιομηχανία, θα πρέπει να εξεταστεί από την πλευρά της ανάπτυξης και πόσο σημαντικό είναι αυτό για το σύνολο της οικονομίας. Η Πολιτεία θα πρέπει να εντοπίσει το βέλτιστο σημείο ισορροπίας ανάμεσα στην τιμολόγηση και στην αποζημίωση των φαρμάκων, αφενός ώστε να στηρίζει στην πράξη την αναπτυξιακή προσπάθεια και πορεία της φαρμακευτικής βιομηχανίας και αφετέρου να επιτρέψει την πρόσβαση σε κάθε καινοτόμο φάρμακο που έχει προστιθέμενη αξία για τον ασθενή αλλά και για το σύστημα φαρμακευτικής φροντίδας (Ολλανδέζος, 2016).

### **5.3 Συμπεράσματα**

Η κυβέρνηση θα πρέπει να επιβραβεύσει την καινοτομία και ειδικότερα τα προϊόντα της ελληνικής φαρμακοβιομηχανίας που αγγίζουν την οριακή μεταβολή της καινοτομίας, κάτι που συμβαίνει σε όλη την Ευρώπη. Δεν είναι δυνατόν να μιλάμε για επενδύσεις και επενδυτικό πλαίσιο, όταν δεν υπάρχουν εχέγγυα, όπως μία συνολική φαρμακευτική πολιτική, ένα σταθερό φορολογικό πλαίσιο και έναν επενδυτικό νόμο, που στηρίζει έμπρακτα την υψηλή τεχνολογία και τις εταιρείες που επενδύουν σε αυτή. Θα πρέπει να βρεθεί τρόπος όλα αυτά τα εμπόδια να αρθούν, ή να δημιουργηθούν εν πάση περιπτώσει κίνητρα για τις ελληνικές φαρμακοβιομηχανίες, οι οποίες αποδεδειγμένα στήριξαν και εξακολουθούν να στηρίζουν όλα τα χρόνια της κρίσης και την υγεία και τους ασθενείς αλλά και την οικονομία, αφού δεν σταμάτησαν να επενδύουν.

Αναφορικά με την οριακή μεταβολή της καινοτομίας, είναι ο δρόμος για την επόμενη ημέρα της ελληνικής φαρμακοβιομηχανίας. Η οριακή μεταβολή της καινοτομίας είναι όταν οι βιομηχανίες, πάνω σε υφιστάμενες δραστικές και μόρια, θα μπορέσουν να αλλάξουν κάποιες παραμέτρους, να βελτιώσουν ή να τροποποιήσουν τα μόρια και τις δραστικές αυτές. Με αυτόν τον τρόπο, έχουμε ένα καινούριο σκεύασμα, μια πιο εξελιγμένη θεραπεία, από την οποία στόχος είναι να κερδίσουν όλοι, ο ασθενής, η οικονομία και η βιομηχανία.

Η οριακή μεταβολή της καινοτομίας θα πρέπει να αποτελέσει το εφελτήριο προκειμένου η έρευνα που πραγματοποιείται από την φαρμακευτική βιομηχανία στην Ελλάδα να σταματήσει να εστιάζεται μόνο στις κλινικές μελέτες φάσης 3 και φάσης 4 και να μετακινηθεί σε έρευνα φάσης 1. Την δυνατότητα αυτή μπορούν να της την προσφέρουν τα βιομοειδή που αναλύσαμε στα προηγούμενα κεφάλαια.





## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### Ξενογλώσση

Abbott, F.M. (2013) *ip-watch.org* [Online]. Available at: <http://www.ip-watch.org/2013/04/04/the-judgment-in-novartis-v-india-what-the-supreme-court-of-india-said/> [Accessed 11 June 2018].

Abrantes-Metz, R.M., Adams, C.P. & Metz, A. (2004) *Pharmaceutical Development Phases: A Duration Analysis*. Washington: Bureau of Economics Federal Trade Commission.

Agarwal, R. & Gort, M., 2001. First-Mover Advantage and the Speed of Competitive Entry, 1887-1986. *Journal of Law and Economics*, April. pp.161-77.

Angell, M. (2004) *The Truth about the Drug Companies*. 1st ed. Random House.

Associates, C.R. (2012) *Policies that encourage innovation in middle-income countries*. Boston: Charles River Associates.

Avorn, J. (2004) *Powerful Medicines*. 1st ed. Knopf.

Baumol, W.J., 2004. Education for Innovation: Entrepreneurial Breakthroughs vs. Corporate Incremental Improvements. *NBER Working Paper 10548*, June.

