



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική
και Κλινική Βιοπληροφορική»



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:

Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική

Διαδικασίες αδειοδότησης για την έγκριση καρδιολογικών φαρμακευτικών
προϊόντων στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Πατσιούρα Γεωργία

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στην Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική
Βιοπληροφορική.

Λάρισα, 2019

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:

Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική

Διαδικασίες αδειοδότησης για την έγκριση καρδιολογικών φαρμακευτικών
προϊόντων στην Ευρωπαϊκή Ένωση

Πατσιούρα Γεωργία ΑΜ: 227

Επιβλέπων: Αϊσλάϊτνερ Γεώργιος

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στην Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική
Βιοπληροφορική.

Λάρισα, 2019

UNIVERSITY OF THESSALY

SCHOOL OF MEDICINE

Postgraduate Programme (MSc):

Research Methodology in Biomedicine, Biostatistics and Clinical Bioinformatics

Marketing Authorisation procedures for the approval of medicinal products in
cardiology in EU

Patsioura Georgia

Master Thesis submitted to the School of Medicine of the university of Thessaly in fulfillment of the requirements for the degree of M.Sc. Research Methodology in Biomedicine, Biostatistics and Clinical Bioinformatics

Larissa, Greece, 2019

Διαδικασίες αδειοδότησης για την έγκριση καρδιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων στην Ευρωπαϊκή Ένωση

Περίληψη

Στην ραγδαία εποχή τεχνολογικής ανάπτυξης που ζούμε, τα καρδιαγγειακά νοσήματα εξακολουθούν να αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως.

Η κατάσταση στην Ευρωπαϊκή Ένωση, μια ένωση με κατά κανόνα αναπτυγμένα κράτη, θα αναμενόταν να διαφοροποιεί το τοπίο, αλλά δυστυχώς και σε αυτή την περίπτωση τα καρδιαγγειακά νοσήματα καταλαμβάνουν την πρώτη θέση στα αίτια θανάτου.

Γίνεται λοιπόν επιτακτική η ανάγκη για έρευνα και ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία θα μπορέσουν να καταπολεμήσουν της καρδιακές ασθένειες, τόσο σε Πανευρωπαϊκό όσο και σε Παγκόσμιο επίπεδο.

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν εφόσον έχει ολοκληρώσει επιτυχώς όλες τις προαπαιτούμενες φάσεις έρευνας και δοκιμής, φτάνει στην διαδικασία αδειοδότησης του, ώστε να μπορέσει να κυκλοφορήσει στην Ευρωπαϊκή Αγορά.

Ο τρόπος που θα επιλεγεί και η διαδικασία που θα ακολουθηθεί, είναι άμεση απόρροια των προσδοκειών της φαρμακευτικής εταιρείας για το φάρμακο αυτό, καθώς και της προστιθέμενης αξίας, κρινόμενο εκ του αποτελέσματος, που αυτό παρέχει στην κοινωνία.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με καρδιαγγειακές νόσους, και η εμπορική διάθεση αυτών, αποτελούν σταθερά και διαχρονικά έναν τομέα ενδιαφέροντος, που όμως στις ημέρες μας παρουσιάζει στασιμότητα.

Νέα κίνητρα θα πρέπει να δοθούν, ώστε να βελτιωθεί η επικρατούσα κατάσταση και τα καρδιαγγειακά φάρμακα να λάβουν την ώθηση που τους πρέπει, δεδομένης της σημαντικότητας και της συμβολής τους στην καταπολέμηση και θεραπεία της κυρίαρχης αιτίας θανάτου παγκοσμίως.

Marketing Authorisation procedures for the approval of medicinal products in cardiology in EU

Abstract:

In the fast-paced technological development era that we are facing, cardiovascular disease continues to be the leading cause of death worldwide.

This situation would be expected to differ in the European Union, a union of developed States, but unfortunately, cardiovascular disease is the leading cause of death here too.

Therefore an increasing need for research and development of new medicinal products that can combat heart disease, is imperative, both at a pan-European and Global level.

Every medicinal product, having successfully completed all the prerequisite phases of research and testing, is eligible for its authorization procedure, so that it can be marketed in the European market.

The method to be selected and the procedure to be followed, is a direct result of the expectations of the pharmaceutical company for this drug, as well as of the value added, judged by the result, that the specific pharmaceutical product provides to society.

Cardiovascular disease-related medicines, and their marketing, have been a constant and long-standing area of interest, but nowadays stagnation is observed.

New incentives should be given to improve the prevailing situation, so cardiovascular drugs to get the appropriate needed boost, given the fact of their undeniable, importance and contribution to combating and curing the dominant cause of death worldwide, that of cardiovascular disease.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	1
1.1 Φαρμακευτικά προϊόντα στην σύγχρονη εποχή.....	1
1.2 Αντικείμενο διπλωματικής.....	1
1.3 Μεθοδολογία.....	2
1.4 Οργάνωση κειμένου.....	2
Κεφάλαιο 2. Η Διαδικασία της αδειοδότησης.....	3
2.1 Υποβολή στοιχείων έγκρισης / Φάκελος αδειοδότησης.....	3
2.2 Εθνική Διαδικασία (National Application).....	4
2.3. Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης (Mutual Recognition Procedure).	5
2.4 Αποκεντρωμένη Διαδικασία (Decentralized Procedure)	5
2.5 Κεντρική Διαδικασία (Centralised Procedure)	6
2.5.1. Υποχρεωτική χρήση της κεντρικής διαδικασίας	6
2.5.2. Προαιρετική χρήση της κεντρικής διαδικασίας	7
2.5.3. Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA)	7
2.5.4. Διαδικασία Αξιολόγησης.....	8
Κεφάλαιο 3. Διαδικασίες Αδειοδότησης φαρμάκων καρδιαγγειακών παθήσεων.....	10
3.1 Ιδιαιτερότητα των Καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	10
3.2. Στατιστικά και οικονομικά στοιχεία για τις καρδιαγγειακές παθήσεις στην Ευρωπαϊκή Ένωση....	10
3.3. Έρευνα αντιμετώπισης Καρδιαγγειακών Νοσημάτων.....	11
3.4. Διαφοροποίηση Διαδικασίας Αδειοδότησης σε καρδιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.....	12
4.1 Σύνοψη και συμπεράσματα.....	13
4.2. Μελλοντικές επεκτάσεις.....	13
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	14

1. Εισαγωγή

1.1 Φαρμακευτικά προϊόντα στην σύγχρονη εποχή.

