



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ  
ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ



*ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ*



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΦΑΚΕΛΟΥ  
ΕΝΟΣ ΓΕΝΟΣΗΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟΝ ΕΟΦ»**

**Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Δρ. Καλογεροπούλου Θεοδώρα**

**Ονοματεπώνυμο φοιτητή: Λεονταρίτης Ευστράτιος**

**A.M: 00039**

**Τόπος: Αθήνα**

**Χρονολογία: 2018-2019**

**ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ  
ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΦΑΚΕΛΟΥ ΕΝΟΣ ΓΕΝΟΣΗΜΟΥ  
ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟΝ Ε.Ο.Φ**

**2019**



**UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY**

***NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION  
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY***

**INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES  
IN BIOENTREPRENEURSHIP**



**MASTER THESIS**

---

**REGULATORY PROCEDURES FOR THE PREPARATION OF A  
GENERIC DRUG IN EOF**

---

**SUPERVISOR: Dr Calogeropoulou Theodora**

**Name of student: Leontaritis Efstratios**

**N.o : 00039**

**Location: Athens**

**Years: 2018-2019**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την  
απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στο:

**ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ**

που απονέμει το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, σε συνεργασία με την Φαρμακευτική εταιρεία «Rafarm S.A»

Εγκρίθηκε την ...../...../2019 από την τριμελή εξεταστική επιτροπή:

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

<b>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΔΑ</b>	<b>ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>
Θεοδώρα Καλογεροπούλου	Διευθύντρια Ερευνών	
Βασιλική Πλέτσα	Κύρια Ερευνήτρια	
Παναγιώτης Ζουμπουλάκης	Κύριος Ερευνητής	

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΗΡΙΑ ΑΝΑΦΟΡΑ**

Ευχαριστώ τις επιβλέπουσες καθηγήτριες μου Κα Θεοδώρα Καλογεροπούλου και την Κα Βασιλική Πλέτσα, για την καθοδήγηση, την οργάνωση της και τη διόρθωση της διπλωματικής και την αμέριστη υποστήριξη και υπομονή τους σε όλη τη διάρκεια της βιβλιογραφικής μου προσέγγισης έως και την ολοκλήρωσή της. Ακόμη τον καθηγητή Κο Παναγιώτη Ζουμπουλάκη ως μέλος της εξεταστικής επιτροπής για την προσεκτική ανάγνωση και αξιολόγηση της διπλωματικής. Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Κα Βαρβάρα Μουζοπούλου (Regulatory Affairs Director) και όλους τους ανθρώπους του τμήματος για την βοήθεια τους και την ουσιαστική τους συμβολή στην συγγραφή της παρούσας εργασίας. Δεν πρέπει να παραλείψω να ευχαριστήσω θερμά την εταιρεία Rafarm αλλά *ιδιαίτερα την κυρία Κοντρογιάννη (HR. Director)* που μου έδωσαν την δυνατότητα να υλοποιήσω την παρούσα εργασία. Τέλος, αλλά όχι τελευταία, θέλω να εκφράσω την απέραντη ευγνωμοσύνη μου προς την μητέρα, τον πατέρα μου, την Αναστασία και τον Πέτρο, για όλα όσα μου έχουν προσφέρει ηθικά και υλικά μέχρι σήμερα. Χωρίς αυτούς καμία προσπάθεια μου δεν θα είχε τελεσφορήσει.



***Στους υπέροχους γονείς μου...***

**Πίνακας Περιεχομένων**

Εξώφυλλο.....	4
Ευχαριστίες.....	5
Περίληψη.....	13
Λέξεις Κλειδιά .....	14
Σκοπός.....	15

**Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή στο Φάρμακο**

1.1 Ορισμός πρωτοτύπου Φαρμάκου.....	17
1.2 Ορισμός γενοσήμου Φαρμάκου.....	18
1.3 Ετυμολογία και όροι για τα γενόσημα φάρμακα.....	18
1.4 Διαφορές πρωτοτύπου-γενοσήμου φαρμάκου.....	19
1.5 Βιοισοδυναμία, βιοδιαθεσιμότητα και άλλοι απαραίτητοι όροι για τα γενόσημα.....	21
1.6 Μελέτη Βιοδιαθεσιμότητας.....	22
1.7 Μελέτη Βιοισοδυναμίας.....	24
1.8 Η συντομευμένη διαδικασία έγκρισης μάρκετινγκ για τα γενόσημα φάρμακα.....	28
1.9 Σύστημα τιμολόγησης γενοσήμων φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στην Ελλάδα.....	29
1.10 Παγκόσμιες πρακτικές για την αγορά φαρμάκων, μέχρι το 2018.....	31
1.11 Πληθυσμιακός στόχος γενοσήμων φαρμάκων.....	33

**Κεφάλαιο 2 : Διαδικασίες που απαιτούνται για τη κατάθεση του φακέλου στον Ε.Ο.Φ**

**Ενότητα 1 (Module I)**

Module I (Διαχειριστικές πληροφορίες και πληροφορίες συνταγογράφησης) EU CTD.

2.1 Πλήρης Πίνακας Περιεχομένων.....	34
2.2 Έντυπο Αίτησης.....	34
2.3 Περίληψη χαρακτηριστικών του Προϊόντος(Π.Χ.Π) , Φύλλο Οδηγιών Χρήσης(Φ.Ο.Χ).....	35
2.3.1 Π.Χ.Π.....	35
2.3.2 Επισήμανση και Φ.Ο.Χ.....	35
2.3.3 Μακέτες και δείγματα.....	36
2.3.4 Π.Χ.Π που έχουν εγκριθεί σε Κράτη Μέλη.....	36
2.4 Πληροφορίες για τους Εμπειρογνώμονες.....	36
2.5 Ειδικές απαιτήσεις για διάφορους τύπους.....	37
2.6 Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων.....	37

**Ενότητα 2 (Module II)**

Module II (Περίληψεις κοινού τεχνικού εγγράφου)

2.2.1 Συνολικός πίνακας περιεχομένων των ενότητων 2,3,4,5.....	38
2.2.2 Εισαγωγή.....	38
2.2.3 Γενική Περίληψη Ποιότητας.....	39
2.2.4 Μη Κλινική Επισκόπηση.....	39
2.2.5 Κλινική Επισκόπηση.....	39

2.2.6 Μη Κλινική Περίληψη.....	40
2.2.7Κλινική Περίληψη.....	40

### **Ενότητα 3 (Module III)**

#### Module III (Ποιότητα)

2.3.1 Μορφότυπος και Παρουσίαση.....	41
2.3.2 Περιεχόμενο: Βασικές αρχές και απαιτήσεις.....	44
2.3.2.1 Δραστική Ουσία.....	47
2.3.2.2 Γενικές Πληροφορίες και πληφόρηση σχετικά με τα αρχικά υλικά και πρώτες ύλες .....	47
2.3.2.3Διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας.....	47
2.3.2.4Χαρακτηρισμός της δραστικής ουσίας .....	48
2.3.2.5 Έλεγχος της δραστικής ουσίας.....	48
2.3.2.6Πρότυπα ή υλικά αναφοράς.....	49
2.3.2.7Περιέκτης και σύστημα κλεισίματος της δραστικής ουσίας.....	49
2.3.2.8Σταθερότητα της δραστικής ουσίας.....	49
2.3.3.Τελικό Φαρμακευτικό Προϊόν.....	49
2.3.3.1Περιγραφή και σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.....	49
2.3.3.2Φαρμακευτική ανάπτυξη.....	51
2.3.3.3Διεργασία παρασκευής του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.....	53
2.3.3.4Έλεγχος των εκδόχων .....	54
2.3.3.5Έλεγχος του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.....	55
2.3.3.6Πρότυπα ή υλικά αναφοράς .....	56

2.3.3.7Περιέκτης και κλείσιμο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.....	56
2.3.3.8Σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος .....	56

#### **ΕΝΟΣΗΤΑ 4 (Module IV)**

##### Module IV (Εκθέσεις μη κλινικών μελετών)

2.4.1 Μορφότυπος και παρουσίαση .....	56
2.4.2 Περιεχόμενο : Βασικές αρχές και απαιτήσεις.....	59
2.4.2.1 Φαρμακολογία.....	60
2.4.2.2 Φαρμακοκινητική.....	61
2.4.2.3 Τοξικολογία.....	61

#### **Ενότητα 5 (Module V)**

##### Module V (Εκθέσεις κλινικών μελετών)

2.5.1 Μορφότυπος και Παρουσίαση.....	64
2.5.2 Περιεχόμενο: Βασικές αρχές και απαιτήσεις.....	66
2.5.2.1 Εκθέσεις βιοφαρμακευτικών μελετών .....	70
2.5.2.2 Εκθέσεις μελετών σχετικά με τη φαρμακοκινητική με χρήση ανθρώπινων βιολικών .....	70
2.5.2.3 Εκθέσεις φαρμακοκινητικής μελετών σε ανθρώπους .....	70
2.5.2.4 Εκθέσεις για μελέτες φαρμακοδυναμικής σε ανθρώπους.....	71
2.5.2.5 Εκθέσεις των μελετών αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.....	72
2.5.2.5.1 Εκθέσεις των ελεγχόμενων κλινικών μελετών των σχετικών με την υποστηριζόμενη ένδειξη.....	72

2.5.2.5.2 Εκθέσεις μελετών για μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ,εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες από μια μελέτες και άλλες εκθέσεις κλινικών μελετών.....	73
2.5.2.6 Εκθέσεις για την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.....	73
2.5.2.7 Έντυπα περιπτώσιολογικών εκθέσεων και κατάλογοι επιμέρους ασθενών.....	73

### **Κεφάλαιο 3: Φαρμακοτεχνικές μορφές (ενέσιμα-υπόθετα-δισκία-κάψουλες)**

3.1 Φαρμακοτεχνικά σκευάσματα.....	75
3.2 Επιμέρους ιδιαιτερότητες φαρμακοτεχνικής μορφής.....	77

### **Κεφάλαιο 4: Οι αρχές υγείας εγκρίσεων φαρμάκων (ΕΟΦ-EMA-FDA)**

4.1 Εθνικός οργανισμός φαρμάκων (Ε.Ο.Φ).....	80
4.2 Ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων (Ε.Μ.Α).....	85
4.3 Αμερικάνικος οργανισμός φαρμάκων (F.D.A).....	87
4.4 Κύριες διαφορές του Ευρωπαϊκού και Αμερικάνικου οργανισμού φαρμάκων.....	89

### **Κεφάλαιο 5 : Case study ανάπτυξης του Lecalcif από την ιδέα στο φάρμακο**

5.1 Λίγα λόγια για την εταιρεία Rafarm.....	95
5.2 Βασική ιδέα και Ιστορικό του προγράμματος.....	97
5.3 Κριτήρια-Δείκτες αξιολόγησης επιλογής φαρμακευτικών κατηγοριών.....	99
5.3.1 Μέγεθος -χαρακτηριστικά της κατηγορίας των συμπληρωμάτων.....	100
5.3.2 Συγκριτικά στοιχεία με τα προηγούμενα έτη.....	100
5.3.3 Σύγκριση με άλλα Ευρωπαϊκά κράτη.....	101
5.3.4Ανάλυση εσωτερικού επιχειρηματικού περιβάλλοντος.....	102

5.4 Ο μηχανισμός δράσης της Βιταμίνης D και η σημασία της για τον άνθρωπο.....	114
Συμπεράσματα.....	124
Βιβλιογραφία.....	125

### **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ**

ΣΧΗΜΑ 1 : Χαρακτηριστική καμπύλη επιπέδου φαρμάκου στο πλάσμα με το δραστικό και τοξικό επίπεδο και φαρμακοκινητικά μεγέθη για την εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας.....	24
ΣΧΗΜΑ 2 : Σύγκριση μελέτης γενοσήμου-πρωτοτύπου φαρμάκου.....	28
ΣΧΗΜΑ 3 : Αλληλεπιδράσεις τμήματος κανονιστικών υποθέσεων .....	36
ΣΧΗΜΑ 4 : Δομή e-CTD .....	97
ΣΧΗΜΑ 5 : Μερίδιο μεγαλύτερων τζίρων γενοσήμων εταιρειών .....	98

### **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ**

ΠΙΝΑΚΑΣ 1:Τιμή ανά μονάδα φαρμακευτικού σκευάσματος.....	31
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Σύγκριση πρωτότυπου-γενοσήμου φαρμάκου.....	34
ΠΙΝΑΚΑΣ 3 :Οδοί χορηγήσεως και Μορφές σκευασμάτων.....	78
ΠΙΝΑΚΑΣ 4 :Βασικές αρχές μεταξύ του του F.D.A και του E.M.A .....	92
ΠΙΝΑΚΑΣ 5 : Διοικητικές Απαιτήσεις .....	93
ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Απαιτήσεις ελέγχου τελικού προϊόντος .....	94
ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Απαιτήσεις κατασκευής και ελέγχου .....	94
ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Απαιτήσεις σταθερότητας .....	95
ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Απαιτήσεις βιοϊσοδυναμίας .....	95

ΠΙΝΑΚΑΣ 10:Κατηγορίες Φαρμάκων και πωλήσεις του 2018 .....100

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ**

Εικόνα 1: Ελεγχόμενο βιοσυνθετικό μονοπάτι.....111

Εικόνα 2 :Το φάρμακο LecalCIF για την έλλειψη της βιταμίνης D.....115

### Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία περιγράφει τις διαδικασίες που απαιτούνται για την κατάθεση ενός ολοκληρωμένου φακέλου γενοσήμου φαρμάκου στον Ε.Ο.Φ, με σκοπό να πάρει την άδεια κυκλοφορίας του στην ελληνική αγορά. Ακολουθείται μια αναλυτική, ορθολογική και οργανωμένη περιγραφή των διαδικασιών που απαιτούνται για τη συλλογή στοιχείων για να είναι πλήρης ο φάκελος κατάθεσης. Ξεκινάει με μια αναλυτική εισαγωγή σχετικά με τους ορισμούς και την κατανόηση κάποιων βασικών εννοιών που θα χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια.

Ειδικότερα αναλύονται όλες οι απαραίτητες προδιαγραφές για να είναι ο φάκελος πλήρης ώστε να πάρει την έγκριση για να κυκλοφορήσει το φάρμακο στην αγορά. Ο φάκελος περιλαμβάνει από τις άδειες του εργοστασίου παραγωγής, άδειες από το εργοστάσιο παραγωγής Α' πρώτων υλών, φαρμακοτεχνική μορφή, δοσολογία, κλινικές δοκιμές, βιοισοδυναμία ,αποτελεσματικότητα κλπ.

Γίνεται αναφορά επίσης και για τις απαιτήσεις του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (Ε.Μ.Α) καθώς και του Αμερικάνικου Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων ( F.D.A ).

Ακόμα, αναφέρεται στις φαρμακοτεχνικές μορφές των φαρμάκων καθώς και στις επιμέρους ιδιαιτερότητες τους και τέλος τα βήματα της διοίκησής από την απόφαση της ανάπτυξης του Lecalcif μέχρι την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά με τόσο μεγάλη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια για τον ασθενή.

**Λέξεις Κλειδιά**

Γενόσημο Φάρμακο

Πρωτότυπο Φάρμακο

Κανονιστικές Διαδικασίες Φάκελου

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Βιοϊσοδυναμία

Βιοδιαθεσιμότητα

Φαρμακευτική δαπάνη

Lecalcif

Βιταμίνη D

**Σκοπός**

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να παρουσιαστούν και να αναλυθούν οι κανονιστικές διαδικασίες που απαιτούνται για να προετοιμαστεί κατάλληλα ένας φάκελος γενοσήμου φαρμάκου με σκοπό να κατατεθεί στον Ε.Ο.Φ και να πάρει έγκριση για την κυκλοφορία του στην ελληνική αγορά. Η προετοιμασία του φακέλου είναι μια πολυσύνθετη διαδικασία και συνεργάζονται πάρα πολλά τμήματα (π.χ. κανονιστικών υποθέσεων, ποιοτικού ελέγχου, λογιστήριο, πωλήσεων, διοίκησης) κάθε φαρμακευτικής εταιρείας με σκοπό να προετοιμαστεί ολοκληρωμένα ο φάκελος για να κατατεθεί στις αρχές. Οι διαδικασίες που απαιτούνται είναι προκαθορισμένες από τον Ε.Ο.Φ και τον ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων (Ε.Μ.Α) και πρέπει να ακολουθούνται με μεγάλη αυστηρότητα. Ακόμα, ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να τονιστεί πως τα γενόσημα φάρμακα δεν έχουν καμία ποιοτική διαφορά με τα πρωτότυπα και φυσικά διαθέτουν την ίδια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια όπως θα δούμε στην συνέχεια με το αναλυτικό παράδειγμα του Lecalcif.

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή στο Φάρμακο**

**1. Εισαγωγή**

Στη σύγχρονη κοινωνία, ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες ευημερίας, προόδου και ανάπτυξης είναι ο τομέας της υγείας και η ποιότητα ζωής των πολιτών. Η υγεία είναι το ύψιστο αγαθό για τον άνθρωπο. Για το λόγο αυτό βασικοί οικονομικοί πόροι δαπανώνται για την έρευνα και ανάπτυξη καινοτόμων και αποτελεσματικών φαρμάκων. Στη διαδικασία της έρευνας και ανάπτυξης συμμετέχουν φαρμακευτικές εταιρείες και οργανισμοί όπως πανεπιστήμια, ερευνητικά κέντρα κ.α. Τα τελευταία χρόνια, ως αποτέλεσμα της πίεσης που ασκείται για τη μείωση του προϋπολογισμού της φαρμακευτικής δαπάνης, αυξάνεται σταθερά σε όλο τον κόσμο η χρήση και η ανάπτυξη των γενόσημων φαρμάκων. Για να γίνει κατανοητή η παραπάνω πρόταση είναι απαραίτητο να εξηγηθεί ο όρος φαρμακευτική δαπάνη. Σύμφωνα με τη διεθνή πρακτική, η δαπάνη για φάρμακα και άλλα φαρμακευτικά είδη που χορηγούνται στην πρωτοβάθμια περίθαλψη αναφέρεται ως φαρμακευτική δαπάνη, η οποία διακρίνεται σε δημόσια και ιδιωτική. Η δημόσια φαρμακευτική δαπάνη περιλαμβάνει τα έξοδα της κοινωνικής ασφάλισης ή/και του εθνικού συστήματος υγείας για φάρμακα και η ιδιωτική περιλαμβάνει την ίδια δαπάνη (out of pocket payment), τη συμμετοχή των ασφαλισμένων στο κόστος (copayments) και την αποζημίωση μέρους της δαπάνης από ιδιωτικές ασφαλιστικές εταιρείες. Η ιδέα, λοιπόν, για μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης που υφίσταται εδώ και δεκαετίες στην υπόλοιπη Ευρώπη βρέθηκε και στα σκαλοπάτια της χώρας μας, από την αρχή κιάλας της οικονομικής κρίσης. Παρ' όλα αυτά, η χορήγηση και χρήση γενόσημων είναι αντιφατική και χρήζει περισσότερης διερεύνησης από τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς σχετικά με την χρήση τους και την αποτελεσματικότητά τους. Στόχος είναι να μελετηθεί η στάση και οι συνήθειες των ιατρών απέναντι στα νέα δεδομένα που αντιμετωπίζουν και στη χορήγηση των γενόσημων φαρμάκων, καθώς και η περιορισμένη σχετική βιβλιογραφία που υπάρχει για τη χώρα μας. Ως θέμα όμως, έχει πυροδοτήσει πολλές συζητήσεις και έχει προκαλέσει αντιπαραθέσεις και αντιδράσεις, οι οποίες ενισχύθηκαν πολύ από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης και κάποιες φαρμακευτικές εταιρείες. Στην Ελλάδα, έχει επικρατήσει ο μύθος του μη αποτελεσματικού φαρμάκου («φασόν»), για το γενόσημο, σε σύγκριση με το πρωτότυπο, που μόνο τα τελευταία χρόνια, με τη βοήθεια κυρίως ελληνικών φαρμακευτικών εταιρειών έχει αρχίσει να αποκαθίσταται στις συνειδήσεις των ιατρών. Τα γενόσημα δεν μπήκαν στη ζωή μας τόσο ξαφνικά όσο πιστεύουμε καθώς η κυκλοφορία τους έχει

ξεκινήσει ήδη από τη δεκαετία του '50. Το 50% του όγκου των φαρμάκων στην Ευρώπη και το 35% στην Ελλάδα είναι γενόσημα. Πρακτικά, μεγάλη μερίδα ιατρών και ασθενών τα χρησιμοποιούν εδώ και καιρό, μερικές φορές χωρίς να έχουν στο νου τους ότι συνταγογραφούν ή χρησιμοποιούν γενόσημο φάρμακο. Μάλιστα υπάρχουν γενόσημα με πωλήσεις μεγαλύτερες των πρωτότυπων φαρμάκων που έχουν επικρατήσει στην αγορά και χαίρουν της εκτίμησης της ιατρικής κοινότητας (π.χ. Claripen, κλαριθρομυκίνη, ΕΛΠΕΝ) <sup>1</sup>. Το κόστος των γενόσημων φαρμάκων είναι σημαντικά μικρότερο των πρωτοτύπων, σε ποσοστά 20%-80%, καθώς η τιμή των πρωτοτύπων επιβαρύνεται από το κόστος της αρχικής έρευνας, των κλινικών μελετών και της προώθησής τους. Η εξοικονόμηση πόρων θα μπορούσε να επιτευχθεί σημαντικά με τη χρήση των γενόσημων φαρμάκων, όπως έχει διαπιστωθεί και στη διεθνή αγορά). Μάλιστα, στην Ελλάδα, οι υπάρχουσες φαρμακοβιομηχανίες παράγουν μόνο γενόσημα φάρμακα, άρα ανοίγεται και σ'αυτές ο δρόμος για ανάπτυξη, αυξάνοντας τις θέσεις εργασίας, γεγονός απαραίτητο, εάν αναλογιστεί κανείς τα ποσοστά ανεργίας της χώρας. Οπότε δεδομένης της οικονομικής κατάστασης της χώρας η χρήση των γενόσημων είναι ο καταλληλότερος δρόμος για τη μείωση των δαπανών Υγείας.

### **1.1 Ορισμός Πρωτότυπου Φαρμάκου**

Τα πρωτότυπα φάρμακα είναι καινοτόμα φάρμακα που αναπτύσσονται μετά από πολυετή εργαστηριακή και κλινική έρευνα. Σε παγκόσμιο επίπεδο, τα πρωτότυπα φάρμακα υπόκεινται σε αυστηρούς ρυθμιστικούς κανόνες για τη διασφάλιση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας<sup>2</sup>. Το κόστος της φαρμακευτικής και βιοτεχνολογικής έρευνας για την ανακάλυψη νέων πρωτότυπων καινοτόμων φαρμάκων, είναι ιδιαίτερο υψηλό και πολύ χρονοβόρο. Άλλωστε, αυτός είναι και ένας από τους λόγους που τα πρωτότυπα φάρμακα καλύπτονται από διπλώματα ευρεσιτεχνίας, από την υποβολή της αίτησης και για τα επόμενα 20 χρόνια περίπου. Ωστόσο, το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, 12-13 χρόνια, αναλώνεται στις απαραίτητες επιστημονικές και διοικητικές διαδικασίες (κλινικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, δοσολογία, άδεια κυκλοφορίας, τιμολόγηση, ασφαλιστική κάλυψη) μέχρι το νέο φάρμακο να γίνει

1. <http://elpenre.gr/gr/30/index.aspx>

2. <https://www.sfec.gr/prototipa-farmaka/>

προσβάσιμο σε όσους το έχουν ανάγκη. Επομένως, το νέο, πρωτότυπο φάρμακο, κυκλοφορεί στην αγορά, προστατευόμενο, μέχρι της λήξης της πατέντας του, για 7-8 χρόνια. Όταν επέλθει η λήξη, ονομάζεται πλέον «εκτός πατέντας» πρωτότυπο φάρμακο ή off-patent και η τιμή του μειώνεται δραστικά ( στην Ελλάδα έως και 50%). Παράλληλα, με τη λήξη της πατέντας, δίνεται άμεσα η δυνατότητα για τη κυκλοφορία πολλών ουσιαδώς όμοιων φαρμάκων (τα γνωστά γενόσημα ή generics). Τα πρωτότυπα off-patent φάρμακα παραμένουν, ωστόσο, πάντα το μέτρο σύγκρισης και το πεδίο αναφοράς των γενοσήμων.

### **1.2 Ορισμός Γενοσήμου Φαρμάκου**

Ως «γενόσημο φάρμακο» νοείται ένα φάρμακο με την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες, την ίδια φαρμακευτική μορφή όπως το φάρμακο αναφοράς και του οποίου η βιοισοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς έχει αποδειχθεί βάσει των κατάλληλων μελετών βιοδιαθεσιμότητας.<sup>3</sup> Τα διάφορα άλατα, εστέρες, αιθέρες, ισομερή, μείγματα ισομερών, σύμπλοκα ή παράγωγα μιας δραστικής ουσίας θα θεωρούνται ως μία και η αυτή δραστική ουσία εκτός αν οι ιδιότητες τους διαφέρουν σημαντικά από απόψεως ασφάλειας ή /και αποτελεσματικότητας στη περίπτωση αυτή πρέπει να παρασχεθούν από τον αιτούντα συμπληρωματικά στοιχεία που να αποδεικνύουν την ασφάλεια ή /και την αποτελεσματικότητα των διαφόρων αλάτων, εστέρων ή παραγώγων της δραστικής ουσίας. Οι διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές που λαμβάνονται από το στόμα και είναι άμεσης απελευθέρωσης θεωρούνται ως μία και η αυτή φαρμακοτεχνική μορφή. Ο αιτών μπορεί να απαλλαγεί από τις μελέτες βιοδιαθεσιμότητας αν μπορεί να αποδείξει ότι το γενόσημο φάρμακο πληροί τα σχετικά κριτήρια, όπως ορίζονται στους οικείους λεπτομερείς προσανατολισμούς.

### **1.3. Ετυμολογία και όροι για τα γενόσημα φάρμακα**

Η λέξη γενόσημα φαντάζει καινούργια, δεν αποτελεί όμως καινούργια λέξη. Η λέξη «γενόσημα» υπάρχει εδώ και περίπου δύο δεκαετίες. Έχει εισαχθεί στην ελληνική νομική ορολογία εδώ και πέντε χρόνια τουλάχιστον, ενώ στην ορολογία του ευρωπαϊκού δικαίου εδώ και δέκα χρόνια. Ο όρος «γενόσημο φάρμακο» είναι απόδοση του αγγλικού generic drug ή generic medicinal product.

3. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-generic-medicines\\_el.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-generic-medicines_el.pdf)

Σύμφωνα με το λεξικό Oxford ο όρος generic καταγράφεται από τα τέλη του 17ου αιώνα από τη γαλλική λέξη generique από τη Λατινική ρίζα genus, gener - που σημαίνει «γένος, φυλή». Κατ' επέκταση ο όρος generic από μόνος του αποδίδεται ως γενόσημο. Η μετάφραση του όρου generic, που δεν είναι ίδιο με το general, αποτελεί γνωστό πρόβλημα για τους μεταφραστές. Ο όρος generic drugs έχει μεταφραστεί και «γενικά φάρμακα», αλλά αυτός ο όρος είναι παραπλανητικός, διότι δεν πρόκειται για φάρμακα γενικής χρήσης. Τα έχουν μεταφράσει και ως «κοινά φάρμακα», που είναι άλλος ένας παραπλανητικός όρος. Μία παλαιότερη απόδοση είναι «φάρμακα κοινόχρηστης ονομασίας», αλλά σήμερα χρησιμοποιούμε τον όρο «γενόσημα». Όμως, παρά το γεγονός ότι η ορολογία «γενόσημα» χρησιμοποιείται στη νομοθεσία, υπάρχουν αντιρρήσεις για τη χρήση της. Συγκεκριμένα, η Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας (ΠΕΦ) δεν την χρησιμοποιεί, αλλά προτιμάει τον μακροσκελή όρο «ουσιωδώς όμοια φάρμακα». Τα γενόσημα φάρμακα κυκλοφορούν είτε με τη διεθνώς εγκεκριμένη μη ειδικευμένη επιστημονική ονομασία (International Non-proprietary Name-INN), είτε με εμπορικό σήμα και ονομασία οπότε και ονομάζονται Branded Generics (γενόσημα με εμπορική ονομασία). Στην Ελλάδα καθώς και σε άλλες χώρες κυκλοφορούν branded generics που περιέχουν δραστικές ουσίες των οποίων η χρονική περίοδος προστασίας της πατέντας έχει λήξει και ως εκ τούτου δύναται να παραχθούν νόμιμα. Τα branded generics παράγονται κυρίως από τις Ελληνικές Φαρμακοβιομηχανίες

#### **1.4 Διαφορές μεταξύ γενοσήμων και πρωτοτύπων σκευασμάτων**

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα έκδοχα, δηλαδή τα αδρανή συστατικά του φαρμάκου, όπως συνδετικά, χρωστικές και αρωματικές ουσίες μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των δύο κατηγοριών που συζητάμε. Θεωρητικά, τα έκδοχα δεν αλλάζουν την δράση του προϊόντος. Ωστόσο, αυτά τα συστατικά μπορεί να περιέχουν π.χ. λακτόζη ή γλουτένη που θα μπορούσε να επηρεάσει την κινητικότητα του εντέρου και τελικά την απορρόφηση σε ευαίσθητους ασθενείς. Γι' αυτό το λόγο πρέπει να εξασφαλίζεται ότι οι πρώτες ύλες και τα τελικά προϊόντα πληρούν τις προδιαγραφές που θέτουν κάθε φορά οι αρμόδιοι φορείς για την κυκλοφορία των φαρμάκων, όπως να αποδεικνύουν ότι το γενόσημο φάρμακο θα παραμένει δραστικό και χημικά σταθερό μέχρι την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα του φαρμάκου. Όλα τα φάρμακα, τόσο τα πρωτότυπα όσο και τα γενόσημα, ανεξάρτητα από τη χώρα παραγωγής τους (Η.Π.Α., Ινδία, κ.ά.), για να εισαχθούν και να κυκλοφορήσουν στην Ελλάδα ελέγχονται και εγκρίνονται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό

Φαρμάκων (European Medicines Agency-E.M.A.) και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.).Ο ΕΟΦ διενεργεί συστηματικά εργαστηριακούς ελέγχους και επιθεωρήσεις.

Επί πλέον, μετά την αδειοδότηση και κυκλοφορία των φαρμάκων, ο Ε.Ο.Φ, κάνει εργαστηριακούς δειγματοληπτικούς ελέγχους και τακτικές και έκτακτες επιθεωρήσεις. Παρότι η δραστική ουσία σε ένα γενόσημο σκεύασμα είναι ίδια με αυτή του πρωτότυπου, διαφορές στο πρωτόκολλο παρασκευής και στη χημική σύνθεση μπορεί να επηρεάσουν την φαρμακοκινητική του σκευάσματος και άρα τη βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας (ρυθμός και απορρόφηση από τον οργανισμό), όπως και την συμβατότητα των εκδόχων με τον οργανισμό. Έτσι, ένα γενόσημο μπορεί να είναι τελικά λιγότερο αποτελεσματικό ή να συνοδεύεται από περισσότερες ή διαφορετικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Από την άλλη πλευρά όμως, θα μπορούσε κάποιος οργανισμός να έχει αλλεργία σε έκδοχο του πρωτότυπου σκευάσματος που να μην υπάρχει στο γενόσημο και το αντίστροφο. Σε κάθε περίπτωση, σε ό,τι αφορά στη βιοδιαθεσιμότητα, πρόκειται για λεπτές διαφορές που στη συντριπτική πλειονότητα των γενοσήμων είναι αμελητέες. Εξάλλου και σύμφωνα με τον ΕΟΦ, σε ό,τι αφορά στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους, τα γενόσημα προϊόντα παίρνουν άδεια αφού λήξει η περίοδος «αποκλειστικότητας» του πρωτότυπου φαρμάκου (ένα πρωτότυπο φάρμακο έχει συνήθως αποκλειστική άδεια κυκλοφορίας για 10 χρόνια).<sup>4</sup> Η χορήγηση άδειας στα γενόσημα πραγματοποιείται σύμφωνα με τη νομοθεσία που ισχύει στην Ευρωπαϊκή Ένωση από κάποια εθνική αρχή ή από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και προβλέπει εξονυχιστική αξιολόγηση των επιστημονικών δεδομένων. Αυτή η αξιολόγηση περιλαμβάνει την απαίτηση διεξαγωγής μελέτης βιοϊσοδυναμίας ή την αιτιολογημένη εξαίρεση τέτοιας μελέτης, ανάλογα με την περίπτωση. Ουσιαστικά, οι ιατροί και οι φαρμακοποιοί είναι αυτοί που πρέπει να γνωρίζουν τον ασθενή τους και τι ακριβώς λαμβάνει ώστε να κάνουν τις απαραίτητες αλλαγές εξατομικευμένα για να πετύχουν το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Είναι σημαντικό επίσης ο ιατρός και ο φαρμακοποιός να είναι ενημερωμένος και για το ασφαλιστικό ταμείο του ασθενούς ώστε να το λαμβάνει υπ' όψη του και να επιλέγει όταν αυτό είναι δυνατό- ένα γενόσημο φάρμακο που προβλέπει τη μικρότερη οικονομική

4 .Παπαχρονόπουλος Α., «Έρευνα σχετικά με την προτίμηση των πρωτοτύπων φαρμάκων έναντι των γενοσήμων από τους θεράποντες ιατρούς», Πάτρα, Φαρμακευτικό Μάρκετινγκ, 2013.

συμμετοχή για τον ασθενή. Ένα φθινό γενόσημο είναι εξίσου αποτελεσματικό με το αντίστοιχο ακριβό πρωτότυπο φάρμακο.

### **1.5 Βιοσοδυναμία,βιοδιαθεσιμότητα και άλλοι απαραίτητοι όροι για τα γενόσημα**

Στην προηγούμενη ενότητα αναλύθηκε ότι σύμφωνα με τη νομοθεσία του 1984, δεν είναι απαραίτητες οι κλινικές μελέτες γενόσημων φαρμάκων για την έγκρισή τους και αρκούν η ταυτοποίηση, ο ποσοτικός προσδιορισμός και η μελέτη του ρυθμού και του βαθμού απορρόφησης για να αποδειχθούν δύο φαρμακευτικά σκευάσματα (το πρωτότυπο και το γενόσημο) ισοδύναμα. Για την κατανόηση της παραπάνω νομοθεσίας, είναι απαραίτητη η εξοικείωση με κάποιους σημαντικούς όρους.

**Εμπορική Ονομασία:** Το εμπορικό σήμα του προϊόντος. Συγκεκριμένοι κανόνες διασφαλίζουν τη μη παραπλάνηση του ασθενούς, αλλά και τη μη σύγχυση μεταξύ των ιδιοσκευασμάτων διαφορετικών εταιρειών. Τα προϊόντα λέγονται επώνυμα ή brand ή branded.