Berger, M.L. et al. (2017) *Κόστος Υπηρεσιών Υγείας, Ποιότητα και Αποτελέσματα. Λεξικό όρων ISPOR*. 1st ed. Αθήνα: Εκδόσεις Παπαζήση ΑΕΒΕ.

Berndt, E.R., Cockburn, I.M. & Grepin, K.A., 2006. The Impact of Incremental Innovation in Biopharmaceutical: Drug Utilization in Original and Supplemental Indications. *Pharmacoeconomics*, pp.69-86.

Blackstone, E.A. & Joseph, P.F., 2013. The Economics of Biosimilars. *American Health & Drug Benefits*, 6 September. p.469-478.

Booth, B. & Zimmel, R., 2004. Prospects for Productivity. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1 May. pp.451-56.

Calfee, J., 2007. The Golden Age of Innovation. *The American*, March/April. Available at: [www.american.com/archive/2007/march-april-magazine-contents/the-golden-age-of-medical-innovation/](http://www.american.com/archive/2007/march-april-magazine-contents/the-golden-age-of-medical-innovation/).

Chatterjee, P. (2013) *Novartis Loses Patent Bid: Lessons From India's 3(d) Experience* [Online]. Available at: <http://www.ip-watch.org/2013/04/01/novartis-loses-patent-bid-lessons-from-indias-3d-experience/> [Accessed 11 June 2018].

CMR International. (2005) *Testing Times*. The Economist.

Cockburn, I.M., 2007. Innovation, Policy and the Economy. *The MIT Press*, pp.1-32.

Cohen, J., Cabanilla, L. & Sosnov, J., 2006. Role of Follow-on Drugs and Indications on the WHO Essential Drug List. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, pp.585-92.

Cohen, J. & Kaitin, K., n.d. Follow-On Drugs and Indications: The Importance of Incremental Innovation to Medical Practice. *American Journal of Therapeutics*, pp.89-91.

Copley, C., 2013. Analysis: Roche stays a step ahead of copycat drugmakers. *Reuters*, 25 March.

Copley,. (2013) *Analysis: Roche stays a step ahead of copycat drugmakers* [Online]. Available at: <https://www.reuters.com/article/us-roche-biosimilars/analysis-roche-stays-a-step-ahead-of-copycat-drugmakers-idUSBRE92O0EH20130325> [Accessed 21 October 2018].

Corey, L., Wald, A., Patel, R. & Sacks, S.L., 2004. Once-Daily Valacyclovir to Reduce the Risk of Transmission of Genital Herpes. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 1 January. pp.11-20.

Correa, C.M., 2011. Pharmaceutical innovation, incremental patenting and compulsory licensing. *Research paper*, September.

Cush,. (2018) *Five Barriers to Biosimilar Adoption in the US* [Online]. Available at: <http://rheumnow.com/content/five-barriers-biosimilar-adoption-us> [Accessed 21 October 2018].

Declerck, P.J., 2013. Biosimilar monoclonal antibodies: a science-based regulatory challenge. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 4 January.

DiMasi, J.A. (2000) *Price Trends for Prescription Pharmaceuticals 1995-1999*. Washington, DC : Leavey Conference Center, Georgetown University Tufts University.

DiMasi, J.A. & Grabowski, H.G., 2007. The cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech Different? *Managerial and Decision Economics*, June. pp.469-79.

DiMasi, J.A., Grabowski, H.G. & Hansen, R.W., 2016. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, May. pp.20-33.

DiMasi, J.A., Hansen, R.W. & Grabowski, H.G., 2003. The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs. *Journal of Health Economics*, pp.151-85.

DiMasi, J.A. & Paquette, C., 2004. The Economics of Follow-on Drug Research and Development. *Pharmacoeconomics*, pp.1-14.

Ding, M. et al. (2014) *Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry*. 1st ed. New York: Springer-Verlag.

Direction Business Network. (2017) *ΟΙ ΙΣΧΥΡΟΙ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ*. Αθήνα: Direction Business Network.

Drews, J., 1998. In Quest of Tomorrow's Medicines. *Springer*, pp.1-272.

Emerton, D., 2013. Profitability in the biosimilars market: can you translate scientific excellence into a healthy commercial return? *BioProcess Int*, pp.6-14.

European Medicine Agency. (2012) *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology -derived proteins as active substance: non -clinical and clinical issues*. London: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

European Medicine Agency. (2014) *Guideline on Similar Biological Medicinal Products*. London: CHMP.

Everson, R.E., 1993. Patents, R&D and Invention Potential: International Evidence. *American Economic Review: Papers and Proceedings*, May. pp.463-68.