Στα πλαίσια της ολοένα αυξανόμενης ανάγκης του πληθυσμού για θεραπεία, και σύμφωνα με την ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας, η επιστημονική έρευνα οδηγεί συνεχώς σε νέα φαρμακευτικά προϊόντα που κατακλύζουν την παγκόσμια αγορά.

Η καινοτομία και η αποτελεσματικότητα αποτελούν βασικούς παράγοντες που καθορίζουν την βιωσιμότητα των φαρμάκων στην αγορά.

Η επιστημονική έρευνα και ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών προϊόντων καθορίζεται από παράγοντες που επιδρούν στο αποτέλεσμα των υπό μελέτη φαρμάκων, όπως η ίαση ασθενειών, η αύξηση του προσδόκιμου ζωής, αλλά και η βελτίωση των συνθηκών επιβίωσης των πασχόντων.

Για τον λόγο αυτό η επένδυση οικονομικών αλλά και ανθρώπινων πόρων στην Φαρμακευτική Βιομηχανία, στην σύγχρονη εποχή, αποτελεί έναν τομέα της οικονομίας όπου δαπανούνται πολλά δισεκατομμύρια ευρώ.

Άμεση συνέπεια των ανωτέρω δεδομένων είναι η θέση που καταλαμβάνει μια Οικονομία στην Φαρμακευτική Βιομηχανία αποτελεί αναπτυξιακό δείκτη της Οικονομίας αυτής.

Η Ευρωπαϊκή Ένωση ως μία ενιαία Οικονομία, ή σωστότερα ως μια Ένωση με κοινά οικονομικά συμφέροντα, επενδύει, ερευνά και αναπτύσσει τεχνολογίες και φαρμακευτικά προϊόντα που την καθιστούν απολύτως ανταγωνιστική στην Παγκόσμια Οικονομία.

1.2 Αντικείμενο διπλωματικής

Στόχος της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας είναι να αναδείξει και να περιγράψει, όλες τις διαδικασίες τις οποίες θα πρέπει να ακολουθήσει μία φαρμακευτική εταιρεία ώστε να κυκλοφορήσει στην αγορά της Ευρωπαϊκής Ένωσης φαρμακευτικά προϊόντα Καρδιολογικού ενδιαφέροντος.

Το γεγονός ότι οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου, παγκοσμίως, καθιστά την εκτεταμένη έρευνα για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παθήσεων, επιτακτική, και την πιθανή διαφοροποίηση των γενικότερων κανόνων αδειοδότησης των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων, απαραίτητη.

1.3 Μεθοδολογία

Για την εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας μελετήθηκε ενδελεχώς όλη η σχετική νομοθεσία, οι κανόνες και οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η σύσταση, τα καταστατικά και η αποστολή όλων των εμπλεκόμενων με την λήψη αποφάσεων οργανισμών. Καθώς και μελετήθηκε η ιδιαιτερότητα των καρδιαγγειακών παθήσεων σε σχέση με τον γενικό κανόνα, από στατιστικής άποψης, συγχρόνως και από κοινωνικής και ηθικής πλευράς. Τέλος τα οικονομικά μεγέθη που καταλαμβάνουν οι επενδύσεις στην φαρμακευτική βιομηχανία, και η σημαντικότητα τους σε επίπεδο Ένωσης.

1.4 Οργάνωση κειμένου

Οι Διαδικασίες για την χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων γενικότερα παρουσιάζονται στο Κεφάλαιο 2. Το Κεφάλαιο 3 συζητά θέματα που διαφοροποιούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα από το γενικό σύνολο. Στο Κεφάλαιο 4 αναπτύσσουμε κ.λ.π.

2. Η Διαδικασία της αδειοδότησης.

Κάθε εταιρεία η οποία έχει ολοκληρώσει τις προαπαιτούμενες διαδικασίες στο ερευνητικό στάδιο, και έχοντας ακολουθήσει πιστά της κατευθυντήριες οδηγίες που έχει εκδώσει η Ευρωπαϊκή Ένωση σχετικά με την διαδικασία πρό- αδειοδότησης, μπορεί να καταθέσει έναν φάκελο αδειοδότησης για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν.

Η διαδικασία αδειοδότησης στην Ευρωπαϊκή ένωση μπορεί να γίνει είτε με Κεντρική Διαδικασία (Centralised Procedure) , είτε με Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης (Mutual Recognition Procedure) , είτε με Αποκεντρωμένη Διαδικασία (Decentralised Procedure) , είτε με Εθνική Διαδικασία (National Application).

Η επιλογή της κατάλληλης διαδικασίας αδειοδότησης του φαρμάκου γίνεται σύμφωνα με ορισμένα κριτήρια τα οποία ορίζει η ευρωπαϊκή ένωση καθώς και σύμφωνα με το εμπορικό πλάνο της κάθε εταιρείας για το υπό αδειοδότηση φάρμακο.

Σε κάθε περίπτωση όμως, ο φάκελος που κατατίθεται στην εκάστοτε αρχή για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου, συνοδεύεται από τα απαραίτητα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα ανάλογα με την διαδικασία έγκρισης που ακολουθείται και τον τύπο φάρμακου.