**Ο όρος φαρμακευτικά ισοδύναμα προϊόντα,** αναφέρεται σε προϊόντα τα οποία έχουν την ίδια ποσοτική περιεκτικότητα της ίδιας δραστικής ουσίας, το ίδιο δοσολογικό σχήμα και πληρούν τα ίδια συγκριτικά πρότυπα. Φαρμακευτική ισοδυναμία δε σημαίνει απαραίτητα βιοϊσοδυναμία επειδή διαφορές σε έκδοχα ή στην παραγωγική διαδικασία μπορεί να οδηγήσουν σε πιο αργή ή πιο γρήγορη απορρόφηση ή διαλυτοποίηση.

Με τη χρήση του **όρου θεραπευτική ισοδυναμία** γίνεται αναφορά σε φάρμακα τα οποία έχουν το ίδιο ενεργό συστατικό, το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα, την ίδια ασφάλεια και την κατάλληλη ετικέτα.

**Βιοδιαθεσιμότητα (bioavailability):** απόλυτος όρος που δηλώνει το ολικό ποσό και τον αληθή ρυθμό που φτάνει το φάρμακο που χορηγήθηκε στη συστηματική κυκλοφορία. Εκφράζεται ως το ποσοστό του χορηγούμενου φαρμάκου που κατορθώνει να εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία, χωρίς να υποστεί καμία χημική μετατροπή. Για καλύτερη κατανόηση του ορισμού, σκεφτείτε ως παράδειγμα, πως αν χορηγηθούν 100 mg per os (από το στόμα) ενός φαρμάκου και απορροφηθούν τα 80 mg

χωρίς να έχουν υποστεί καμία χημική μεταβολή, τότε λέμε ότι η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι 80%.

**Βιοϊσοδυναμία (bioequivalence)**: σχετικός όρος, που συγκρίνει ένα σκεύασμα με ένα άλλο ή με μία σειρά προτύπων. Δύο φάρμακα είναι βιοϊσοδύναμα, όταν εμφανίζουν συγκρίσιμη βιοδιαθεσιμότητα, εντός κάποιων ορίων, και παρόμοιους χρόνους ώστε να πετύχουν τη μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα. Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας είναι αυτές που συγκρίνουν τη βιοδιαθεσιμότητα δύο σκευασμάτων, δηλαδή πρωτότυπου και γενόσημου φαρμάκου, με σκοπό να προσδιοριστούν τυχόν διαφορές στο ρυθμό και βαθμό απορρόφησης της δραστικής ουσίας.<sup>5</sup>

### **1.6 Μελέτη Βιοδιαθεσιμότητας**

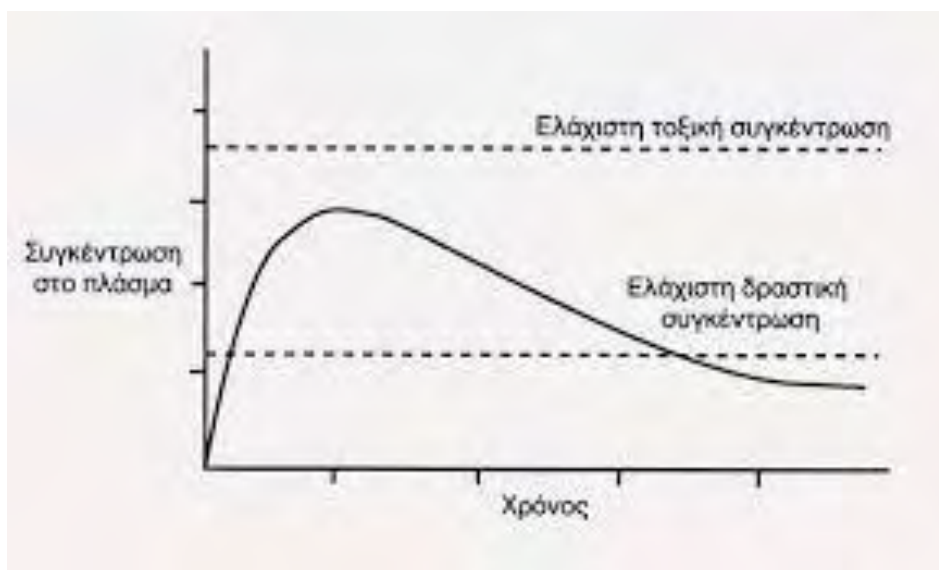
Για κάθε νέο φάρμακο που εισέρχεται στην παγκόσμια αγορά και βρίσκεται υπό το διεθνή νόμο διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας (πατεντών) διεξάγεται μελέτη βιοδιαθεσιμότητας. Ο προσδιορισμός της βιοδιαθεσιμότητας βασίζεται σε μετρήσεις συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στα βιολογικά υγρά, δηλαδή το πλάσμα και τα ούρα, σε συνάρτηση με το χρόνο είτε μετά από μεμονωμένη λήψη είτε μετά από πολλαπλή λήψη. Συνήθως, οι τρεις σημαντικότεροι φαρμακοκινητικές παράμετροι που εξετάζονται είναι (σχήμα 1):

- Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC), που δίνει το μέγεθος της βιοδιαθεσιμότητας. Η επιφάνεια αυτή μεταβάλλεται ανάλογα με την ποσότητα της δραστικής ουσίας που απελευθερώνεται από ένα σκεύασμα.
- Η μέγιστη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας (C<sub>max</sub>). Το ύψος της μέγιστης συγκέντρωσης δραστικής ουσίας και για το κίνδυνο ανεπιθύμητων δράσεων.
- Ο χρόνος εμφάνισης της μέγιστης συγκέντρωσης (t<sub>max</sub>), που καθορίζεται κυρίως από την ταχύτητα αποδέσμευσης και την ταχύτητα απορρόφησης της δραστικής ουσίας

5. Γιαννακός Φιλίππουλος, (2005), Βιοδιαθεσιμότητα και Βιοϊσοδυναμία, ΙΦΕΤ, Διαθέσιμο από: [http://www.ifet.gr/site\\_lab/article.htm](http://www.ifet.gr/site_lab/article.htm).

Στη μελέτη βιοδιαθεσιμότητας λαμβάνουν μέρος υγιείς εθελοντές που τις περισσότερες φορές ανέρχονται σε μερικές εκατοντάδες άτομα, ανάλογα με το φάρμακο. Ο στόχος είναι να συλλεχθούν στατιστικά στοιχεία που να είναι δύσκολο να διαψευστούν και να αποδεικνύουν τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου. Από τη μελέτη βιοδιαθεσιμότητας εξάγονται συμπεράσματα ιατρικής, φαρμακευτικής, βιοχημικής και θεραπευτικής φύσεως που καταχωρούνται ως χρήσιμες πληροφορίες για τον ιατρό και τον ασθενή μετά την έγκριση του φαρμάκου.<sup>6</sup>

**ΣΧΗΜΑ 1:** Χαρακτηριστική καμπύλη επιπέδου φαρμάκου στο πλάσμα με το δραστικό και το τοξικό επίπεδο. φαρμακοκινητικά μεγέθη για την εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας: Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC), μέγιστη συγκέντρωση δραστικής ουσίας (C<sub>max</sub>), χρόνος εμφάνισης μέγιστης συγκέντρωσης (t<sub>max</sub>)



**Πηγή:** <https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/3669/1/02chapter3.pdf>

6. Committee for Medicinal Products of Human use (CHMP), 'Note for Guideline on the investigation of Bioavailability and Bioequivalence', pp. 3-11, London, 2000.

### **1.7 Μελέτη Βιοισοδυναμίας**

Οι παρασκευαστές γενοσήμων φαρμάκων έχουν δύο εναλλακτικές για να αποδείξουν ότι τα προϊόντα τους –γενόσημα φάρμακα– είναι ασφαλή και αποτελεσματικά. Η πρώτη εναλλακτική είναι να διεξάγουν τις δικές τους κλινικές μελέτες, επαναλαμβάνοντας τις περισσότερες δοκιμασίες που έχουν γίνει από τον παρασκευαστή του πρωτότυπου φαρμάκου. Η δεύτερη εναλλακτική είναι να συγκρίνουν το δικό τους γενόσημο με το πρωτότυπο μέσω μελετών βιοισοδυναμίας. Όταν περάσει ο χρόνος προετοιμασίας ενός πρωτότυπου φαρμάκου, τότε η παραγωγή του φαρμάκου δύναται να υλοποιηθεί από άλλες φαρμακοβιομηχανίες αρκεί να παράγουν το φάρμακο με προδιαγραφές ίδιες ή παραπλήσιες του πρωτοτύπου, όπως καθορίζουν οι κανονισμοί. Για να διαπιστωθεί ότι το νέο παρασκευασμένο φάρμακο είναι το ίδιο με το πρωτότυπο, χρειάζεται να εκπονηθεί μελέτη σύγκρισης. Αυτή η μελέτη σύγκρισης ονομάζεται μελέτη βιοϊσοδυναμίας. Και χρειάζεται έγκριση από τον Ε.Ο.Φ. Οι απαιτήσεις των μελετών βιοϊσοδυναμίας για την έγκριση γενοσήμου διαφέρουν από χώρα σε χώρα. Σύμφωνα με τις προδιαγραφές του παγκόσμιου οργανισμού υγείας στις μελέτες λαμβάνουν μέρος 18-24 υγιείς εθελοντές, άνδρες και γυναίκες, ηλικίας από 18 έως 55 ετών, φυσιολογικού σωματικού βάρους. Εφόσον ένα ουσιωδώς όμοιο φάρμακο περιέχει γνωστές, ασφαλείς και αποτελεσματικές δραστικές ουσίες, η επανάληψη προκλινικών και κλινικών δοκιμών δεν κρίνεται απαραίτητη. Αντί των κλινικών δοκιμών είναι υποχρεωτική η διεξαγωγή μελετών βιοϊσοδυναμίας. Η μελέτη βιοϊσοδυναμίας τεκμηριώνει τη θεραπευτική ισοδυναμία μεταξύ του ελεγχόμενου ουσιωδώς όμοιου φαρμάκου και του πρωτότυπου το οποίο χρησιμοποιείται ως βάση αναφοράς. Το ουσιωδώς όμοιο φάρμακο και το προϊόν αναφοράς θεωρούνται βιοϊσοδύναμα όταν αποδεικνύεται ότι οι δύο συνθέσεις δεν παρουσιάζουν ουσιώδεις διαφορές στο εύρος και στο βαθμό απορρόφησης τους από τον ανθρώπινο οργανισμό. Η μελέτη βιοϊσοδυναμίας περιλαμβάνει τη σύγκριση ίδιων δόσεων των δύο φαρμάκων υπό σταθερές συνθήκες. Η αξιολόγηση των μελετών βιοδιαθεσιμότητας γίνεται με τη χρήση πολύ αυστηρών κριτηρίων στα οποία περιλαμβάνονται:

Η αναλυτική περιγραφή της μεθόδου παρασκευής

- Η υποβολή της μελέτης και η έγκριση της από την επιτροπή δεοντολογίας
- Η εξασφάλιση επαρκούς αριθμού εθελοντών
- Ο λεπτομερής ιατρικός έλεγχος των εθελοντών πριν και μετά τη μελέτη

- Ο ορθός σχεδιασμός της μελέτης
- Η διεξαγωγή της μελέτης σε τυποποιημένες συνθήκες
- Επαρκής περίοδος αποδρομής

Η αποφυγή της επανάληψης εκτεταμένων πειραμάτων σε ανθρώπους και ζώα με την παράλληλη διασφάλιση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των ουσιωδών όμοιων αποτελεί το μέτρο της σπουδαιότητας των μελετών βιοϊσοδυναμίας

Η φαρμακευτική ποιότητα και η θεραπευτική ισοδυναμία των ουσιωδώς ομοίων φαρμάκων τεκμηριώνεται απόλυτα από τις εθνικές ρυθμιστικές αρχές του φαρμάκου κατά τη διάρκεια των αδειοδοτικών διαδικασιών αλλά και συχνά από την ασφαλή και χωρίς προβλήματα παρουσία των φαρμάκων αυτών στις διεθνείς αγορές επί σειρά ετών. Αξίζει δε να σημειωθεί ότι συχνά οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ διαφορετικών παρτίδων ενός πρωτοτύπου προϊόντος έχουν το ίδιο αν όχι μεγαλύτερο εύρος από τη στατιστικά υπολογισμένη και ελεγχόμενη διαφορά μεταξύ ενός ουσιωδώς όμοιου και του αντίστοιχου προϊόντος αναφοράς. Τα ουσιωδώς όμοια φάρμακα περιέχουν το ίδιο δραστικό συστατικό με το πρωτότυπο και επιδρούν με τον ίδιο τρόπο στους ασθενείς. Τα ισοδύναμα ουσιωδώς φάρμακα μπορούν να περιέχουν διαφορετικά μη ενεργά συστατικά (έκδοχα) πχ χρωματισμοί, άμυλο, γλυκαντικά κ.λ.π και μπορούν να διαφέρουν από το πρωτότυπο στο μέγεθος, το χρώμα ή τη μορφή. Καμία από αυτές τις διαφοροποιήσεις δεν επηρεάζει τη θεραπευτική δράση. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, όλα τα φάρμακα πρωτότυπα ή ουσιωδώς όμοια, οφείλουν να υποβληθούν σε εγκριτικές διαδικασίες ώστε να καταστεί νόμιμη η παραγωγή και η διάθεση τους. Τα ουσιωδώς όμοια φάρμακα οφείλουν να συμμορφώνονται με τα ίδια πρότυπα ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που ισχύουν για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα. Τα ουσιωδώς όμοια φάρμακα παράγονται σε επιθεωρημένες πιστοποιημένες εγκαταστάσεις υπό απολύτως ελεγχόμενες συνθήκες που είναι γνωστές ως G.M.P (good manufacturing practices) κανόνες ορθής βιομηχανικής παραγωγής. Επίσης, ακριβώς όπως ισχύει και για τα πρωτότυπα προϊόντα μετά την έναρξη της κυκλοφορίας τους, τα ουσιωδώς όμοια φάρμακα ελέγχονται για τη περίπτωση εμφάνισης οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας.

- 1) Την ίδια ποσοτική και ποιοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες με το φάρμακο αναφοράς.

Τα διάφορα άλατα, εστέρες, αιθέρες, ισομερή, σύμπλοκα ή παράγωγα μιας δραστικής ουσίας θα θεωρούνται ως μία και η αυτή δραστική ουσία, εκτός εάν οι ιδιότητες τους διαφέρουν σημαντικά από απόψεως ασφαλείας ή/και αποτελεσματικότητάς. Απαραίτητη είναι η κατάθεση συμπληρωματικών στοιχείων για την τεκμηρίωση της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας. Εάν δεν τεκμηριώνεται κατά την αξιολόγηση ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά δεν διαφοροποιείται από το προϊόν αναφοράς, τότε το υπό έγκριση προϊόν δε μπορεί να χαρακτηριστεί γενόσημο και θα πρέπει να κατατεθεί συνοδευόμενο από τα σχετικά προκλινικά και κλινικά δεδομένα κατά περίπτωση (Σχήμα 2):

2) Την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή με το φάρμακο αναφοράς.

Οι διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές που λαμβάνονται από το στόμα και είναι άμεσης απελευθέρωσης θεωρούνται ως μία και η αυτή φαρμακοτεχνική μορφή.

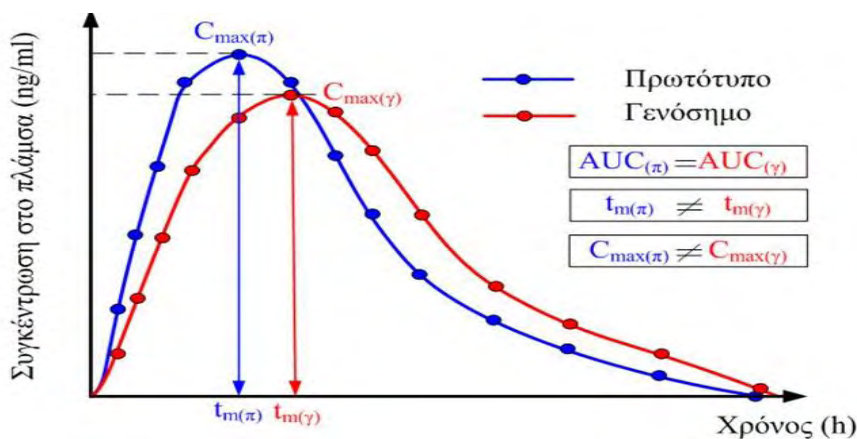
3) Βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς που έχει αποδειχθεί βάσει των κατάλληλων μελετών βιοδιαθεσιμότητας

Ο αιτών μπορεί να απαλλαγεί από την υποχρέωση υποβολής μελετών βιοδιαθεσιμότητας, εάν μπορεί να αποδείξει ότι το γενόσημο φάρμακο πληροί τα σχετικά κριτήρια, όπως ορίζονται σε σχετική κατευθυντήρια οδηγία.<sup>7</sup>

---

7. Committee for Medicinal Products of Human use (CHMP), 'Guideline on the investigation of Bioequivalence', London, 2010

**ΣΧΗΜΑ 2:** Σύγκριση γενοσήμου-πρωτοτύπου φαρμάκου. Ο κάθετος άξονας αναφέρεται στη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο αίμα ενώ ο οριζόντιος αναφέρεται στο χρόνο. Η διαφορά συγκέντρωσης της δραστικής στο αίμα στο χρόνο των 5 ωρών φαίνεται να είναι πολύ μικρή.



[Πηγή:www.boomer.org/c/p4/c10/c1003.php](http://www.boomer.org/c/p4/c10/c1003.php)

**1.8 Η συντομευμένη διαδικασία έγκρισης μάρκετινγκ για τα γενόσημα φάρμακα**

Τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας και τα υπόλοιπα πιστοποιητικά προστασίας και περιγραφής του φαρμάκου εξασφαλίζουν τα πνευματικά δικαιώματα ιδιοκτησίας, όμως δεν παρέχουν το δικαίωμα στον κάτοχο να εισάγει στην αγορά το νέο πρωτότυπο σκεύασμα. Για κάθε φάρμακο πρέπει να προηγηθεί διαδικασία έγκρισης μάρκετινγκ (ΜΑ) ώστε να εισέλθει στην αγορά των φαρμάκων. Σύμφωνα με την Οδηγία του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου, ο αιτών οφείλει να καταθέσει εκτενή στοιχεία όσον αφορά στα χαρακτηριστικά, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του ιατρικού προϊόντος στις ρυθμιστικές αρχές (European Commission, 2002). Όσον αφορά τα γενόσημα φάρμακα από το 1995 υπάρχουν δύο διαφορετικές διαδικασίες έγκρισης μάρκετινγκ στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Η κεντρική διαδικασία, (centralized procedure) είναι υποχρεωτική για τα βιοτεχνολογικά προϊόντα και προαιρετική για υπόλοιπα καινοτόμα ιατρικά ή φαρμακευτικά προϊόντα. Η έγκριση μάρκετινγκ χορηγείται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή με τη βοήθεια της ΕΜΕΑ (European Medicines Evaluation Agency), η οποία ελέγχει και αξιολογεί την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητά και την ποιότητα του προϊόντος. Αν η αίτηση αξιολογηθεί με επιτυχία, δίδεται έγκριση μάρκετινγκ για όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η έγκριση μάρκετινγκ έχει νομική ισχύ για 5 χρόνια, ενώ για να ζητηθεί επέκταση της έγκρισης πρέπει να υποβληθεί αίτημα τρεις μήνες πριν από τη λήξη της προηγούμενης έγκρισης. Αν ζητηθεί επέκταση, το όριο της νέας έγκρισης είναι απεριόριστου χρόνου (άρθρο 24 της Οδηγίας). Σύμφωνα με την αμοιβαία διαδικασία αναγνώρισης (mutual recognition procedure - MRP, ένα ιατρικό προϊόν πρέπει να έχει λάβει ήδη έγκριση μάρκετινγκ από ένα άλλο κράτος-μέλος της ΕΕ, από την εκάστοτε εθνική αρχή έγκρισης, με την παροχή ικανοποιητικών επιστημονικών στοιχείων. Από την 1 Ιανουαρίου 1998 η MRP είναι υποχρεωτική για τα ιατρικά προϊόντα που πρόκειται να εισαχθούν στη φαρμακευτική αγορά ενός άλλου κράτους-μέλους, εκτός από αυτό στο οποίο εξουσιοδοτήθηκαν πρώτα. Το 2005 μία τρίτη διαδικασία, η New Decentralized Procedure (DCP), τέθηκε σε ισχύ. Ισχύει σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει ακόμα έγκριση σε κανένα από τα κράτη-μέλη της ΕΕ. Κατατίθενται οι ίδιοι φάκελοι σε όλα τα κράτη-μέλη κι ένα κράτος-μέλος, το οποίο επιλέγει ο αιτών, θα καταρτίσει τα έγγραφα αξιολόγησης και θα τα στείλει στα ενδιαφερόμενα κράτη-μέλη. Στη συνέχεια είτε θα εγκριθεί η αξιολόγηση από τα κράτη-μέλη, είτε θα

παραπεμφθεί σε διαδικασίες διαιτησίας. Με τη νέα διαδικασία, τα ενδιαφερόμενα κράτη-μέλη συμμετέχουν σε πιο αρχικό στάδιο της αξιολόγησης, με σκοπό να ελαχιστοποιηθούν οι διαφωνίες και να διευκολυνθεί η διαδικασία έγκρισης μάρκετινγκ σε όσες το δυνατόν περισσότερες αγορές. Η πλειονότητα των εγκρίσεων για την εμπορική κυκλοφορία και διάθεση των γενόσημων φαρμάκων, χορηγείται μέσω των δύο τελευταίων διαδικασιών. Μετά την καθιέρωση της DCP, η MRP χρησιμοποιείται κυρίως για την επέκταση της έγκρισης μάρκετινγκ ενός προϊόντος και σε άλλες χώρες. Η πρακτική αυτή είναι γνωστή ως «επαναλαμβανόμενη χρήση».<sup>8</sup>

### **1.9 Σύστημα τιμολόγησης γενόσημων φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στην Ελλάδα**

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση τα συστήματα τιμολόγησης γενόσημων μπορούν να υιοθετήσουν μία ελεύθερη πολιτική τιμολόγησης ή μία εξαρτώμενη-ρυθμιζόμενη πολιτική. Οι χώρες που εφαρμόζουν το ρυθμιζόμενο σύστημα τιμολόγησης φαρμάκων βασίζουν την τιμολόγηση αυτών σε κριτήρια τα οποία διαφέρουν από αγορά σε αγορά (πίνακας 1). Ακριβέστερα, οι τιμές ρυθμίζονται με βάση :

- α) το μέσο όρο τιμών του φαρμάκου στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης
- β) ένα ποσό χαμηλότερο από την τιμή του πρωτότυπου σκευάσματος
- γ) μια διαπραγματεύσιμη τιμή (price / volume)
- δ) τη μέγιστη τιμή (price index) και
- ε) άλλες μετρήσεις

Τα συστήματα αυτά υιοθετήθηκαν σε ποσοστό 71% από τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης με σκοπό να μειωθεί η φαρμακευτική δαπάνη στα κράτη και να συγκρατηθεί το κόστος των υγειονομικών συστημάτων σε ολόκληρη την Ευρώπη. Για τον καθορισμό της τιμής αναφοράς, οι εθνικές αρχές υγείας, συνυπολογίζουν και τις τιμές των φαρμάκων που υπάρχουν ήδη στις διάφορες ομάδες αναφοράς. Η πλειονότητα των κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, περίπου το 63%, όρισε την τιμή αναφοράς με βάση τη δραστική ουσία του φαρμάκου. Σε ποσοστό 32% οι ευρωπαϊκές χώρες καθορίζουν την τιμή αναφοράς με βάση τη χαμηλότερη τιμή ενός φαρμάκου, ενώ σε ποσοστό

---

<sup>8</sup> Mosiallos E. et. al, regulating pharmaceuticals in Europe: Striving for efficiency, equity and quality, Open University Press, 2008

16% με βάση τη χαμηλότερη τιμή ενός γενόσημου φαρμάκου. Στην Ελλάδα, ισχύουν οι παραπάνω αρχές και η τιμή του πρωτότυπου φαρμάκου δίδεται από το μέσο όρο των τριών χαμηλότερων τιμών στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης και έπειτα μειώνεται κατά ένα ποσοστό η τιμή του πρώτου γενόσημου από το πρωτότυπο, η τιμή του δεύτερου γενόσημου μειώνεται κατά το ίδιο ποσοστό από το πρώτο γενόσημο Κ.Ο. Τον Σεπτέμβριο του 2015, η υπουργική απόφαση προέβλεπε νέες μειώσεις τιμών σε εκτός πατέντας πρωτότυπα και γενόσημα φάρμακα στα πλαίσια μείωσης της φαρμακευτικής δαπάνης της χώρας. Στις δεσμεύσεις που έχει αναλάβει η χώρα στο πλαίσιο της Τρίτης Δανειακής Σύμβασης με τον Ευρωπαϊκό Μηχανισμό Σταθερότητας είναι και οι μειώσεις των τιμών των εκτός πατέντας φαρμάκων στο 50% της τιμής που είχαν πριν χάσουν την πατέντα τους και των γενόσημων στο 32,5% αντίστοιχα. Οι μειώσεις αφορούν το σύνολο των σκευασμάτων και όχι μόνο όσων κυκλοφόρησαν ή έχασαν την πατέντα μετά το 2012, όπως ισχύει σήμερα. Μετά τις πρόσφατες εκλογές όμως του Σεπτεμβρίου 2015, δεν υπάρχουν νέα δεδομένα και αναμένεται νέο δελτίο τιμών.<sup>9</sup>

**Πίνακας 1: Τιμή ανά μονάδα φαρμακευτικού σκευάσματος**

	Ελλάδα	Ιταλία	Ισπανία	Γερμανία	Ηνωμένο Βασίλειο	Γαλλία	Μέσος Όρος Ε.Ε
Με Προστασία	0,80	0,75	1,06	3,13	1,01	1,60	1,59
Χωρίς Προστασία	0,31	0,30	0,22	0,57	0,24	0,30	0,30
Γενόσημα	0,21	0,14	0,12	0,14	0,09	0,17	0,13

**Πηγή: [galinos.gr](http://galinos.gr)**

<sup>9</sup> Patricia M. Danzon and Li-Wei Chao, PRICES, COMPETITION AND REGULATION IN PHARMACEUTICALS: A CROSS-NATIONAL COMPARISON, OHE, 2000

**1.10 Παγκόσμιες πρακτικές για την αγορά φαρμάκων, μέχρι το 2018**

Καθώς η παγκόσμια αγορά στρέφεται στην αναπτυξιακή ατζέντα μετά το 2015, ο ρόλος των φαρμάκων για την υποστήριξη της ανάπτυξης μια υγιούς κοινωνίας γίνεται όλο και πιο σημαντικός. Η πρόοδος στον τομέα της καινοτομίας, οι προσπάθειες για διερεύνηση της πρόσβασης και οι νέες προσεγγίσεις για την εξασφάλιση της βιωσιμότητας των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης θα έχουν σχέση με τη χρήση των φαρμάκων κατά τη διάρκεια των επόμενων τριών ετών σε όλο τον κόσμο. Σύμφωνα με τα στοιχεία της IMS, κατά τα επόμενα τρία χρόνια περιμένουμε να δούμε ένα κύμα καινοτομίας, που προκύπτει από την έρευνα και την ανάπτυξη του pipeline που θα φέρει κλινικά οφέλη για τους ασθενείς όχι μόνο στις ανεπτυγμένες οικονομίες αλλά και σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Την ίδια στιγμή, ο αντίκτυπος της λήξης πατεντών, που έχει μειώσει σημαντικά τα επίπεδα αύξησης των δαπανών των φαρμάκων σε όλες τις ανεπτυγμένες αγορές τα τελευταία πέντε χρόνια, θα μετριασθεί. Αυτοί οι παράγοντες, σε συνδυασμό με την αναμενόμενη ενίσχυση της παγκόσμιας οικονομίας και την ταχεία επέκταση της πρόσβασης στις αναδυόμενες αγορές, θα οδηγήσουν σε υψηλότερα επίπεδα τη φαρμακευτική δαπάνη κατά τα επόμενα τρία χρόνια σε σύγκριση με τα τελευταία έξι χρόνια. Θα οδηγήσουν επίσης σε φάρμακα που παίζουν έναν πιο κεντρικό ρόλο στην έγκαιρη και οικονομικά αποτελεσματική πρόληψη ή θεραπεία της νόσου, βοηθώντας στη μείωση τους κόστους για τα συστήματα υγείας συνολικά. Οι παγκόσμιες δαπάνες για τα φάρμακα προβλέπεται να φτάσουν σχεδόν 1.300 δισεκατομμύρια ευρώ έως το 2018, δηλαδή μία αύξηση περίπου 30% σε σχέση με τα επίπεδα του 2013. Αυτό το επίπεδο αύξησης, με σύνθετο ετήσιο ρυθμό ανάπτυξης 47% σε συνεχή βάση, θα είναι ελαφρώς υψηλότερο από το 5,2% που σημειώθηκε κατά τα τελευταία πέντε χρόνια. Μεταξύ των κυριότερων αγορών, η αγορά των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής παραμένει ως η μεγαλύτερη αγορά, εκπροσωπώντας πάνω από το ένα τρίτο του παγκόσμιου συνόλου, και αναμένεται να αυξηθεί με έναν ετήσιο ρυθμό 5-8% μέχρι το 2018. Σε όλες τις μεγάλες αγορές της Ευρώπης, η οικονομική λιτότητα οδήγησε σε προσπάθειες για περιορισμό των δαπανών υγείας. Μέτρα που αφορούν στη φαρμακευτική αγορά και φαρμακευτική δαπάνη έχουν οδηγήσει σε μείωση των δαπανών ή πολύ χαμηλή αύξηση, η οποία θα συνεχιστεί μέχρι το 2018. Η υψηλότερη αύξηση θα είναι στη Γερμανία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Στη Γαλλία και την Ισπανία η ανάπτυξη θα κυμαίνεται από το μηδέν μέχρι σε αρνητικό επίπεδο, λόγω της μείωσης των τιμών και την αύξηση της χρήσης γενοσήμων στη Γαλλία και των αλλαγών

στα σύστημα τιμολόγησης στην Ισπανία. Στην Ιαπωνία, ομοίως, προβλέπεται μικρή αύξηση της τάξεως του 1-4% ακόμη κι αν ο πληθυσμός της άνω των 65 ετών υπερβαίνει το 27%, 5 ποσοστιαίες μονάδες πάνω από αντίστοιχα ποσοστά άλλων ανεπτυγμένων χωρών και αναμένεται να αυξήσει τη ζήτηση σε φάρμακα. Οι φαρμακευτικές αγορές θα επεκταθούν με ετήσιο ποσοστό αύξησης 8-11%, μέχρι το 2018. Η Κίνα, που είναι ήδη δεύτερη μεγαλύτερη φαρμακευτική αγορά παγκοσμίως, θα φτάσει σε επίπεδα δαπανών τα 155 έως 185 δισεκατομμύρια δολάρια το 2018. Πάνω από 80% της ανάπτυξης των φαρμακευτικών αγορών θα αποδοθούν σε μη επώνυμα φάρμακα (non branded drugs). Σύμφωνα με αναφορά της IMS, η ανάπτυξη στη φαρμακευτική αγορά καθοδηγείται από τα γενόσημα και τα non-branded φάρμακα, σε ένα ποσοστό περίπου 83%, το 2018. Στην Κίνα αναμένεται συνολική αύξηση 75% στην επόμενη τριετία, που θα οφείλεται τόσο σε μάρκες-brands (αύξηση 70%) όσο και σε μη-εμπορικά σήματα – non-branded (αύξηση 75%). Ορισμένες φαρμακευτικές αγορές διαθέτουν μία άρτια εγχώρια βιομηχανία γενόσημων, ενώ άλλες μικρότερες χώρες βασίζονται περισσότερο στις εισαγωγές φαρμάκων και τείνουν να έχουν επίπεδα φαρμακευτικής δαπάνης ως ποσοστό των συνολικών δαπανών τους. Ως ποσοστό της συνολικής αύξησης της φαρμακευτικής αγοράς, η ανάπτυξη παραμένει σταθερή για τα branded προϊόντα στο 30%, ενώ η αύξηση για τα προϊόντα με μη-εμπορικό σήμα, non-branded, αυξάνεται απότομα στο 61%. Η Λατινική Αμερική έχει το υψηλότερο ποσοστό ανάπτυξης γενόσημων από κάθε άλλη περιοχή. Τα γενόσημα φάρμακα είναι ο οδηγός της ανάπτυξης παντού, εκτός από τη Βόρεια Αμερική. Αυξήσεις στα γενόσημα φάρμακα χαμηλού κόστους θα συνεχίσουν να γίνονται στην Ασία, συμπεριλαμβανομένης της Ινδίας και του Πακιστάν, και θα επιδιώκονται προσπάθειες για τη διεύρυνση της πρόσβασης σε βασικές υπηρεσίες υγείας. Τα γενόσημα φάρμακα που παράγονται τοπικά θα είναι ο κύριος δικαιούχος της αυξανόμενης ζήτησης στη Λατινική Αμερική, με τους τοπικούς κατασκευαστές να αυξάνουν το μερίδιό τους στην αγορά. Επίσης, τα γενόσημα φάρμακα που κατασκευάζονται τοπικά αποτελούν μια σημαντική πηγή προσιτών φαρμάκων στις αφρικανικές αγορές, όπου εγχώριοι κατασκευαστές συχνά προτιμώνται για την ενθάρρυνση της εγχώριας παραγωγής. Η ζήτηση για τα γενόσημα φάρμακα έχει ξεπεράσει συνολικά τους ρυθμούς ανάπτυξης της αγοράς και στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, ενώ ο συγκεκριμένος τομέας επωφελήθηκε επίσης από μια σειρά από πολλές λήξεις των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας .

### **1.11 Πληθυσμιακός στόχος γενοσήμων φαρμάκων**

Στην Ελλάδα η κατανάλωση γενοσήμων φαρμάκων για πολλά χρόνια ήταν πολύ χαμηλή διότι δεν υπήρχε η κατάλληλη εξοικείωση των ιατρών και παράλληλα των ασθενών. Το μεγάλο πρόβλημα ήταν η έλλειψη εμπιστοσύνης απέναντι στα γενόσημα και ο φόβος για την ασφάλεια και τη ποιότητα του γενοσήμου. Καθώς λοιπόν στην Ελλάδα δεν υπάρχει η πολυτέλεια να ξοδεύονται μεγάλα ποσά σε ακριβά πρωτότυπα φάρμακα και από τη στιγμή που η ίδια δραστική ουσία μπορεί να αγοραστεί σε χαμηλότερη τιμή, ξεκίνησαν ορισμένα μέτρα ενίσχυσης των γενοσήμων. Σε έρευνα που έγινε το 2009 στην Ελλάδα, πριν από την οικονομική κρίση, 1463 ιατροί συμμετείχαν σε έρευνα αναφορικά με τις πρακτικές συνταγογράφησης που εφαρμόζουν.<sup>10</sup> Το 83% των ιατρών είχαν θετική εικόνα για τα γενόσημα αλλά προτιμούν να συνταγογραφούν πρωτότυπα. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι οι ιατροί προβαίνουν σε αλλαγή φαρμάκου όταν διαπιστώνουν παρενέργειες. Επίσης, επηρεάζονται από το κόστος αλλά και τη δυνατότητα κάλυψης του ασφαλιστικού ταμείου. Τα μέτρα που λήφθηκαν για την ενίσχυση των γενοσήμων φαρμάκων είναι η συνταγογράφηση με βάση τη δραστική ουσία, αντί για την εμπορική ονομασία, η δυνατότητα υποκατάστασης ενός φαρμάκου με ένα φθηνότερο αντίγραφο από τον φαρμακοποιό, η επιβολή πλαφόν ορίου συνταγογράφησης, ώστε να επιλέγει ο ιατρός φθηνότερα φάρμακα για να μπορεί να εξυπηρετεί περισσότερους ασθενείς, η θετική λίστα φαρμάκων και οι πολιτικές ελέγχου της τιμολόγησης. Όλα αυτά τα μέτρα τα οποία βρίσκονται σε μια συνεχή δυναμική καθώς και η επαρκής ενημέρωση σε ασθενείς και ιατρούς οδηγούν στην αύξηση της αγοράς των γενοσήμων φαρμάκων.