Falvey, R., Foster, N. & Memedovic, O. (2006) *The Role of Intellectual Property Rights in Technology Transfer and Economic Growth: Theory and Evidence*. Working Paper. Vienna: United Nations Industrial Development Organization (UNIDO).

FDA. (2016) *FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION* [Online]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/ucm053131.htm> [Accessed 21 October 2018].

Food and Drug Administration. (2012) *Guidance for Industry: Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Draft Guidance)*. Washington: FDA.

Frank, R.G., 2003. New estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*, 2 March. pp.325-30.

Gelijns, A. & Rosenberg, N., 1994. The Dynamics of Technological Change in Medicine. *Health Affairs*, pp.28-46.

GlaxoSmithKline. (2011) *Evergreening*. [Online]. GSK Available at: <http://www.gsk.com/content/dam/gsk/globals/documents/pdf/GSK-and-evergreening.pdf>.

GlaxoSmithKline. (2011) *Incremental Innovation* [Online]. Global Public Policy Issues Available at: <http://www.gsk.com/content/dam/gsk/globals/documents/pdf/incremental%20innovation.pdf>.

Globerman, S. & Lybecker, K.M. (2014) *The Benefits of Incremental Innovation: Focus on the Pharmaceutical Industry*. Vancouver: Fraser Institute.

Gold, B., Rosseger, G. & Boylan, M. (1980) *Evaluating technological innovations : methods, expectations, and findings*. 1st ed. Toronto: Lexington, Mass. : Lexington Books.

Goozner, M. (2004) *The \$800m Pill: The Truth behind the Cost of New Drugs*. 1st ed. University of California Press.

Grant Thornton India LLP. (2013) *Bio-dynamism: Insights into the Biosimilars market: An overall perspective* [Online]. Available at: [http://www.grantthornton.in/globalassets/1.-member-firms/india/assets/pdfs/bioasia\\_2013.pdf](http://www.grantthornton.in/globalassets/1.-member-firms/india/assets/pdfs/bioasia_2013.pdf) [Accessed 21 October 2018].

HealthyLiving.gr. (2018) *Πως γίνεται η τιμολόγηση φαρμάκων στην Ελλάδα* [Online]. Available from: <http://www.healthyliving.gr/2018/03/05/timologhsh-farmakon-ellada-8/> [Accessed 21 October 2018].

Helpman, E. & Trajtenberg, M. (1998) *General Purpose Technologies and Economic Growth*. 1st ed. Cambridge: The MIT Press.

Henderson, R., 1993. Underinvestment and Incompetence as Responses to Radical Innovation: Evidence from the Photolithographic Alignment Equipment Industry. *The Rand Journal of Economics*, June. pp.248-70.

Hill, C.W.L. & Rothaermel, F.T., 2004. The Performance of Incumbent Firms in the Face of Radical Technological Innovation. *The Academy of Management Review*, September.

Hunter, R. (2014) *Project Syndicate* [Online]. Available at: <https://www.project-syndicate.org/commentary/rod-hunter-emphasizes-the-importance-of-strong-ip-protections-for-sustained-gdp-growth-and-job-creation> [Accessed 11 June 2018].

IBEF. (2016) *Formula of Success: Emerging trends in Biosimilars in India* [Online]. Available at: <https://www.ibef.org/download/Biosimilars-in-India-30312.pdf> [Accessed 21 October 2018].

IFPMA. (2012) *The new frontiers of biopharmaceutical innovation*. Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations.

IFPMA. (2013) *Incremental Innovation: Adapting to Patient Needs*. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations.

IMS Institute for Healthcare Informatics. (2013) *Declining medicine use and costs: for better or worse. A review of the use of medicines in the United States in 2012*. New York: IMS.

Kilday, L. (2013) *Global IP Reaction to India's Rejection of the Novartis Drug Patent* [Online]. Available at: <https://www.ipwatchdog.com/2013/05/28/global-ip-reaction-to-indias-rejection-of-the-novartis-drug-patent/id=40778/> [Accessed 11 June 2018].

Kortum, S., 1993. Equilibrium R&D and the Patent--R&D Ratio: US Evidence. *The American Economic Review: Papers and Proceedings*, 1 May.

Kyle, M. & McGahan, A., 2012. Investments in Pharmaceuticals before and after TRIPS. *Review of Economics and Statistics*, 4 November. pp.1157-72.

Leaf, C. (2003) *Do clinical trials work?* New York: New York Times.