2.1 Υποβολή στοιχείων έγκρισης / Φακελος αδειοδότησης.

Ένας πλήρης Φάκελος για έγκριση πρωτότυπου φαρμακευτικού προϊόντος, ταξινομείται σε πέντε ενότητες (modules), σύμφωνα με τον κανονισμό της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Ενότητα 1 (module 1): περιέχει ειδικά διοικητικά στοιχεία και έγγραφα (δεδομένα) συγκεκριμένα:

Ενότητα 2 (module 2) : περιέχει ποιοτικές, μη κλινικές και κλινικές εκθέσεις εμπειρογνομόνων (Overall Summaries & Overviews on chemical, non-clinical and clinical documentation)

Ενότητα 3 (module 3): περιέχει χημική, φαρμακευτική ή/και βιολογική τεκμηρίωση

Ενότητα 4 (module 4): περιέχει τοξικολογική/ φαρμακολογική τεκμηρίωση

Ενότητα 5 (module 5): περιέχει κλινική τεκμηρίωση

Ο φάκελος για έγκριση ενός ουσιωδώς όμοιου φάρμακου περιλαμβάνει τις Ενότητες 1 έως 3 καθώς και τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας (Ενότητα 5).

Η μελέτη βιοϊσοδυναμίας απαιτείται για φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα στερεών φαρμακοτεχνικών μορφών.

Η μη υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας/ θεραπευτικής ισοδυναμίας/ συγκριτικής βιοδιαθεσιμότητας πρέπει απαραίτητως να συνοδεύεται από εμπειριστατωμένη επιστημονική αξιολόγηση (waiver/justification)

Παράλληλα, στη διάρκεια ισχύος της άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να επέλθουν διάφορες μεταβολές (ενδείξεις, ανεπιθύμητες ενέργειες, σύνθεση, συσκευασία κτλ).

Σε αυτή τη περίπτωση απαιτείται επικαιροποίηση του ήδη κατατεθειμένου φακέλου ενώ η ενδιαφερόμενη εταιρία θα πρέπει να ακολουθήσει διαδικασία τροποποίησης (variation procedure) των αρμόδιων αρχών.

2.2 Εθνική Διαδικασία (National Application).

Η διαδικασία Εθνικής Αδειοδότησης αποτελεί την κατάλληλη διαδικασία εφόσον το φάρμακο που πρόκειται να λάβει την έγκριση πρόκειται να κυκλοφορήσει μόνο στην εκάστοτε χώρα, ή εφόσον η εταιρεία θέλει να χρησιμοποιήσει την συγκεκριμένη χώρα ως Κράτος- Μέλος Αναφοράς (Reference Member State- RMS) για την περαιτέρω ευρωπαϊκή της αδειοδότηση.

Στην περίπτωση αυτή η εταιρεία καταθέτει στην εκάστοτε καθορισμένη αρχή της χώρας κυκλοφορίας, τον φάκελο με τα προαπαιτούμενα δικαιολογητικά και μελέτες.

Η αρχή αυτή εξετάζει τον κατατεθειμένο φάκελο και θέτει ερωτήματα επιβάλλει τροποποιήσεις και στο τέλος της διαδικασίας αποφασίζει υπέρ ή κατά της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το εν λόγω φαρμακευτικό σκεύασμα.

Η άδεια κυκλοφορίας περιορίζει την ισχύ της στον γεωγραφικό τόπο της συγκεκριμένης χώρας, και το φάρμακο δεν έχει δικαίωμα κυκλοφορίας σε άλλο κράτος- μέλος.

Κάθε κράτος μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχει την δική του ορισμένη αρχή για την ανάληψη τέτοιων διαδικασιών. Το σύνολο των φορέων αυτών έχει δημιουργήσει ένα δίκτυο το Heads of Medicines Agencies (HMA).

Επιπροσθέτως, όλοι οι φορείς μοιράζονται Κοινή Νομοθεσία (Οδηγία 2001/83), Κοινές Κατευθυντήριες Γραμμές, Κοινό πλαίσιο Αξιολόγησης Αιτημάτων, Κοινό Πλαίσιο

Στην Ελλάδα η διαδικασία αυτή διεκπεραιώνεται από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) και ολοκληρώνεται, βάση νόμου, σε διάστημα διακοσίων δέκα (210) ημερών,

2.3. Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης (Mutual Recognition Procedure)

Η Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης είναι η επιλεγόμενη διαδικασία που ακολουθείται σε περιπτώσεις όπου το φαρμακευτικό προϊόν έχει ήδη λάβει μία (1) άδεια κυκλοφορίας εντός Ευρωπαϊκής Ένωσης με την διαδικασία της Εθνικής Αναγνώρισης .και επιθυμεί να επεκτείνει τους εμπορικούς κύκλους εργασιών του συγκεκριμένου φαρμάκου και σε άλλα κράτη- μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Σε αυτή την περίπτωση το Κράτος- Μέλος Αναφοράς (Reference Member State- RMS) συντάσσει μία έκθεση αξιολόγησης (assessment report) σχετική με το εν λόγω φαρμακευτικό σκεύασμα.

Η εταιρεία καταθέτει τον ίδιο φάκελο και αποστέλλει την έκθεση αξιολόγησης στα Ενδιαφερόμενα Κράτη- Μέλη (Concerned Member State- CMS).

Έπειτα η άδεια κυκλοφορίας αναγνωρίζεται από τις εθνικές αρχές των Ενδιαφερόμενων Κρατών Μελών (Concerned Member State- CMS), εκτός εάν υπάρχουν βάσιμοι λόγοι ότι το φαρμακευτικό προϊόν αποτελεί κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.