---

10. Σκαλτσά Λ., 'Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη στάση ασθενών-καταναλωτών και επαγγελματιών υγείας στην Ελλάδα σχετικά με τα γενόσημα φάρμακα', Πάτρα, Φαρμακευτικό Μάρκετινγκ, 2013.

**Πίνακας 2 : Σύγκριση πρωτότυπου-γενοσήμου φαρμάκου**

Παράμετροι	Πρωτότυπο	Γενόσημο
Δραστικές ουσίες	Ίδιες	Ίδιες
Ασφάλεια και Αποτελεσματικότητα	Ίδια	Ίδια
Ποιότητα και Δραστικότητα	Ίδια	Ίδια
Απόδοση	Ίδια	Ίδια
Κόστος Συνταγογράφησης	Υψηλό	Χαμηλό
Έλεγχος από τον FDA των συνθηκών παραμονής	Ναι	Ναι
Έλεγχος από τον FDA ανεπιθύμητων ενεργειών	Ναι	Ναι
Έλεγχος από τον FDA της επισήμανσης του φαρμάκου	Ναι	Ναι
Εκτεταμένη έρευνα και αναπτυξιακές επενδύσεις	Ναι	Όχι
Κόστος διαφήμισης και προωθητικών ενεργειών	Ναι	Όχι
Προστασία πατέντας	Ναι	Όχι
Έκθεση από τον FDA που αποδεικνύει ότι δραστικό μόριο είναι ισοδύναμο του πρωτοτύπου	-	Ναι
Χρονικό διάστημα ανάπτυξης	~12 χρόνια	~2-4 χρόνια

**Πηγή: Singh, 2010**

**Κεφάλαιο 2: Διαδικασίες που απαιτούνται για τη κατάθεση του φακέλου στον Ε.Ο.Φ**

Οι διαδικασίες που απαιτούνται για να γίνει η κατάθεση του πλήρη φακέλου στον Ε.Ο.Φ είναι με πολυσύνθετη και χρονοβόρο διαδικασία, το τμήμα που ασχολείται εξ ολοκλήρου με την προετοιμασία του φακέλου είναι το τμήμα κανονιστικών υποθέσεων. Η Ευρώπη έχει ίδιες απαιτήσεις και δικαιολογητικά που απαιτούνται για να πάρει έγκριση κυκλοφορίας ένα γενόσημο φάρμακο. Όπως παρουσιάστηκε στο γράφημα, έχει θεσπιστεί ένα κοινό μέσο επικοινωνίας μεταξύ των αρχών και κάθε φαρμακευτικής εταιρείας ένα πρόγραμμα με το όνομα e-CTD όπου αποτελείται από 5 ενότητες (σχήμα 3):<sup>11</sup>

**Ενότητα 1:** Διοικητικές Πληροφορίες (Σχήμα Διοίκησης, εγκαταστάσεις, εργοστάσια, οικονομικά στοιχεία, προσωπικό(δεν συμπεριλαμβάνεται στο e-CTD), είναι κοινή σε κάθε κατάθεση εφόσον δεν υπάρχουν αλλαγές

**Ενότητα 2:** Περιεχόμενα e-CTD, Εισαγωγή, Περίληψη Ποιότητας, Μη κλινική Επισκόπηση, Κλινική Επισκόπηση, Μη κλινικές γραπτές και συνοπτικές περιλήψεις, Κλινική Περίληψη

**Ενότητα 3:** Ποιότητα

**Ενότητα 4:** Αναφορά Μη κλινικών Μελετών

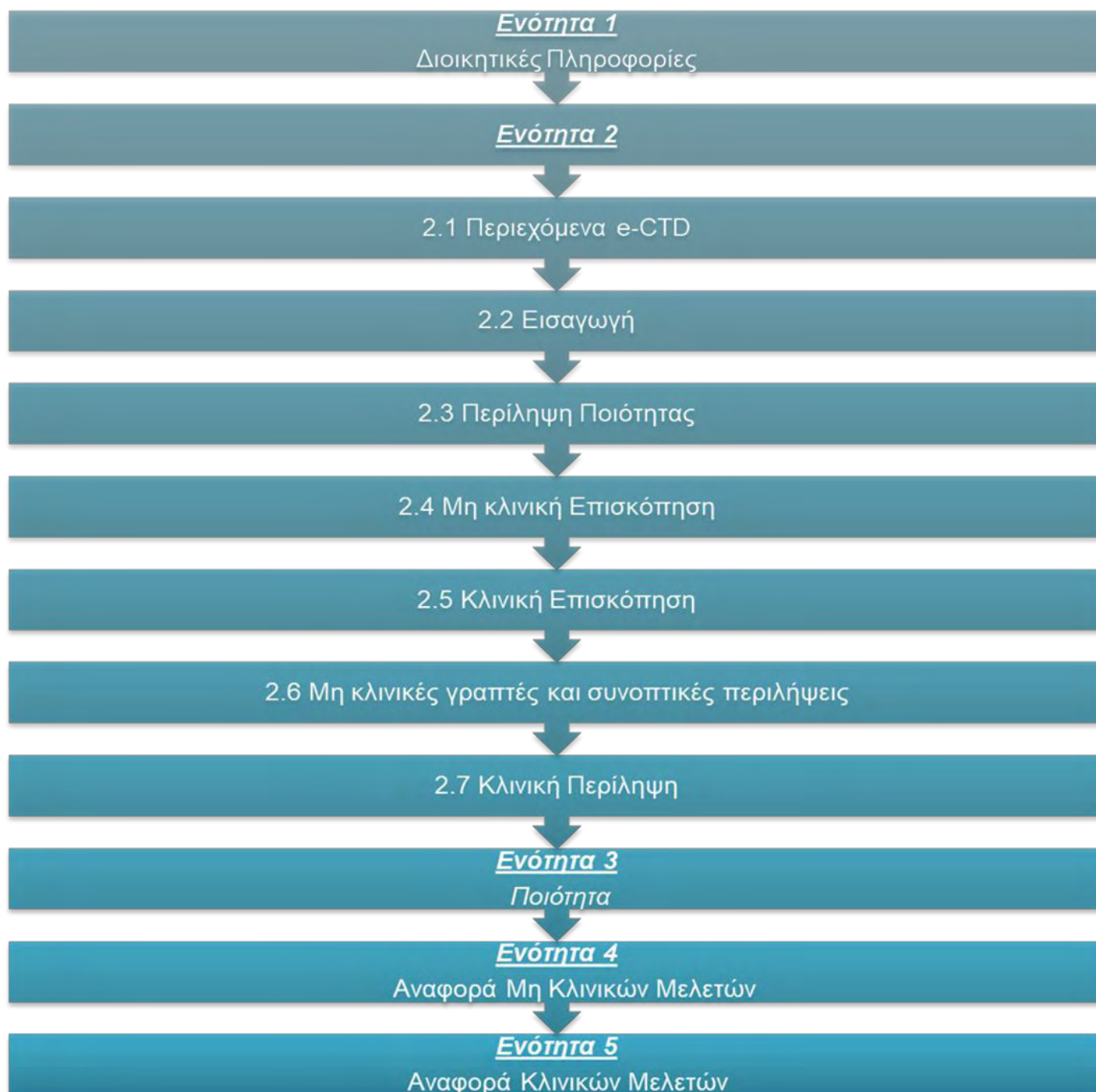
**Ενότητα 5:** Αναφορά Κλινικών Μελετών

Στη συνέχεια γίνεται αναλυτική περιγραφή των περιεχομένων κάθε κεφαλαίου<sup>12</sup>

11. Contiades X, Golna C, Souliotis K., 'Pharmaceutical regulation in Greece at the crossroad of change: economic, political and constitutional considerations for a new regulatory paradigm.' (2007), Health Policy, 82, pp: 116-29

12. E.M.A: [www.ema.com](http://www.ema.com)

**Σχήμα 3: Δομή e-CTD**



**Πηγή:**<http://www.biopharma-excellence.com/news/2018/3/2/from-impd-to-ind-same-but-different>

## **2.1.Πλήρης Πίνακας Περιεχομένων (Module 1)**

Πρέπει να υποβληθεί περιεκτικός πίνακας περιεχομένων των ενοτήτων 1 έως 5 του φακέλου που υποβάλλεται για αίτηση άδειας κυκλοφορίας.

## **2.2 Έντυπο αίτησης**

Το φαρμακευτικό προϊόν, που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης, πρέπει να ταυτοποιείται με την ονομασία του και την ονομασία της δραστικής ουσίας (των δραστικών ουσιών), όπως και η φαρμακευτική μορφή, η οδός χορήγησης, η ισχύς και η τελική παρουσίαση, περιλαμβανόμενης της συσκευασίας. Πρέπει να παρέχεται το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, καθώς και το όνομα και η διεύθυνση των κατασκευαστών των χώρων που εμπλέκονται στα διάφορα στάδια της παρασκευής (όπου περιλαμβάνονται ο παραγωγός του τελικού προϊόντος και ο (οι) παραγωγός (οί) της δραστικής ουσίας (των δραστικών ουσιών)), και, αν χρειάζεται, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα. Ο αιτών πρέπει να διευκρινίζει τον τύπο της αίτησης και να αναφέρει εάν παρέχονται επίσης δείγματα και ποια. Στα διοικητικά δεδομένα πρέπει να επισυνάπτονται αντίγραφα της άδειας παραγωγής, καθώς και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια, αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών των προϊόντων όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση. Όπως αναφέρεται στο έντυπο αίτησης, οι αιτούντες πρέπει να υποβάλλουν μεταξύ άλλων, πληροφορίες για το φαρμακευτικό προϊόν που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης, τη νομική βάση για την αίτηση, τον προτεινόμενο κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και παραγωγό (-ους), πληροφορίες για το καθεστώς του ορφανού(Τα ορφανά φάρμακα είναι φάρμακα που προορίζονται για τη θεραπεία σπάνιων ασθενειών) φαρμακευτικού προϊόντος, επιστημονικές συμβουλές και παιδιατρικό πρόγραμμα ανάπτυξης.

## **2.3 Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σήμανση και φύλλο οδηγιών**

### **2.3.1 Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (Π.Χ.Π)**

### **2.3.2 Επισήμανση και Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (Φ.Ο.Χ)**

### **2.3.3 Μακέτες και Δείγματα**

### **2.3.4 Π.Χ.Π που έχουν εγκριθεί σε κράτη-μέλη**

Στα διοικητικά δεδομένα του έντυπου αίτησης πρέπει να επισυνάπτονται αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη, αν ισχύει αυτό, και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί.

#### **2.4 Πληροφορίες σχετικά με τους εμπειρογνώμονες**

Οι εμπειρογνώμονες πρέπει να υποβάλουν αναλυτικές εκθέσεις των παρατηρήσεών τους σχετικά με τα έγγραφα και πληροφοριακά στοιχεία που απαρτίζουν το φάκελο άδειας κυκλοφορίας και ιδιαιτέρως για τις Ενότητες 3, 4 και 5 (χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση, μη κλινική τεκμηρίωση και κλινική τεκμηρίωση, αντιστοίχως). Απαιτείται από τους εμπειρογνώμονες να αντιμετωπίσουν τα κρίσιμης σημασίας σημεία τα σχετικά με την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος και των ερευνών που διενεργήθηκαν σε ζώα και ανθρώπους και να παρουσιάσουν όλα τα σχετικά δεδομένα για αξιολόγηση. Οι απαιτήσεις αυτές θα καλύπτονται με την υποβολή μιας γενικής περίληψης ποιότητας, μιας μη κλινικής επισκόπησης (δεδομένα από μελέτες σε ζώα) και μιας κλινικής επισκόπησης που θα βρίσκεται στην Ενότητα 2 του φακέλου αίτησης για άδεια κυκλοφορίας. Στην Ενότητα 1 πρέπει να περιλαμβάνεται μια δήλωση υπογεγραμμένη από τους εμπειρογνώμονες που θα συνοδεύεται από σύντομες πληροφορίες των εκπαιδευτικών τους προσόντων, της κατάρτισης και της επαγγελματικής εμπειρίας τους. Οι εμπειρογνώμονες πρέπει να έχουν κατάλληλα τεχνικά ή επαγγελματικά προσόντα. Πρέπει να δηλώνεται η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

#### **2.5 Ειδικές απαιτήσεις για διάφορους τύπους.**

#### **2.6 Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων**

Όταν χρειάζεται, οι αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να περιλαμβάνουν μια επισκόπηση της αξιολόγησης κινδύνων όπου θα αξιολογούνται οι πιθανοί κίνδυνοι για το περιβάλλον λόγω της χρήσης ή/και της διάθεσης του φαρμακευτικού προϊόντος και να διατυπώνουν προτάσεις για κατάλληλη σήμανση. Πρέπει να καλύπτονται οι περιβαλλοντικοί κίνδυνοι που συνδέονται με την ελευθέρωση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ή αποτελούνται από ΓΤΟ (Γενετικώς Τροποποιημένους Οργανισμούς). Οι πληροφορίες οι σχετικές με τους κινδύνους για το περιβάλλον πρέπει να εμφανίζονται ως παράρτημα της Ενότητας 1. Οι πληροφορίες πρέπει να παρουσιάζονται

,λαμβάνοντας υπόψη τυχόν έγγραφα καθοδήγησης που έχει εκδώσει η Επιτροπή στο πλαίσιο της εφαρμογής της προαναφερθείσας οδηγίας. Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνουν τα εξής: — μια εισαγωγή· — ένα αντίγραφο τυχόν έγγραφης συναίνεσης για τη σκόπιμη ελευθέρωση των ΓΤΟ στο περιβάλλον για σκοπούς έρευνας και ανάπτυξης, περιλαμβανομένων των μεθόδων ανίχνευσης και ταυτοποίησης καθώς και του μοναδικού κώδικα του ΓΤΟ, συν τυχόν πρόσθετες κυκλοφορίες για τον ΓΤΟ ή το προϊόν που έχουν σημασία για την αξιολόγηση του κινδύνου για το περιβάλλον· μια έκθεση αξιολόγησης περιβαλλοντικών κινδύνων (ΑΠΚ) συνταχθείσα βάσει των πληροφοριών, λαμβάνοντας υπόψη τις παραπάνω πληροφορίες και την ΑΠΚ, ένα συμπέρασμα που θα προτείνει μια κατάλληλη στρατηγική διαχείρισης κινδύνων που θα περιλαμβάνει, όσον αφορά τον εν λόγω ΓΤΟ και το εν λόγω προϊόν, ένα σχέδιο παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και την επισήμανση τυχόν ειδικών πληροφοριακών στοιχείων που πρέπει να εμφανίζονται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, τη σήμανση και το φύλλο οδηγιών· κατάλληλα μέτρα για την πληροφόρηση του κοινού. Πρέπει να περιλαμβάνεται ημερομηνία και υπογραφή του συντάκτη, πληροφορίες για την εκπαίδευση, την κατάρτιση και την επαγγελματική εμπειρία του συντάκτη, και δήλωση της σχέσης του συντάκτη με τον αιτούντα.

## **2.2 Περιλήψεις κοινού τεχνικού εγγράφου (Module 2)**

Η Ενότητα αυτή σκοπό έχει να συνοψίσει τα χημικά, φαρμακευτικά και βιολογικά δεδομένα, τα μη κλινικά δεδομένα και τα κλινικά δεδομένα που παρουσιάζονται στις Ενότητες 3, 4 και 5 του φακέλου για άδεια κυκλοφορίας, και να παρουσιάσει τις εκθέσεις/επισκοπήσεις. Πρέπει να καλύπτονται και να αναλύονται τα κρίσιμα σημεία. Πρέπει να παρέχονται πραγματολογικές περιλήψεις που θα περιλαμβάνουν στοιχεία με την μορφή πίνακα. Οι εκθέσεις αυτές πρέπει να παρέχουν παραπομπές σε πίνακες ή στις πληροφορίες που περιέχονται στην κύρια τεκμηρίωση που παρουσιάζεται στην Ενότητα 3 (χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση), στην Ενότητα 4 (μη κλινική τεκμηρίωση) και στην Ενότητα 5 (κλινική τεκμηρίωση). Οι πληροφορίες που περιέχονται στην Ενότητα 2 πρέπει να παρουσιάζονται σύμφωνα με τη μορφή, το περιεχόμενο και το σύστημα αρίθμησης που ορίζονται στον τόμο 2 της σημείωσης για την υποβολή αίτησης. Οι επισκοπήσεις

και οι περιλήψεις πρέπει να είναι σύμφωνες με τις βασικές αρχές και απαιτήσεις που ορίζονται παρακάτω:

### **2.2.1 Γενικός πίνακας περιεχομένων**

### **2.2.2 Εισαγωγή**

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τη φαρμακολογική δράση τον τρόπο δράσης και την προτεινόμενη κλινική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος για το οποίο ζητείται άδεια κυκλοφορίας.

### **2.2.3 Γενική περίληψη ποιότητας**

Στη συνολική περίληψη ποιότητας πρέπει να περιλαμβάνεται μια ανασκόπηση των πληροφοριών των σχετικών με τα χημικά, τα φαρμακευτικά και τα βιολογικά δεδομένα. Θα πρέπει να δίνεται έμφαση σε βασικές κρίσιμες παραμέτρους και ζητήματα που αφορούν θέματα ποιότητας, και θα πρέπει να αιτιολογούνται οι περιπτώσεις όπου δεν ακολουθούνται οι σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Το έγγραφο αυτό πρέπει να ακολουθεί το πεδίο κάλυψης και το σχήμα των αντίστοιχων αναλυτικών δεδομένων που παρουσιάζονται στην Ενότητα 3.

### **2.2.4 Μη κλινική επισκόπηση**

Απαιτείται μια ολοκληρωμένη και κριτική αξιολόγηση της μη κλινικής αξιολόγησης του φαρμακευτικού προϊόντος σε ζώα *in vitro*. Πρέπει να περιλαμβάνεται η εξέταση και η αξιολόγηση της στρατηγικής δοκιμών και της παρέκκλισης από τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Με εξαίρεση τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να περιλαμβάνεται μια αξιολόγηση των προσμίξεων και των προϊόντων διάσπασης, καθώς και τα δυνητικά φαρμακολογικά και τοξικολογικά αποτελέσματά τους. Πρέπει να εξετάζονται οι συνέπειες τυχόν διαφορών στη χειρομορφία, στη χημική μορφή και τα χαρακτηριστικά των προσμίξεων μεταξύ της ένωσης που χρησιμοποιήθηκε στις μη κλινικές μελέτες και του προϊόντος που θα κυκλοφορήσει στην αγορά. Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να αξιολογείται η συγκρισιμότητα του υλικού που χρησιμοποιείται

σε μη κλινικές μελέτες, κλινικές μελέτες, και το φαρμακευτικό προϊόν. Τυχόν νέα έκδοχα θα πρέπει να αποτελούν αντικείμενο ειδικής αξιολόγησης κινδύνου. Πρέπει να ορίζονται τα χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος, όπως εμφανίζονται από τις μη κλινικές μελέτες, και να εξετάζονται οι συνέπειες των ευρημάτων ως προς την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος για την προβλεπόμενη κλινική χρήση σε ανθρώπους.

### **2.2.5 Κλινική επισκόπηση**

Η κλινική επισκόπηση σκοπό έχει να παρουσιάσει μια κριτική ανάλυση των κλινικών δεδομένων που περιλαμβάνονται στην κλινική περίληψη και στην Ενότητα 5. Πρέπει να παρουσιάζεται η προσέγγιση στην κλινική ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, όπου θα περιλαμβάνεται ο σχεδιασμός των κριτικών μελετών, οι αποφάσεις που σχετίζονται με τις μελέτες και οι επιπτώσεις των μελετών. Πρέπει να παρουσιάζεται μια σύντομη επισκόπηση των κλινικών ευρημάτων, όπου θα περιλαμβάνονται οι σημαντικοί περιορισμοί καθώς και μια αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων με βάση τα συμπεράσματα των κλινικών μελετών. Απαιτείται η ερμηνεία του τρόπου με τον οποίο τα ευρήματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υποστηρίζουν την προτεινόμενη δόση και τις ενδείξεις του στόχου, απαιτείται επίσης αξιολόγηση από τα οφέλη και τους κινδύνους του προϊόντος και τις λοιπές προσεγγίσεις. Πρέπει να εξηγείται η αποτελεσματικότητα ή τα ζητήματα ασφαλείας που ανέκυψαν κατά την ανάπτυξη καθώς και τα ζητήματα που δεν έχουν επιλυθεί εφόσον προβλέπεται κλινική χρήση σε ανθρώπους

### **2.2.6 Μη κλινική περίληψη**

Πρέπει να παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών, φαρμακοκινητικών και τοξικολογικών μελετών που διενεργήθηκαν σε ζώα, ως πραγματολογικές γραπτές και πινακοποιημένες περιλήψεις, με την ακόλουθη σειρά: Εισαγωγή, Φαρμακολογική γραπτή περίληψη, Φαρμακολογική πινακοποιημένη περίληψη, Φαρμακοκινητική γραπτή περίληψη, Φαρμακοκινητική πινακοποιημένη περίληψη, Τοξικολογική γραπτή περίληψη, Τοξικολογική πινακοποιημένη περίληψη.

### **2.2.7 Κλινική περίληψη**

Πρέπει να παρουσιάζεται μια αναλυτική περίληψη των κλινικών πληροφοριών σχετικά με το φαρμακολογικό προϊόν που περιλαμβάνονται στην Ενότητα 5. Αυτή πρέπει να περιλαμβάνει τα αποτελέσματα όλων των βιοφαρμακευτικών μελετών, των κλινικών φαρμακολογικών μελετών, και των κλινικών μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας. Απαιτείται μια σύνοψη των επιμέρους μελετών. Οι περιληπτικές κλινικές πληροφορίες πρέπει να παρουσιάζονται με την ακόλουθη σειρά: Περίληψη των βιοφαρμακευτικών και συναφών αναλυτικών μεθόδων, Περίληψη των κλινικών φαρμακολογικών μελετών, Περίληψη της κλινικής αποτελεσματικότητας, Περίληψη της κλινικής ασφαλείας, Συνοψεις των επιμέρους μελετών.

### **Ενότητα 3.1 (Module III) Ποιότητα**

#### **2.3.1 Μορφότυπος και Παρουσίαση**

Το γενικό περίγραμμα της Ενότητας 3 είναι ως εξής:

— Πίνακας περιεχομένων

— Σώμα δεδομένων

— Δραστική ουσία

Γενικές Πληροφορίες

— Ονοματολογία

— Δομή

— Γενικές ιδιότητες

Παρασκευή

— Παρασκευαστής(-ές)

— Περιγραφή της διεργασίας παρασκευής και των ελέγχων της διεργασίας

— Έλεγχος υλικών

— Έλεγχοι κρίσιμων βαθμίδων και ενδιάμεσων

— Επικύρωση ή/και αξιολόγηση διεργασίας

— Ανάπτυξη διεργασίας παρασκευής

Χαρακτηρισμός

— Διευκρίνιση δομής και άλλων χαρακτηριστικών

— Προσμίξεις

Έλεγχος δραστικής ουσίας

— Προδιαγραφή

— Αναλυτικές διαδικασίες

— Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών

— Αναλύσεις παρτίδων

— Αιτιολόγηση της προδιαγραφής

Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Σύστημα κλεισίματος περιέκτη

Σταθερότητα

— Περίληψη σταθερότητας και συμπεράσματα

— Πρωτόκολλο σταθερότητας και δέσμευση σταθερότητας μετά την έγκριση

— Δεδομένα σταθερότητας

— Τελικό φαρμακευτικό προϊόν

Περιγραφή και σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Φαρμακολογική ανάπτυξη

— Συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος

— Δραστική ουσία

— Έκδοχα

— Φαρμακευτικό προϊόν

— Ανάπτυξη τύπου

- Περίσσειες
  - Φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες
  - Ανάπτυξη διεργασίας παρασκευής
  - Σύστημα κλεισίματος περιέκτη
  - Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά
  - Συμβατότητα
- Παρασκευή
- Παρασκευαστής(-ές)
  - Τύπος παρτίδας
  - Περιγραφή της διεργασίας παρασκευής και των ελέγχων της διεργασίας
  - Έλεγχοι κρίσιμων βαθμίδων και ενδιάμεσων
  - Επικύρωση ή/και αξιολόγηση της διεργασίας
- Έλεγχος εκδόχων
- Προδιαγραφές
  - Αναλυτικές διαδικασίες
  - Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών
  - Αιτιολόγηση προδιαγραφών
  - Έκδοχα ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης
  - Νέα έκδοχα
- Έλεγχος του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος
- Προδιαγραφή(-ές)
  - Αναλυτικές διαδικασίες
  - Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών
  - Αναλύσεις παρτίδων

- Χαρακτηρισμός προσμίξεων
- Αιτιολόγηση προδιαγραφής(-ων)
- Πρότυπα ή υλικά αναφοράς
- Σύστημα κλεισίματος περιέκτη
- Σταθερότητα
- Περίληψη σταθερότητας και συμπέρασμα
- Πρωτόκολλο σταθερότητας και δέσμευση σταθερότητας μετά την έγκριση
- Δεδομένα σταθερότητας
- Παραρτήματα
- Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός (μόνο βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα)
- Αξιολόγηση ασφαλείας έναντι αυτοφυών παραγόντων
- Έκδοχα
- Συμπληρωματικές πληροφορίες της Ευρωπαϊκής Κοινότητας
- Πρόγραμμα επικύρωσης διεργασίας για το φαρμακευτικό προϊόν
- Ιατρική συσκευή
- Πιστοποιητικό(-ά) καταλληλότητας
- Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ή χρησιμοποιούν κατά τη διεργασία παρασκευής υλικά ζωικής ή/και ανθρώπινης προέλευσης (διαδικασία ΜΣΕ)
- Βιβλιογραφικές παραπομπές

### **2.3.2 Περιεχόμενο : Βασικές αρχές και απαιτήσεις**

Τα χημικά, φαρμακευτικά και βιολογικά δεδομένα που θα παρέχονται πρέπει να περιλαμβάνουν, για τις δραστικές ουσίες και για το τελικό φαρμακευτικό προϊόν, όλες τις σχετικές πληροφορίες όσον αφορά τα εξής: ανάπτυξη, διεργασία παρασκευής, χαρακτηρισμό και ιδιότητες, ενέργειες και απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου, σταθερότητα καθώς και μια περιγραφή της σύνθεσης και

Σελίδα 46 από 120

παρουσίαση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να παρέχονται δύο κύρια σύνολα πληροφοριών, που θα αφορούν τις δραστικές ουσίες και το τελικό φαρμακευτικό προϊόν, αντιστοίχως. Η παρούσα Ενότητα θα παρέχει επιπλέον αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται στα στάδια παρασκευής των δραστικών ουσιών και τα έκδοχα που ενσωματώνονται στη σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος. Όλες οι διαδικασίες και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή και τον έλεγχο της δραστικής ουσίας και του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να περιγράφονται με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι δυνατή η επανάληψή τους σε δοκιμές ελέγχου, που θα διενεργούνται όταν το ζητήσει η αρμόδια αρχή. Όλες οι διαδικασίες δοκιμών πρέπει να αντιστοιχούν με την κατάσταση της σύγχρονης επιστημονικής προόδου και πρέπει να είναι επικυρωμένες. Πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης. Στην περίπτωση των διαδικασιών δοκιμών που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, η περιγραφή αυτή πρέπει να αντικαθίσταται από την κατάλληλη λεπτομερή παραπομπή στη μονογραφία (-ες) και το γενικό κεφάλαιο(-α). Οι μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας πρέπει να ισχύουν για όλες τις ουσίες που εμφανίζονται σε αυτήν. Όσον αφορά άλλες ουσίες, κάθε κράτος μέλος πρέπει να απαιτεί την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποιίας. Εν τούτοις, όταν ένα υλικό της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους έχει παρασκευαστεί με μια μέθοδο που ενδέχεται να αφήνει προσμίξεις που δεν ελέγχονται στη μονογραφία της φαρμακοποιίας, αυτές οι προσμίξεις πρέπει να δηλώνονται και πρέπει να περιγράφεται μια κατάλληλη διαδικασία δοκιμών. Σε περιπτώσεις όπου μία προδιαγραφή που περιέχεται σε μια μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή της εθνικής φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για να διασφαλίσει την ποιότητα της ουσίας, οι αρμόδιες αρχές δύνανται να ζητήσουν πιο κατάλληλες προδιαγραφές από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Οι αρμόδιες αρχές πληροφορούν τις αρχές που είναι υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποιία. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει στις αρχές της εν λόγω φαρμακοποιίας λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την φερόμενη ως ανεπάρκεια και τις πρόσθετες προδιαγραφές που εφαρμόστηκαν. Στην περίπτωση αναλυτικών διαδικασιών που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, η περιγραφή αυτή πρέπει να αντικαθίσταται σε κάθε σχετικό τμήμα από την κατάλληλη λεπτομερή παραπομπή στην μονογραφία(-ές) και το γενικό κεφάλαιο(-α). Σε περίπτωση που τα αρχικά υλικά και οι πρώτες ύλες, οι δραστικές ουσίες ή τα

έκδοχα δεν περιγράφονται ούτε στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η συμμόρφωση με τη μονογραφία της φαρμακοποιίας μιας τρίτης χώρας. Στις περιπτώσεις αυτές, ο αιτών πρέπει να υποβάλει αντίγραφο της μονογραφίας που θα συνοδεύεται από την επικύρωση των αναλυτικών διαδικασιών που περιέχονται στη μονογραφία και από μετάφραση, όπου χρειάζεται. Όταν η δραστική ουσία ή/και μια πρώτη ύλη ή ένα αρχικό υλικό ή έκδοχο(α) αποτελούν αντικείμενο μιας μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, ο αιτών μπορεί να υποβάλει αίτηση για πιστοποιητικό καταλληλότητας, το οποίο, όταν θα χορηγηθεί από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων, πρέπει να υποβληθεί στο σχετικό τμήμα της παρούσας Ενότητας. Αυτά τα πιστοποιητικά καταλληλότητας της μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας θεωρούνται ότι αντικαθιστούν τα σχετικά δεδομένα των αντίστοιχων τμημάτων που περιγράφονται στην παρούσα Ενότητα. Ο παρασκευαστής παρέχει στον αιτούντα γραπτή διαβεβαίωση ότι η παραγωγική διαδικασία δεν τροποποιήθηκε από τότε που χορηγήθηκε το πιστοποιητικό καταλληλότητάς εκ μέρους της Ευρωπαϊκής Διεύθυνσης για την Ποιότητα των Φαρμακευτικών Ουσιών.

(8) Για μια κατάλληλα ορισμένη δραστική ουσία, ο παρασκευαστής της δραστικής ουσίας ή ο αιτών μπορεί να μεριμνήσει για την υποβολή των παρακάτω

- αναλυτική περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής,
- ποιοτικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της παρασκευής, και
- επικύρωση της διαδικασίας

σε ένα ξεχωριστό έγγραφο απευθείας στις αρμόδιες αρχές από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας ως Κύριο Αρχείο Δραστικής Ουσίας. Στην περίπτωση αυτή, ο παρασκευαστής θα πρέπει εν τούτοις να διαθέσει στον αιτούντα όλα τα δεδομένα, που μπορεί να είναι απαραίτητα για να αναλάβει αυτός την ευθύνη για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο παρασκευαστής πρέπει να επιβεβαιώσει γραπτώς στον αιτούντα ότι θα διασφαλίσει τη συνέπεια από την μια παρτίδα στην άλλη και δεν θα τροποποιήσει την διεργασία παρασκευής ή τις προδιαγραφές χωρίς να πληροφορήσει τον αιτούντα. Τα έγγραφα και τα πληροφοριακά στοιχεία που υποστηρίζουν την αίτηση για μια τέτοια μεταβολή πρέπει να υποβληθούν στις αρμόδιες αρχές· αυτά τα έγγραφα και τα πληροφοριακά στοιχεία παρέχονται επίσης στον αιτούντα όταν αφορούν το ανοικτό μέρος του κυρίου αρχείου. Ειδικά μέτρα

σχετικά με την πρόληψη της Μετάδοσης ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών (υλικά που προέρχονται από μηρυκαστικά): σε κάθε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής, ο αιτών πρέπει να τεκμηριώσει τη συμμόρφωση των υλικών που χρησιμοποιούνται με το Καθοδηγητικό Σημείωμα για την Ελαχιστοποίηση των Κινδύνων Μετάδοσης Παραγόντων Ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις ενημερωμένες εκδόσεις του, που δημοσιεύει η Επιτροπή στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η απόδειξη της συμμόρφωσης με το προαναφερθέν Καθοδηγητικό Σημείωμα πραγματοποιείται είτε, κατά προτίμηση, με την υποβολή πιστοποιητικού καταλληλότητάς στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας που χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων είτε με την παροχή επιστημονικών δεδομένων που τεκμηριώνουν τη συμμόρφωση αυτή. Για τους αυτοφυείς παράγοντες, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που αξιολογούν τον κίνδυνο όσον αφορά τη δυνητική μόλυνση από αυτοφυείς παράγοντες, ιούς ή όχι, όπως ορίζονται στις γενικές κατευθυντήριες γραμμές καθώς και στη σχετική γενική μονογραφία και το σχετικό γενικό κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Τυχόν ειδικές συσκευές και εξοπλισμός, που μπορεί να χρησιμοποιούνται σε οποιαδήποτε βαθμίδα της διαδικασίας παρασκευής και των πράξεων ελέγχου του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες. Όταν ισχύει και εάν χρειάζεται, πρέπει να παρέχεται ένα σήμα ΕΚ που απαιτείται από την κοινοτική νομοθεσία για τις ιατρικές συσκευές. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία.