Lesko, L.J., Rowland, M., Peck, C. & Blaschke, T.F., 1998. Optimizing the science of drug development: opportunities for better candidate selection and accelerated evaluation in humans. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21 March. pp.197-203.

Lichtenberg, F.R., 1996. The Effect of Pharmaceutical Utilization and Innovation on Hospitalization and Mortality. *NBER*.

Light, D.W. & Lexchin, J.R., 2012. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? *BMJ*, 7 August. p.4.

Love, J., 2003. Evidence Regarding Research and Development Investments in Innovative and Non-Innovative Medicines. *Consumer Project on Technology*, 22 September. p.18.

Lybecker, K.M. (2013) *Patent Law 2.0: Not the Answer the Developing World Needs* [Online]. Available at: [ipwatchdog.com/2013/08/18/patent-law-2-0-not-the-answer-the-developing-worldneeds/id=44699/](http://ipwatchdog.com/2013/08/18/patent-law-2-0-not-the-answer-the-developing-worldneeds/id=44699/) [Accessed 8 June 2018].

McCamish, M. & Woollett, G., 2012. The state of the art in the development of biosimilars. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, March. pp.405-17.

Mulcahy, A.W., Predmore, Z. & Mattke, S., 2014. Biosimilar Cost Savings in the United States: Initial Experience and Future Potential. *RAND Corporation*, November.

OECD. (2018) *Tax Policy Reforms 2018: OECD and Selected Partner Economies*. Paris: OECD Publishing.

Onmed.gr. (2015) ΠΕΦ: Η επόμενη ημέρα της φαρμακοβιομηχανίας φέρει την σφραγίδα της «οριακής καινοτομίας» [Online]. Available from: <https://www.onmed.gr/farmako/story/329762/pef-i-epomeni-imer-tis-farmakoviomixanias-feri-tin-sfragida-tis-oriakis-kainotomias> [Accessed 21 October 2018].

Onmed.gr. (2016) ΠΕΦ από *Economist*: Ανάγκη για ένα νέο μείγμα στη φαρμακευτική πολιτική με άξονα την ανάπτυξη & την καινοτομία [Online]. Available from: <https://www.onmed.gr/farmako/story/344752/pef-apo-economist-anagki-gia-ena-neo-meigma-sti-farmakeftiki-politiki-me-aksona-tin-anaptyksi--tin-kainotomia> [Accessed 21 October 2018].

Orsenigo, L., Pammolli, F. & Riccaboni, M., 2001. Technological change and network dynamics Lessons from the pharmaceutical industry. *Research Policy*, pp.485-508.

Palmer, E., 2013. Conquering the complexities of biologics to get to biosimilars. *Fierce PharmaManufacturing*, 13 March.

Pammolli, F., Magazzini, & Riccaboni, M., 2011. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nature Reviews Drug Discovery*, 30 June.

Paul, S.M. et al., 2010. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery volume* , pp.203-14.

Peck , J.C. & Rabin, K.H. (1990) *Regulating Change: The Regulation of Foods, Drugs, Medical Devices and Cosmetics in the 1990s*. 1st ed. Food and Drug Law Institute.

PhRMA. (2001) *Pharmaceutical Industry Profile*. Washington: Pharmaceutical Research and Manufactures of America.

PhRMA. (2007) *Post-Approval Research on Biotech Medicines Leads to Key Medical Advances*. Washington: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America [PhRMA].

PhRMA. (2013) *Medicines in Development: Biologics*. Washington: Pharmaceutical Research and Manufactures of America.

Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH. (2018) *Profil, Answers for Diabetes* [Online]. Available from: <https://www.profil.com/knowledge-center/trial-stages> [Accessed 21 October 2018].