Σε περίπτωση απόρριψης από ένα Ενδιαφερόμενο Κράτος Μέλος (Concerned Member State- CMS), η διαδικασία που ακολουθείται είναι είτε η διαιτησία χωρίς να σταματήσει η διαδικασία αδειοδότησης, είτε αποσύρεται η αίτηση αλλά και το ίδιο το φάρμακο από την κυκλοφορία στο Κράτος Μέλος Αναφοράς (Reference Member State- RMS)

Τελικά και έπειτα από θετική γνωμάτευση, εκδίδονται εθνικές άδειες σε όλα τα Ενδιαφερόμενα Κράτη- Μέλη (Concerned Member State- CMS), , και η ενδιαφερόμενη εταιρία είναι υποχρεωμένη μέσα σε πέντε (5) μέρες να υποβάλλει τα τελικά εγκεκριμένα κείμενα (περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος- SPC, επισήμανση και φύλλο οδηγιών- PIL) στις αντίστοιχες γλώσσες.

2.4 Αποκεντρωμένη Διαδικασία (Decentralized Procedure)

Η Αποκεντρωμένη Διαδικασία αδειοδότησης ενδείκνυται σε περιπτώσεις που η αιτούμενη εταιρεία σκοπεύει να κυκλοφορήσει το φαρμακευτικό προϊόν σε περισσότερα του ενός Κράτη- Μελή και

ταυτοχρόνως δεν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε κανένα άλλο κράτος- μέλος για το συγκεκριμένο φαρμακευτικό σκεύασμα.

5

Η διαδικασία αυτή θεσπίστηκε και είναι σε ισχύ από την 1 Νοεμβρίου 2005. Κατά την διαδικασία αυτή, ο ίδιος φάκελος κατατίθεται ταυτόχρονα σε όλα τα Κράτη- Μέλη που πρόκειται να συμμετέχουν στη διαδικασία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος.

Ένα Κράτος-Μέλος ορίζεται να ενεργήσει ως Κράτος- Μέλος Αναφοράς (Reference Member State – RMS) και συντάσσει προσχέδιο της Έκθεσης Αξιολόγησης, της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SPC) & του Φύλλου οδηγιών για το Χρήστη (PIL).

Τα υπόλοιπα Κράτη Μέλη εγκρίνουν την έκθεση αξιολόγησης, την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SPC) & του Φύλλου οδηγιών για το Χρήστη (PIL), και η ενδιαφερόμενη εταιρία είναι υποχρεωμένη μέσα σε πέντε (5) μέρες να υποβάλλει τα τελικά εγκεκριμένα κείμενα (περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών) στις αντίστοιχες γλώσσες.

Τελικά, εκδίδονται εθνικές άδειες κυκλοφορία στο σύνολο των εμπλεκόμενων Κρατών- Μελών.

2.5 Κεντρική Διαδικασία (Centralised Procedure)

Η Κεντρική Διαδικασία αποτελεί μία διαδικασία η οποία αφορά στην αδειοδότηση συγκεκριμένων προδιαγραφών φαρμάκων με υποχρεωτικό ή κατ επιλογήν πεδίο εφαρμογής.

Η οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, Νο 726/2004, ορίζει την θέσπιση της κεντρικής κοινοτικής διαδικασίας για τη χορήγηση άδειας των φαρμακευτικών προϊόντων, για τα οποία υποβάλλεται μία αίτηση, μία διαδικασία αξιολόγησης και μία άδεια που επιτρέπει την άμεση πρόσβαση στην ενιαία αγορά της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Η άδεια κυκλοφορίας που χορηγείται κάτω από αυτή την διαδικασία, έχει ισχύ σε όλα τα Κράτη- Μέλη της Ένωσης, γεγονός το οποίο επιτρέπει στην εμπορική κυκλοφορία, διανομή και διάθεση του φαρμακευτικού προϊόντος στο συνολική αγορά της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Το αδειοδοτούμενο φαρμακευτικό προϊόν έχει μία κοινή Ονομασία Προϊόντος, πανομοιότυπη σε όλα τα Κράτη- Μέλη.

Στο άρθρο 3 της ίδιας οδηγίας περιγράφεται το πεδίο υποχρεωτικής ή κατ επιλογήν εφαρμογής και επιλεξιμότητας αιτήσεων κάτω από το φάσμα της Κεντρικής Διαδικασίας Αδειοδότησης.

2.5.1. Υποχρεωτική χρήση της κεντρικής διαδικασίας

Στο άρθρο αυτό αναφέρεται ότι υποχρεωτική είναι η επιλογή της Κεντρικής Διαδικασίας αδειοδότησης, σε φαρμακευτικά προϊόντα υψηλής τεχνολογίας, ιδίως εκείνων που παρασκευάζονται με μεθόδους βιοτεχνολογίας, προκειμένου να διατηρηθεί το υψηλό επίπεδο

6

επιστημονικής αξιολόγησης αυτών των φαρμάκων στην Κοινότητα και να διατηρηθεί, κατά συνέπεια, η εμπιστοσύνη των ασθενών και των επαγγελματιών του κλάδου της υγείας σε αυτήν την αξιολόγηση.

Είτε σε περιπτώσεις εμφάνισης νέων θεραπειών, όπως η γονιδιακή θεραπεία και συναφείς κυτταρικές θεραπείες, ή η ετερόλογη σωματική θεραπεία. Η προσέγγιση αυτή θα πρέπει να διατηρηθεί, ιδίως για να εξασφαλιστεί η καλή λειτουργία της εσωτερικής αγοράς στο φαρμακευτικό κλάδο.