### **2.3.2.1. Δραστική Ουσία(ές)**

#### **2.3.2.2 Γενικές Πληροφορίες και πληροφόρηση σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες**

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την ονοματολογία της δραστικής ουσίας, όπου θα περιλαμβάνεται η συνιστώμενη Κοινή Διεθνής Ονομασία (ΚΔΟ/INN), η ονομασία στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία εάν υπάρχει, η χημική ονομασία. Πρέπει να παρέχεται ο δομικός τύπος, όπου θα περιλαμβάνεται η σχετική και η απόλυτη στερεοχημεία, ο μοριακός τύπος, και η σχετική μοριακή μάζα. Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, εάν ισχύει, θα πρέπει να παρέχεται η σχηματική ακολουθία αμινοξέων και η σχετική μοριακή μάζα. Πρέπει να παρέχεται κατάλογος των

φυσικοχημικών και των λοιπών σχετικών ιδιοτήτων της δραστικής ουσίας, όπου περιλαμβάνεται η βιολογική δραστηριότητα για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα. Αρχικό υλικό σημαίνει όλα τα υλικά από τα οποία παρασκευάζεται ή εξάγεται η δραστική ουσία. Οποιοσδήποτε άλλες ουσίες χρησιμοποιούνται για την παρασκευή ή την εξαγωγή της δραστικής ουσίας αλλά από τα οποία δεν εξάγεται άμεσα αυτή η δραστική ουσία, όπως αντιδραστήρια, υποστρώματα καλλιέργειας, ορός εμβρύων βοοειδών, πρόσθετα και αποσβεστήρες που χρησιμοποιούνται στη χρωματογραφία, κ.λπ., λέγονται πρώτες ύλες

### **2.3.2.3 Διαδικασία παρασκευής της δραστικής ουσίας**

Η περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής της δραστικής ουσίας αντιπροσωπεύει τη δέσμευση του αιτούντος για την παρασκευή της δραστικής ουσίας. Πρέπει να παρέχονται κατάλληλες πληροφορίες όπως ορίζεται στις κατευθυντήριες γραμμές τις εκ δοθείσες από τον Οργανισμό για να περιγράφεται ικανοποιητικά η διεργασία παρασκευής και οι έλεγχοι της διεργασίας. Πρέπει να παρατίθενται όλα τα υλικά που απαιτούνται για να παρασκευαστεί η δραστική ουσία, επισημαίνοντας σε πιο σημείο της διεργασίας χρησιμοποιείται το κάθε υλικό. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για την ποιότητα και τον έλεγχο των υλικών αυτών. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που θα τεκμηριώνουν ότι τα υλικά καλύπτουν τα σχετικά πρότυπα για την προβλεπόμενη χρήση. Πρέπει να παρατίθενται οι πρώτες ύλες και να τεκμηριώνεται επίσης η ποιότητα και οι έλεγχοί τους. Πρέπει να παρέχεται η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε παρασκευαστή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, καθώς και κάθε προτεινόμενος χώρος παραγωγής ή εγκατάσταση που θα συμμετέχει στην παρασκευή και στις δοκιμές παρασκευής. Πρέπει να παρέχονται, κατά περίπτωση, οι δοκιμές και τα κριτήρια αποδοχής που εφαρμόστηκαν στην κάθε κρίσιμη βαθμίδα, πληροφορίες για την ποιότητα και τον έλεγχο των ενδιάμεσων και μελέτες επικύρωσης ή/και αξιολόγησης της διεργασίας. Αν η παρουσία δυνητικά παθογόνων αυτοφυών παραγόντων είναι αναπόφευκτη, το αντίστοιχο υλικό πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την εξάλειψη ή/και αδρανοποίησή τους και αυτό πρέπει να επικυρώνεται στο τμήμα που αφορά την αξιολόγηση ασφαλείας έναντι των ιών. Πρέπει να παρέχεται μια περιγραφή και εξέταση των σημαντικών μεταβολών που έγιναν κατά τη διαδικασία παρασκευής και κατά τη διάρκεια της επί τόπου ανάπτυξης ή/και της παρασκευής της δραστικής ουσίας.

#### **2.3.2.4 Χαρακτηρισμός της δραστικής ουσίας**

Πρέπει να παρέχονται δεδομένα που παρουσιάζουν τη δομή και άλλα χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας. Πρέπει να παρέχεται επιβεβαίωση της δομής της δραστικής ουσίας με βάση οποιοσδήποτε φυσικοχημικές ή/και ανοσοχημικές ή/και βιολογικές μεθόδους καθώς και πληροφορίες σχετικά με τις προσμίξεις.

#### **2.3.2.5 Έλεγχος της δραστικής ουσίας**

Πρέπει να παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τις προδιαγραφές που χρησιμοποιούνται για τακτικούς ελέγχους της δραστικής ουσίας, αιτιολόγηση για την επιλογή αυτών των προδιαγραφών, μέθοδοι ανάλυσης και η επικύρωσή τους. Πρέπει να παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου που διενεργείται σε επιμέρους παρτίδες που έχουν παραχθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης.

#### **2.3.2.6 Πρότυπα ή υλικά αναφοράς**

Πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται λεπτομερώς τα παρασκευάσματα και τα πρότυπα αναφοράς. Όπου χρειάζεται, πρέπει να χρησιμοποιείται χημικό και βιολογικό υλικό αναφοράς της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

#### **2.3.2.7 Περιέκτης και σύστημα κλεισίματος της δραστικής ουσίας**

Πρέπει να παρέχεται μια περιγραφή του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος, καθώς και οι προδιαγραφές τους.

#### **2.3.2.8 Σταθερότητα της δραστικής ουσίας**

Πρέπει να παρουσιάζονται συνοπτικά οι τύποι των μελετών που διενεργήθηκαν, τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν και τα αποτελέσματα των μελετών. Τα αναλυτικά αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας όπου θα περιλαμβάνονται πληροφορίες για τις αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή των δεδομένων και η επικύρωση αυτών των διαδικασιών πρέπει να παρουσιάζονται με την κατάλληλη μορφή. Πρέπει να παρέχεται το πρωτόκολλο σταθερότητας μετά την άδεια και η δέσμευση σταθερότητας

### **2.3.3. Τελικό Φαρμακευτικό προϊόν**

#### **2.3.3.1 Περιγραφή και σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος**

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος και της σύνθεσής του. Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνουν την περιγραφή της φαρμακευτικής μορφής και της σύνθεσης με όλα τα συστατικά του υλικού φαρμακευτικού προϊόντος, την ποσότητά τους ανά μονάδα, τη λειτουργία των συστατικών:

- της δραστικής ουσίας,
- του συστατικού(-ων) των εκδόχων, ασχέτως της φύσης τους ή της χρησιμοποιούμενης ποσότητας, όπου θα περιλαμβάνονται οι χρωστικές, τα συντηρητικά, τα συμπληρώματα, οι σταθεροποιητές, παχυρευστοποιητές, γαλακτωματοποιητές, αρώματα και αρωματικές ουσίες, κ.λπ.,
- των συστατικών, που προορίζονται για κατάποση ή για χορήγηση με άλλο τρόπο στον ασθενή, της εξωτερικής κάλυψης των φαρμακευτικών προϊόντων (σκληρές κάψουλες, μαλακές κάψουλες, κάψουλες ορθού, σακχαρόπηκτα, υμένια, δισκία, κ.λπ.
- Αυτά τα πληροφοριακά στοιχεία πρέπει να συμπληρώνονται με οποιαδήποτε σχετικά δεδομένα που καλύπτουν τον τύπο του περιέκτη και, όταν χρειάζεται, τον τρόπο κλεισίματός του, καθώς και πληροφορίες για τυχόν συσκευές με τις οποίες θα χρησιμοποιείται ή θα χορηγείται το φαρμακευτικό προϊόν και οι ποιες θα παραδίδονται μαζί με το φαρμακευτικό προϊόν.

Η «συνήθης ορολογία», που θα χρησιμοποιείται για την περιγραφή των συστατικών των φαρμακευτικών προϊόντων,

- όσον αφορά ουσίες που εμφανίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή, αν δεν συμβαίνει αυτό, στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, τον κύριο τίτλο επικεφαλής της εν λόγω μονογραφίας, με παραπομπή στη σχετική φαρμακοποιία,
- όσον αφορά τις λοιπές ουσίες, την κοινή διεθνή ονομασία (ΚΔΟ/ INN) που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ή, αν δεν υπάρχει αυτό, την ακριβή επιστημονική ονομασία· οι ουσίες που δεν έχουν διεθνή κοινή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία πρέπει να

περιγράφονται με δήλωση σχετικά με το πώς και από τι παρασκευάζονται, που θα συμπληρώνεται, κατά περίπτωση, με άλλες σχετικές πληροφορίες,

- όσον αφορά τις χρωστικές, χαρακτηρισμός με τον κωδικό «Ε» που τους έχει δοθεί περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για το χρωματισμό Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του για τις χρωστικές που μπορούν να χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα .

Για να παρέχεται η «ποσοτική σύνθεση» της δραστικής ουσίας των τελικών φαρμακευτικών προϊόντων είναι απαραίτητο, ανάλογα με τη σχετική φαρμακευτική μορφή, να ορίζεται η μάζα, ή ο αριθμός των μονάδων βιολογικής δραστηριότητας, είτε κατά μονάδα δοσολογίας είτε κατά μονάδα μάζας ή όγκου, της κάθε δραστικής ουσίας. Οι δραστικές ουσίες που εμφανίζονται με τη μορφή ενώσεων ή παραγώγων πρέπει να ορίζονται ποσοτικά με τη συνολική μάζα τους και, αν είναι απαραίτητο ή ενδείκνυται, με τη μάζα της δραστικής μονάδας ή μονάδων του μορίου .Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μια δραστική ουσία η οποία αποτελεί αντικείμενο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος για πρώτη φορά, η ποσοτική δήλωση μιας δραστικής ουσίας που είναι άλας ή υβρίδιο πρέπει να εκφράζεται συστηματικά με βάση τη μάζα της δραστικής μονάδας ή μονάδων στο μόριο. Όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που θα λάβουν στη συνέχεια άδεια κυκλοφορίας στα κράτη μέλη πρέπει να έχουν την ποσοτική του σύνθεση διατυπωμένη με τον ίδιο τρόπο για την ίδια δραστική ουσία. Οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας πρέπει να χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθοριστούν μοριακά. Όταν μια Διεθνής Μονάδα βιολογικής δραστηριότητας έχει οριστεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται. Όταν δεν έχει οριστεί Διεθνής Μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας πρέπει να εκφράζονται με τρόπο ώστε να παρέχουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με τη δραστηριότητα των ουσιών χρησιμοποιώντας, αν ισχύουν, τις Μονάδες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

### **2.3.3.2 Φαρμακευτική ανάπτυξη**

Το παρόν κεφάλαιο θα είναι αφιερωμένο στις πληροφορίες για τις μελέτες ανάπτυξης που διενεργήθηκαν για να διευκρινιστεί ότι η μορφή της δοσολογίας, η τυποποίηση, η διεργασία παρασκευής, το σύστημα κλεισίματος του περιέκτη, τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά και οι οδηγίες χρησιμοποίησης είναι κατάλληλες για την προβλεπόμενη χρήση που ορίζεται στο φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας. Οι μελέτες που περιγράφονται στο παρόν κεφάλαιο είναι ξεχωριστές από τις συνήθεις δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται σύμφωνα με τις προδιαγραφές. Πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται οι κρίσιμες παράμετροι της τυποποίησης και τα χαρακτηριστικά της διεργασίας που μπορούν να επηρεάσουν την δυνατότητα αναπαραγωγής των παρτίδων, τις επιδόσεις του φαρμακευτικού προϊόντος και την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Τα συμπληρωματικά δεδομένα υποστήριξης, όπου ισχύει αυτό πρέπει να έχουν παραπομπές στα σχετικά κεφάλαια της Ενότητας 4 (εκθέσεις μη κλινικών μελετών) και της Ενότητας 5 (εκθέσεις κλινικών μελετών) του φακέλου αίτησης για άδεια κυκλοφορίας.

α) Πρέπει να τεκμηριώνεται η συμβατότητα της δραστικής ουσίας με τα έκδοχα καθώς και τα βασικά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας που μπορούν να επηρεάσουν τις επιδόσεις του τελικού προϊόντος ή τη συμβατότητα των διαφορετικών δραστικών ουσιών μεταξύ τους στην περίπτωση συνδυασμένων προϊόντων.

β) Πρέπει να τεκμηριώνεται η επιλογή των εκδόχων, ιδίως όσον αφορά τις αντίστοιχες λειτουργίες και τη συγκέντρωσή τους.

γ) Πρέπει να παρέχεται περιγραφή της ανάπτυξης του τελικού προϊόντος, λαμβάνοντας υπόψη τον προτεινόμενο τρόπο χορήγησης και τη χρησιμοποίηση.

δ) Πρέπει να τεκμηριώνονται τυχόν περίσσειες στην τυποποίηση.

ε) Όσον αφορά τις φυσικοχημικές και τις βιολογικές ιδιότητες, πρέπει να καλύπτεται και να τεκμηριώνεται κάθε παράμετρος που αφορά τις επιδόσεις του τελικού προϊόντος.

στ') Πρέπει να παρέχεται η επιλογή και πιστοποίηση της διεργασίας παρασκευής καθώς και οι διαφορές μεταξύ των διαδικασιών παρασκευής που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή βασικών

κλινικών παρτίδων καθώς και η διεργασία που θα χρησιμοποιείται για την παρασκευή του τελικού προϊόντος.

ζ) Πρέπει να τεκμηριώνεται η καταλληλότητα του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση, τη μεταφορά και τη χρήση του τελικού προϊόντος. Θα πρέπει ενδεχομένως να εξεταστεί η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος και του περιέκτη.

η) Τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά της μορφής της δοσολογίας σε σχέση με μη αποστειρωμένα και αποστειρωμένα προϊόντα πρέπει να συμφωνούν και να τεκμηριώνονται όπως ορίζεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

θ) Για να παρέχονται κατάλληλες και χρήσιμες πληροφορίες για τη σήμανση πρέπει να τεκμηριώνεται η συμβατότητα του τελικού προϊόντος με το ή τα διαλυτικά ανασύνθεσης ή τις συσκευές δοσολογίας.

#### **2.3.3.3. Διεργασία παρασκευής του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος**

Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που θα συνοδεύει την αίτηση για Άδεια Κυκλοφορίας πρέπει να έχει συνταχθεί με τρόπο ώστε να παρέχει μια ικανοποιητική σύνοψη της φύσης των ενεργειών που χρησιμοποιούνται. Για το σκοπό αυτό πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τα εξής:

- αναφορά των διαφόρων βαθμίδων της παρασκευής περιλαμβανομένων των ελέγχων της διεργασίας και των αντίστοιχων κριτηρίων αποδοχής, έτσι ώστε να μπορεί να αξιολογηθεί εάν οι διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της φαρμακευτικής μορφής θα μπορούσαν να επιφέρουν δυσμενείς μεταβολές στα συστατικά,
- στην περίπτωση της συνεχούς παρασκευής, πλήρεις πληροφορίες σχετικά με τις προφυλάξεις που λαμβάνονται για να διασφαλιστεί η ομοιογένεια του τελικού προϊόντος,
- πειραματικές μελέτες για την επικύρωση της διεργασίας παρασκευής, όταν χρησιμοποιείται μια ασυνήθης μέθοδος παρασκευής ή όταν έχει κρίσιμη σημασία για το προϊόν,

- για τα αποστειρωμένα φαρμακευτικά προϊόντα, πληροφορίες για τις διεργασίες αποστείρωσης ή/και τις ασηπτικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται,
- αναλυτικό τύπο παρτίδας.

Πρέπει να παρέχεται η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε παρασκευαστή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, και κάθε προτεινόμενος τόπος ή εγκατάσταση παραγωγής που συμμετέχει στην παρασκευή και τις δοκιμές.

β) Πρέπει να περιλαμβάνονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου του προϊόντος που ενδεχομένως διενεργούνται σε μια ενδιάμεση βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής, με σκοπό τη διασφάλιση της συνέπειας της διεργασίας παραγωγής. Οι δοκιμές αυτές έχουν ουσιαστική σημασία για τον έλεγχο της συμμόρφωσης του φαρμακευτικού προϊόντος με τον τύπο, όταν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, ένας ενδιαφερόμενος προτείνει μια αναλυτική μέθοδο για τη δοκιμή του τελικού προϊόντος που δεν περιλαμβάνει τη δοκιμασία όλων των δραστικών ουσιών (ή όλων των εκδόχων συστατικών που υπόκεινται στις ίδιες απαιτήσεις με τις δραστικές ουσίες).

Το ίδιο ισχύει όταν ο ποιοτικός έλεγχος του τελικού προϊόντος εξαρτάται από δοκιμές ελέγχου ενσωματωμένες στη διεργασία, ιδίως εάν το φαρμακευτικό προϊόν ορίζεται ουσιαστικά από τη μέθοδο παρασκευής του.

γ) Πρέπει να παρέχεται περιγραφή, τεκμηρίωση και αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης για κρίσιμες βαθμίδες ή κρίσιμες αξιολογήσεις που χρησιμοποιούνται στην διεργασία παρασκευής.

#### **2.3.3.4 Έλεγχος των εκδόχων**

Όλα τα υλικά που απαιτούνται για την παρασκευή του εκδόχου ή των εκδόχων πρέπει να παρατίθενται, επισημαίνοντας σε πιο σημείο της διεργασίας χρησιμοποιείται το κάθε υλικό. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα και τον έλεγχο των υλικών αυτών. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που αποδεικνύουν ότι τα υλικά πληρούν τα πρότυπα τα σχετικά με την προβλεπόμενη χρήση τους. Οι χρωστικές ύλες πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να πληρούν τις απαιτήσεις των οδηγιών. Επιπλέον, οι χρωστικές ύλες πρέπει να πληρούν τα κριτήρια καθαρότητας.

β) Για κάθε έκδοχο, πρέπει να παρουσιάζονται αναλυτικά οι προδιαγραφές και οι αιτιολογήσεις τους. Πρέπει να περιγράφονται και να είναι δεόντως επικυρωμένες οι αναλυτικές διαδικασίες.

γ) Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα έκδοχα ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης

Όσον αφορά τα ειδικά μέτρα για την πρόληψη της μετάδοσης ζωικών σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών, ο αιτών πρέπει να αποδείξει, και για τα έκδοχα, ότι το φαρμακευτικό προϊόν παρασκευάζεται σύμφωνα με το Κατευθυντήριο Σημείωμα για την Ελαχιστοποίηση του Κινδύνου Μετάδοσης Παραγόντων Ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις νεότερες εκδόσεις του, που δημοσιεύονται από την Επιτροπή στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η απόδειξη της συμμόρφωσης με το προαναφερθέν Κατευθυντήριο Σημείωμα μπορεί να γίνεται είτε με την υποβολή, κατά προτίμηση, πιστοποιητικού καταλληλότητας με τη σχετική μονογραφία για τις Μεταδοτικές Σπογγώδεις Εγκεφαλοπάθειες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, είτε με την παροχή επιστημονικών δεδομένων που τεκμηριώνουν τη συμμόρφωση.

δ) Νέα έκδοχα:

Για τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά σε φαρμακευτικό προϊόν ή με νέο τρόπο χορήγησης, πρέπει να παρέχονται πλήρεις πληροφορίες για την παρασκευή, το χαρακτηρισμό και τους ελέγχους, με παραπομπές σε σχετικά δεδομένα ασφαλείας, τόσο μη κλινικά όσο και κλινικά, σύμφωνα με τη μορφή που περιγράφεται προηγουμένως για τις δραστικές ουσίες. Πρέπει να υποβληθεί ένα έγγραφο που θα περιέχει τις αναλυτικές χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές πληροφορίες. Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να είναι διαμορφωμένες με τη σειρά που ισχύει για το κεφάλαιο το σχετικό με τις δραστικές ουσίες της Ενότητας 3. Οι πληροφορίες για τα νέα έκδοχα μπορούν να παρουσιάζονται ως αυτόνομο έγγραφο που θα ακολουθεί τη μορφή που περιγράφεται στις προηγούμενες παραγράφους. Όταν ο αιτών δεν είναι ο παρασκευαστής του νέου εκδόχου, αυτό το αυτόνομο έγγραφο θα πρέπει να διατεθεί στον αιτούντα για υποβολή στην αρμόδια αρχή. Συμπληρωματικές πληροφορίες για τις μελέτες τοξικότητας με το νέο έκδοχο πρέπει να παρέχονται στην Ενότητα 4 του φακέλου. Οι κλινικές μελέτες πρέπει να παρέχονται στην Ενότητα 5.

#### **2.3.3.5 Έλεγχος του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος**

Για τον έλεγχο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος, μια παρτίδα ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι μια ομάδα που περιλαμβάνει όλες τις μονάδες μιας φαρμακευτικής μορφής που παρασκευάζονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικών και έχουν υποστεί την ίδια σειρά παρασκευαστικών ή/και αποστειρωτικών πράξεων ή, στην περίπτωση της συνεχούς διεργασίας παραγωγής, όλες τις μονάδες που παρασκευάστηκαν σε μια δεδομένη χρονική περίοδο. Αν δεν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, η μέγιστη αποδεκτή παρέκκλιση όσον αφορά την περιεκτικότητα του τελικού προϊόντος σε δραστική ουσία δεν πρέπει να υπερβαίνει το  $\pm 5\%$  τη στιγμή της παρασκευής. Πρέπει να παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τις προδιαγραφές, (κυκλοφορία και διάρκεια διατήρησης) αιτιολόγηση για την επιλογή, μεθόδους ανάλυσης και επικύρωσή τους.

#### **2.3.3.6 Πρότυπα ή υλικά αναφοράς**

Τα σκευάσματα και πρότυπα αναφοράς που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται λεπτομερώς, εάν οι σχετικές πληροφορίες δεν έχουν παρασχεθεί προηγουμένως στο τμήμα που αφορά τη δραστική ουσία.

#### **2.3.3.7 Περιέκτη και κλείσιμο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος**

Πρέπει να παρέχεται μια περιγραφή του περιέκτη και του συστήματος εγκλεισμού, όπου θα περιλαμβάνεται η ταυτότητα του κάθε υλικού άμεσης συσκευασίας και των προδιαγραφών τους. Οι προδιαγραφές πρέπει να περιλαμβάνουν περιγραφή και ταυτοποίηση. Εάν χρειάζεται, πρέπει να περιλαμβάνονται οι μέθοδοι εκτός φαρμακοποιίας (με επικύρωση). Για μη λειτουργικά υλικά εξωτερικής συσκευασίας πρέπει να παρέχεται μόνο μια σύντομη περιγραφή. Για τα λειτουργικά υλικά της εξωτερικής συσκευασίας πρέπει να παρέχονται συμπληρωματικές πληροφορίες.

### **2.3.3.8 Σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος**

Πρέπει να παρουσιάζονται συνοπτικά οι τύποι των μελετών που διενεργήθηκαν, τα χρησιμοποιηθέντα πρωτόκολλα και τα αποτελέσματα των μελετών. Τα αναλυτικά αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας, που θα περιλαμβάνουν πληροφορίες για τις αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία των δεδομένων και επικύρωση των διαδικασιών αυτών πρέπει να παρουσιάζονται με την κατάλληλη μορφή· στην περίπτωση των εμβολίων, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη σωρευτική σταθερότητα, όπου ενδείκνυται. Πρέπει να παρέχεται το πρωτόκολλο σταθερότητας μετά την άδεια και η δέσμευση σταθερότητας

### **2.4.Μη κλινικές Εκθέσεις**

#### **2.4.1 Μορφότυπος και Παρουσίαση**

Το γενικό περίγραμμα της Ενότητας 4 είναι ως εξής:

- Πίνακας περιεχομένων
- Εκθέσεις μελετών
- *Φαρμακολογία*
- Πρωτογενής φαρμακοδυναμική
- Δευτερογενής φαρμακοδυναμική
- Φαρμακολογία ασφαλείας
- Φαρμακοδυναμικές αλληλοεπιδράσεις
- *Φαρμακοκινητική*
- Αναλυτικές μέθοδοι και εκθέσεις επικύρωσης
- Απορρόφηση

- Διανομή
- Μεταβολισμός
- Αποβολή
- Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (μη κλινικές)
- Λοιπές φαρμακοκινητικές μελέτες
- *Τοξικολογία*
- Τοξικότητα μεμονωμένης δόσης
- Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων
- Γονιδιοτοξικότητα
- In vitro
- In vivo (περιλαμβανομένων συνοδευτικών τοξικοκινητικών αξιολογήσεων)
- *Καρκινογόνες ιδιότητες*
- Μακροπρόθεσμες μελέτες
- Βραχυπρόθεσμες ή μεσοπρόθεσμες μελέτες
- *Λοιπές μελέτες*
- Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα
- Γονιμότητα και πρώιμη εμβρυακή ανάπτυξη
- Μεταγενέστερη εμβρυακή ανάπτυξη
- Προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη

- Μελέτες στις οποίες χορηγούνται δόσεις ή/και διενεργείται περαιτέρω αξιολόγηση στα νεογνά (νεαρά ζώα)
- Τοπική ανοχή
- *Λοιπές μελέτες τοξικότητας*
- Δημιουργία αντιγόνων
- Ανοσοτοξικότητα
- Μηχανιστικές μελέτες
- Εξάρτηση
- Μεταβολίτες
- Προσμίξεις
- Λοιπά
- Βιβλιογραφικές αναφορές

#### **2.4.2 Περιεχόμενο: Βασικές αρχές και απαιτήσεις**

Θα δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία.

(1) Οι φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμές πρέπει να παρουσιάζουν τα εξής:

α) τη δυνητική τοξικότητα του προϊόντος και οποιονδήποτε επικίνδυνων ή ανεπιθύμητων τοξικών αποτελεσμάτων που ενδέχεται να εμφανιστούν υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης σε ανθρώπους· αυτά πρέπει να αξιολογούνται σε σχέση με τη σχετική παθολογική κατάσταση·

β) τις φαρμακολογικές ιδιότητες του προϊόντος, τόσο σε ποιοτική όσο και σε ποσοτική σχέση με την προτεινόμενη χρήση σε ανθρώπους. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και να έχουν δυνατότητα γενικής εφαρμογής. Όταν χρειάζεται, πρέπει να χρησιμοποιούνται μαθηματικές και

Σελίδα 61 από 120

στατιστικές διαδικασίες για το σχεδιασμό των πειραματικών μεθόδων και για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, είναι απαραίτητο για τους κλινικούς ιατρούς να δίνονται πληροφορίες σχετικά με το θεραπευτικό και τοξικολογικό δυναμικό του προϊόντος.

(2) Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα και τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, οι απαιτήσεις της παρούσας Ενότητας θα πρέπει ενδεχομένως να προσαρμοστούν για τα επιμέρους προϊόντα· επομένως, το πρόγραμμα δοκιμών που θα εφαρμοστεί πρέπει να αιτιολογείται από τον αιτούντα.

Για την κατάρτιση του προγράμματος δοκιμών, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

Όλες οι δοκιμές που απαιτούν επανειλημμένη χορήγηση του προϊόντος πρέπει να σχεδιαστούν έτσι ώστε να λαμβάνουν υπόψη την πιθανή εμφάνιση αντισωμάτων και την παρέμβασή τους· θα πρέπει να καλύπτεται η εξέταση της αναπαραγωγικής λειτουργίας, της εμβρυακής και περιγεννητικής τοξικότητας, του μεταλλαξιογόνου δυναμικού και του καρκινογόνου δυναμικού. Όταν θεωρούνται υπεύθυνα τα συστατικά εκτός της δραστικής ουσίας, η μελέτη μπορεί να αντικατασταθεί από την επικύρωση της αφαίρεσής τους

(3) Θα πρέπει να διερευνάται η τοξικολογία και η φαρμακοκινητική ενός εκδόχου που χρησιμοποιείται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα.

(4) Όταν υπάρχει πιθανότητα σημαντικής υποβάθμισης κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να εξετάζεται η τοξικολογία των προϊόντων αποικοδόμησης.

#### **2.4.2.1 Φαρμακολογία**

Η φαρμακολογική μελέτη πρέπει να ακολουθεί δύο ξεχωριστές γραμμές προσέγγισης.

- Πρώτον, πρέπει να διερευνηθούν και να περιγράψουν καταλλήλως οι ενέργειες οι σχετικές με την προτεινόμενη θεραπευτική χρήση. Όπου είναι δυνατόν, πρέπει να χρησιμοποιούνται αναγνωρισμένες και επικυρωμένες *in vitro* και/ή *in vivo* αξιολογήσεις. Οι καινοτόμες πειραματικές τεχνικές πρέπει να περιγράφονται με τόση λεπτομέρεια ώστε να είναι δυνατή η αναπαραγωγή τους. Τα αποτελέσματα πρέπει να εκφράζονται ποσοτικά χρησιμοποιώντας, για παράδειγμα, καμπύλες δόσης —

Σελίδα 62 από 120

αποτελέσματος, καμπύλες χρόνου — αποτελέσματος κ.λπ. Όπου είναι δυνατόν, πρέπει να γίνονται συγκρίσεις με δεδομένα σχετικά με μια ουσία ή ουσίες με παρεμφερή θεραπευτική δράση.

- Δεύτερον, ο αιτών πρέπει να διερευνήσει τα δυνητικά ανεπιθύμητα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα της ουσίας σε φυσιολογικές λειτουργίες. Οι έρευνες αυτές πρέπει να διενεργηθούν με έκθεση στο προσδοκώμενο θεραπευτικό φάσμα και πάνω από αυτό. Οι πειραματικές τεχνικές, αν δεν είναι τυποποιημένες διαδικασίες πρέπει να περιγράφονται τόσο λεπτομερώς ώστε να είναι δυνατή η αναπαραγωγή τους, και ο ερευνητής πρέπει να τεκμηριώσει την εγκυρότητά τους. Πρέπει να διερευνώνται τυχόν υποψίες για αλλαγή της απόκρισης λόγω της επανειλημμένης χορήγησης της ουσίας.

Για τη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος, οι δοκιμές σχετικά με συνδυασμούς δραστικών ουσιών μπορούν να βασίζονται είτε σε φαρμακολογικές αρχές είτε σε ενδείξεις θεραπευτικού αποτελέσματος. Στην πρώτη περίπτωση, η φαρμακοδυναμική μελέτη πρέπει να αποδεικνύει αυτές τις αλληλεπιδράσεις, λόγω των οποίων ο συνδυασμός μπορεί να έχει αξία για θεραπευτική χρήση. Στην δεύτερη περίπτωση, όταν επιδιώκεται επιστημονική αιτιολόγηση για το συνδυασμό των θεραπευτικών πειραμάτων, η έρευνα θα καθορίζει εάν τα προσδοκώμενα αποτελέσματα μπορούν να επιδειχθούν σε ζώα, και πρέπει να διερευνάται η σημασία τυχόν παραπλεύρων αποτελεσμάτων.

#### **2.4.2.2 Φαρμακοκινητική**

Φαρμακοκινητική σημαίνει μελέτη της πορείας της δραστικής ουσίας, και των μεταβολιών της, στο εσωτερικό του οργανισμού, και καλύπτει τη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού (βίο- μετασχηματισμού) και της απέκκρισης των ουσιών αυτών. Η μελέτη αυτών των διαφορετικών φάσεων μπορεί να διενεργηθεί μέσω φυσικών, χημικών ή ενδεχομένως βιολογικών μεθόδων, και μέσω παρατήρησης της πραγματικής φαρμακοδυναμικής δραστηριότητας της ίδιας της ουσίας. Οι πληροφορίες για τη διανομή και την αποβολή θα είναι αναγκαίες σε όλες τις περιπτώσεις όπου τα δεδομένα αυτά είναι απαραίτητα για τον καθορισμό της δοσολογίας για τους ανθρώπους, και σχετικά με χημειοθεραπευτικές ουσίες (αντιβιοτικά, κ.λπ.) και ουσίες των οποίων η χρήση εξαρτάται από τα μη φαρμακοδυναμικά αποτελέσματά τους (π.χ. διάφορες διαγνωστικές

ουσίες, κ.λπ.). Μπορούν επίσης να διενεργηθούν μελέτες *in vitro* με το πλεονέκτημα της χρήσης ανθρώπινου υλικού για σύγκριση με ζωικό υλικό (π.χ. δέσμευση πρωτεϊνών, μεταβολισμός, αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων). Είναι απαραίτητη η φαρμακοκινητική διερεύνηση όλων των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών. Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών, που έχουν διερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, ενδέχεται να μην απαιτούνται φαρμακοκινητικές μελέτες, εάν οι δοκιμές τοξικότητας και τα θεραπευτικά πειράματα δικαιολογούν την απουσία τους. Το φαρμακοκινητικό πρόγραμμα πρέπει να είναι σχεδιασμένο έτσι ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση και αναγωγή των αποτελεσμάτων από τα συμπεράσματα των ζώων για τη χρήση στον άνθρωπο .

#### **2.4.2.3 Τοξικολογία**

α) Τοξικολογία μεμονωμένης δόσης:

Δοκιμή τοξικολογίας μεμονωμένης δόσης σημαίνει ποιοτική και ποσοτική μελέτη των τοξικών αντιδράσεων, που μπορούν να προκύψουν από μια μεμονωμένη χορήγηση της δραστικής ουσίας ή ουσιών που περιέχονται στο φαρμακευτικό προϊόν, με τις αναλογίες και τη φυσικοχημική κατάσταση στην οποία βρίσκονται στο πραγματικό προϊόν. Η δοκιμή τοξικότητας μεμονωμένης δόσης πρέπει να διενεργηθεί σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδονται από τον οργανισμό.

β) Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων

Οι δοκιμές τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων σκοπό έχουν να αποκαλύψουν τυχόν φυσιολογικές ή/και ανατομοπαθολογικές μεταβολές που προκαλούνται από την επανειλημμένη χορήγηση της δραστικής ουσίας ή του συνδυασμού δραστικών ουσιών υπό εξέταση, και να προσδιορίσει με ποιο τρόπο οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με τη δοσολογία. Γενικά, είναι επιθυμητό να εκτελούνται δύο δοκιμές: μια βραχυπρόθεσμη, με διάρκεια δύο ως τεσσάρων εβδομάδων, και μια μακροπρόθεσμη. Η διάρκεια της δεύτερης θα εξαρτάται από τις συνθήκες κλινικής χρήσης. Σκοπός της είναι η περιγραφή των δυνητικών αρνητικών αποτελεσμάτων στα οποία θα πρέπει να δοθεί προσοχή στις

κλινικές μελέτες. Η διάρκεια ορίζεται στις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδει ο οργανισμός.

γ) Γονοτοξικότητα

Οι σκοποί της μελέτης του μεταλλαξογόνου και κλαστογόνου δυναμικού είναι να αποκαλύψει τις μεταβολές που μπορεί να προκαλέσει μια ουσία στο γενετικό υλικό. Οι μεταλλαξογόνες ουσίες μπορούν να αποτελούν κίνδυνο για την υγεία δεδομένου ότι η έκθεση σε ένα μεταλλαξογόνο παράγοντα ενδέχεται να προκαλέσει μεταλλάξεις στο γενετικό υλικό που μπορεί να κληρονομηθούν εάν συμβούν στα γενετικά κύτταρα ή σε να αυξήσουν το φορτίο/κίνδυνο των σωματικών μεταλλάξεων περιλαμβανομένων και αυτών που οδηγούν σε καρκίνο. Οι μελέτες αυτές είναι υποχρεωτικές για κάθε νέα ουσία.