- PwC. (2013) *Breakthrough Innovations and Growth*. PwC.
- Rickwood, S. & Di Biase, S. (2013) *Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-original Biologics Market*. London: IMS Health.
- Rosenberg, N., 1972. Factors affecting the diffusion of technology. *Explorations in Economic History*, Autumn. pp.3-33.
- Schiestl, M. et al., 2011. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol*, pp.310-12.
- Segerstrom, P., 1998. Endogenous Growth without Scale Effects. *American Economic Review*, pp.1290-310.
- Selz, A., 2010. A SWOT Analysis Of The Biosimilars Market. *Pharmaceutical Technology Europe*, 01 September.
- Silver, S. (2013) *Industry surveys: biotechnology*. Standard & Poor's.
- Sorescu, A., Chandy, R. & Prabhu, J., 2003. Sources and Financial Consequences of Radical Innovation: Insights from Pharmaceuticals. *Journal of Marketing*, October. pp.82-102.
- Starr, C., 2000. Innovations in Drug Delivery. *Patient Care*, pp.107-37.
- Statista. (2018) *Statista, the Statistics Portal* [Online]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/238292/number-of-new-medicines-launched-in-the-us-since-2002/> [Accessed 21 October 2018].
- Thompson, A.A., Strickland III, A.J. & Gamble, J.E. (2010) *Σχεδιασμός & Υλοποίηση Επιχειρησιακής Στρατηγικής, Η Αναζήτηση Ανταγωνιστικού Πλεονεκτήματος*. 1st ed. Αθήνα: Utopia.
- U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. (2016) *New Drug Application (NDA)* [Online]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/NewDrugApplicationNDA/default.htm> [Accessed 23 Οκτωβριος 2018].
- U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. (2018) *Vaccines, Blood & Biologics* [Online]. (1) Available from: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/developmentapprovalprocess/biologicslicenseapplicationsblaprocess/default.htm> [Accessed 23 Οκτώβριος 2018].
- U.S. National Library of Medicine. (2015) *ClinicalTrials.gov* [Online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/> [Accessed 21 October 2018].
- Van Arnum,. (2012) *Biosimilars: Market Weaknesses and Strengths* [Online]. Available at: <http://www.pharmtech.com/biosimilars-market-weaknesses-and-strengths> [Accessed 21 October 2018].

Van Arnum, P., 2012. Biosimilars: market weaknesses and strengths: biosimilars represent an emerging niche in the biopharmaceutical market, but how strong is their true potential. *PharmaTech.com*, 11 July.

Varadarajan, , 2009. Fortune at the bottom of the innovation pyramid: The strategic logic of incremental innovations. *Business Horizons*, pp.21-29.

Wastilla, L.J., Ulcickas, M.E. & Lasagna, L., 1989. The World Health Organization's Essential Drug List. The Significance of Me-Too and Follow-On Research. *Journal of Clinical Research and Drug Development* 3, pp.105-15.

Weaver, C., Whalen, J. & Rockoff, J., 2013. Weaver C, Whalen J, Rockoff JD. Biotech drugs still won't copy. *Wall Street Journal*, 26 February.

Wertheimer, A.I., Levy, R. & O' Connor, T., 2001. Too Many Drugs? The Clinical and Economic Value of Incremental Innovation. *Investing in Health: The Social and Economic Benefits of Health Care Innovation*, pp.77-188.

Wertheimer, A.I. & Santella, T.M., 2005. Pharmaco-evolution: the Advantages of Incremental Innovation. *IPN Working Papers on Intellectual Property, Innovation and Health*.

White & Case LLP and DUA Consulting. (2009) *The Value of Incremental Pharmaceutical Innovation: Benefits for Indian Patients and Indian Business*.

WHO. (1999) *World Health Report 1999-Making a Difference*. World Health Organization.

Yfantopoulos, J., Chantzaras, A. & Ollandezos, M., 2017. Changes In Private Financing Of The Greek Health System During The Economic Crisis. *Value in Health*, October-November. p.769.

### Ελληνική

Αγγελοπούλου, Α. (2016) *naftemporiki.gr* [Online]. Available at: <https://m.naftemporiki.gr/story/1109549/spuros-filiotis-ta-ofeli-ton-klinikon-meleton-einai-simantika-gia-ti-xora> [Accessed 21 October 2018].

ΕΟΦ. (2010) *Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων* [Online]. Available from: <https://www.eof.gr/web/guest/clinical/interventional> [Accessed 21 October 2018].

ΙΟΒΕ. (2018) *Η Φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα: Γεγονότα & Στοιχεία 2017*. Αθήνα: Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος.

Ολλανδέζος, Μ. (2016) *Καινοτομία: Η σημασία της στα φάρμακα - Οι προκλήσεις στη φαρμακοβιομηχανία* [Online]. Available at: <http://healthmag.gr/post/4335/kainotomia-h-shmasia-ths-sta-farmaka-oi-proklhseis-sth-farmakobiomhxania> [Accessed 22 Οκτώβριος 2018].

Παπαδομαρκάκη, Α. (2017) *Healthmag* [Online]. Available from: <http://healthmag.gr/post/9110/oosa-h-anapyksh-kai-h-yfesh-sth-farmakobiomhxanias-sthn-oikonomikh-krish> [Accessed 21 October 2018].

Σιβολαπένκο, Γ.Β. (2013) *Docplayer* [Online]. Available from: <https://docplayer.gr/30303624-I-kliniki-anaptyxi-farmakon.html> [Accessed 21 October 2018].