Είτε σε κάθε ορφανό φάρμακο για ανθρώπινη χρήση το οποίο περιέχει μια εντελώς νέα δραστική ουσία, δηλαδή ουσία για την οποία δεν έχει ακόμη δοθεί άδεια κυκλοφορίας στην Κοινότητα και η θεραπευτική της ένδειξη είναι η θεραπεία του συνδρόμου επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας, του καρκίνου, νευροεκφυλιστικών ασθενειών ή διαβήτη.

Είτε σε φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση που περιέχουν νέα δραστική ουσία, και για τα οποία η θεραπευτική ένδειξη είναι για την θεραπεία αυτοανοσοποιητικών ασθενειών και για άλλες αυτοανοσοποιητικές δυσλειτουργίες και ιογενείς ασθένειες. (Ec.europa.eu, 2019)

2.5.2. Προαιρετική χρήση της κεντρικής διαδικασίας

Προαιρετική χρήση της κεντρικής διαδικασίας προβλέπεται όταν η χρήση μιας ενιαίας διαδικασίας δημιουργεί προστιθέμενη αξία για τον ασθενή.

Προαιρετική χρήση μπορεί να γίνει επίσης για φάρμακα τα οποία, μολονότι δεν ανήκουν στις προαναφερόμενες κατηγορίες, αποτελούν θεραπευτική καινοτομία.

Ενδείκνυται επίσης να επιτραπεί η χρήση αυτής της διαδικασίας για φάρμακα τα οποία, αν και δεν αποτελούν καινοτομία, μπορούν να αποφέρουν όφελος για την κοινωνία ή για τους ασθενείς εάν τους χορηγηθεί άδεια εξαρχής σε κοινοτικό επίπεδο.

Αυτή η επιλογή μπορεί να επεκταθεί στα γενόσημα φάρμακα στα οποία χορηγείται άδεια από την Κοινότητα, εφόσον αυτό δεν υπονομεύει ούτε την εναρμόνιση που επιτυγχάνεται από την αξιολόγηση του φαρμάκου αναφοράς ούτε τα αποτελέσματα αυτής της αξιολόγησης.

(Ec.europa.eu, 2019)

2.5.3. Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Association- EMA)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) αποτελεί ένα θεσμοθετημένο όργανο της Ευρωπαϊκής Ένωσης, που έχει ως αποστολή την υιοθέτηση επιστημονικής υπεροχής στην αξιολόγηση και επίβλεψη των φαρμάκων, προς όφελος του κοινωνικού συνόλου και της υγείας των ζώων στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

7

Ο ρόλος του είναι να διευκολύνει την ανάπτυξη και την προσβασιμότητα στα φάρμακα, να παρακολουθεί την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων καθ' όλη την διάρκεια ζωής των, καθώς και να παρέχει πληροφορίες σε επαγγελματίες υγείας και ασθενείς.

Το κυριότερο καθήκον του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) είναι, η παροχή επιστημονικών γνώμων του υψηλότερου δυνατού επιπέδου στα θεσμικά όργανα της Κοινότητας καθώς και στα Κράτη- Μέλη, προκειμένου να ασκούν τις εξουσίες που τους ανατίθενται από την κοινοτική νομοθεσία στον τομέα των φαρμάκων, όσον αφορά τη χορήγηση άδειας και την εποπτεία των φαρμάκων.

Η αποκλειστική ευθύνη για την προετοιμασία των γνωμοδοτήσεων του Οργανισμού σχετικά με κάθε θέμα που αφορά τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση να ανατίθεται σε μια Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Όσον αφορά στα ορφανά φάρμακα, το έργο αυτό είναι αρμοδιότητα της επιτροπής για τα ορφανά φάρμακα, η οποία έχει συσταθεί με τον κανονισμό, 141/2000/EK.

Τέλος, όσον αφορά τα βοτανοθεραπευτικά φάρμακα, η ευθύνη ανατίθεται στην Επιτροπή Βοτανοθεραπευτικών Φαρμάκων, η οποία έχει συσταθεί με την οδηγία, 2001/83/EK.

2.5.4. Διαδικασία Αξιολόγησης

Πρόκειται για μία ταχεία διαδικασία η οποία έχει διάρκεια από την υποβολή ενός έγκυρου φακέλου αδειοδότησης έως την τελική έγκριση/ αδειοδότηση του φαρμακευτικού προϊόντος, συνολικά 277 ημέρες (210 ημέρες + 67 ημέρες)

Η αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων με την διαδικασία της Κεντρικής Αδειοδότησης, πραγματοποιείται από την Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (Committee for Medicinal Products for Human Use- CHMP) με την εισήγηση της Επιτροπής Αξιολόγησης Κινδύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee- PRAC) σχετικά με πτυχές του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου, και την γνωμοδότηση της Επιτροπής Προηγμένων Θεραπειών (Committee for Advanced Therapies- CAT) για φάρμακα προηγμένης θεραπείας. Οι επιτροπές αποτελούνται από μέλη από όλα τα Κράτη- Μέλη της

Ευρωπαϊκής Ένωσης καθώς και από την Ισλανδία και τη Νορβηγία. Επιπροσθέτως γνωμοδοτική συμβολή στην λήψη της απόφασης έχουν ειδικές επιστημονικές επιτροπές που παρέχουν πρόσθετη εμπειρογνωμοσύνη σε συγκεκριμένους επιστημονικούς τομείς.

Για κάθε υπό εξέταση φαρμακευτικό προϊόν, η Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), η Επιτροπή Αξιολόγησης Κινδύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης

8

(PRAC) και η Επιτροπή Προηγμένων Θεραπειών (CAT), ορίζουν εισηγητές για να καθοδηγήσουν και να συντονίσουν την αξιολόγηση.

