



**ΔΙΑΤΟΜΕΑΚΟ ΜΑΘΗΜΑ**  
**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ – ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ**  
**ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑΣ - ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ**  
**Ι' ΕΞΑΜΗΝΟ**  
**ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ,**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ν. ΔΕΜΕΤΖΟΣ**  
**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**  
**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ & ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**  
**Διευθυντής Εργαστηρίου Φαρμακευτικής Τεχνολογίας**  
**Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα έκδοση των Πανεπιστημιακών Σημειώσεων **Φαρμακευτική Νομοθεσία – Δεοντολογία**, προορίζεται αρχικά για τους φοιτητές της Φαρμακευτικής αλλά θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και από τους επαγγελματίες Φαρμακοποιούς και επαγγελματίες υγείας, όπου και αν εργάζονται.

Το βιβλίο αυτό περιλαμβάνει θέματα που αφορούν σε Φαρμακευτικούς επιστημονικούς φορείς και οργανισμούς τόσο στην Ελλάδα όσο και Διεθνώς, σε Ελληνικές υπηρεσίες και σχετικά Υπουργεία. Αναφέρονται οι κυριότερες διατάξεις που αφορούν στην Νομοθεσία για την ίδρυση και λειτουργία φαρμακείου, περιλαμβάνεται ο κώδικας της Φαρμακευτικής Δεοντολογίας, ενώ δίδεται έμφαση στον Ευρωπαϊκό οργανισμό εγκρίσεων φαρμάκων και στον αντίστοιχο Αμερικάνικο.

Αναφέρονται οι διαδικασίες κατάθεσης φακέλου φαρμάκων και οι διαδικασίες έγκρισης αυτών, οι φάσεις των κλινικών μελετών, τα Διπλώματα Ευρεσιτεχνίας, ενώ η Φαρμακοεπαγρύπνηση αποτελεί σημαντικό κεφάλαιο το οποίο επίσης αναπτύσσεται. Τέλος η Νομοθεσία για τα Ναρκωτικά αποτελεί ιδιαίτερο κεφάλαιο.

Εκφράζουμε τις ευχαριστίες μας σε όσους βοήθησαν στην αρτιότερη παρουσίαση του βιβλίου και ειδικότερα στην Έλενα Αλεξοπούλου, Φαρμακοποιό MSc, για την βοήθεια της. Οποιαδήποτε παρατήρηση και υπόδειξη θα ληφθεί υπόψη σε μελλοντική επανέκδοση του

**Κωνσταντίνος Δεμέτζος**

**Ελένη Σκαλτσά**

**Αννα Τσαντίλη-Κακουλίδου**

Ο **Πρόλογος** αυτός υπάρχει στις Πανεπιστημιακές Σημειώσεις που χορηγούνται στους Φοιτητές του Τμήματος Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και αφορούν στο υποχρεωτικό εξαμηνιαίο μάθημα του Ι' Εξαμήνου σπουδών με τίτλο ' Φαρμακευτική Νομοθεσία – Δεοντολογία'

# ΦΑΡΜΑΚΟΝ

ΦΕΡΟΝ ΑΚΟΣ (= ΘΕΡΑΠΕΙΑ)

Η ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ  
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΥ

ΜΥΝΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΛΕΞΗΣ ΑΥΤΗΣ ΤΗΣ  
ΕΔΩΣΕ ΜΕΓΑΛΗ ΑΞΙΑ