δ) Καρκινογόνες ιδιότητες

Κανονικά θα απαιτούνται δοκιμές για να αποκαλυφθεί ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση:

1. Οι μελέτες αυτές πρέπει να διενεργούνται για κάθε φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η αναμενόμενη κλινική χρήση θα είναι για παρατεταμένη περίοδο της ζωής ενός ασθενούς, είτε συνεχώς είτε επαναληπτικά κατά διαστήματα.
2. Οι μελέτες αυτές συνιστώνται επίσης για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα εάν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με το καρκινογόνο δυναμικό τους, π.χ. από προϊόντα της ίδιας κλάσης ή παρόμοιας δομής, είτε από ενδείξεις σε επανειλημμένες μελέτες τοξικότητας δόσεων.
3. Οι μελέτες όσον αφορά τις γενοτοξικές ενώσεις σαφώς δεν είναι απαραίτητες δεδομένου ότι υποτίθεται ότι είναι καρκινογόνες για όλα τα είδη, πράγμα που συνεπάγεται κίνδυνο για τους ανθρώπους. Αν ένα τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρόνια χορήγηση σε ανθρώπους, μπορεί να είναι απαραίτητη μια χρόνια μελέτη για τον προσδιορισμό πρώιμων ογκογεννητικών αποτελεσμάτων.

ε) Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Πρέπει να εκτελείται διερεύνηση της πιθανής παρεμπόδισης των αναπαραγωγικών λειτουργιών των αρρένων ή των θηλέων καθώς και των επιβλαβών επιπτώσεων στους απογόνους, με κατάλληλες δοκιμές. Οι δοκιμές αυτές περιλαμβάνουν τις μελέτες αποτελεσμάτων για την αναπαραγωγική λειτουργία ενηλίκων αρρένων ή θηλέων, μελέτες των τοξικών και τερατογόνων αποτελεσμάτων σε όλες τις βαθμίδες ανάπτυξης από τη σύλληψη μέχρι τη σεξουαλική ωριμότητα καθώς και λανθάνοντα αποτελέσματα, όταν το υπό εξέταση φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται σε θήλεα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η παράλειψη αυτών των δοκιμών πρέπει να αιτιολογείται δεόντως. Ανάλογα με την ενδεικνυόμενη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος, ενδεχομένως να απαιτούνται συμπληρωματικές μελέτες που θα καλύπτουν την ανάπτυξη όταν χορηγείται το φαρμακευτικό προϊόν στους απογόνους. Οι μελέτες εμβρυϊκής τοξικότητας πρέπει κανονικά να διενεργούνται σε δύο είδη θηλαστικών, ένα από τα οποία δεν πρέπει να είναι τρωκτικό. Οι περιγεννητικές και μεταγεννητικές μελέτες πρέπει να διενεργούνται σε ένα τουλάχιστον είδος. Αν ο μεταβολισμός ενός φαρμακευτικού προϊόντος σε ένα συγκεκριμένο είδος είναι γνωστό ότι είναι παρόμοιος με του ανθρώπου, είναι επιθυμητό να περιλαμβάνεται το είδος αυτό. Είναι επίσης επιθυμητό το ένα από αυτά τα είδη να είναι το ίδιο με αυτό που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων. Κατά τον καθορισμό του σχεδιασμού των μελετών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο της κατάθεσης της αίτησης.

#### στ') Τοπική ανοχή

Σκοπός των μελετών τοπικής ανοχής είναι να διευκρινιστεί εάν τα φαρμακευτικά προϊόντα (τόσο οι δραστικές ουσίες όσο και τα έκδοχα) γίνονται ανεκτά σε διάφορα σημεία του σώματος, που μπορούν να έρθουν σε επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν ως αποτέλεσμα της χορήγησής του σε κλινική χρήση. Η στρατηγική δοκιμών πρέπει να είναι τέτοια ώστε τυχόν μηχανικά αποτελέσματα της χορήγησης ή καθαρά φυσικοχημικές δράσεις του προϊόντος να μπορούν να διακριθούν από τις τοξικολογικές ή τις φαρμακοδυναμικές δράσεις. Οι δοκιμές τοπικής ανοχής πρέπει να διενεργούνται με το σκεύασμα που αναπτύσσεται για ανθρώπινη χρήση, χρησιμοποιώντας το μέσο ή/και τα έκδοχα για τη χορήγηση στην ομάδα ελέγχου. Όπου είναι απαραίτητο πρέπει να περιλαμβάνονται θετικοί έλεγχοι/ουσίες αναφοράς. Ο σχεδιασμός των δοκιμών τοπικής ανοχής (επιλογή είδους,

διάρκεια, συχνότητα και οδός χορήγησης, δόσεις) εξαρτάται από το προς διερεύνηση πρόβλημα και τις προτεινόμενες συνθήκες χορήγησης σε κλινική χρήση. Οι μελέτες σε ζώα μπορούν να υποκατασταθούν από επικυρωμένες δοκιμές *in vitro* με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα των δοκιμών έχουν συγκρίσιμη ποιότητα και χρησιμότητα για τους σκοπούς της αξιολόγησης κινδύνου. Για χημικές ουσίες που εφαρμόζονται στο δέρμα (π.χ. δερματικές, πρωκτικές, κολπικές) πρέπει να αξιολογείται το δυναμικό ευαισθητοποίησης σε ένα τουλάχιστον από τα συστήματα δοκιμών που είναι διαθέσιμα σήμερα (αξιολόγηση ινδικού χοιριδίου ή αξιολόγηση τοπικού λεμφικού κόμβου).

## **2.5. Εκθέσεις κλινικών μελετών**

### **2.5.1 Μορφότυπος και Παρουσίαση**

Το γενικό περίγραμμα της Ενότητας 5 έχει ως εξής:

- Πίνακας περιεχομένων για τις εκθέσεις κλινικών μελετών
- Πινακοποιημένη παράθεση όλων των κλινικών μελετών
- Εκθέσεις κλινικών μελετών
- Εκθέσεις βιοφαρμακευτικών μελετών
- Εκθέσεις μελετών βιοδιαθεσιμότητας
- Εκθέσεις συγκριτικών μελετών βιοδιαθεσιμότητας και βιο-ισοδυναμίας
- Έκθεση μελέτης συσχέτισης *In vitro* — *In vivo*
- Εκθέσεις βιοαναλυτικών και αναλυτικών μεθόδων
- Εκθέσεις μελετών που αφορούν τη φαρμακοκινητική χρησιμοποιώντας ανθρώπινα βιοϋλικά
- Εκθέσεις μελετών δέσμευσης πρωτεϊνών πλάσματος
- Εκθέσεις μελετών ηπατικού μεταβολισμού και αλληλεπίδρασης

- Εκθέσεις μελετών που χρησιμοποιούν άλλα ανθρώπινα βιοϋλικά
- Εκθέσεις ανθρώπινων φαρμακοκινητικών μελετών
- Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής και αρχικής ανεκτικότητας με υγιή υποκείμενα
- Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής και αρχικής ανεκτικότητας σε ασθενείς
- Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής εγγενών παραγόντων
- Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής εξωγενών παραγόντων
- Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής πληθυσμού
- Εκθέσεις ανθρώπινων φαρμακοδυναμικών μελετών
- Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική σε υγιή υποκείμενα/εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών
- Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική ασθενών/εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών
- Εκθέσεις μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας
- Εκθέσεις μελετών ελεγχόμενων κλινικών μελετών που αφορούν την υποστηριζόμενη ένδειξη
- Εκθέσεις μελετών μη ελεγχόμενων κλινικών μελετών
- Εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες της μιας μελέτης περιλαμβανομένων τυχόν επίσημων ενοποιημένων αναλύσεων, μετα-αναλύσεων και αναλύσεων γεφύρωσης
- Λοιπές εκθέσεις μελετών
- Εκθέσεις σχετικά με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία
- Βιβλιογραφικές παραπομπές

**2.5.2 Περιεχόμενο : Βασικές αρχές και απαιτήσεις**

Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία.

α) Τα κλινικά πληροφοριακά στοιχεία πρέπει να καθιστούν δυνατή τη διαμόρφωση επαρκώς θεμελιωμένης και επιστημονικά έγκυρης γνώμης σχετικά με το εάν το φαρμακευτικό προϊόν πληροί τα κριτήρια που διέπουν τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Κατά συνέπεια, μια ουσιαστικής σημασίας απαίτηση είναι να κοινοποιούνται τα αποτελέσματα όλων των κλινικών δοκιμών, τόσο τα ευνοϊκά όσο και τα δυσμενή.

β) Πριν από τις κλινικές δοκιμές πρέπει πάντοτε να διενεργούνται κατάλληλες φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμές, που θα γίνονται σε ζώα σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Ενότητας 4. Ο ερευνητής πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τα συμπεράσματα των φαρμακολογικών και τοξικολογικών μελετών και, κατά συνέπεια, ο αιτών πρέπει να του διαθέτει τουλάχιστον το φυλλάδιο του ερευνητή, το οποίο θα περιλαμβάνει όλες τις σχετικές πληροφορίες που είναι γνωστές πριν από την έναρξη μιας κλινικής δοκιμής, περιλαμβανομένων χημικών, φαρμακευτικών και βιολογικών δεδομένων, τοξικολογικών, φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών δεδομένων σε ζώα και τα αποτελέσματα προηγούμενων κλινικών δοκιμών, με κατάλληλα δεδομένα που θα δικαιολογούν τη φύση, την κλίμακα και τη διάρκεια της προτεινόμενης δοκιμής· οι πλήρεις φαρμακολογικές και τοξικολογικές εκθέσεις πρέπει να παρέχονται εφόσον ζητηθούν. Για τα υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης, πρέπει να χρησιμοποιούνται όλα τα διαθέσιμα μέσα για να διασφαλιστεί η ασφάλεια από τη μετάδοση μολυσματικών παραγόντων πριν από την έναρξη της δοκιμής.

γ) Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πρέπει να μεριμνήσουν για τη διατήρηση των βασικών εγγράφων των κλινικών δοκιμών (περιλαμβανομένων των εντύπων των εκθέσεων περιπτώσεων) εκτός από τα ατομικά ιατρικά αρχεία, που θα διατηρούνται από τους ιδιοκτήτες των δεδομένων:

— για 15 τουλάχιστον έτη μετά την ολοκλήρωση ή τη διακοπή της δοκιμής,

— ή για δύο τουλάχιστον έτη μετά τη χορήγηση της τελευταίας άδειας κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα και όταν δεν υπάρχουν εκκρεμείς ή προβλεπόμενες αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα,

— ή για δύο τουλάχιστον έτη μετά την επίσημη διακοπή της κλινικής ανάπτυξης του υπό εξέταση προϊόντος.

Τα ατομικά ιατρικά αρχεία θα πρέπει να διατηρούνται από το νοσοκομείο, το ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία και σύμφωνα με τη μέγιστη επιτρεπόμενη χρονική περίοδο. Εντούτοις, τα έγγραφα μπορεί να διατηρούνται για μεγαλύτερη χρονική περίοδο, εάν αυτό απαιτείται από τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις ή μετά από συμφωνία με τον υποστηρικτή. Ο υποστηρικτής είναι υπεύθυνος να πληροφορεί το νοσοκομείο, το ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο σχετικά με το από πότε δεν χρειάζεται να διατηρούνται πλέον τα έγγραφα αυτά. Ο υποστηρικτής ή άλλος ιδιοκτήτης των δεδομένων πρέπει να διατηρεί όλα τα άλλα έγγραφα τα σχετικά με την δοκιμή εφόσον χορηγηθεί άδεια στο προϊόν. Τα έγγραφα αυτά πρέπει να περιλαμβάνουν τα εξής: το πρωτόκολλο που περιλαμβάνει το σκεπτικό, τους στόχους και το στατιστικό σχεδιασμό και μεθοδολογία της δοκιμής, με τους όρους υπό τους οποίους γίνεται η εκτέλεση και η διαχείρισή της, και πληροφορίες για το εξεταζόμενο προϊόν, το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς ή/και το εικονικό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε· τις τυποποιημένες λειτουργικές διαδικασίες· όλες τις γραπτές γνώμες σχετικά με το πρωτόκολλο και τις διαδικασίες· το φυλλάδιο του ερευνητή· έντυπα περιπτωσιολογικής έκθεσης για κάθε αντικείμενο δοκιμής· τελική έκθεση· πιστοποιητικά ελέγχου, αν υπάρχουν. Η τελική έκθεση πρέπει να διατηρείται από τον υποστηρικτή ή τον μετέπειτα ιδιοκτήτη, για 5 έτη από τότε που το φαρμακευτικό προϊόν δεν διαθέτει πλέον άδεια. Επιπλέον, για τις δοκιμές που διενεργούνται στο εσωτερικό της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να λαμβάνει ενδεχόμενα συμπληρωματικά μέτρα για την αρχειοθέτηση της τεκμηρίωσης και των αναλυτικών κατευθυντηρίων γραμμών εφαρμογής. Κάθε μεταβολή της ιδιοκτησίας των δεδομένων πρέπει να τεκμηριώνεται. Όλα τα δεδομένα και τα έγγραφα πρέπει να διατίθενται εάν ζητηθούν από τις αρμόδιες αρχές.

δ) Τα πληροφοριακά στοιχεία για κάθε κλινική δοκιμή πρέπει να περιέχουν επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να επιτρέπουν τη διαμόρφωση αντικειμενικής κρίσης:

— το πρωτόκολλο, όπου περιλαμβάνεται το σκεπτικό, οι στόχοι και ο στατιστικός σχεδιασμός και η μεθοδολογία της δοκιμής, με τους όρους υπό τους οποίους πραγματοποιείται η εκτέλεση και η διαχείριση, και λεπτομέρειες για το εξεταζόμενο φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται.

— πιστοποιητικά ελέγχου, εάν υπάρχουν

— κατάλογο του ερευνητή (των ερευνητών), και κάθε ερευνητής πρέπει να δίνει το όνομα, τη διεύθυνση, τους διορισμούς, τα προσόντα και τα κλινικά καθήκοντά του, να δηλώνει που διενεργήθηκε η δοκιμή και να συγκεντρώνει τις πληροφορίες σχετικά με κάθε ασθένεια ξεχωριστά, όπου θα περιλαμβάνονται έντυπα περιπτώσιολογικής έκθεσης για κάθε υποκείμενο δοκιμών

— τελική έκθεση υπογεγραμμένη από τον ερευνητή και, για πολυκεντρικές δοκιμές, από όλους τους ερευνητές ή τον συντονιστή (κύριο) ερευνητή.

ε) Τα προαναφερθέντα πληροφοριακά στοιχεία των κλινικών δοκιμών πρέπει να διαβιβάζονται στις αρμόδιες αρχές. Εντούτοις, μετά από συμφωνία με τις αρμόδιες αρχές, ο αιτών μπορεί να παραλείπει μέρος των πληροφοριών αυτών. Η πλήρης τεκμηρίωση πρέπει να παρέχεται αμέσως εφόσον ζητηθεί. Ο ερευνητής, στα συμπεράσματά του σχετικά με τα πειραματικά στοιχεία, πρέπει να εκφράζει γνώμη σχετικά με την ασφάλεια του προϊόντος υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, την ανεκτικότητα του, την αποτελεσματικότητά του και κάθε χρήσιμη πληροφορία που αφορά ενδείξεις και αντενδείξεις, δοσολογία και μέση διάρκεια της αγωγής καθώς και τυχόν ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της αγωγής και τα κλινικά συμπτώματα της υπερβολικής δόσης. Στην έκθεση σχετικά με τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης, ο κύριος ερευνητής πρέπει, στα συμπεράσματά του, να εκφράζει γνώμη σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ερευνούμενου φαρμακευτικού προϊόντος εξ ονόματος όλων των κέντρων.

στ') Οι κλινικές παρατηρήσεις πρέπει να συνοψίζονται για κάθε δοκιμή, αναφέροντας τα εξής:

- 1) τον αριθμό και το φύλο των ατόμων που δέχθηκαν την αγωγή·
- 2) τη διαδικασία επιλογής και την ηλικιακή κατανομή των ομάδων ασθενών που ερευνώνται και τις συγκριτικές δοκιμές·
- 3) τον αριθμό των ασθενών που αποχώρησαν πρόωρα από τις δοκιμές και τους λόγους της αποχώρησης·
- 4) όταν διεξήχθησαν ελεγχόμενες δοκιμές υπό τις ανωτέρω συνθήκες, εάν στην ομάδα ελέγχου:

- δεν χορηγήθηκε αγωγή
  - χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο
  - χορηγήθηκε άλλο φαρμακευτικό προϊόν με γνωστό αποτέλεσμα
  - χορηγήθηκε άλλη αγωγή, εκτός από θεραπεία με χρήση φαρμακευτικών προϊόντων
- 5) τη συχνότητα των αρνητικών αντιδράσεων που παρατηρήθηκαν·
- 6) πληροφορίες σχετικά με ασθενείς που ενδεχομένως αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο, π.χ. ηλικιωμένα άτομα, παιδιά, γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της περιόδου, ή που χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή λόγω της φυσιολογικής ή παθολογικής κατάστασής τους·
- 7) παραμέτρους ή κριτήρια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και τα αποτελέσματα με βάση τις παραμέτρους αυτές·
- 8) μια στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων όταν αυτό είναι απαραίτητο λόγω του σχεδιασμού των δοκιμών και τους σχετικούς μεταβλητούς συντελεστές.
- ζ) Επιπλέον, ο ερευνητής πρέπει πάντοτε να αναφέρει τις παρατηρήσεις του σχετικά με τα εξής:
- 1) τυχόν σημεία εθισμού, εξάρτησης ή δυσκολίας διακοπής της λήψης του φαρμακευτικού προϊόντος εκ μέρους των ασθενών·
  - 2) τυχόν αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα·
  - 3) τα κριτήρια που καθορίζουν τον αποκλεισμό ορισμένων ασθενών από τις δοκιμές·
  - 4) τυχόν θανάτους που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής ή κατά την ακόλουθη περίοδο.
- η) Τα πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με έναν νέο συνδυασμό φαρμακευτικών ουσιών πρέπει να είναι τα ίδια με αυτά που απαιτούνται για νέα φαρμακευτικά προϊόντα και πρέπει να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού.

θ) Πρέπει να αιτιολογείται η ολική ή μερική παράληψη δεδομένων. Εάν εμφανιστούν απροσδόκητα αποτελέσματα κατά τη διάρκεια των δοκιμών, πρέπει να διεξαχθούν και να ανασκοπηθούν συμπληρωματικές προκλινικές τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμές.

ι) Εάν το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μακροχρόνια χορήγηση, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για τυχόν τροποποίηση της φαρμακολογικής δράσης μετά από επανειλημμένη χορήγηση, καθώς και τον καθορισμό μακροπρόθεσμης δοσολογίας.

#### **2.5.2.1 Εκθέσεις βιοφαρμακευτικών μελετών**

Πρέπει να παρέχονται εκθέσεις μελετών βιοδιαθεσιμότητας, συμπληρωματικής βιοδιαθεσιμότητας, εκθέσεις μελετών βιο-ισοδυναμίας, εκθέσεις μελέτης συσχέτισης *in vitro* και *in vivo* και οι βιοαναλυτικές και αναλυτικές μέθοδοι. Επιπλέον, πρέπει να διενεργηθεί αξιολόγηση της βιοδιαθεσιμότητας όταν είναι απαραίτητο για να αποδειχθεί η βιο-ισοδυναμία των φαρμακευτικών προϊόντων.

#### **2.5.2.2 Εκθέσεις μελετών σχετικά με φαρμακοκινητική με χρήση ανθρώπινων βιο-υλικών**

Ως ανθρώπινα βιο-υλικά ορίζονται πρωτεΐνες, κύτταρα, ιστοί και συναφή υλικά που προέρχονται από ανθρώπινες πηγές και τα οποία χρησιμοποιούνται *in vitro* ή *ex vivo* για την αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των φαρμακευτικών ουσιών. Στο πλαίσιο αυτό, πρέπει να παρέχονται εκθέσεις της μελέτης δέσμευσης πρωτεΐνης πλάσματος, των μελετών ηπατικού μεταβολισμού και αλληλεπίδρασης δραστικών ουσιών και μελέτες που χρησιμοποιούν άλλα ανθρώπινα βιο-υλικά.

#### **2.5.2.3 Εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών σε ανθρώπους**

α) Πρέπει να περιγράφονται τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά:

— απορρόφηση (ρυθμός και έκταση),

— διανομή,

— μεταβολισμός,

— αποβολή.

Πρέπει να περιγράφονται τα κλινικώς σημαντικά χαρακτηριστικά όπου περιλαμβάνονται οι συνέπειες των κινητικών δεδομένων για το καθεστώς δοσολογίας ιδιαίτερα για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, και οι διαφορές μεταξύ ανθρώπων και ζωικών ειδών που χρησιμοποιούνται στις προκλινικές μελέτες. Επιπλέον των τυποποιημένων φαρμακοκινητικών μελετών πολλαπλού δείγματος, οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού με βάση αραιή δειγματοληψία κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών μπορούν επίσης να καλύπτουν ζητήματα σχετικά με τις συμβολές εγγενών και εξωγενών παραγόντων στη μεταβλητότητα της σχέσης απόκρισης δόσης — φαρμακοκινητικής. Πρέπει να παρέχονται εκθέσεις για φαρμακοκινητικές μελέτες και μελέτες αρχικής ανεκτικότητας σε υγιή υποκείμενα και σε ασθενείς, εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων εγγενών και εξωγενών παραγόντων, και εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών πληθυσμού.

β) Εάν το φαρμακευτικό προϊόν πρόκειται κανονικά να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές κοινής χορήγησης που διενεργήθηκαν για να επιδεικνύεται η πιθανή μεταβολή της φαρμακολογικής δράσης. Πρέπει να διερευνώνται οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δραστικής ουσίας και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών.

#### **2.5.2.4 Εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών σε ανθρώπους**

α) Πρέπει να παρουσιάζεται η φαρμακοδυναμική δράση συσχετισμένη με την αποτελεσματικότητα, όπου θα περιλαμβάνονται τα εξής:

— η σχέση δόσης — απόκρισης και η πορεία της διαχρονικά,

— η αιτιολόγηση της δοσολογίας και των συνθηκών χορήγησης,

— ο τρόπος δράσης, αν είναι δυνατόν.

Πρέπει να περιγράφεται η φαρμακοδυναμική δράση που δεν σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα. Η επίδειξη των φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων σε ανθρώπους δεν επαρκεί αφ' εαυτής για την αιτιολόγηση των συμπερασμάτων όσον αφορά κάποιο ιδιαίτερο δυνητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

β) Εάν το φαρμακευτικό προϊόν πρόκειται κανονικά να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές κοινής χορήγησης που διενεργήθηκαν για να επιδειχθεί η πιθανή μεταβολή της φαρμακολογικής δράσης. Πρέπει να διερευνώνται οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δραστικής ουσίας και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών

#### **2.5.2.5 Εκθέσεις των μελετών αποτελεσματικότητας και ασφάλειας**

##### **2.5.2.5.1 Εκθέσεις των ελεγχόμενων κλινικών μελετών των σχετικών με την υποστηριζόμενη ένδειξη**

Γενικά, οι κλινικές δοκιμές πρέπει να διεξάγονται ως «ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές» αν είναι δυνατόν, να έχουν τυχαίο χαρακτήρα και, κατά περίπτωση έναντι ενός εικονικού φαρμάκου και έναντι ενός καθιερωμένου φαρμακευτικού προϊόντος με αποδεδειγμένη φαρμακευτική αξία· κάθε άλλος σχεδιασμός πρέπει να αιτιολογείται. Η αγωγή των ομάδων ελέγχου πρέπει να διαφέρει από τη μία περίπτωση στην άλλη και πρέπει επίσης να εξαρτάται από ζητήματα δεοντολογίας και τον θεραπευτικό τομέα· έτσι μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να είναι πιο κατάλληλη η σύγκριση της αποτελεσματικότητας ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος με την αποτελεσματικότητα ενός καθιερωμένου φαρμακευτικού προϊόντος αποδεδειγμένης θεραπευτικής αξίας και όχι με το αποτέλεσμα ενός εικονικού φαρμάκου.

(1) Όσον το δυνατόν περισσότερο, και ιδιαίτερα σε δοκιμές στις οποίες το αποτέλεσμα του προϊόντος δεν μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή της μεροληψίας, όπου θα περιλαμβάνονται μέθοδοι τυχαίας επιλογής και τυφλής δοκιμής.

(2) Το πρωτόκολλο της δοκιμής πρέπει να περιλαμβάνει διεξοδική περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν, τον αριθμό και τους λόγους επιλογής των ασθενών (όπου θα περιλαμβάνονται υπολογισμοί της ισχύος της δοκιμής), το επίπεδο σημαντικότητας που θα χρησιμοποιηθεί και μια περιγραφή της στατιστικής μονάδας.

Τα μέτρα που λαμβάνονται για την αποφυγή μεροληψίας, ιδίως οι μέθοδοι τυχαίας επιλογής, πρέπει να τεκμηριώνονται. Η επιλογή μεγάλου αριθμού υποκειμένων για μια δοκιμή δεν πρέπει να θεωρείται ως επαρκές υποκατάστατο για μια σωστά ελεγχόμενη δοκιμή. Η ανασκόπηση των δεδομένων πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύει η Επιτροπή, με ιδιαίτερη προσοχή σε συμβάντα που έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή της δόσης ή την ανάγκη ταυτόχρονης χορήγησης άλλου φαρμάκου, σοβαρά δυσμενή συμβάντα, συμβάντα που οδήγησαν σε αποχώρηση, και θανάτους. Πρέπει να επισημαίνονται όλοι οι ασθενείς ή οι ομάδες ασθενών που αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε δυνητικά ευπαθείς ασθενείς που ενδεχομένως υπάρχουν σε μικρούς αριθμούς, π.χ. παιδιά, έγκυες γυναίκες, ευπαθείς ηλικιωμένοι, άτομα με σημαντικές ανωμαλίες μεταβολισμού ή της αποβολής, κ.λπ. Πρέπει να περιγράφονται οι συνέπειες της αξιολόγησης ασφαλείας για τις πιθανές χρήσεις του φαρμακευτικού προϊόντος.

#### **2.5.2.5.2 Εκθέσεις μελετών για μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες από μια μελέτες και άλλες εκθέσεις κλινικών μελετών**

#### **2.5.2.6 Εκθέσεις για την εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

Αν το φαρμακευτικό προϊόν έχει ήδη άδεια κυκλοφορίας σε τρίτες χώρες, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες όσον αφορά δυσμενείς αντιδράσεις του σχετικού φαρμακευτικού προϊόντος και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, σε σχέση με τους ρυθμούς χρησιμοποίησης αν είναι δυνατόν

#### **2.5.2.7 Έντυπα περιπτώσιολογικών εκθέσεων και κατάλογοι των επιμέρους ασθενών**

Όταν υποβάλλονται σύμφωνα με τη σχετική κατευθυντήρια γραμμή που έχει δημοσιεύσει ο οργανισμός, τα έντυπα περιπτώσιολογικών εκθέσεων και οι κατάλογοι των δεδομένων των επιμέρους ασθενών πρέπει να παρέχονται και να υποβάλλονται με την ίδια σειρά με τις εκθέσεις κλινικών μελετών και να είναι ευρετηριασμένα κατά μελέτη.<sup>13-14</sup>

13. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation>

14. [http://www.eof.gr/web/guest/procedures?p\\_p\\_id=62\\_INSTANCE\\_gTy0&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column2&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_62\\_INSTANCE\\_gTy0\\_struts\\_action=%2Fjournal\\_articles%](http://www.eof.gr/web/guest/procedures?p_p_id=62_INSTANCE_gTy0&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column2&p_p_col_count=1&_62_INSTANCE_gTy0_struts_action=%2Fjournal_articles%2F)

**Κεφάλαιο 3 : Φαρμακοτεχνικές μορφές (πχ ενέσιμο-υπόθετο-δισκία-κάψουλες)**

**3.1 Φαρμακοτεχνικά σκευάσματα**

Μία χημική ουσία, που χρησιμοποιείται ως φάρμακο, τις περισσότερες φορές δεν χορηγείται στον άνθρωπο, όπως είναι στην αρχική της μορφή, δηλαδή σαν στερεό, υγρό ή αέριο. Με τη βοήθεια αδρανών ουσιών πρέπει να πάρει μία παρασκευαστική μορφή (δισκίο, αλοιφή, υπόθετο) που να διευκολύνει τη χορήγησή της στον ασθενή αλλά και την ασφαλή διατήρηση και φύλαξή της από αλλοιώσεις και χημικές μεταβολές. Οι παρασκευαστικές αυτές μορφές λέγονται φαρμακευτικά σκευάσματα και είναι το αντικείμενο μελέτης μιας συγγενικής με τη Φαρμακολογία επιστήμης, της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας. Τα συνηθέστερα φαρμακοτεχνικά σκευάσματα είναι τα ακόλουθα (πίνακας 3) :

**Πίνακας 3: Οδοί χορήγησης και μορφές**

<b>ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ</b>	<b>ΜΟΡΦΕΣ</b>
Από το στόμα	Υδατικά διαλύματα  Δισκία  Σακχαρότητα  Δισκία με εντερικό περίβλημα  Πηκτοκαψάκια  Σιρόπια  Βάμματα
Από το απευθυσμένο - κόλπο	Υπόθετα
Από τη μύτη και το αυτί	Ρινικά-ωτικά διαλύματα
Από την αναπνευστική οδό	Αέρια - Αεροζόλες
Από το δέρμα	Αλοιφές-Γαλακτώματα
Από το μάτι	Κολλύρια-Οφθαλμικές αλοιφές
Παρεντερικά	Ενέσιμα διαλύματα

**Πηγή:e-class/uth.gr(2013)**

1. Δισκία :Είναι παρασκευάσματα κοινοποιούμενων φαρμάκων, που με τη βοήθεια εκδοχών και ειδικών πιεστικών μηχανών παίρνουν τη μορφή δισκίου. Υπάρχουν διάφορα είδη δισκίων, όπως τα σακχαρόπηκτα και τα δισκία με εντερικό περίβλημα (δισκία με «στολή»). Προορίζονται κυρίως για λήψη από το στόμα .
2. Κάψουλες :Η δραστική ουσία περιέχεται σε ειδικό περίβλημα από ζελατίνη, το οποίο επικαλύπτει τυχόν δυσάρεστη γεύση και επιτρέπει βαθμιαία διάλυση μέσα στα πεπτικά υγρά ή μόνο μέσα στα εντερικά υγρά (εντερικό περίβλημα).
3. Υπόθετα: Πρόκειται για μείγματα φαρμάκων με λιπαρές ουσίες, που λειώνουν στους 37°C. Έχουν ειδικό σχήμα και τοποθετούνται στην κοιλότητα του απηυθυσμένου και του κόλπου.
4. Απλά διαλύματα: Εφαρμόζονται τοπικά για πλύσεις του δέρματος και των βλεννογόνων ή προορίζονται για συστηματική χορήγηση (σιρόπια, ελιξίρια κ.λ.π.) Χαρακτηριστικό παράδειγμα τα ρινικά και ωτικά διαλύματα. Πρόκειται για διαλύματα φαρμάκων σε νερό ή λάδι, που χορηγούνται σε σταγόνες και γι' αυτό συσκευάζονται σε ειδικά σταγονομετρικά φιαλίδια.
5. Ενέσιμα Διαλύματα: Διατίθενται σε αμπούλες, οι οποίες εκτός από τις δραστικές ενώσεις περιέχουν κατάλληλα αποστειρωμένα έκδοχα. Είναι διαλύματα φαρμάκων σε αποσταγμένο νερό.
6. Οφθαλμικά Διαλύματα: Τα γνωστά κολλύρια είναι διαλύματα φαρμάκων σε αποστειρωμένο νερό ή λάδι και χρησιμοποιούνται τοπικά για διάφορες οφθαλμικές παθήσεις.
7. Βάμματα: Είναι υδροαλκοολικά διαλύματα φαρμάκων που η προέλευσή τους είναι είτε φυτική είτε χημική. Προορίζονται για εξωτερική και εσωτερική χρήση.
8. Εναιωρήματα: Προκύπτουν από αδιάλυτα δραστικά συστατικά και προορίζονται συνήθως για εξωτερική εφαρμογή.
9. Αλοιφές: Μείγματα φαρμάκων με λιπαρά έκδοχα, δηλαδή έχουν σύσταση κατάλληλη για την επάλειψη των φαρμάκων στο δέρμα και στους βλεννογόνους. Προορίζονται για τοπικές επαλείψεις στο δέρμα και χρησιμοποιούνται κυρίως για την πρόληψη ή τη θεραπεία δερματικών ασθενειών.

10. Εισπνεόμενα: Οι δραστικές ουσίες εισπνέονται προκειμένου να δράσουν στο αναπνευστικό σύστημα ή να απορροφηθούν για κάποια συστηματική ενέργεια.