Διακόσιες Δέκα (210) ημέρες μετά την υποβολή της Αίτησης Αδειοδότησης του φαρμακευτικού προϊόντος και μόνον ύστερα από μια ενιαία επιστημονική αξιολόγηση του υψηλότερου δυνατού επιπέδου ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των φαρμάκων, πραγματοποιούμενη από τον Οργανισμό, η Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), εκδίδει μία επιστημονική γνωμοδότηση υπέρ ή κατά της κυκλοφορίας του φαρμάκου.

Η γνωμοδότηση αυτή, εν συνεχεία διαβιβάζεται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία έχει την τελική εντολή να χορηγήσει την άδεια κυκλοφορίας εντός 67 ημερών από την παραλαβή της γνωμοδότησης. (Ec.europa.eu, 2019)

3. Διαδικασίες Αδειοδότησης φαρμάκων καρδιαγγειακών παθήσεων.

3.1 Ιδιαιτερότητα των Καρδιαγγειακών νοσημάτων

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου Παγκοσμίως φτάνοντας τους 1,7 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, με ποσοστό 31% επί του συνόλου των θανάτων.. Το ποσοστό θνησιμότητας αυξάνεται σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization- WHO), ανάλογα με το βιοτικό και μορφωτικό επίπεδο των πασχόντων.

Παρόλο το γεγονός ότι η Ευρωπαϊκή Ένωση απαρτίζεται από ήδη αναπτυγμένες χώρες και σε υψηλό βιοτικό επίπεδο, οι καρδιαγγειακές παθήσεις εξακολουθούν να αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου μέσα σε αυτή.

Λόγω αυτού του γεγονότος κάθε χρόνο οι φαρμακευτικές εταιρείες επενδύουν δισεκατομμύρια ευρώ στην ανάπτυξη φαρμάκων για την επαρκή αντιμετώπιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

3.2. Στατιστικά και οικονομικά στοιχεία για τις καρδιαγγειακές παθήσεις στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη δημοσίευση των στατιστικών των Καρδιαγγειακών νοσημάτων στην Ευρώπη (Wilkins E, et al, European Cardiovascular Disease Statistics 2017",2017), Κάθε χρόνο τα καρδιαγγειακά νοσήματα (cardiovascular disease, CVD) είναι υπεύθυνα για 3,9 εκατομμύρια θανάτους στην Ευρώπη εκ των οποίων 1,8 εκατομμύρια εντός Ευρωπαϊκής Ένωσης. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι υπεύθυνα για ποσοστό 45% από το σύνολο των θανάτων στην Ευρώπη και 37% από το σύνολο των θανάτων στην Ευρωπαϊκή Ένωση, και αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου στους Άνδρες σε δώδεκα (12) χώρες της Ευρώπης, και στις γυναίκες αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου στο σύνολο των χωρών της Ευρώπης με την εξαίρεση δύο (2) χωρών.

Η θνησιμότητα λόγω Καρδιαγγειακών παθήσεων είναι σε ύφεση στην πλειονότητα των χωρών της Ευρώπης. Το 2015, καταγράφηκαν 11,3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρδιαγγειακών νοσημάτων στην Ευρωπαϊκή Ένωση, ενώ περισσότεροι από 85 εκατομμύρια ευρωπαίοι ζούσαν με καρδιαγγειακό νόσημα, εκ των οποίων σχεδόν 49 εκατομμύρια ήταν πολίτες χωρών μελών της

Ευρωπαϊκής Ένωσης. Κατά τα τελευταία εικοσιπέντε (25) χρόνια, ο απόλυτος αριθμός περιστατικών με διαγνωσμένα καρδιαγγειακά νοσήματα έχει αυξηθεί τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Κοστίζοντας συνολικά στην οικονομία της Ευρωπαϊκής Ένωσης 210 δισεκατομμύρια ευρώ τον χρόνο, τα καρδιαγγειακά νοσήματα καταλαμβάνουν σημαντικότατο μέρος του προϋπολογισμού της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ο καταμερισμός του κόστους αυτού γίνεται ως εξής: 111 (53%) δισεκατομμύρια ευρώ προκύπτουν από νοσήλια, 54 δισεκατομμύρια ευρώ (21%) ζημία οφειλομένη στην παραγωγικότητα των πασχόντων, και 45 δισεκατομμύρια ευρώ (21%) προκύπτουν από τις ανεπίσημες μεθόδους φροντίδας των πασχόντων, δηλαδή σε όλες τις ενέργειες που προβαίνουν οι πάσχοντες εκτός από την νοσηλεία τους σε κάποια μονάδα υγείας.

Γίνεται, συνεπώς σαφές ότι η επαρκής και αποδοτική αντιμετώπιση των ασθενών με καρδιαγγειακά προβλήματα, αποτελεί κύριο μέλημα της Ευρωπαϊκής ένωσης και της επιστημονικής κοινότητας, καθώς η βελτίωση της υγείας των ασθενών οδηγεί στην βελτίωση όλων των δεικτών ευημερίας κοινωνικών και οικονομικών.

3.3. Έρευνα αντιμετώπισης Καρδιαγγειακών Νοσημάτων

Για την επίτευξη του παραπάνω στόχου περίπου δύομιση χιλιάδες (2500) κλινικές μελέτες φάσης 1,2,3 βρίσκονται αυτή την στιγμή σε εξέλιξη παγκοσμίως, με αντικείμενο μελέτης την επίδραση νέων μεθόδων, φαρμάκων και συσκευών στην πρόληψη, βελτίωση και θεραπεία καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η έρευνα που συσχετίζεται με τον κλάδο των καρδιαγγειακών νοσημάτων παρουσιάζει τα τελευταία τριάντα (30) χρόνια σταθερή ανοδική πορεία με μικρό αλλά συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό ανάπτυξης.