### **3.2 Επιμέρους ιδιαιτερότητες φαρμακοτεχνικών σκευασμάτων**

Υπάρχουν διαφορετικές δοσολογικές μορφές διαθέσιμες για την απελευθέρωση του φαρμάκου στο σύστημα δηλαδή στοματικά διαλύματα, εναιωρήματα, γαλακτώματα, κάψουλες, δισκία, αλοιφές, υπόθετα, σκόνες και άλλα διάφορα διαλύματα. Η κατάλληλη μορφή δοσολογίας επιλέγεται προσεκτικά κατά την παρασκευή του φαρμάκου προκειμένου να επιτευχθεί σταθερό φαρμακευτικό προϊόν πριν από τη χορήγηση. Οι υγρές μορφές δοσολογίας προτιμώνται για ορισμένα φάρμακα όπως τα αντιόξινα. Ένα πόσιμο διάλυμα κατηγοριοποιείται ως υγρό παρασκεύασμα για στοματική χορήγηση. Αυτό μπορεί να είναι σε μια μορφή που μπορεί να δοθεί άμεσα στον ασθενή, όπως σιρόπι και ελιξίριο. Ορισμένοι είναι σε μορφή σκόνης που πρέπει να ανασυσταθεί πριν χρησιμοποιηθεί ως αντιβιοτική αμοξικιλίνη. Τα σιρόπια και τα ελιξίρια είναι τα πιο συχνά προδιαγεγραμμένα διαλύματα από του στόματος. Υπάρχουν και άλλες μορφές που δεν χρησιμοποιούνται ευρέως εδώ και εκεί, όπως γαληνικά, βάμματα, εκχυλίσματα, αλκοολούχα ποτά και αρωματικό νερό. Τα φάρμακα σε μορφή διαλύματος είναι η συνιστώμενη προετοιμασία για βρέφη, παιδιά και ενίοτε για ενήλικες που αντιμετωπίζουν δυσκολία στην κατάποση. Η εναιώρηση είναι η επιλεγμένη μορφή δοσολογίας για φάρμακο που χρειάζεται να διατηρεί αποτελεσματικό, να έχει μεγαλύτερη σταθερότητα ή να καλύπτει δυσάρεστη γεύση. Υπάρχουν αριθμοί αντιβιοτικών και αντιπικνών φαρμάκων σε μορφή εναιωρήματος που είναι πιο εύγευστοι παρά σε μορφή διαλύματος. Αυτή είναι και η εναλλακτική μορφή όταν η φόρμα λύσης δεν είναι διαθέσιμη. Αυτό το παρασκεύασμα χρειάζεται τη διάλυση του φαρμάκου προτού απορροφηθεί στο σύστημα. Παράδειγμα αυτού είναι το ciprofloxacin πόσιμο εναιώρημα. Μια άλλη μορφή φαρμάκου είναι το γαλάκτωμα. Παράδειγμα αυτού είναι το Durezol (difuprednate) Οφθαλμικό γαλάκτωμα 0,05%. Το φάρμακο προτιμάται σε μορφή γαλακτώματος για την αύξηση της σταθερότητας και της διαλυτότητάς του. Ένας άλλος λόγος για τον οποίο το γαλάκτωμα είναι μια επιλεγμένη μορφή φαρμάκου επειδή βοηθάει στην παράταση της δράσης του φαρμάκου. Κάνει επίσης το φάρμακο πιο ευχάριστο και ελκυστικό, όπως σε τοπικά παρασκευάσματα. Όταν πρόκειται για τη χορήγηση φαρμάκων με συστηματικό αποτέλεσμα μέσω της στοματικής οδού, οι στερεές μορφές δοσολογίας είναι περισσότερο επωφελείς. Αυτή η φόρμα

παρέχει ακριβή δόση, δεν χρειάζεται συντήρηση και κανένα πρόβλημα όταν πρόκειται για γεύση. Πρακτικά, είναι εύκολο να μεταφερθούν και να χειριστούν. Είναι επίσης πιο σταθερή με μεγαλύτερη ημερομηνία λήξης. Οι στερεές μορφές δοσολογίας μπορούν να είναι κάψουλες και δισκία. Η κάψουλα είναι μια στερεή μορφή στην οποία τα δραστικά συστατικά περικλείονται μέσα σε μια κάψουλα μαλακής ή σκληρής ζελατίνης. Τα ενεργά συστατικά μπορεί να είναι μια δύναμη, κόκκοι ή χάντρες. Τα δισκία είναι η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη στερεά δασολογική μορφή η οποία παρουσιάζει περισσότερα οφέλη από άλλες στερεές μορφές. Από την άποψη των κατασκευαστών, αυτό είναι πιο κερδοφόρο από πλευράς κατασκευής, συσκευασίας και ναυτιλίας. Τα δισκία είναι εύκολο να ταυτοποιηθούν και να καταποθούν. Υπάρχουν διάφοροι τύποι δισκίων, όπως το επικαλυμμένο με ζάχαρη, επικαλυμμένο με μεμβράνη, εντεροδιαλυτό, μασώμενο δισκίο και δισκίο επικαλυμμένο με αεροζόλ. Οι ημι-στερεές μορφές δοσολογίας χρησιμοποιούν βάσεις για να απελευθερώνουν την αδρανή τους σύνθεση. Οι αλοιφές ταξινομούνται ως ημι-στερεή δοσολογική μορφή που συνήθως χρησιμοποιείται τοπικά ή εξωτερικά. Τα υπόθετα είναι επίσης αυτή η μορφή που παραδίδεται στο σύστημα με εισαγωγή σε διαφορετικές σωματικές κοιλότητες. Υπάρχουν τρεις τύποι υπόθετων: πρωκτικά υπόθετα, ουρηθρικά υπόθετα και κολπικά υπόθετα. Σύμφωνα με τον EMA, η παραίτηση από την ανάγκη να υπάρχει αντιστοιχία των δεδομένων μπορεί να είναι αποδεκτή στην περίπτωση των διαλυμάτων, πχ των οφθαλμικών σταγόνων, των ρινικών σπρέι ή δερματικών διαλυμάτων, εάν το αντικείμενο υπό έλεγχο είναι του ίδιου τύπου διάλυμα (υδατικό ή ελαιώδες) και περιέχει την ίδια συγκέντρωση της ίδιας δραστικής ουσίας όπως το φαρμακευτικό προϊόν το οποίο έχει εγκριθεί. Μικρές διαφορές στην σύνθεση των εκδόχων μπορεί να είναι αποδεκτές εάν οι σχετικές φαρμακευτικές ιδιότητες του προϊόντος υπό έλεγχο και του προϊόντος αναφοράς είναι ταυτόσημες ή ουσιωδώς όμοιες. Κάθε ποιοτική ή ποσοτική διαφορά στα έκδοχα θα πρέπει να δικαιολογείται ικανοποιητικά σε σχέση με την επίδρασή της στην θεραπευτική ισοδυναμία. Η μέθοδος και τα μέσα χορήγησης θα πρέπει επίσης να είναι τα ίδια όπως του φαρμακευτικού προϊόντος που έχει εγκριθεί, εκτός εάν δικαιολογείται διαφορετικά. Οποτεδήποτε η συστημική έκθεση που προκύπτει από τα τοπικά χορηγούμενα και τοπικώς δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα ενέχει τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, η συστημική έκθεση θα πρέπει να μετράτε. Θα πρέπει να δείχνεται ότι η συστημική έκθεση του προϊόντος υπό έλεγχο δεν είναι υψηλότερη από του προϊόντος αναφοράς δλδ το ανώτερο όριο του 90% διαστήματος εμπιστοσύνης

Δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το ανώτερο αποδεκτό όριο βιοισοδυναμίας του 125.00. Ο εξορθολογισμός των δαπανών υγειονομικής περίθαλψης είναι μεγίστης προτεραιότητας για τις κυβερνήσεις πολλών χωρών του βιομηχανοποιημένου κόσμου και η είσοδος στην αγορά γενοσήμων φαρμάκων οδηγεί στην παραγωγή αξιοσημείωτης εξοικονόμησης. Όταν η πατέντα του φαρμάκου λήξει τα γενόσημα με την ίδια φόρμουλα όπως το πρωτότυπο φάρμακο μπορούν να πωληθούν σε πολύ μικρότερο κόστος, καθώς οι κατασκευαστές των γενοσήμων δεν επωμίζονται το κόστος των αρχικών μελετών. Όμως, αν και τα γενόσημα είναι πάντοτε οικονομικότερα από τα αντίστοιχα πρωτότυπα σκευάσματα, δεν είναι πάντοτε το ίδιο δραστικά ή ασφαλή. Το 2001 στο σχέδιο κατευθυντήριας γραμμής για τη βιομηχανία (draft guideline for industry) το γραφείο γενοσήμων φαρμάκων των ΗΠΑ (US Office of Generic Drugs) ανέφερε το πρόβλημα των ακαθαρσιών που μπορεί να προκύψουν κατά την παραγωγή των γενοσήμων φαρμάκων. Για το σκοπό της έγκρισης του φαρμάκου, η εναλλαξιμότητα του γενοσήμου φαρμάκου και του αντίστοιχου πρωτότυπου φαρμάκου βασίζεται στην "ουσιώδη ομοιότητα" η οποία απαιτεί το γενόσημο φάρμακο να έχει το ίδιο ποσό και είδος δραστικής ουσίας, την ίδια οδό χορήγησης και την ίδια θεραπευτική αποτελεσματικότητα όπως το πρωτότυπο, η οποία αποδεικνύεται από μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας. Όμως, η βιοισοδυναμία και η θεραπευτική αποτελεσματικότητα δεν είναι πάντα ίδιες. Στα οφθαλμικά κολλύρια των οποίων η δραστική ουσία δεν φθάνει το αίμα σε μετρήσιμες ποσότητες, η κλασική μελέτη βιοϊσοδυναμίας δεν μπορεί να τελεστεί. Συγκρινόμενη με τη δειγματοληψία αίματος για την κλασική μελέτη βιοϊσοδυναμίας, η δειγματοληψία από τα οφθαλμικά υγρά και τους ιστούς για να αξιολογηθεί η βιοϊσοδυναμία είναι επεμβατική και περίπλοκη. Οι μελέτες που να αποδεικνύουν την θεραπευτική ισοδυναμία ανάμεσα στο γενόσημο και το πρωτότυπο διάλυμα δεν απαιτούνται. Αναλυτικότερα, στην Ευρώπη εάν το γενόσημο κολλύριο υπό έλεγχο είναι του ίδιου τύπου διαλύματος (υδατικό ή ελαιώδες), περιέχει την ίδια συγκέντρωση της δραστικής ουσίας όπως το πρωτότυπο φάρμακο που έχει εγκριθεί καθώς και την ίδια δοσολογία και τρόπο χορήγησης, τότε αδειοδοτείται. Στις ΗΠΑ, ο FDA καθορίζει ότι στα τοπικά διαλύματα η βιοϊσοδυναμία είναι αυταπόδεικτη όταν τα συστατικά του προϊόντος είναι ποσοτικά και ποιοτικά τα ίδια. Το αποτέλεσμα των ρυθμιστικών διαδικασιών είναι ότι κανενός είδους κλινική δοκιμή δεν απαιτείται πριν κάποιο γενόσημο κολλύριο διατεθεί προς εμπορική χρήση.

#### **Κεφάλαιο 4: Οι οργανισμοί έγκρισης φαρμάκων**

##### **4.1 Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ)**

Ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων ιδρύθηκε το 1983 με το Ν.1316 και είναι Νομικό Πρόσωπο Δημοσίου Δικαίου του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Η θεσμοθετημένη αποστολή του ΕΟΦ είναι: «Η προώθηση και κατοχύρωση της δημόσιας υγείας δια της εξασφάλισης καταλλήλων προτύπων ασφάλειας, ποιότητας και αποτελεσματικότητάς για όλα τα προϊόντα αρμοδιότητας ΕΟΦ που κυκλοφορούν στην Ελληνική αγορά. Επίσης, η εφαρμογή σχετικών ελέγχων, η επιθεώρηση και επιτήρηση της αγοράς και η παροχή πληροφοριών που θα συμβάλουν στη ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των προϊόντων αυτών από τους πολίτες.» Ειδικότερα, το αντικείμενο του ΕΟΦ αφορά όλα τα σχετικά με την κυκλοφορία στην Ελλάδα:

- φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης
- βιολογικά προϊόντα ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης
- φαρμακούχες ζωοτροφές και προσθετικά ζωοτροφών
- τρόφιμά ειδικής διατροφής και συμπληρώματα διατροφής
- βιοκτόνα
- ιατροτεχνολογικά προϊόντα
- καλλυντικά

Στα πλαίσια της αποστολής του και σύμφωνα με την Εθνική και Ευρωπαϊκή νομοθεσία ο ΕΟΦ, με απόλυτη διαφάνεια και σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Ένωση:

- Αξιολογεί και εγκρίνει προϊόντα
- Παρακολουθεί καθ' όλη τη διάρκεια κυκλοφορίας των φαρμάκων την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά αυτών, ελέγχει, επιθεωρεί και επιτηρεί την αγορά για όλα τα προϊόντα αρμοδιότητας του.
- Ελέγχει την τήρηση των κανόνων ορθής παραγωγής, εργαστηριακής και κλινικής πρακτικής και την ορθή εφαρμογή της νομοθεσίας όσον αφορά στη διακίνηση, διάθεση, εμπορία και διαφήμισή τους.
- Αναπτύσσει και προωθεί τη φαρμακευτική μελέτη και έρευνα.

- Ενημερώνει τους επιστήμονες υγείας, τους αρμόδιους φορείς και το κοινό με τις νεώτερες πληροφορίες σχετικά με τα προϊόντα αρμοδιότητάς του με σκοπό την ασφαλή και ορθή χρήση τους.

Ο ΕΟΦ διοικείται από δεκαμελές Διοικητικό Συμβούλιο. Η σημερινή δομή του ΕΟΦ καθορίσθηκε με το Π.Δ. 142/89 και την αποτελούν 9 διευθύνσεις εκ των οποίων οι δύο έχουν διαπιστευτεί και μία έχει πιστοποιηθεί για τις υπηρεσίες που προσφέρουν. Για την υλοποίηση της αποστολής του ο ΕΟΦ απασχολεί 239 υπαλλήλους, εκ των οποίων 91 είναι φαρμακοποιοί, χημικοί, ιατροί, κτηνίατροι και βιολόγοι και 26 νομικοί, οικονομολόγοι, μαθηματικοί και επιστήμονες πληροφορικής. Παράλληλα συνεργάζεται με εμπειρογνώμονες διαφόρων ειδικοτήτων (περίπου 400) και συμμετέχει με εκπροσώπους του στις Επιτροπές της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) και άλλων κοινοτικών και διεθνών Οργανισμών. Μέχρι σήμερα, έχει αναλάβει ρόλο εισηγητή (Co-Rapporteur) για 8 φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν εγκριθεί ή βρίσκονται υπό έγκριση με Κεντρική Διαδικασία. Επίσης, συμμετέχει ενεργά με εκπροσώπους του στη διαμόρφωση των προδιαγραφών και των απαιτήσεων για τις αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων που θα υποβάλλονται με ηλεκτρονική μορφή και στη δημιουργία ενός σύγχρονου ηλεκτρονικού περιβάλλοντος για τη διαχείριση και διεκπεραίωση ζητημάτων. Στον ΕΟΦ έχουν συσταθεί επιστημονικές επιτροπές και συμβούλια που αποτελούνται από εξειδικευμένους επιστήμονες, οι κυριότερες από τις οποίες είναι:

- Επιστημονικό Συμβούλιο Εγκρίσεων. Γνωμοδοτεί για την έγκριση, τροποποίηση, ανανέωση, ανάκληση και αναστολή της άδειας κυκλοφορίας των προϊόντων αρμοδιότητας ΕΟΦ. Λειτουργούν διάφορα τμήματα (συμβατικά φάρμακα, βιολογικά, προϊόντα αίματος, ραδιοφάρμακα, ομοιοπαθητικά φάρμακα και φάρμακα φυτικής προέλευσης, προϊόντα ειδικής διατροφής, κτηνιατρικά φάρμακα και κτηνιατρικά εμβόλια, καλλυντικά και ιατροτεχνολογικά προϊόντα).
- Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης. Αξιολογεί τις ανεπιθύμητες ενέργειες και συνιστά τη λήψη μέτρων, όπως την τροποποίηση της περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) και του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ) των φαρμάκων.
- Επιτροπή Φαρμακοποιίας. Συντάσσει την Ελληνική Φαρμακοποιία και αποτελεί το συνδετικό κρίκο με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

- Επιτροπή Εθνικού Συνταγολογίου. Συντάσσει το Εθνικό Συνταγολόγιο. Αντίστοιχη Επιτροπή λειτουργεί και για το Κτηνιατρικό Συνταγολόγιο.
- Δευτεροβάθμιο Επιστημονικό Συμβούλιο. Εξετάζει τις προσφυγές κατά των πρωτοβάθμιων αποφάσεων του ΕΟΦ.

Στον ΕΟΦ επίσης εδρεύει η Εθνική επιτροπή δεοντολογίας, ανεξάρτητο γνωμοδοτικό όργανο, η οποία γνωμοδοτεί για τη διεξαγωγή σχετικές υπουργικές αποφάσεις τους πόρους του οργανισμού αποτελούν, τα παράβολα για διάφορες υπηρεσίες που προσφέρει (εγκρίσεις, ανανεώσεις, τροποποιήσεις αδειών κυκλοφορίας, άδειες παραγωγής, βεβαιώσεις, θεωρήσεις τιμολογίων) σχετικά με προϊόντα αρμοδιότητάς του, το ετήσιο πάγιο τέλος που καταβάλλεται για την κάλυψη δαπανών δειγματοληψιών η αναλύσεων, το τέλος ετοιμότητάς ιατροτεχνολογικών προϊόντων, η εισφορά επί των πωλήσεων καλλυντικών προϊόντων, η είσπραξη προστίμων της φαρμακευτικής νομοθεσίας και τα έσοδα από διάθεση εκδόσεων επιστημονικού περιεχομένου. Ο ΕΟΦ πραγματοποιεί την αποστολή του κυρίως μέσα από τις ακόλουθες δραστηριότητες:

1. Έγκριση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών και βιολογικών προϊόντων ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης : α) Εθνική διαδικασία, β) Αμοιβαία διαδικασία, γ) Αποκεντρωμένη διαδικασία ,δ)Κεντρική διαδικασία
2. Έγκριση κλινικών μελετών ο ΕΟΦ εγκρίνει τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών και παρακολουθεί και επιθεωρεί την τήρηση της νόμιμης εκτέλεσής τους σύμφωνα με τις Εθνικές ρυθμίσεις, τις κοινοτικές κατευθυντήριες γραμμές και τη διακήρυξή του Ελσίνκι.
3. Έγκριση κυκλοφορίας λοιπών προϊόντων αρμοδιότητας ΕΟΦ:
  - Για τα καλλυντικά ακολουθείται απλουστευμένη διαδικασία. Γνωστοποιείται η κυκλοφορία τους στον ΕΟΦ και οι υπεύθυνοι είναι υποχρεωμένοι να τηρούν φάκελο με στοιχεία για την παραγωγή, τον έλεγχο και την ασφάλεια των προϊόντων τους, ο οποίος είναι στη διάθεση του ΕΟΦ σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες της Ευρωπαϊκής Επιτροπής.
  - Για τα τρόφιμα ειδικής διατροφής και για τα συμπληρώματα διατροφής η νομοθεσία προβλέπει την υποβολή γνωστοποίησης κυκλοφορίας που συνοδεύεται από φάκελο με τα απαραίτητα στοιχεία.

- Για τα βιοκτόνα ακολουθείται η σχετική οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας η οποία είναι ενσωματωμένη στην Ελληνική νομοθεσία.
- Τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα κυκλοφορούν με βάση συγκεκριμένες διαδικασίες σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες (σήμανση CE κλπ.).

### Έλεγχος κυκλοφορίας προϊόντων, επιτήρηση της αγοράς και Φαρμακοεπαγρύπνηση

#### 1. Φαρμακοεπαγρύπνηση

Το σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης συνίσταται στην συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων που κυκλοφορούν και είναι ενιαίο για όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Βασίζεται στη συλλογή και αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και αλληλεπιδράσεων που καταγράφουν στο ειδικό εμπιστευτικό έντυπο της Κίτρινης Κάρτας οι επιστήμονες υγείας (γιατροί, φαρμακοποιοί, οδοντίατροι, νοσηλεύτες) καθώς και οι φαρμακευτικές εταιρίες μέσω των υπευθύνων Φαρμακοεπαγρύπνησης που απασχολούν. Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών γίνεται από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ και τα στοιχεία που προκύπτουν αποστέλλονται στον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και συζητούνται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης, όπου λαμβάνονται αποφάσεις δεσμευτικές για όλα τα κράτη μέλη (π.χ. περιορισμός των ενδείξεων, προσθήκη νέων ανεπιθύμητων ενεργειών, αναστολή κυκλοφορίας), ανάλογα με τον τρόπο αδειοδότησης του φαρμακευτικού προϊόντος. Στην προσπάθεια ανάπτυξης αποτελεσματικών μηχανισμών επαγρύπνησης ώστε να είναι εφικτή η γρήγορη επισήμανση και άμεση δράση για την αντιμετώπιση των κινδύνων ασφαλείας από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων, η Ελλάδα διαθέτει και λειτουργεί δικτυωμένο ηλεκτρονικό σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης (Eudravigilance) απόλυτα συμβατό με το αντίστοιχο του ΕΜΕΑ και σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες.

#### 2. Έλεγχοι μονάδων παραγωγής και κυκλοφορίας προϊόντων

Έλεγχος μονάδων παραγωγής (Επιθεωρήσεις): Στην Ελλάδα οι παραγωγικές μονάδες ανθρωπίνων και κτηνιατρικών φαρμάκων είναι 60, των καλλυντικών 100, των ζωοτροφών 200 και των ιατρικών αερίων 15. Επίσης, ο ΕΟΦ ελέγχει τις μονάδες παραγωγής φαρμακούχων ζωοτροφών. Ο έλεγχος σε όλες τις μονάδες παραγωγής γίνεται σύμφωνα με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής (Good

Manufacturing Practice-GMP) που ισχύουν στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Η αρμόδια διεύθυνση έχει διαπιστευτεί κατά ISO 17020 από το Εθνικό Συμβούλιο διαπίστευσης (ΕΣΥΔ). Με την διαπίστευση αποδεικνύεται η τεχνική ικανότητα των επιθεωρητών να ενεργούν σύμφωνα με συγκεκριμένες διαδικασίες που περιγράφονται στο ως άνω πρότυπο. Η διαπίστευση είναι απαραίτητη ώστε τα αποτελέσματα των διενεργούμενων ελέγχων να είναι αποδεκτά σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση.

- Έλεγχος κυκλοφορίας προϊόντων: Συλλέγονται δείγματα από την αγορά με σκοπό τον εργαστηριακό έλεγχο ή τον έλεγχο της νομιμότητας της κυκλοφορίας τους. Επίσης, εξετάζονται όλες οι καταγγελίες που υποβάλλουν υγειονομικοί, νοσοκομεία ή καταναλωτές και αφορούν στην ποιότητα και την νόμιμη κυκλοφορία των προϊόντων.
- Παρακολούθηση κατανάλωσης-κάλυψη ελλείψεων-ταινία γνησιότητας: Παρακολουθείται σε μηνιαία βάση η παραγωγή, εισαγωγή και οι πωλήσεις των φαρμακευτικών προϊόντων ώστε να καλύπτονται τυχόν ελλείψεις στην αγορά και να ανιχνεύονται οι τάσεις της κατανάλωσης και δαπάνης φαρμάκων. Επίσης, ο ΕΟΦ διανέμει την ταινία γνησιότητας στις εταιρίες. Ως γνωστόν, η ταινία γνησιότητας εξασφαλίζει την ποιότητα και αυθεντικότητα κάθε φαρμάκου αποκλείοντας κάθε προσπάθεια κυκλοφορίας πλαστών φαρμάκων. Αποτελεί δε εγγύηση ότι το προϊόν κατασκευάστηκε σύμφωνα με τις προϋποθέσεις της εθνικής και ευρωπαϊκής νομοθεσίας. Ήδη, από 1-1-2005 η ταινία γνησιότητας φέρει σήμανση γραμμωτού κώδικα (bar code). Σήμερα, η ταινία φέρει και δεύτερο bar code ώστε να είναι εύκολη η πρόσβαση σε πλήθος μοναδικών πληροφοριών για κάθε συσκευασία φαρμάκου που κυκλοφορεί στην ελληνική αγορά. Ο έλεγχος του συστήματος παροχής φαρμακευτικής περίθαλψης και της παρακολούθησης, παραγωγής, αποθήκευσης, διακίνησης και διάθεσης φαρμακευτικών προϊόντων συνολικά γίνεται πιο αποτελεσματικός και παράλληλα η εξυπηρέτηση του πολίτη αναβαθμίζεται. Τέλος, εκσυγχρονίζεται η διαχείριση του συστήματος συλλογής, εκτέλεσης και καταχώρησης συνταγών και σε συνδυασμό με την πλήρη μηχανοργάνωση της συνταγογράφησης ενισχύεται η προσπάθεια εξυγίανσης,

αξιοπιστίας και βιωσιμότητας του ασφαλιστικού συστήματος. Ο ΕΟΦ συνεργάζεται, επίσης, με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων <sup>15</sup>

#### **4.2 Ευρωπαϊκή Διάσταση -Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (Ε.Μ.Α)**

Ο Ε.Μ.Α ιδρύθηκε το 1995. Περιλαμβάνει περισσότερους από 4000 Ευρωπαίους εμπειρογνώμονες και διαχειρίζεται τα επιστημονικά δεδομένα τα οποία προσλαμβάνει από περισσότερες από 40 αρμόδιες εθνικές αρχές από της 27 χώρες της Ε.Ε. Η Ελλάδα αντιπροσωπεύεται στο δίκτυο αυτό από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ) και από Έλληνες επιστήμονες. Το 1965, είναι το έτος κατά το οποίο έχουμε την πρώτη Κοινοτική Οδηγία για φάρμακα, η οποία είχε σαν σκοπό την αποφυγή επανάληψης των ολέθριων αποτελεσμάτων της θαλιδομίδης στις αρχές της δεκαετίας το 1960 και στόχο την αποτροπή παρόμοιων περιστατικών στο μέλλον. Περίπου μια δεκαετία αργότερα εμφανίζονται δύο σημαντικές οδηγίες(και αργότερα οι οποίες μπορούν να χαρακτηρισθούν σαν ορόσημα, μια και έθεσαν τις βάσεις για την ενοποίηση της φαρμακευτικής αγοράς στην Ευρώπη, γνωστή τότε σαν Ευρωπαϊκή Κοινότητα. Σο 1985 με την ονομαζόμενη 'Λευκή Βίβλο' έγινε μια μεγάλη προσπάθεια για την δημιουργία της βάσης της ενιαίας αγοράς για φάρμακα στον Ευρωπαϊκό χώρο. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός για την Αξιολόγηση των Φαρμακευτικών Προϊόντων (European Agency of Evaluation of Medicinal Product –EMEA), συστήνεται και υιοθετείται ο Κανονισμός, ενώ αρχίζει επίσημα να λειτουργεί το 1995. Μετά δέκα χρόνια τίθεται σε ισχύ ο Κανονισμός ο οποίος τον αντικαθιστά και με τον οποίο ιδρύεται ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency – EMA). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (Ε.Μ.Α), είναι ο Οργανισμός της Ευρωπαϊκής ένωσης (Ε.Ε), ο οποίος φέρει την ευθύνη για την προστασία της δημόσιας υγείας και υγείας των ζώων, την ενίσχυση αυτών μέσω της διαδικασίας αξιολόγησης των φαρμάκων για ανθρώπινη αλλά και για κτηνιατρική χρήση. Αποστολή του Ε.Μ.Α είναι να συμβάλλει στην προστασία και την προαγωγή της δημόσιας υγείας και της υγείας των ζώων με τους ακόλουθους τρόπους: Κινητοποιώντας το επιστημονικό προσωπικό από όλη της Ε.Ε για να παράσχει υψηλής ποιότητας αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων καθώς επίσης και

15. [http://www.eof.gr/web/guest/information?doAsUserId=vykjTjqI85Y%253D%2F-%2Fmessage\\_boards%2Fmessage%2F1087276](http://www.eof.gr/web/guest/information?doAsUserId=vykjTjqI85Y%253D%2F-%2Fmessage_boards%2Fmessage%2F1087276)

συμβουλές σχετικά με ερευνητικά προγράμματα και χρήσιμες πληροφορίες που αφορούν στους επαγγελματίες και χρήστες του τομέα της υγείας. Αναπτύσσοντας αποτελεσματικές και διαφανείς διαδικασίες ώστε να είναι δυνατή και έγκαιρη η πρόσβαση σε καινοτόμα φάρμακα μέσω της χορήγησης της ενιαίας Ευρωπαϊκής άδειας κυκλοφορίας. Μέσω του δικτύου της Φαρμακοεπαγρύπνησης ελέγχει την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων τόσο για ανθρώπινη όσο και για κτηνιατρική χρήση.

Οι αρμοδιότητες του Ε.Μ.Α μπορούν να συνοψισθούν στα παρακάτω σημεία: Αξιολόγηση των αιτήσεων για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων στην Ευρωπαϊκή αγορά μέσω της κεντρικής διαδικασίας έγκρισης. Η κεντρική διαδικασία έγκρισης περιλαμβάνει μία μόνο αίτηση για την χορήγηση ενιαίας άδειας κυκλοφορίας η οποία έχει ισχύ σε όλα τα κράτη-μέλη. Η αρμόδια επιτροπή του ΕΜΕΑ εξετάζει αναλυτικά την αίτηση με κύρια κριτήρια την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος και γνωμοδοτεί εντός 210 ημερών , εφόσον δεν ζητηθούν επιπλέον στοιχεία από την Εταιρεία η οποία υποβάλλει την αίτηση. Εφόσον η αρμόδια επιστημονική επιτροπή αποφανθεί θετικά για όλα τα παραπάνω κριτήρια, αποστέλλεται μια θετική γνωμοδότηση στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission), για την χορήγηση κεντρικής άδειας εμπορικής διάθεσης του προϊόντος σε ολόκληρη την Ε.Ε. Έλεγχος της ασφάλειας των φαρμάκων μέσω του δικτύου της Φαρμακοεπαγρύπνησης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προώθηση της καινοτομίας και της έρευνας στη Φαρμακοβιομηχανία παρέχοντας επιστημονικές συμβουλές και κατάρτιση πρωτοκόλλου, με στόχο την ανάπτυξη των νέων φαρμάκων, συμμετέχει σε διεθνείς δραστηριότητες μέσω της συνεργασίας με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας και σε διασκέψεις με χώρες όπως η Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και η Ιαπωνία. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση η αδειοδότηση ενός αντίγραφου φαρμάκου είναι περισσότερο πολύπλοκη καθώς υπάρχουν και εθνικοί οργανισμοί φαρμάκων ξεχωριστά για κάθε κράτος με δικές του διαδικασίες χορήγησης. Για αυτό το λόγο η διαχείριση των αδειών κυκλοφορίας των αντιγράφων διαφέρει σε σχέση με τον FDA όπου ακολουθούνται κεντρικές διαδικασίες. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση υπάρχουν διαφορετικοί τρόποι για να επιτραπεί η άδεια κυκλοφορίας σε ένα φάρμακο όπως αναλύονται παρακάτω

**Αμοιβαία Αναγνώριση:** Όταν ένα φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα έχει εγκριθεί σε ένα κράτος μέλος της ευρωπαϊκής ένωσης ,μπορεί να υποβληθεί για έγκριση σε άλλα κράτη μέλη με την ίδια ακριβώς

φαρμακευτική και κλινική τεκμηρίωση . Σε περίπτωση διαφωνίας , παραπέμπεται σε διαίτησία για την τελική απόφαση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή .Πιο συγκεκριμένα , από 1/1/98 είναι υποχρεωτική για όλα τα κράτη μέλη μια εταιρεία μπορεί να κάνει χρήση της άδειας που της έχει χορηγηθεί σε άλλο κράτος μέλος. Το κράτος που αξιολογεί πρώτο το φάρμακο ονομάζεται κράτος αναφοράς και η αξιολόγηση του μπορεί να διαρκέσει έως 210 ημέρες. Τότε το κράτος που ενδιαφέρεται μπορεί να αναγνωρίσει εντός 90 ημερών την άδεια και να εκδώσει μέσα σε 30 ημέρες.

Αποκεντρωμένη Διαδικασία: Είναι μια διαδικασία ανάλογη με την αμοιβαία, με τη διαφορά ότι το προϊόν δεν έχει εγκριθεί σε κάποιο κράτος μέλος της ευρωπαϊκής ένωσης

Κεντρική Διαδικασία: Η άδεια εκδίδεται από την ευρωπαϊκή επιτροπή μετά από αίτηση στον ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων (Ε.Μ.Α) , αξιολόγηση από τους εμπειρογνώμονες και γνωμάτευση της θεσμοθετημένης επιτροπής φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων (CPMP), όπου συμμετέχουν δύο εκπρόσωποι του κάθε κράτους-μέλους .

Ενώ με το κανονισμό η κεντρική διαδικασία χορήγησης άδειας είναι υποχρεωτική για τα εξής:

- Τα φάρμακα που παρασκευάζονται με μεθόδους βιοτεχνολογίας
- Τα φάρμακα καινοτόμων προηγμένων θεραπειών
- Τα ορφανά φάρμακα
- Τα φάρμακα που περιέχουν μια εντελώς νέα δραστική ουσία <sup>16</sup>

#### **4.3 Διεθνής Διάσταση (F.D.A)**

Ο F.D.A είναι η ομοσπονδιακή υπηρεσία των Η.Π.Α, υπεύθυνη για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα τροφίμων, ανθρώπινων και κτηνιατρικών φαρμάκων, βιολογικών προϊόντων, ιατρικών και φαρμακευτικών συσκευών. Επίσης προϊόντων κοσμετολογίας, και προϊόντων εκπομπής ακτινοβολίας. Ελέγχει επίσης την δεοντολογία, την ορθότητα και το είδος των μηνυμάτων προώθησης των προϊόντων. Ένα φάρμακο θεωρείται "νέο" εάν παρασκευάζεται από διαφορετικό κατασκευαστή, χρησιμοποιεί διαφορετικά έκδοχα ή αδρανή συστατικά, χρησιμοποιείται για διαφορετικό σκοπό ή υφίσταται οποιαδήποτε ουσιαστική αλλαγή. Οι πιο αυστηρές απαιτήσεις

16. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are>

ισχύουν για νέες μοριακές οντότητες : φάρμακα που δεν βασίζονται σε υπάρχοντα φάρμακα. Τα νέα φάρμακα λαμβάνουν εκτεταμένο έλεγχο πριν από την έγκριση της FDA σε μια διαδικασία που ονομάζεται νέα αίτηση φαρμάκων (NDA). Ωστόσο, οι επικριτές υποστηρίζουν ότι τα πρότυπα του FDA δεν είναι αρκετά αυστηρά, επιτρέποντας την έγκριση μη ασφαλών ή αναποτελεσματικών φαρμάκων. Τα νέα φάρμακα είναι διαθέσιμα μόνο με συνταγή από προεπιλογή. Μια αλλαγή στην κατάσταση μη Συνταγογραφούμενα (OTC) είναι μια ξεχωριστή διαδικασία και το φάρμακο πρέπει πρώτα να εγκριθεί μέσω μιας NDA(new drug application). Ένα φάρμακο που εγκρίνεται λέγεται ότι είναι "ασφαλές και αποτελεσματικό όταν χρησιμοποιείται ως κατευθυνόμενο". Μερικές πολύ σπάνιες περιορισμένες εξαιρέσεις σε αυτή τη διαδικασία πολλαπλών σταδίων, η οποία περιλαμβάνει δοκιμές σε ζώα και ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, μπορούν να χορηγηθούν από πρωτόκολλα παρηγορητικής χρήσης. Οι μελέτες είναι προοδευτικά μακρύτερες, προσθέτοντας σταδιακά περισσότερα άτομα, καθώς προχωρούν από το στάδιο I έως το τρίτο στάδιο, συνήθως για μια περίοδο ετών, και συνήθως περιλαμβάνουν εταιρείες φαρμάκων, κυβέρνηση και εργαστήρια, και συχνά ιατρικές σχολές και νοσοκομεία και κλινικές. Εντούτοις, οι εξαιρέσεις από την προαναφερθείσα διαδικασία υπόκεινται σε αυστηρή αναθεώρηση και έλεγχο και όροι και δίδονται μόνο εάν ένα σημαντικό ποσό έρευνας και τουλάχιστον ορισμένες προκαταρκτικές δοκιμές σε ανθρώπους έχει δείξει ότι πιστεύεται ότι είναι κάπως ασφαλές και πιθανόν αποτελεσματικό Τα γενόσημα φάρμακα είναι χημικά ισοδύναμα φαρμάκων με επώνυμες ονομασίες των οποίων τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας έχουν λήξει. Γενικά, είναι λιγότερο ακριβό από τα αντίστοιχα εμπορικά σήματα, κατασκευάζονται και διατίθενται στην αγορά από άλλες εταιρείες και στη δεκαετία του 1990 αντιπροσώπευαν περίπου το ένα τρίτο όλων των συνταγών που γράφονται στις Ηνωμένες Πολιτείες. Για την έγκριση γενοσήμου φαρμάκου, η αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων(FDA) απαιτεί επιστημονικές αποδείξεις ότι το γενόσημο φάρμακο είναι εναλλάξιμο ή θεραπευτικά ισοδύναμο με το αρχικά εγκεκριμένο φάρμακο. Αυτό ονομάζεται "ΑΝΤΑ" (συντομογραφημένη νέα αίτηση φαρμάκων ). Από το 2012 το 80% όλων των εγκεκριμένων φαρμάκων της FDA είναι διαθέσιμα σε γενική μορφή. Με λίγα λόγια για να κυκλοφορήσει ένα γενόσημο φάρμακο πρέπει να: Να περιέχει ακριβώς την ίδια ή τις ίδιες δραστικές ουσίες με το φάρμακο αναφοράς, ενώ τα έκδοχα μπορεί να διαφέρουν .Να έχουν ταυτόσημη ενεργητικότητα καθώς και ίδια μορφή (πχ. Δισκίο, ενέσιμο).Να έχουν τις ίδιες ενδείξεις χρήσεως. Να

είναι βιοϊσοδύναμα. Να έχουν τις ίδιες προδιαγραφές ως προς την αρίθμηση της παρτίδας προέλευσης καθώς και ίδιες προδιαγραφές κατασκευής και ασφάλειας.<sup>17</sup>

#### **4.4 Κύριες διαφορές του Ευρωπαϊκού και του Αμερικάνικου Οργανισμού Φαρμάκων**

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται οι βασικές διαφορές ανάμεσα στον Ευρωπαϊκό και στον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων. Η αρμόδια αρχή φαρμάκων και τροφίμων στην Αμερική είναι ο FDA (food and drug administration) και είναι υπεύθυνη για την έγκριση τόσο των φαρμάκων όσο και των τροφίμων, αντίθετα στην Ευρώπη υπάρχουν 3 αρμόδιες αρχές που συνεργάζονται και είναι υπεύθυνες για την κυκλοφορία ενός φαρμακευτικού σκευάσματος στην αγορά (E.M.A-C.H.M.P\*-N.H.A\*). Στον FDA υπάρχει μόνο μια διαδικασία αίτησης άδειας κυκλοφορίας ενώ στην Ευρώπη υπάρχουν τέσσερις διαφορετικοί τρόποι αίτησης άδειας κυκλοφορίας. Αυτό σημαίνει ότι ένα φάρμακο μπορεί να έχει δύο διαφορετικές άδειες στην Ευρώπη, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Ακόμα μια σημαντική διαφορά που υπάρχει ανάμεσα στις δύο αρχές είναι το σύστημα γραφής για τους ανθρώπους με μειωμένη ορατότητα όπου στον FDA δεν απαιτείται να επισημαίνεται στο κουτί ενώ στην Ευρώπη είναι υποχρεωτικό για να κυκλοφορήσει το προϊόν στην αγορά. Ένα πολύ σημαντικό στοιχείο που διαφέρει ανάμεσα στις δύο αρχές είναι ο χρόνος έγκρισης του φαρμάκου όπου στον FDA είναι περίπου 18 μήνες ενώ στον EMA είναι περίπου 12 μήνες. Επίσης διαφέρει ο χρόνος του <<data exclusivity>>, ο FDA είναι λιγότερο αυστηρός όσον αφορά την αποκλειστικότητα ενός φαρμάκου και ο χρόνος προστασίας υπολογίζεται περίπου στα 3-5 χρόνια ενώ στον EMA υπολογίζεται στα 8-11 χρόνια, ο χρόνος προστασίας δε διαφέρει από κατηγορία σε κατηγορία φαρμάκων. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί πως η Αμερικάνικη αρχή δεν αναγνωρίζει την Ευρωπαϊκή αρχή και το αντίστροφο, δηλαδή αν ένα φάρμακο έχει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη, δεν σημαίνει ότι μπορεί να κυκλοφορήσει και στην Αμερική, αυτό ισχύει και για τις επιθεωρήσεις που διεξάγονται στα εργοστάσια από τις αρμόδιες αρχές, βέβαια τον τελευταίο χρόνο έχει ξεκινήσει μια κοινή πρωτοβουλία και των δύο αρχών ώστε να θεσπιστούν κοινές προδιαγραφές με σκοπό να γίνουν αποδεκτές οι πιστοποιήσεις και από τους δύο φορείς, ένα σημαντικό βήμα για το μέλλον

17. <https://www.fda.gov/about-fda>

# ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΦΑΚΕΛΟΥ ΕΝΟΣ ΓΕΝΟΣΗΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟΝ Ε.Ο.Φ

**2019**

των εξαγωγών ελληνικών γενοσήμων φαρμάκων στην Αμερικάνικη αγορά .Στους πίνακες(4-9) που ακολουθούνε παρουσιάζονται συνοπτικά οι διαφορές του FDA και των ευρωπαϊκών αρχών. <sup>18</sup>

## Πίνακας 4: Κύριες διαφορές μεταξύ του F.D.A & E.U

FDA	EU
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Μία Αρχή Υγείας</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Πολλαπλοί Φορείς : E.M.A* : CHMP* : National Health Agencies*</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Μία Διαδικασία Εγγραφής</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Πολλαπλές Διαδικασίες Εγγραφής: -Κεντρική (Ευρωπαϊκή Κοινότητα) - Αποκεντρωμένη (Τουλάχιστον 2 μέλη) - Αμοιβαία Αναγνώριση (Τουλάχιστον 2 μέλη) - Εθνική (1 κράτος Μέλος)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>TSE/BSE*</b> δεν απαιτούνται δεδομένα μελέτης</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ TSE/BSE απαιτούνται δεδομένα μελέτης</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Δεν απαιτείται κωδικός braille στην ετικέτα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ο κωδικός braille είναι απαραίτητος στην ετικέτα</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Οι αλλαγές στο εγκεκριμένο φάρμακο μπορούν να γίνουν με την κατάθεση:  -Ετήσια έκθεση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Οι αλλαγές στο εγκεκριμένο φάρμακο μπορούν να γίνουν με την κατάθεση:  -Παραλλαγή τύπου IA  - Παραλλαγή τύπου IB  - Παραλλαγή τύπου II</li> </ul>

Πηγή: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435614002765>

18.Gail A. Van Norman, MD Drugs and Devices Comparison of European and U.S. Approval Processes.

**E.M.A:** European medicines agency-Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων

**CHMP:** Committee for Medicinal Products for Human Use- Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση

**National Health Agencies:** National Health Agencies- Εθνικοί Οργανισμοί Υγείας

**TSE/BSE:** Transmissible spongiform encephalopathies/Μεταδοτικές σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες  
Bovine spongiform encephalopathy

**Braille:** ανάγλυφη γραφή ανθρώπων με μειωμένη όραση

**Πίνακας 5: Διοικητικές Απαιτήσεις**

<b>Απαίτηση</b>	<b>FDA</b>	<b>EU</b>
Εφαρμογή	NDA/ANDA*	MAA*
Ταξινόμηση Αποπληρωμής	Απαιτείται	Δεν απαιτείται
Αριθμός Αντιτύπων	3	1
Χρόνος Έγκρισης	18 Μήνες	12 Μήνες
Παράβολα	Μηδενικά	Ελάχιστα
Μέσο κατάθεσης	eCTD* και Έγγραφα	eCTD*

**Πηγή:** <https://www.ScienceDirect.com/science/article/pii/S0895435614002765>

**eCTD:** Electronic common technical document- Ηλεκτρονικό κοινό τεχνικό έγγραφο

**NDA:** National Drug Authority- Εθνική Αρχή Φαρμάκων

**ANDA:** Abbreviated New Drug Application- Συντομευμένη νέα αίτηση φαρμάκων

**MAA:** Marketing Authorization Application- Αίτηση άδειας κυκλοφορίας

**ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ  
ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΦΑΚΕΛΟΥ ΕΝΟΣ ΓΕΝΟΣΗΜΟΥ  
ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟΝ Ε.Ο.Φ**

**2019**

**Πίνακας 6: Απαιτήσεις Ελέγχου τελικού προϊόντος**

<b>Απαίτηση</b>	<b>FDA</b>	<b>EU</b>
Απιολόγηση	ICH Q6A*	ICH Q6A
Περιεκτικότητα	90%-100%	95%-105%
Αποσύνθεση	Δεν απαιτείται	Απαιτείται
Ταυτοποίηση Χρώματος	Δεν απαιτείται	Απαιτείται
Υγρασία	Απαιτείται	Δεν απαιτείται

Πηγή: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435614002765>

**ICHQ6A:** [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf)

**Πίνακας 7: Απαιτήσεις Ελέγχου και Κατασκευής**

<b>Απαίτηση</b>	<b>FDA</b>	<b>EU</b>
Αριθμός Παρτίδων	1	3
Αριθμός Συσκευασίας	Τουλάχιστον 1.000.000 τεμάχια	Δεν απαιτείται
Επαλήθευση Διαδικασίας	Δεν απαιτείται	Απαιτείται
Μέγεθος Παρτίδας	Τουλάχιστον 1.000.000 τεμάχια	Τουλάχιστον 1.000.000 τεμάχια

Πηγή: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435614002765>

**ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ  
ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΦΑΚΕΛΟΥ ΕΝΟΣ ΓΕΝΟΣΗΜΟΥ  
ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟΝ Ε.Ο.Φ**

**2019**

**Πίνακας 8: Απαιτήσεις Σταθερότητας**

Απαίτηση	FDA	EU
Αριθμός Παρτίδων	1	2
Συνθήκες Φύλαξης	25/60 – 40/75	25/60 – 40/75
Ημερομηνία και ώρα υποβολής	3 μήνες και 3 μήνες παράταση	6 μήνες και 6 μήνες παράταση
Προσανατολισμός Containers	Ανεστραμμένο και όρθιο	Δεν διευκρινίζεται
Άρθρο	21 CFR part 210 & 211	Vol 4 EU Άρθρο για φάρμακα
QP Πιστοποίηση	Δεν απαιτείται	Απαιτείται

**Πηγή:** <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435614002765>

**Πίνακας 9: Απαιτήσεις Βιοισοδυναμίας**

Απαίτηση	FDA	EU
Αρχή	FDA	MHRA*
Δείγμα	5 φορές το δείγμα που χρειάζεται για ανάλυση	Δεν υπάρχει κάποια απαίτηση
Διατήρηση Δειγμάτων	5 χρόνια από την ημερομηνία αίτησης	Δεν υπάρχει κάποια απαίτηση

**Πηγή:** <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435614002765>

**MHRA:** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency- Οργανισμός ρυθμιστικών αρχών φαρμάκων και προϊόντων υγιεινής περιθαλψης

**Κεφάλαιο 5: Παρουσίαση της εταιρείας και ανάλυση του φαρμάκου Lecalcif**

**5.1 Λίγα λόγια για την εταιρεία Rafarm**

Η RAFARM ξεκίνησε τις δραστηριότητες της το 1974. Ο κ. Ν. Ρασσιάς με μια ομάδα συνεργατών, δημιούργησαν μια φαρμακευτική εταιρεία, κάνοντας πράξη τα «πιστεύω» τους: υψηλής ποιότητας φάρμακα σε προσιτές τιμές, ανθρωποκεντρική αντίληψη στην εταιρική οργάνωση, γρήγορα αντανακλαστικά στον επιχειρηματικό στίβο. Σε σύντομο χρόνο η εταιρεία καθιερώθηκε στην Ελληνική αγορά. Αναπτύχθηκε, διεύρυνε τις δραστηριότητές της, ανέπτυξε διεθνείς συνεργασίες, δημιούργησε τις δικές της εγκαταστάσεις παραγωγής. Περισσότερα από 150 διαφορετικά φαρμακευτικά προϊόντα, εξαγωγές και συνεργασίες με σημαντικές εταιρείες στην Ευρώπη και σε όλο τον κόσμο και μια υψηλή θέση στην εκτίμηση των επαγγελματιών της υγείας είναι ο «απολογισμός» της RAFARM από την πορεία της. Επενδύοντας συνεχώς στην τεχνολογία και υιοθετώντας τις πιο αυστηρές ποιοτικές προδιαγραφές σε κάθε φάση της παραγωγής, η RAFARM βρίσκεται σε συνεχή τροχιά ανάπτυξης. Με αποκλειστικά Ελληνικά κεφάλαια, διαθέτει εγκαταστάσεις παραγωγής συνολικής έκτασης 12.000 τ.μ. και περισσότερους από 300 εργαζόμενους και μόνιμους συνεργάτες. Η εταιρεία απαρτίζεται από τα εξής τμήματα: Διοίκηση, Έρευνα και Ανάπτυξη, Συσκευασία, Παραγωγή, Πωλήσεις, Ποιοτικός έλεγχος, Λογιστήριο, Πωλήσεις και το τμήμα κανονιστικών υποθέσεων όπου αναλαμβάνει την προετοιμασία του φακέλου με σκοπό να γίνει η κατάθεση με επιτυχία στις ενδιαφερόμενες αρχές υγείας και γι αυτό το λόγο βρίσκεται στο επίκεντρο της συνεργασίας και συχνής επικοινωνίας με τα υπόλοιπα τμήματα όπως φαίνεται στο διάγραμμα που ακολουθεί (σχ.4). Οι πωλήσεις την κατατάσσουν ανάμεσα στις 5 μεγαλύτερες Ελληνικές εταιρείες φαρμάκων όπως θα δείτε στο γράφημα που ακολουθεί (σχήμα 5). Σήμερα, είναι σε εξέλιξη ένα ευρύ επενδυτικό πρόγραμμα, το οποίο σύντομα θα καταστήσει ικανή τη RAFARM να παράγει φάρμακα ειδικών προδιαγραφών, υψηλής τεχνολογίας και να διευρύνει τη συνεργασία της με τις μεγαλύτερες πολυεθνικές φαρμακευτικές εταιρείες. Έτσι πραγματοποιείται το όραμα του ιδρυτή της και της διοίκησης της εταιρείας για μια, Ελληνικών συμφερόντων, πολυεθνικού προσανατολισμού, φαρμακευτική βιομηχανία με καινοτόμα φάρμακα, επώνυμα γενόσημα και υπηρεσίες υψηλής ποιότητας που αναγνωρίζονται από όλους τους εμπλεκόμενους στο χώρο της υγείας, συνεργάτες, κοινωνικούς φορείς, την επιστημονική κοινότητα και τους ασθενείς. Στόχος και όραμα της εταιρείας είναι:

- Νέα καινοτόμα και αποτελεσματικά προϊόντα
- Ισχυροποίηση της εταιρικής θέσης και αναγνωρισιμότητα
- Κοινωνική προσφορά
- Διεύρυνση της ήδη σημαντικής διεθνούς παρουσίας σε νέες χώρες σε όλες τις ηπείρους <sup>19</sup>

---

19. <https://www.rafarm.gr/about/minima-proedrou.htm>

**Σχήμα 4: Αλληλεπιδράσεις του τμήματος κανονιστικών υποθέσεων**



**Πηγή: <https://www.slideshare.net/PauwelsConsulting/introduction-to-regulatory-affairs-pauwels-consulting-academ>**

**Σχήμα 5: Μερίδιο μεγαλύτερων τζιρών γενοσήμων εταιρειών**



**Πηγή: IQVIA-Εκτιμήσεις Αγοράς**

## **5.2 Βασική Ιδέα και Ιστορικό του Προγράμματος**

Η συγκεκριμένη μελέτη σκοπιμότητας έχει σαν στόχο να εξετάσει το σχέδιο για την απόφαση, ανάπτυξη και κυκλοφορία στην ελληνική αγορά ενός νέου προϊόντος το οποίο θα ανήκει στην κατηγορία των Μη Συνταγογραφούμενων Προϊόντων (ΜΗ.ΣΥ.ΦΑ). Οι κυριότεροι λόγοι για την ανάγκη εκπόνησης της συγκεκριμένης μελέτης προκύπτουν από το γενικότερο περιβάλλον στον χώρο της υγείας όπου τα Μη Συνταγογραφούμενα Προϊόντα και τα Συμπληρώματα Διατροφής έχουν σημαντική ανάπτυξη στην χώρα μας τα τελευταία χρόνια παρά τις δύσκολες οικονομικές συνθήκες, και θεωρείται από πολλούς παράγοντες της αγοράς ένας ιδιαίτερα υποσχόμενος τομέας επενδύσεων στο άμεσο μέλλον. Το επενδυτικό σχέδιο περιλαμβάνει την ανάπτυξη ενός προϊόντος αναπλήρωσης της βιταμίνης D3 για όλες τις ηλικίες που θα ανήκει στην κατηγορία των συμπληρωμάτων διατροφής. Τα προϊόντα αυτής της κατηγορίας (ΜΗ.ΣΥ.ΦΑ) δεν εμπίπτουν στις διατάξεις έκτακτης φορολογίας (rebates & clawbacks) που πλήττουν τις επιχειρήσεις του κλάδου, η τιμή τους δεν θα καθορίζεται πλέον από το κράτος και μπορούν να διαφημιστούν. Επίσης τα νέα πρότυπα ζωής που προάγουν την αυτοφροντίδα και την πρόληψη των ασθενειών(πχ γαστρεντερικές διαταραχές) καθώς και η αύξηση του ποσοστού των γυναικών που έχουν έλλειψη βιταμίνης D3 καθιστούν την επένδυση σε αυτή τη κατηγορία ακόμα πιο ελκυστική. Ωστόσο, η διοίκηση της εταιρείας έλαβε πολύ σοβαρά υπόψιν της μελέτες από την εταιρεία στατιστικής IMS HEALTH<sup>20</sup> (πίνακας 10) που παρουσιάζει όλα τα αποτελέσματα πωλήσεων με αξιοπιστία και ακρίβεια. Υποστηρικτής του επενδυτικού σχεδίου θα είναι αποκλειστικά η Rafarm η οποία έχει εδραιωμένη θέση στην Ελληνική αγορά. Συγκαταλέγεται ανάμεσα στις δέκα πρώτες παραγωγικές επιχειρήσεις της χώρας μας, με το μεγαλύτερο ποσοστό των προϊόντων του χαρτοφυλακίου της, και κατ' επέκταση των εσόδων της, να προέρχεται από φαρμακευτικά σκευάσματα. Κύριοι λόγοι για την στρατηγική αυτή επιλογή μπορούν να θεωρηθούν κυρίως οι συνεχείς μειώσεις των φαρμακευτικών σκευασμάτων με στόχο την μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης στην χώρα μας, που ταυτόχρονα όμως έχει δημιουργήσει μεγάλα προβλήματα στα έσοδα των φαρμακευτικών επιχειρήσεων. Επίσης οι καθυστερήσεις αποπληρωμών από νοσοκομεία και γενικά φορείς του δημοσίου δημιουργούν μεγάλα προβλήματα ρευστότητας στις επιχειρήσεις του κλάδου

20.<https://www.iqvia.com/our-customers/consumer-health>

**ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ  
ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΦΑΚΕΛΟΥ ΕΝΟΣ ΓΕΝΟΣΗΜΟΥ  
ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟΝ Ε.Ο.Φ**

**2019**

**Πίνακας 10: Κατηγορίες Φαρμάκων και πωλήσεις του 2018**

	<b>Ytd 10/2018</b>	<b>Share</b>	<b>ppg</b>
Αναλγητικά	66.742.894 €	20,1%	15,2%
Βιταμίνες-Συμπληρώματα	65.132.096 €	19,6%	9,5%
Αντιβηχικά	61.256.636 €	18,5%	4,0%
Πεπτικό	32.847.278 €	9,9%	22,8%
Δερματικά	27.610.194 €	8,3%	4,0%
Οφθαλμολογικά	20.153.625 €	6,1%	6,4%
Κυκλοφορικό	15.207.298 €	4,6%	9,9%
Ουρολογικά και Αναπαραγωγή	11.018.667 €	3,3%	11,3%
Τονωτικά-Διεγερτικά	8.113.320 €	2,4%	11,6%
Στοματικά	5.845.360 €	1,8%	5,3%
Ενίσχυση Διάθεσης	4.517.896 €	1,4%	9,7%
Αδυνατιστικά	3.700.543 €	1,1%	-17,2%
Διακοπή καπνίσματος	2.851.778 €	0,9%	3,1%
Ειδικά	2.282.329 €	0,7%	6,1%
Αντιεμετικά	2.229.860 €	0,7%	10,5%
Λοιπά	1.016.693 €	0,3%	9,5%
Προστασία Αυτιών	984.455 €	0,3%	12,0%
<b>ΤΠ ΟΤΣ</b>	<b>331.510.920 €</b>		

Πηγή: farmaceutikoskosmos.gr

### **5.3 Κριτήρια-Δείκτες αξιολόγησης επιλογής φαρμακευτικών κατηγοριών**

Μία αγορά όπως αυτή του φαρμάκου με συνεχή στοιχεία πωλήσεων, πληθώρα σκευασμάτων, ιστορικά στοιχεία σε βάθος ετών αποτελεί ένα ιδιαίτερο πρόσφορο έδαφος για αναλύσεις, εφαρμογή στατιστικών μοντέλων και κάθε είδους έρευνα. Λαμβάνοντας υπόψη τη χρονική περίοδο και τις συγκυρίες που έχουν διαμορφωθεί λόγω οικονομικής κρίσης στη χώρα μας, μέσα από ένα πλήθος κριτηρίων τα οποία θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε στο μοντέλο μας, καταλήξαμε στα ακόλουθα δέκα (10) κριτήρια τα οποία θα παρουσιάσουμε αναλυτικά στη συνέχεια της ενότητας και με αυτά θα ολοκληρώσουμε την παρουσίαση του «φαρμακευτικού» όπως θα μπορούσαμε να το χαρακτηρίσουμε κεφαλαίου. Πριν προχωρήσουμε στην αναλυτική παρουσίαση των κριτηρίων θα πρέπει να αναφέρουμε ότι τα δεδομένα πωλήσεων των φαρμάκων για την Ελλάδα και τις άλλες Ευρωπαϊκές χώρες προέρχονται από την IMS<sup>21</sup> Health21. Η IMS ιδρύθηκε το 1954 και δραστηριοποιείται σε περισσότερες από 100 χώρες καταγράφοντας περισσότερο από το 80% των συνολικών φαρμακευτικών πωλήσεων από περίπου 1,500,000 φαρμακευτικά προϊόντα. Μέσα από τη συλλογή και ανάλυση δεδομένων αποτελεί τη βασική συμβουλευτική εταιρεία για τις εταιρείες του φαρμακευτικού χώρου. Στην Ελλάδα συγκεκριμένα, η IMS καταγράφει τις πραγματικές πωλήσεις από 2,000 φαρμακεία από συνόλου 11,000 έχοντας ένα πολύ ικανοποιητικό δείγμα πανελλαδικά αλλά και ανά γεωγραφική περιοχή ώστε να μπορεί εν συνεχεία με μεγάλη ακρίβεια και μέσα από στατιστική επεξεργασία να υπολογίσει τις συνολικές πωλήσεις των φαρμάκων που φτάνουν στον Έλληνα ασθενή. Οι πωλήσεις μας θα αναφέρονται σε τιμές χονδρικής καθώς δεν απασχολεί μία φαρμακευτική εταιρεία που προτίθεται να επενδύσει το περιθώριο κέρδους του φαρμακοποιού. Εναλλακτικές λύσεις για τη μελέτη μας θα αποτελέσουν οι θεραπευτικές κατηγορίες (βιταμίνες-συμπληρώματα) και μόνο αυτές που εμφανίζουν πωλήσεις για το 2018 σε υψηλές τιμές έτσι ώστε να είναι αρκετά μεγάλες και να μπορούν να αξιολογηθούν για όλα τα κριτήρια. Κάτι ακόμα που επισημάνθηκε από τους αποφασίζοντες είναι ότι σκοπός τους είναι να επενδύσουν σε κατηγορίες ώριμες ως προς το βαθμό διεξόδου των γενοσήμων έτσι ώστε να αποφύγουν πιθανές επιπτώσεις που μπορεί να προκύψουν από τις πρόσφατες αλλαγές στην ελληνική νομοθεσία

21. <https://www.iqvia.com/our-customers/consumer-health>

### **5.3.1 Μέγεθος -Χαρακτηριστικά της κατηγορίας των συμπληρωμάτων διατροφής**

Ο πρώτος άξονας προτίμησης αφορά κριτήρια που αφορούν τις πωλήσεις της αγοράς φαρμάκων, όπως έχουν καταγραφεί από την IMS Health, για το έτος 2018. Με τα κριτήρια αυτά μπορούμε να συγκρίνουμε τις εναλλακτικές λύσεις (ATC- κατηγορίες) ως προς την απόδοσή τους κατά την πιο πρόσφατη ολοκληρωμένη χρονιά. Τέσσερα (4) κριτήρια περιλαμβάνονται στο συγκεκριμένο άξονα προτίμησης : α) Μεριδίο αγοράς κάθε κατηγορίας ως προς τις συνολικές πωλήσεις σε ευρώ (€) το 2018, β) Ποσοστό πωλήσεων σε ευρώ (€) από προϊόντα που λανσαρίστηκαν μετά το 2015, γ) Αριθμός εταιρειών που αποτελούν το 70% των συνολικών πωλήσεων σε ευρώ (€) της θεραπευτικής κατηγορίας, δ) Ποσοστό σε όγκους πωλήσεων από γενόσημα φάρμακα.

### **5.3.2 Συγκριτικά στοιχεία με προηγούμενα έτη**

Ολοκληρώνοντας τα κριτήρια που αφορούν την ελληνική φαρμακευτική αγορά για το 2018 στον συγκεκριμένο άξονα προτίμησης θα προχωρήσουμε σε κριτήρια που συνεχίζουν να την αφορούν αλλά θα διευρύνουμε το χρονικό ορίζοντα ανάλυσης συμπεριλαμβάνοντας και προηγούμενα έτη. Παρ' ότι υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, δεν θα πάμε πολύ πίσω στο χρόνο αλλά θα εστιάσουμε στη μετα-μνημονιακή περίοδο 2010 με 2016 η οποία εμφανίζει εντελώς διαφορετικά χαρακτηριστικά από οποιαδήποτε άλλη στο παρελθόν. Οι προσπάθειες μείωσης των κρατικών δαπανών σε συνδυασμό με τις οικονομικές και κοινωνικές συνθήκες που επικρατούν, μεταλλάσσουν την ελληνική φαρμακευτική αγορά σε κάτι εντελώς διαφορετικό που έχει νόημα να εξεταστεί και να αναλυθεί ξεχωριστά από την εικόνα που επικρατούσε πριν το 2010. Θα μελετηθούν αναλυτικά α) Ρυθμός ανάπτυξης των πωλήσεων σε όγκους για την περίοδο 2010-2015, β) Επίδραση στις συνολικές πωλήσεις μίας κατηγορίας λόγω μετακίνησης σε πιο φθηνά ή ακριβά προϊόντα μεταξύ 2011-2012, γ) Δείκτης εξέλιξης των πωλήσεων σε όγκους από γενόσημα 2011-2012

### **5.3.3 Σύγκριση με άλλα Ευρωπαϊκά κράτη**

Μία ανάλυση της φαρμακευτικής αγοράς στην Ελλάδα μεμονωμένα και χωρίς να έχουμε εικόνα για το τι γίνεται στο εξωτερικό θα μπορούσε εύκολα να μας οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα.

Ας σκεφτούμε το ακόλουθο παράδειγμα:

Ένας αναλυτής που έχει πρόσβαση μόνο σε δεδομένα από την ελληνική αγορά εξετάζοντας τις φαρμακευτικές κατηγορίες και το μέγεθός τους θα μπορούσε να πει ότι αυτές που έχουν το μεγαλύτερο μέγεθος δεν έχουν μεγάλα περιθώρια περαιτέρω αύξησης. Ένας δεύτερος αναλυτής που εξετάζει δεδομένα άλλων κρατών θα θεωρούσε καλύτερες κατηγορίες για επένδυση στην Ελλάδα αυτές που καταγράφουν μεγάλες πωλήσεις στις ώριμες αγορές εξωτερικού. Κανείς από τους δύο δεν έχει την πλήρη εικόνα. Για να μπορέσουμε να χρησιμοποιήσουμε σωστά κάθε είδους πληροφορία πρέπει να σκεφτόμαστε όχι μόνο το τώρα και το εδώ αλλά και το έξω και το αύριο. Συνδυάζοντας λοιπόν τη συνολική πληροφορία που εξετάσαμε στους προηγούμενους άξονες προτίμησης με την πληροφορία που έχουμε διαθέσιμη από το εξωτερικό μπορούμε να δούμε πως συμπεριφέρεται η αγορά μας σε σχέση με τις άλλες χώρες. Η χώρα μας από τη στιγμή που μπήκε στην Ευρωπαϊκή Ένωση και πολύ περισσότερο μετά την εποπτεία από την Τρόικα/ Θεσμούς καλείται να αφήσει πίσω της πολιτικές του παρελθόντος και να εναρμονιστεί σε όλους τους τομείς με τους εταίρους της. Η υγεία και η αγορά του φαρμάκου δεν θα μπορούσε να αποτελέσει εξαίρεση και για αυτό ο συγκεκριμένος άξονας προτίμησης έρχεται για έναν ακόμη λόγο να συγκρίνει την κατάσταση στη χώρα μας συγκριτικά με άλλες Ευρωπαϊκές χώρες. Πιο συγκεκριμένα στην ανάλυσή μας θα χρησιμοποιήσουμε για τη σύγκρισή μας τις χώρες του Νότου - Ιταλία, Ισπανία και Πορτογαλία καθώς πρόκειται για χώρες με παρόμοιες κλιματικές συνθήκες, πολιτισμικά χαρακτηριστικά, διατροφικές συνήθειες και όλες τους είναι οικονομικά καταπονημένες τα τελευταία χρόνια. Συγκρίνοντας τις χώρες αυτές της Νοτίου Ευρώπης με την Ελλάδα η βασική και πολύ σημαντική διαφοροποίηση σχετίζεται με τις συσκευασίες των φαρμάκων. Δεν είναι καθόλου ασφαλές να συγκρίνουμε πωλήσεις συσκευασιών για τον πολύ απλό λόγο ότι οι εταιρείες έχουν το περιθώριο, και το κάνουν στην πράξη, να πουλάνε τα φάρμακα με διαφορετικές συσκευασίες ανά κράτος ανάλογα με τις συνήθειες των ασθενών. Εξίσου ασαφή είναι τα συμπεράσματα όταν συγκρίνεις πωλήσεις σε αξία καθώς μπορεί να έχουν όλα τα κράτη το ίδιο νόμισμα αλλά το μέσο εισόδημα ανά

κάτοικο διαφοροποιείται σημαντικά από κράτος σε κράτος με αποτέλεσμα αυτό να οδηγεί τέτοιου είδους αναλύσεις σε συμπεράσματα με σαθρό υπόβαθρο.

#### **5.3.4 Ανάλυση εσωτερικού επιχειρηματικού περιβάλλοντος**

Η ανάλυση SWOT, έχει αναγνωριστεί ως η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη αναλυτική τεχνική στο στρατηγικό μάντζμεντ εδώ και χρόνια, καθώς αποτελεί την αρχή της διαδικασίας ενός στρατηγικού σχεδιασμού σε μια επιχείρηση. Με εργαλείο την ανάλυση SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats) επιτυγχάνεται η συγκέντρωση και η αξιολόγηση των δυνατών και αδύνατων σημείων της επιχείρησης καθώς επίσης και ο εντοπισμός των ευκαιριών και των απειλών που υπάρχουν. Μέσω της ανάλυσης, η επιχείρηση αναγνωρίζει τις ξεχωριστές και ιδιαίτερες ικανότητες της, εντοπίζει τους πόρους της και τον βέλτιστο τρόπο να τους χρησιμοποιεί. Επιπλέον της παρουσιάζονται ευκαιρίες που ενδεχομένως στην παρούσα κατάσταση να μην είναι ικανή να αξιοποιήσει λόγω έλλειψης των απαραίτητων πόρων. Με δεδομένο ότι το προϊόν δεν έχει λανσαριστεί ακόμη στην ελληνική αγορά θα εξεταστούν τα δυνατά και αδύνατα σημεία της φαρμακευτικής επιχείρησης σύμφωνα με την μέχρι τώρα πορεία της στον φαρμακευτικό κλάδο:

#### **Δυνατά Σημεία:**

- Η υψηλή φήμη και αξιοπιστία της εταιρείας στους επαγγελματίες υγείας (φαρμακοποιούς & γιατρούς)
- Υψηλό επίπεδο τεχνογνωσίας
- Σύγχρονες παραγωγικές εγκαταστάσεις
- Ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό στον τομέα ανάπτυξης νέων προϊόντων και στον τομέα του marketing
- Μικρός ανταγωνισμός από προϊόντα της ίδιας κατηγορίας

Αδύνατα σημεία :

- Περιορισμένη εγχώρια παραγωγή πρώτων υλών και δραστικών ουσιών
- Ασταθές περιβάλλον (νομοθετικό, οικονομικό, κτλ)
- Υψηλή φορολογία

Ευκαιρίες:

- Ανάπτυξη κατηγοριών ΜΗ.ΣΥ.ΦΑ και συμπληρωμάτων διατροφής στην χώρα μας τα επόμενα χρόνια
- Διάθεση ΜΗ.ΣΥ.ΦΑ σε νέα κανάλια διανομής από τις αρχές του 2018
- Αλλαγή τρόπου ζωής με στόχο την πρόληψη και την αυτοφροντίδα
- Δυνατότητα εξαγωγών και ενίσχυση εξωστρέφειας

Απειλές:

- Δυσκολίες εύρεσης άλλων πηγών χρηματοδότησης στην χώρα με αποτέλεσμα το επενδυτικό σχέδιο να χρηματοδοτηθεί εξ' ολοκλήρου από ιδίους πόρους της εταιρείας
- Ανταγωνισμός από καταξιωμένες εταιρείες στον χώρο των ΜΗ.ΣΥ.ΦΑ και των συμπληρωμάτων διατροφής
- Ανταγωνισμός από προϊόντα με πολύ χαμηλότερες και ανταγωνιστικές τιμές
- Μειωμένη αγοραστική δύναμη των καταναλωτών λόγω της οικονομικής κρίσης των τελευταίων χρόνων.

#### **5.4 Ο μηχανισμός δράσης της Βιταμίνης D και η σημασία της για τον άνθρωπο**

Το LECALCIF είναι ένα προϊόν βιταμίνης, περιέχει χοληκαλσιφερόλη (ισοδύναμη της βιταμίνης D3). Το LECALCIF 25.000 IU ή 100.000 IU χρησιμοποιείται για την αρχική θεραπεία της ανεπάρκειας βιταμίνης D. Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι οξική τοκοφερόλη (tocopherol acetate), πολυγλυκερίδια λιπαρών οξέων (polyglyceryl oleate) (E475), ελαιόλαδο, ραφινάρισμένο, έλαιο φλοιού πορτοκαλιού.

#### **Φαρμακοτεχνική μορφή**

Πόσιμο διάλυμα. Διαυγές, ελαφρώς κίτρινο, ελαιώδες υγρό με οσμή πορτοκαλιού.