Ο λόγος που η έρευνα για καρδιαγγειακές παθήσεις δεν αποτελεί των πρώτο στόχο έρευνας της επιστημονικής κοινότητας εντοπίζεται στο γεγονός ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα επηρεάζονται σημαντικά από εξωγενείς παράγοντες και συνθήκες διαβίωσης, καθώς έχει αποδειχθεί ότι η βελτίωση του τρόπου ζωής των πασχόντων, μπορεί να συντελέσει ουσιαστικά στην βελτίωση των συμπτωμάτων των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Το κάπνισμα, η διατροφή, η κατανάλωση αλκοόλ, η εκγύμναση και το στρες, αποτελούν παράγοντες η κατάσταση των οποίων επηρεάζει ουσιαστικά την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου στον πάσχοντα.

Με την ολοκλήρωση της φάσης τρία (3) κλινικής μελέτης και ανάλογα με τα κλινικά αποτελέσματα, ανάλογα δηλαδή με την θεραπευτική του ικανότητα, το υπό δοκιμή φάρμακο τίθεται στην διαδικασία της αδειοδότησης.

3.4. Διαφοροποίηση Διαδικασίας Αδειοδότησης σε καρδιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Κατά κανόνα τα καρδιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που βρίσκονται στην διαδικασία αξιολόγησης για την λήψη άδειας κυκλοφορίας, θα ακολουθήσουν διαδικασίες κοινές με αυτές που ακολουθούν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που πρόκειται να κυκλοφορήσουν στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Η επιλογή την κατάλληλης διαδικασίας θα καθοριστεί από τις φιλοδοξίες την κάθε φαρμακευτικής εταιρείας, σχετικά με την ή τις χώρες στις οποίες στοχεύει να εκμεταλλευτεί εμπορικά το υπό αδειοδότηση φαρμακευτικό προϊόν.

Υπάρχουν όμως περιπτώσεις όπου η Κεντρική Διαδικασία αξιολόγησης καθίσταται υποχρεωτική, καθώς υπάρχει ενδεχόμενο ένα φαρμακευτικό σκεύασμα για την αντιμετώπιση κάποιας καρδιαγγειακής νόσου να αποτελεί προϊόν καινοτομίας και η δραστική του ουσία να μην έχει δανειοδοτηθεί ξανά στα πλαίσια της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Μπορεί ακόμα το υπό αδειοδότηση φαρμακευτικό προϊόν να θεραπεύει ή να επιδρά βελτιωτικά σε σπάνιες νόσους που προσβάλουν σύμφωνα με τη Ευρωπαϊκή Νομοθεσία λιγότερους από 5 ανθρώπους ανά 10.000 πληθυσμού. Και παρόλο που αυτός ο αριθμός αυτός φαίνεται πολύ μικρός στην πραγματικότητα αντιπροσωπεύει 246.000 ανθρώπους. Υπάρχουν περίπου 5.000-8.000 σπάνιες παθήσεις οι οποίες επηρεάζουν ποσοστό 6-8% του Ευρωπαϊκού πληθυσμού.

Τα φάρμακα που θεραπεύουν σπάνιες παθήσεις ονομάζονται « Ορφανά Φάρμακα» και υπόκεινται υποχρεωτικά σε Κεντρική Διαδικασία Αδειοδότησης, και γνωμοδοτεί για αυτά ειδική θεσμοθετημένη αρμόδια επιτροπή.

Είναι γεγονός ότι μέσα στην πληθώρα των καρδιαγγειακών παθήσεων περίπου εκατόν ογδόντα (180) από αυτές είναι σπάνιες και υπόκεινται στην νομοθεσία περί σπάνιων νοσημάτων.

4.1 Σύνοψη και συμπεράσματα

Συνοψίζοντας θα ήταν ασφαλές να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι παρόλο το γεγονός της ολοένα αυξανόμενης επίδρασης των καρδιαγγειακών νοσημάτων στην παγκόσμια υγεία, η οριακά αυξανόμενη επένδυση για ανάπτυξη καρδιαγγειακών φαρμακευτικών προϊόντων τις τελευταίες δύο (2) δεκαετίες, δεν επαρκεί. (Fordyce et al., 2019)

Οι τάσεις που ευνοούν στην έρευνα και ανάπτυξη φαρμάκων σε άλλες κατηγορίες νοσημάτων και το γεγονός ότι αρκετά καρδιαγγειακά νοσήματα θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί με την αλλαγή των καθημερινών συνηθειών και του τρόπου ζωής των πασχόντων, αποτρέπουν την αναλογικά με το μέγεθος της συμβολής των καρδιαγγειακών νοσημάτων στους δείκτες θνησιμότητας οικονομική επένδυση των φαρμακευτικών εταιρειών.

Επιπροσθέτως, το τεράστιο κόστος οικονομικά και χρονικά μίας επένδυσης για την ανάπτυξη ενός καρδιαγγειακού φαρμάκου, αποτρέπει την φαρμακευτική βιομηχανία από το να επενδύσει στην έρευνα τέτοιων νοσημάτων και κλίνει προς την επιχορήγηση άλλου είδους μελετών οι οποίες δεν απαιτούν την ίδια επένδυση σε χρήματα και σε χρόνο.

4.2. Μελλοντικές επεκτάσεις

Τα βήματα που θα πρέπει να ακολουθηθούν ώστε να αλλάξει η παρούσα κατάσταση θα πρέπει να είναι ουσιαστικά και με μακροπρόθεσμους στόχους. Η συνεργασία μεταξύ όλων των εμπλεκόμενων κρίνεται επιτακτική.

Φυσικά όμως και σε προσωπικό επίπεδο κάθε σχετιζόμενος παράγοντας μπορεί να βελτιώσει την προσωπική του παρουσία στον χώρο.

Η Ευρωπαϊκή Ένωση οφείλει να θεσπίσει κίνητρα για την ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων για την ορθή αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παθήσεων, ώστε να μειώσει τον αριθμό των θανάτων που προκαλούνται από καρδιαγγειακά νοσήματα.

Η Επιστημονική Κοινότητα από την πλευρά της θα πρέπει να επανεστιάσει την έρευνα της στην ανακάλυψη φαρμάκων μεθόδων και συσκευών οι οποίες μπορούν να ωφελήσουν ουσιαστικά ένα μεγάλο μέρος του κοινωνικού συνόλου.

Τέλος, οι Φαρμακευτικές Εταιρείες θα πρέπει να επαναπροσδιορίσουν τις εμπορικές τους στρατηγικές και να δώσουν ώθηση στην επένδυση για την αντιμετώπιση καρδιαγγειακών παθήσεων, καθώς σε απόλυτους αριθμούς η επένδυση αυτή μπορεί να τους αποφέρει μεγαλύτερη πρόσοδο, και καλύτερο ROI (Return On Investment)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eur-lex.europa.eu. (2019). [online] Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en> [Accessed 15 Sep. 2019].
2. Eur-lex.europa.eu. (2019). [online] Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en> [Accessed 15 Sep. 2019].
3. Δημόσια υγεία - European Commission. (2019). *EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use - Δημόσια υγεία - European Commission*. [online] Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_el [Accessed 15 Sep. 2019].
4. Ec.europa.eu. (2019). [online] Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_el.pdf [Accessed 15 Sep. 2019].
5. Sev.org.gr. (2019). [online] Available at: http://www.sev.org.gr/Uploads/pdf/DRAGS_LICENCING_PRICING.pdf [Accessed 15 Sep. 2019].
6. Ema.europa.eu. (2019). [online] Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_el.pdf [Accessed 15 Sep. 2019].
7. European Medicines Agency. (2019). *Scientific Advisory Group on Cardiovascular Issues - European Medicines Agency*. [online] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/scientific-advisory-group-cardiovascular-issues> [Accessed 15 Sep. 2019].
8. Ema.europa.eu. (2019). [online] Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-temporary-working-parties-drafting-groups_en.pdf [Accessed 15 Sep. 2019].
9. European Medicines Agency. (2019). *Cardiovascular Working Party - European Medicines Agency*. [online] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/cardiovascular-working-party> [Accessed 15 Sep. 2019].
10. European Medicines Agency. (2019). *Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP) - European Medicines Agency*. [online] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp> [Accessed 15 Sep. 2019].
11. Eespcf.gr. (2019). *Scientific Society for Rare Diseases & Orphan Drugs*. [online] Available at: <http://www.eespcf.gr/el/node/234> [Accessed 15 Sep. 2019].
12. Public Health - European Commission. (2019). *Orphan medicinal products - Public Health - European Commission*. [online] Available at: https://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines_en [Accessed 15 Sep. 2019].
13. Δημόσια υγεία - European Commission. (2019). *Rare diseases - Δημόσια υγεία - European Commission*. [online] Available at: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_el [Accessed 15 Sep. 2019].
14. Eof.gr. (2019). *Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων - Αρχική*. [online] Available at: <https://www.eof.gr/web/guest/home;jsessionid=01188cd55f9c3689469f5da350f1> [Accessed 15 Sep. 2019].
15. Orphanet. (2019). *Orphanet- Encyclopaedia for professionals*. [online] Available at: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_ProEncyclo.php?lng=EN [Accessed 15 Sep. 2019].

16. Rarediseases.info.nih.gov. (2019). *Heart Diseases | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program*. [online] Available at: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/diseases-by-category/4> [Accessed 15 Sep. 2019].
17. Ema.europa.eu. (2019). [online] Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-information-human-medicines-evaluated-european-medicines-agency-what-agency-publishes-when_en.pdf [Accessed 15 Sep. 2019].
18. Hma.eu. (2019). *Heads of Medicines Agencies: About HMA*. [online] Available at: <https://www.hma.eu> [Accessed 15 Sep. 2019].
19. Ema.europa.eu. (2019). [online] Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/prime-paving-way-promising-medicines-patients-factsheet_en.pdf [Accessed 15 Sep. 2019].
20. European Medicines Agency. (2019). *Pre-authorisation guidance - European Medicines Agency*. [online] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance#5.-assessment-of-the-application-section> [Accessed 15 Sep. 2019].
21. Clinicaltrials.gov. (2019). *Search of: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Enrolling by invitation Studies | Cardiovascular Diseases | Phase Early Phase 1, 1, 2, 3 - List Results - ClinicalTrials.gov*. [online] Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cardiovascular+Diseases&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=4&phase=0&phase=1&phase=2 [Accessed 15 Sep. 2019].
22. Who.int. (2019). *Cardiovascular diseases (CVDs)*. [online] Available at: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [Accessed 15 Sep. 2019].
23. Wilkins, E, Wilson, L, Wickramasinghe, K, Bhatnagar, P, Leal, J, Luengo-Fernandez, R, Burns, R, Rayner, M & Townsend, N 2017, *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. European Heart Network, Brussels.
24. Fordyce, C., Roe, M., Ahmad, T., Libby, P., Borer, J., Hiatt, W., Bristow, M., Packer, M., Wasserman, S., Braunstein, N., Pitt, B., DeMets, D., Cooper-Arnold, K., Armstrong, P., Berkowitz, S., Scott, R., Prats, J., Galis, Z., Stockbridge, N., Peterson, E. and Califf, R. (2019). *Cardiovascular Drug Development*.
25. Φαρμάκη, Α. (2019). *Καρδιομεταβολικοί δείκτες: γενετική προδιάθεση και περιβαλλοντική επίδραση*. [online] Didaktorika.gr. Available at: <https://www.didaktorika.gr/eadd/handle/10442/40785> [Accessed 15 Sep. 2019].
26. Braunwald, E. (2001). *Heart disease*. Philadelphia: Saunders.