#### **Φαρμακοδυναμική**

Η χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3) σχηματίζεται στο δέρμα με την έκθεση στο υπεριώδες (UV) φως και μετατρέπεται στη βιολογικά ενεργή μορφή της, 1,25-διυδροξυ-χοληκαλσιφερόλη (η καλσιτριόλη αναφέρεται συνήθως ως 1,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλη). Επειδή η χοληκαλσιφερόλη έχει ήδη μία ομάδα υδροξυλίου, μόνο δύο (1,25) προσδιορίζονται περαιτέρω στην ονοματολογία αυτή, αλλά υπάρχουν τρεις (1,3,25-τριόλη), όπως υποδεικνύεται όταν χρησιμοποιείται καλσιτριόλη. Η 1-υδροξυομάδα βρίσκεται στη θέση άλφα και αυτό μπορεί να προσδιοριστεί στο όνομα, για παράδειγμα στη συντομογραφία 1α, 25- (OH) 2D3. Η καλσιτριόλη είναι αυστηρά το προϊόν 1-υδροξυλίωσης της καλσιφεδιόλης (25-OH βιταμίνη D3), προερχόμενη από τη χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3), και όχι από το προϊόν υδροξυλίωσης της εργοκαλσιφερόλης (βιταμίνη D2). Για το προϊόν βιταμίνης D2 θα πρέπει να χρησιμοποιείται η 1α, 25-διυδροξυεργοκαλσιφερόλη (ercalcitriol). Ωστόσο, η ορολογία 1,25-διυδροξυβιταμίνη D ή 1,25 (OH) 2D, χρησιμοποιείται συχνά για να αναφέρεται και στους δύο τύπους ενεργών μορφών βιταμίνης D. Πράγματι, και οι δύο δεσμεύονται στον υποδοχέα βιταμίνης D και παράγουν βιολογικά αποτελέσματα. Στην κλινική χρήση, οι διαφορές είναι απίθανο να έχουν μεγάλη σημασία. Σε δύο στάδια υδροξυλίωσης, πρώτα στο ήπαρ (θέση 25) και κατόπιν στο νεφρικό ιστό (θέση 1) μαζί με την παραθορμόνη και την καλσιτονίνη, η 1,25-διυδροξυ-χοληκαλσιφερόλη έχει σημαντικό αντίκτυπο στη ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου. Στην ανεπάρκεια βιταμίνης ο σκελετός δεν

ασβεστοποιεί (καταλήγοντας σε ραχίτιδα) ή εμφανίζεται απασβεστοποίηση των οστών (καταλήγοντας σε οστεομαλακία). Σύμφωνα με την παραγωγή, τη φυσιολογική ρύθμιση και το μηχανισμό δράσης, η βιταμίνη D3 θεωρείται πρόδρομος στεροειδούς ορμόνης. Επιπρόσθετα της φυσιολογικής παραγωγής στο δέρμα, η χοληκαλσιφερόλη παρέχεται μέσω της δίαιτας ή με τη μορφή φαρμάκου. Καθώς στην τελευταία περίπτωση η αναστολή της δερματικής σύνθεσης της βιταμίνης D παρακάμπτεται, μπορεί να παρατηρηθούν υπερδοσολογία και δηλητηρίαση. Η εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D2) συντίθεται από φυτά. Ο άνθρωπος την ενεργοποιεί μεταβολικά με τον ίδιο τρόπο όπως την χοληκαλσιφερόλη. Έχει τις ίδιες ποιοτικές και ποσοτικές επιδράσεις. Οι ενήλικες χρειάζονται 5 μg ημερησίως, ισοδυναμεί με 200 ΔΜ. Οι υγιείς ενήλικες μπορούν να καλύψουν τις ανάγκες τους παράγοντας οι ίδιοι βιταμίνη D μέσω της επαρκούς έκθεσης στον ήλιο. Η πρόσληψη βιταμίνης D με τη διατροφή έχει δευτερεύοντα ρόλο, αλλά μπορεί να είναι σημαντική σε κρίσιμες συνθήκες (κλίμα, τρόπος ζωής). Το έλαιο από το ήπαρ των ιχθύων και οι ιχθύες είναι ιδιαίτερα πλούσια σε βιταμίνη D. Μικρές ποσότητες εντοπίζονται στο κρέας, τον κρόκο αυγού, το γάλα, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και το αβοκάντο. Παθήσεις ανεπάρκειας μπορούν να εμφανιστούν, μεταξύ άλλων, σε ανώριμα πρόωρα νεογνά, σε νεογνά που θηλάζουν αποκλειστικά για περισσότερο από έξι μήνες χωρίς τροφές που περιέχουν ασβέστιο και σε παιδιά με αυστηρά χορτοφαγική διαίτα. Τα αίτια για την σπάνια σε ενήλικες ανεπάρκεια βιταμίνης D ενδέχεται να είναι η ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη, η ανεπαρκής έκθεση στο υπεριώδες φως, η δυσαπορρόφηση και δυσπεψία, η κίρρωση του ήπατος καθώς και η νεφρική ανεπάρκεια.

#### Φαρμακοκινητική

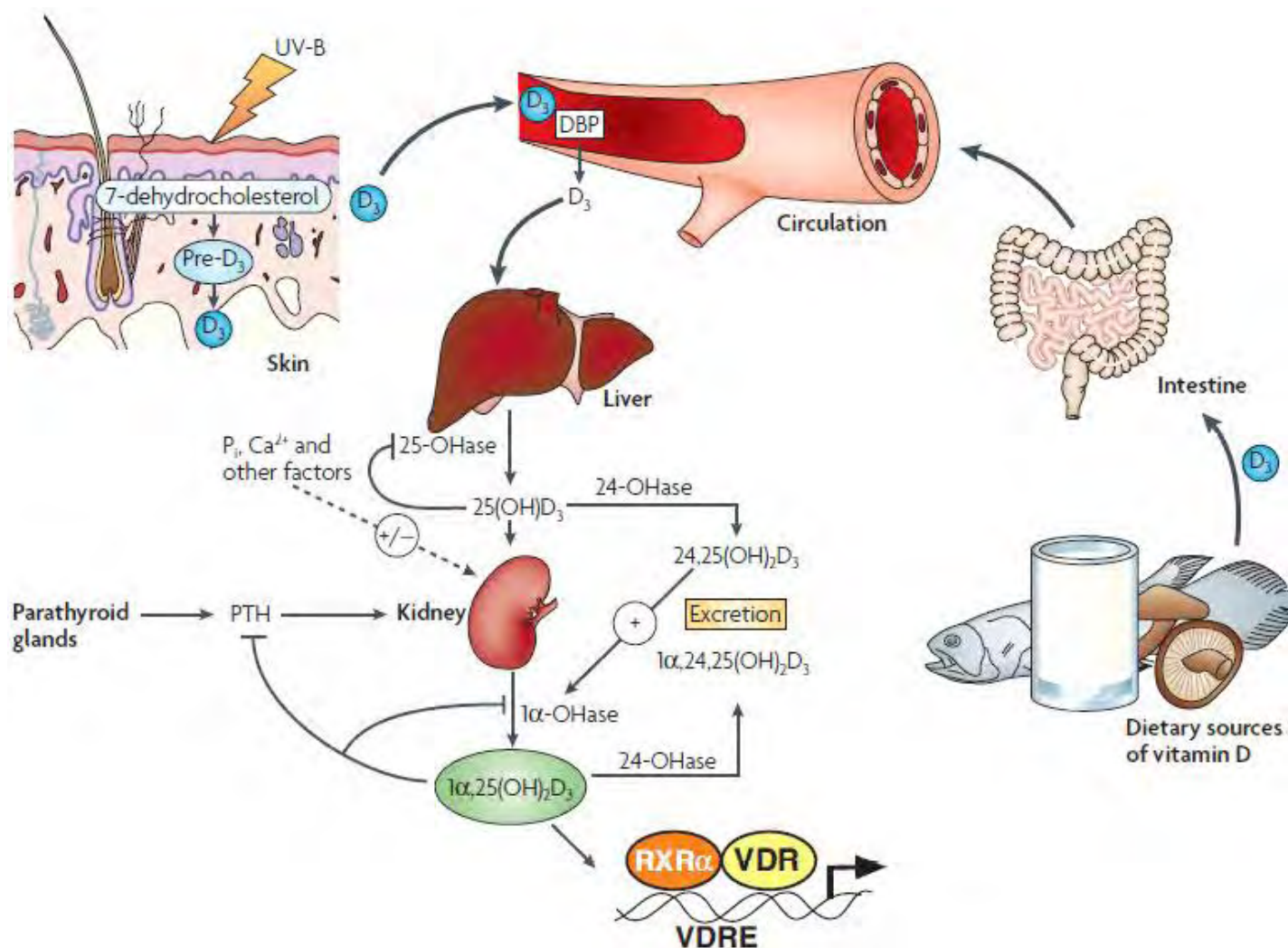
Σε διατροφικές δόσεις η βιταμίνη D απορροφάται σχεδόν πλήρως από τις τροφές μαζί με τα διατροφικά λίπη. Υψηλότερες δόσεις απορροφώνται σε αναλογία περίπου 2:3. Το δέρμα που εκτίθεται στο υπεριώδες φως συνθέτει βιταμίνη D από την 7-δεϋδροχοληστερόλη(7-dehydrocholesterol). Η βιταμίνη D μεταφέρεται στο ήπαρ μέσω ειδικής πρωτεΐνης μεταφοράς. Στο ήπαρ μεταβολίζεται από μία μικροσωμική υδροξυλάση στην 25-υδροξυ-χοληκαλσιφερόλη. Η βιταμίνη D και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται μέσω της χολής και των κοπράνων. Η βιταμίνη D αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό και ως εκ τούτου έχει μακρύ βιολογικό χρόνο ημιζωής. Μετά από υψηλές δόσεις βιταμίνης D, η συγκέντρωση της 25-υδροξυ-βιταμίνης D στον ορό μπορεί να αυξηθεί

για αρκετούς μήνες. Η υπερασβεστιαίμια εξαιτίας υπερδοσολογίας μπορεί να επιμείνει για αρκετές εβδομάδες.<sup>22</sup>

### Μηχανισμός Δράσης

Η βιταμίνη D3 συντίθεται στο εξωτερικό στρώμα του δέρματος, την επιδερμίδα και συγκεκριμένα στην κεράτινη και στην ακανθώδη στοιβάδα, από την έκθεση μιας στερόλης, της 7-δεϋδροχοληστερόλης, στην υπεριώδη ακτινοβολία του ηλιακού φωτός, από τα 270nm μέχρι 300nm, με τη μέγιστη απόδοση σε μήκη κύματος από 295nm έως 297nm. Η φωτοχημική αντίδραση έχει ως αποτέλεσμα το άνοιγμα του β-δακτυλίου στην 7-δεϋδροχοληστερόλη παράγοντας τη προβιταμίνη D3. Ακολούθως, ισομερίζεται αυθόρμητα και προκύπτει η χοληκαλσιφερόλη. Η χοληκαλσιφερόλη (D3) όπως και η εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D2) μέσω της κυκλοφορίας του αίματος οδηγούνται στο ήπαρ, όπου οι δύο χημικές μορφές υδροξυλιώνονται στην πλάγια αλειφατική αλυσίδα από δύο ένζυμα της υπεροξειγενείας του κυτοχρώματος P450 παράγοντας την 25-OH D3 και 25-OH D2. Στη συνέχεια μεταφέρονται στους νεφρούς όπου καθορίζεται εάν θα μετατραπούν στην ενεργή ή ανενεργή μορφή της βιταμίνης D. Η σύνθεση της βιταμίνης D ελέγχεται κυρίως στους νεφρούς κατά τη μετατροπή της 25-OH D3 και 25-OH D2 προς την ενεργή και ανενεργή της μορφή. Οι ενεργές μορφές των 25-OH D3 και 25-OH D2 είναι οι 1,25-(OH)<sub>2</sub> D3 και 1,25-(OH)<sub>2</sub> D2 οι οποίες έχουν ορμονική δράση και οι μορφές αυτές θα οδηγηθούν στα κύτταρα στόχους (Εικόνα 6). Οι ανενεργές μορφές είναι οι 24,25-(OH)<sub>2</sub> D3 και 24,25-(OH)<sub>2</sub> D2 και οδηγούνται προς αποικοδόμηση. Η βιταμίνη D και οι μεταβολίτες της είναι έντονα υδρόφοβες ουσίες και για τη μεταφορά τους στην κυκλοφορία του αίματος από τη θέση σύνθεσης στα όργανα στόχους συνδέονται με μια μεταφορική πρωτεΐνη που εξασφαλίζει τη διαλυτότητά τους στο υδάτινο περιβάλλον του αίματος. Η μεταφορική πρωτεΐνη της βιταμίνης D ονομάζεται βιταμίνη D συνδέουσα πρωτεΐνη (VDBP). Η VDBP είναι μία γλυκοπρωτεΐνη γνωστή και ως gc-σφαιρίνη μοριακού βάρους περίπου 58 kDa, αποτελούμενη από 458 αμινοξέα. Η VDBP εντοπίζεται στο πλάσμα, ασκτικό υγρό, εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στην επιφάνεια πολλών τύπων κυττάρων.

22. <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/drugs/lecalcif>



**Εικόνα 1:** Ελεγχόμενο βιοσυνθετικό μονοπάτι

**Πηγή:** (Deeb et al, 2007)

Μετά τη σύνθεση της ενεργούς μορφής της βιταμίνης D και της μεταφοράς της στα κύτταρα στόχους η 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> προσδένεται στον λεγόμενο υποδοχέα της βιταμίνης D-VDR (Vitamin D Receptor). Ο VDR είναι πυρηνικός υποδοχέας που εμφανίζει αρκετές ομοιότητες και είναι μέλος της οικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων της θυροειδούς ορμόνης και των στεροειδών. Όταν ενεργοποιηθεί από τον προσδέτη του ετεροδιμερίζεται, με τον υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος

(RXR). Το ετεροδιμερές συνδέεται σε συγγενείς αλληλουχίες στόχους του DNA ή αλλιώς στοιχεία απόκρισης της βιταμίνης D (VDREs), δρώντας ως μεταγραφικός παράγοντας και αλληλεπιδρά με το σύμπλοκο έναρξης της μεταγραφής και με ιστοειδικούς συνενεργοποιητές. Συνήθως, προκαλεί επαγωγή της μεταγραφής του γονιδίου που ρυθμίζει. Ο VDR είναι μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 427 αμινοξέα και έχει δύο μεγάλες λειτουργικές υπομονάδες, που βρίσκονται στο αμινοτελικό άκρο και στο καρβοξυτελικό άκρο, εμφανίζοντας αλληλεπιδράσεις με το ετεροδιμερές του και διάφορους άλλους συνενεργοποιητές. Το αμινοτελικό άκρο συνδέεται στο DNA με δάκτυλα ψευδαργύρου, ενώ το καρβοξυτελικό άκρο έχει την περιοχή σύνδεσης του προσδέτη. Το γονίδιο του VDR βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12q αποτελούμενο από υποκινητή, ρυθμιστικές περιοχές και 8 εξόνια, ένα από τα οποία κωδικοποιεί το σήμα πυρηνικού εντοπισμού (nls). Ο VDR είναι από τα περισσότερα αρχαία εξελικτικά μέλη της οικογένειας των 48 πυρηνικών υποδοχέων που έχουν αποκωδικοποιηθεί στο ανθρώπινο γονιδίωμα.

#### Κλινικές εφαρμογές

Η βιβλιογραφία που αξιολογεί τη σχέση επάρκειας της βιταμίνης D με την ανθρώπινη ασθένεια είναι τεράστια και δεν επιχειρείται να συνοψιστεί σε λίγες παραγράφους. Ωστόσο, υπάρχουν πολλά σημεία που μπορούν να αναφερθούν σχετικά με ορισμένες από τις κλινικές εφαρμογές που έχουν μελετηθεί περισσότερο.

#### Στον Σκελετό

Υπάρχει μικρή αμφιβολία ότι η επαρκής βιταμίνη D είναι απαραίτητη για την πρόληψη της ραχίτιδας και της οστεομαλακίας. Υπάρχει περισσότερη αντιπαράθεση όσον αφορά το ρόλο της βιταμίνης D στην πρόληψη της οστεοπόρωσης και των καταγμάτων. Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση ενός αριθμού τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών κατέδειξε θετική σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ της συμπλήρωσης βιταμίνης D και της πρόληψης κατάγματος. Τουλάχιστον ένα μέρος της προστασίας θα μπορούσε να αποδοθεί σε μείωση των καταγμάτων πτώσεων που σχετίζεται με βιταμίνη D. Δεν αποσαφηνίζεται εάν αυτή η ευεργετική δράση της βιταμίνης D στα οστά οφείλεται αποκλειστικά στην ικανότητα της βιταμίνης D μέσω της 1,25 (OH) 2D να παράσχει επαρκή επίπεδα ασβεστίου και φωσφορικών από τη διαίτα προωθώντας την εντερική απορρόφησή τους ή εάν 1, 25 (OH) 2D ασκεί

επίσης άμεση δράση σε χόνδρους και οστά για την προώθηση της φυσιολογικής εξέλιξης του σκελετού. Τα ποντίκια και οι άνθρωποι που δεν διαθέτουν λειτουργικό VDR ή CYP27B1 αναπτύσσουν ραχίτιδα, αλλά αυτό μπορεί να προληφθεί με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο και λακτόζη (διατροφή διάσωσης) για την ενίσχυση της απορρόφησης ασβεστίου ή με εγχύσεις ασβεστίου και διφωσφονικών. Επιπλέον, η έκφραση του VDR μόνο στο έντερο ενός ποντικίου ποντικού VDR εμποδίζει την ανάπτυξη ραχίτιδων. Έτσι, η βιταμίνη D εμφανίζεται να έχει άμεσες και έμμεσες επιδράσεις στην ανάπτυξη και αναδιαμόρφωση των οστών, σημαντική κλινικά για την πρόληψη της ραχίτιδας στον αναπτυσσόμενο σκελετό και την οστεοπόρωση και των καταγμάτων του γηράσκοντος σκελετού. Η μεγάλη διαμάχη σχετικά με το τελευταίο είναι ποιο είναι το επίπεδο της βιταμίνης D που θεωρείται επαρκές

#### Στο παραθυρεοειδή αδένα (PTG)

Η αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων 25OHD (αλλά όχι των επιπέδων 1,25 (OH) 2D) στην κυκλοφορία και των επιπέδων της παραθυρεοειδούς ορμόνης PTH είναι καλά εδραιωμένη, αλλά οι διαφορές ως προς αυτή της σχέση είναι μεγάλες στο γενικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά, τα επίπεδα της PTH είναι χρήσιμος δείκτης για την επάρκεια της βιταμίνης D και η διατήρηση επαρκών επιπέδων 25OHD στο αίμα θα μειώνει τον κίνδυνο για υπερπλασία της PTG και αυξημένη έκκριση του PTH με τις ενδεχόμενες επιβλαβείς επιδράσεις της στα οστά. Το PTG εκφράζει τόσο το VDR όσο και το CYP27B1. Το γονίδιο CYP27B1 κωδικοποιεί για την παραγωγή ενός ενζύμου που ονομάζεται 1-άλφα-υδροξυλάση (1α-υδροξυλάση). Το γονίδιο PTH περιέχει αρνητικό στοιχείο απόκρισης για 1,25 (OH) 2D. Πιθανότατα, μέρος της αντίστροφης σχέσης μεταξύ 25OHD (αλλά όχι 1,25 (OH) 2D) και PTH οφείλεται στην ικανότητα του PTG να παράγει δικά του 1,25 (OH) 2D. Το 1,25 (OH) 2D επάγει επίσης τον υποδοχέα αντίληψης ασβεστίου στην PTG καθιστώντας την PTG πιο ευαίσθητη στην καταστολή από ασβέστιο καθώς και από 1,25 (OH) 2D. Στην CKD1 (κυκλικός αναστολέας κινάσης), η PTG καθίσταται λιγότερο ευαίσθητη τόσο στο 1,25 (OH) 2D όσο και στο ασβέστιο, καθώς τα επίπεδα των αντίστοιχων υποδοχέων μειώνονται με αποτέλεσμα τον δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό. Αρκετά ανάλογα των 1,25 (OH) 2D και 1,25 (OH) 2D είναι εγκεκριμένα για τη θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού στο CKD1, ιδιαίτερα η δεξορκαλσιφερόλη, η παραλικιτόλη, η φαλακαλσιπριόλη και η μακακαλσιπριόλη (τα τελευταία δύο

μόνο στην Ιαπωνία). Τα ανάλογα αυτά μειώνουν σταθερά τα επίπεδα της PTH με μια αποδεκτή αύξηση του ασβεστίου στον ορό. Τα οφέλη αυτών των αναλόγων κατά της θνησιμότητας στην CKD1 (γενικά καρδιαγγειακά) έχουν επιβεβαιωθεί από επιδημιολογικές μελέτες. Όπως συζητείται παρακάτω, αυτό μπορεί να αντανakλά όχι μόνο την επίδραση αυτών των αναλόγων βιταμίνης D στην PTG αλλά και την επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα.<sup>23</sup>

#### Στο Δέρμα

Η χρήση των αναλόγων 1,25 (OH) 2D καλσιποτριόλης και μακαλσιτριόλης για τη θεραπεία της υπερπολλαπλασιαστικής ψωρίασης, μιας δερματικής νόσου αντιπροσωπεύει μια άλλη εγκεκριμένη κλινική εφαρμογή εκτός του σκελετού για τη βιταμίνη D και τα ανάλογα της. Η ψωρίαση είναι μια διαταραχή με υπερπολλαπλασιασμό και μειωμένη ή μη φυσιολογική διαφοροποίηση που προκαλείται από ένα μη φυσιολογικό ανοσολογικό συστατικό. Η επιτυχής χρήση του 1,25 (OH) 2D και πολλά από τα ανάλογα του είναι πιθανό λόγω της ικανότητάς τους να αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό, να διεγείρουν τη διαφοροποίηση και να καταστέλλουν την ανοσολογική δραστηριότητα που σχετίζεται με αυτή την ασθένεια. Ο μη εμμηνωματώδης καρκίνος του δέρματος αντιπροσωπεύει επίσης μια κατάσταση αυξημένου πολλαπλασιασμού και μειωμένης διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων. Τα ποντίκια που έχουν έλλειψη VDR στα κερατινοκύτταρά τους είναι προδιάθεση για UVB και χημικώς επαγόμενο καρκίνο του δέρματος. Η τοπική εφαρμογή του 1,25 (OH) 2D φαίνεται να είναι φωτοπροστατευτική. Ωστόσο, το δυναμικό αυτό δεν έχει εξεταστεί κλινικά.

#### Στην παχυσαρκία, τον σακχαρώδη διαβήτη και το μεταβολικό σύνδρομο

Τα επίπεδα 25OHD είναι χαρακτηριστικά χαμηλότερα σε παχύσαρκα άτομα τα οποία είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο. Τα λιποκύτταρα εκφράζουν το VDR και το 1,25 (OH) 2D προάγει αυξημένη λιπογένεση και μειωμένη λιπόλυση. Το παγκρεατικό β κύτταρο εκφράζει το VDR και το 1,25 (OH) 2D προάγει την έκκριση ινσουλίνης. Επιπλέον, η έλλειψη βιταμίνης D σχετίζεται με την αντοχή στην ινσουλίνη .

24. Vanherwegen AS, Mathieu C Vitamin D endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism.

### Καρκίνος

Τα δεδομένα από μελέτες σε ζωικά μοντέλα και κυτταροκαλλιέργειες είναι πολλά υποσχόμενα: το 1,25 (OH) 2D ή τα ανάλογα του μπορούν να εμποδίσουν την ανάπτυξη του όγκου ή να καθυστερήσουν την εξέλιξη του και τις μεταστάσεις. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η 1,25 (OH) 2D μπορεί να καταστείλει την ανάπτυξη του όγκου είναι πολυάριθμοι και σε πολλές περιπτώσεις εξειδικευμένοι για τα κύτταρα. Αυτοί περιλαμβάνουν την αναστολή του πολλαπλασιασμού μέσω της παρεμπόδισης του κυτταρικού κύκλου ή την παρεμπόδιση της σηματοδότησης από αυξητικούς παράγοντες, την επαγωγή απόπτωσης, την διέγερση της επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA, την πρόληψη της αγγειογένεσης του όγκου και την αναστολή της μετάστασης. Ωστόσο, τα περισσότερα κλινικά δεδομένα προέρχονται από επιδημιολογικές μελέτες. Αυτές οι μελέτες δείχνουν σταθερά ένα πιθανό όφελος για τη συμπλήρωση βιταμίνης D στον καρκίνο του παχέος εντέρου και του μαστού, αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών μελετών επαρκούς μεγέθους και διάρκειας με επαρκείς δόσεις βιταμίνης D. Η ανάπτυξη ενός ανάλογου με στοχευμένη δράση στους διάφορους ιστούς θα ενίσχυε τις πιθανότητες επιτυχίας στην αντιμετώπιση των κακοηθειών.<sup>24</sup>

### Καρδιαγγειακή νόσος

Τα VDR και CYP27B1 εκφράζονται στην καρδιά, τόσο στα μυοκύτταρα όσο και στους ινοβλάστες. Το 1,25 (OH) 2D και τα ανάλογα του καταστέλλουν τους δείκτες της καρδιακής υπερτροφίας και η απουσία του VDR ειδικά από την καρδιά οδηγεί σε υπερτροφία. Τα ποντίκια VDR και CYP27B1 είναι επίσης υπερτασικά με αυξημένη παραγωγή ρενίνης από τα νεφρά και τη καρδιά με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούνσης αγγειοτασίνης II. Η αύξηση της ρενιναγγειοτενσίνης μπορεί να συμβάλει στην επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης που παρατηρείται σε ποντίκια. Η σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D στους ανθρώπους συνδέεται με την καρδιομυοπάθεια και σε αρκετές μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχει βρεθεί ο κίνδυνος αυξημένης καρδιαγγειακής νόσου (CVD) με μειώσεις στα επίπεδα 25(OH)D.<sup>25</sup> Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχουν πραγματοποιηθεί μεγάλες κλινικές δοκιμές (randomized clinical trials) ειδικά σχεδιασμένες για τον έλεγχο του ρόλου της

25. Jacobs, E. T., Martinez, M. E., & Jurutka, P. W. (2011). Vitamin D: Marker or Mechanism of Action? *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 20(4), 585–590. doi:10.1158/1055-9965.epi-10-1257

26. Vanherwegen AS, Mathieu C. Vitamin D endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism.

βιταμίνης D ή οποιοδήποτε από τα ανάλογα της στην πρόληψη / θεραπεία της καρδιαγγειακής νόσου και τα αποτελέσματα από μελέτες κατάγματος με CVD.

### Ανοσοποιητικό Σύστημα

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από δύο διαφορετικούς αλλά αλληλεπιδρώντες τύπους ανοσίας: έμφυτη και προσαρμοστική. Η έμφυτη ανοσοαπόκριση περιλαμβάνει την ενεργοποίηση υποδοχέων τύπου Toll (TLRs) σε πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα (PMNs), μονοκύτταρα και μακροφάγα καθώς και σε επιθηλιακά κυττάρα. Τα TLRs είναι μια εκτεταμένη οικογένεια μη καταλυτικών διαμεμβρανικών υποδοχέων αναγνώρισης παθογόνων ξενιστών. Αλληλεπιδρούν με συγκεκριμένα τμήματα μεμβρανών σχετιζόμενα με παθογόνο μοριακό πρότυπο που προκύπτουν από μολυσματικούς παράγοντες που πυροδοτούν την έμφυτη ανοσοαπόκριση του ξενιστή. Η ενεργοποίηση των TLRs οδηγεί στην επαγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMPs) όπως η κατιλικιδίνη και οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), οι οποίες είναι τοξικές για τον οργανισμό. Η έκφραση της καθελιδίνης επάγεται από το 1,25 (OH) 2D τόσο στα μυελοειδή όσο και στα επιθηλιακά κύτταρα. Η διέγερση του TLR2 από ένα λιποπεπτίδιο από έναν μολυσματικό οργανισμό όπως το *M. tuberculosis* οδηγεί σε αυξημένη έκφραση των CYP27B1 και VDR, η οποία παρουσία επαρκούς υποστρώματος (25OHD) οδηγεί στην επαγωγή κατελικιδίνης. Έτσι, επαρκή επίπεδα βιταμίνης D προάγουν την έμφυτη ανοσοαπόκριση. Η προσαρμοστική ανοσοαπόκριση ξεκινά από κύτταρα που εξειδικεύονται στην παρουσίαση αντιγόνου, δένδριτικά και μακροφάγα ειδικότερα, ενεργοποιώντας τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την επακόλουθη αναγνώριση αντιγόνου, τα λεμφοκύτταρα T και B. Συστημικοί παράγοντες όπως η βιταμίνη D επηρεάζουν αυτή τη διαδικασία. Η βιταμίνη D γενικά ασκεί ανασταλτική δράση στο προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα. Το 1,25 (OH) 2D μειώνει την ωρίμανση των δένδριτικών κυττάρων (DCs) μειώνοντας την ικανότητά τους να παρουσιάζουν αντιγόνα και να ενεργοποιούν τα T κύτταρα. Κλινικά, δεν υπάρχουν εγκεκριμένα φάρμακα βιταμίνης D για ανοσολογική διαφοροποίηση. Εντούτοις, η συσχέτιση της φυματίωσης με ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι γνωστή, αλλά δεν επαρκούν τα δεδομένα κλινικών δοκιμών που δείχνουν την αποτελεσματικότητα του συμπληρώματος βιταμίνης D. Μελέτες σε πειραματόζωα αποδεικνύουν το όφελος της 1,25 (OH) 2D και των αναλόγων της στη θεραπεία αυτοάνοσων

νοσημάτων και ως πρόσθετα σε ανοσοκατασταλτικά σχήματα μετά από διαδικασίες μεταμόσχευσης αλλά όσον αφορά τη θεραπεία λοιμώξεων, δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών δοκιμών.<sup>26</sup>



Εικόνα 2:Το φάρμακο Lecalcif για την έλλειψη της βιταμίνης D

Πηγή: <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/packages/23703>

### **Συμπεράσματα**

Το ελληνικό κράτος οφείλει να αναπτύξει νέες πολιτικές προώθησης των γενοσήμων, ώστε να αρθούν οι αμφιβολίες ασθενών και επαγγελματιών υγείας όσον αφορά στα ζητήματα της βιοϊσοδυναμίας και την εφαρμογή της υποκατάστασης στην κλινική πράξη και να ενισχυθεί περαιτέρω η συνταγογράφησή τους, αποδίδοντας σημαντικά οικονομικά οφέλη στη χώρα, ιδιαίτερα την τρέχουσα περίοδο της δημοσιονομικής ύφεσης. Παράλληλα, οι ελληνικές φαρμακευτικές εταιρείες λειτουργούν σύμφωνα με υψηλά διεθνή πρότυπα και αυτό αποδεικνύεται με τις μεγάλες συνεργασίες που συνάπτουν κάθε χρόνο με εταιρείες κολοσσούς στο χώρο του φαρμάκου. Η παρούσα διπλωματική εργασία αναδεικνύει τη πολύπλοκη και χρονοβόρα διαδικασία που απαιτείται για να κυκλοφορήσει ένα γενόσημο φάρμακο στην αγορά. Η διαδικασία αυτή, παρά την πολυπλοκότητά της, είναι πολύ σημαντική διότι εξασφαλίζει σε ένα πολύ μεγάλο βαθμό την ασφάλεια του καταναλωτή. Τελικά, τα γενόσημα φάρμακα έχουν την ίδια ασφάλεια και θεραπευτική ικανότητα με τα πρωτότυπα ενώ το πολύ χαμηλότερο κόστος αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα προς όφελος των συστημάτων υγείας και των καταναλωτών/ασθενών.

**Βιβλιογραφία**

- [1] <http://elpenre.gr/gr/30/index.aspx>
- [2] <https://www.sfee.gr/prototipa-farmaka/>
- [3] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-generic-medicines\\_el.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-generic-medicines_el.pdf)
- [4] Παπαχρονόπουλος Α., «Έρευνα σχετικά με την προτίμηση των πρωτοτύπων φαρμάκων έναντι των γενόσημων από τους θεράποντες ιατρούς», Πάτρα, Φαρμακευτικό Μάρκετινγκ, 2013.
- [5] Γιαννακός Φιλόπουλος, (2005), Βιοδιαθεσιμότητα και Βιοϊσοδυναμία, ΙΦΕΤ, Διαθέσιμο από: [http://www.ifet.gr/site\\_lab/article.htm](http://www.ifet.gr/site_lab/article.htm).
- [6] Committee for Medicinal Products of Human use (CHMP), 'Note for Guideline on the investigation of Bioavailability and Bioequivalence', pp. 3-11, London, 2000.
- [7] Committee for Medicinal Products of Human use (CHMP), 'Guideline on the investigation of Bioequivalence', London, 2010
- [8] Mosiallos E. et. al, regulating pharmaceuticals in Europe: Striving for efficiency, equity and quality, Open University Press, 2008
- [9] Patricia M. Danzon and Li-Wei Chao, PRICES, COMPETITION AND REGULATION IN PHARMACEUTICALS: A CROSS-NATIONAL COMPARISON, OHE, 2000)
- [10] Σκαλτσά Λ., 'Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη στάση ασθενών-καταναλωτών και επαγγελματιών υγείας στην Ελλάδα σχετικά με τα γενόσημα φάρμακα', Πάτρα, Φαρμακευτικό Μάρκετινγκ, 2013.
- [11] Contiades X, Golna C, Souliotis K., 'Pharmaceutical regulation in Greece at the crossroad of change: economic, political and constitutional considerations for a new regulatory paradigm.' (2007), Health Policy, 82, pp: 116-29
- [12] E.M.A: [www.ema.com](http://www.ema.com)

- [13] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation>
- [14] [http://www.eof.gr/web/guest/procedures?p\\_p\\_id=62\\_INSTANCE\\_gTy0&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-2&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_62\\_INSTANCE\\_gTy0\\_struts\\_action=%2Fjournal\\_articles%2Fview&\\_62\\_INSTANCE\\_gTy0\\_groupId=12225&\\_62\\_INSTANCE\\_gTy0\\_articleId=17116&\\_62\\_INSTANCE\\_gTy0\\_version=1.0](http://www.eof.gr/web/guest/procedures?p_p_id=62_INSTANCE_gTy0&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_count=1&_62_INSTANCE_gTy0_struts_action=%2Fjournal_articles%2Fview&_62_INSTANCE_gTy0_groupId=12225&_62_INSTANCE_gTy0_articleId=17116&_62_INSTANCE_gTy0_version=1.0)
- [15] [http://www.eof.gr/web/guest/information?doAsUserId=vykjTjql85Y%253D%2F-%2Fmessage\\_boards%2Fmessage%2F1087276](http://www.eof.gr/web/guest/information?doAsUserId=vykjTjql85Y%253D%2F-%2Fmessage_boards%2Fmessage%2F1087276)
- [16] <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are>
- [17] <https://www.fda.gov/about-fda>
- [18] Gail A. Van Norman, MD Drugs and Devices Comparison of European and U.S. Approval Processes.
- [19] <https://www.rafarm.gr/about/minima-proedrou.html>
- [20] <https://www.iqvia.com/our-customers/consumer-health>
- [21] <https://www.iqvia.com/el-gr/about-us>
- [22] <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/drugs/lecalcif>
- [23] Daniel Bikle, M.D., PhD. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action
- [24] Dusso, A., & Brown, A. (1998). Mechanism of vitamin D action and its regulation. American Journal of Kidney Diseases, 32(4), S13–S24. doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9808140
- [25] Jacobs, E. T., Martinez, M. E., & Jurutka, P. W. (2011). Vitamin D: Marker or Mechanism of Action? Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 20(4), 585–590. doi:10.1158/1055-9965.epi-10-1257
- [26] Vanherwegen AS, Mathieu C Vitamin D endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism.
- [27] Regulation of Dendritic Cell Function by Vitamin D Myriam Barragan, Misty Good, and Jay K. Kolls