Ο ΘΑΝΑΤΟΣ ΤΟΥ ΣΩΚΡΑΤΗ

370 – 290 π. Χ

ΘΕΟΦΡΑΣΤΟΣ

ΓΑΛΗΝΟΣ

ΔΙΟΣΚΟΥΡΙΔΗΣ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ



130 - 200 μ.Χ



40 - 90 μ.Χ



460 - 370 π.Χ

# ΟΙ ΜΕΓΑΛΟΙ ΣΤΑΘΜΟΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΕΠΟΧΗ ΜΕΧΡΙ ΤΟΝ 21ο ΑΙΩΝΑ

**1805** Adam Serturmer . Ανακάλυψη του οπίου.

**1820** J. Pelletier, J. Caventou. Ανακάλυψη κινίνης, σπρυχνίνης κ.α αλκαλοειδών

Την ίδια περίπου εποχή ανακαλύπτεται η ατροπίνη

**1828** F. Wohler Σύνθεση για πρώτη φορά οργανικής ουσίας της ουρίας. Καταρρίπτεται η θεωρία της ζωικής δύναμης χωρίς την οποία δεν μπορούσε να υπάρξει οργανική ένωση.

**Αρχές του 19 ου** αιώνα θεμελιώνεται η Πειραματική Φαρμακολογία και μελετάται σε πειραματόζωα η δράση των ουσιών. Καθορίζεται η δόση.



# ΟΙ ΜΕΓΑΛΟΙ ΣΤΑΘΜΟΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΕΠΟΧΗ ΜΕΧΡΙ ΤΟΝ 21ο ΑΙΩΝΑ

Αρχές 19 ου αιώνα.

ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΟΡΟΙ – ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ – ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

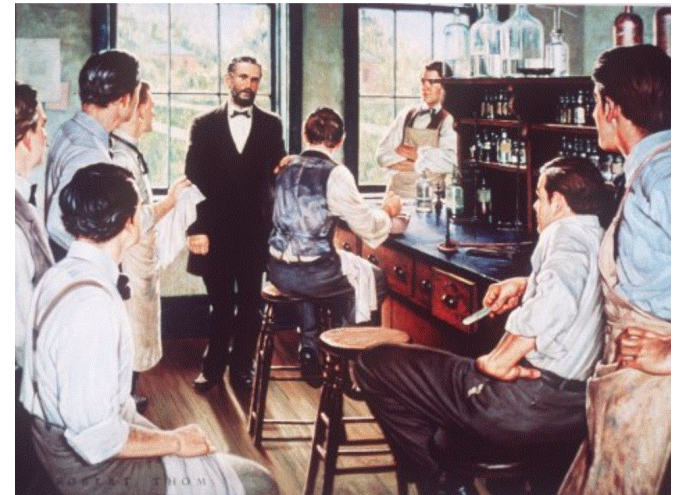
**1889.** Ο L. Pasteur παρασκευάζει το εμβόλιο της λύσσας. Μαθητές του ανακαλύπτουν διάφορα εμβόλια και ορούς και τα Ινστιτούτα PASTEUR που υπάρχουν σε διάφορα κράτη συνεχίζουν αυτό το έργο.

**1910.** P. Ehrlich. Εισάγεται στη θεραπευτική η Σαλβαροσάνη κατά της σύφιλης.

**1929.** A. Fleming (Nobel 1945) .Ανακάλυψη της πενικιλίνης. Η γενικευμένη χρήση της στη θεραπευτική άρχισε το 1944 από Βιομηχανίες των ΗΠΑ.

**1945.** S. Waksman (Nobel 1952). Ανακάλυψη της στρεπτομυκίνης κατά της φυματίωσης. Θεωρείτε από τις μεγάλες ανακαλύψεις στο χώρο των φαρμάκων τον περασμένο αιώνα μαζί με την πενικιλίνη. Η θνησιμότητα από την φυματίωση από 40. 3% πέφτει στο 0.6%.

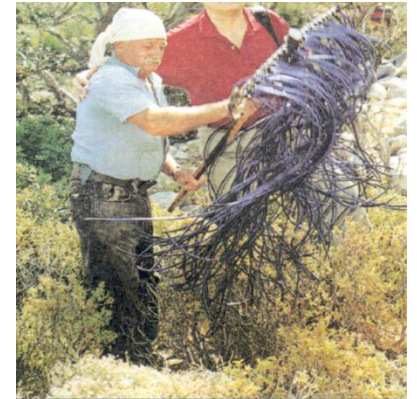
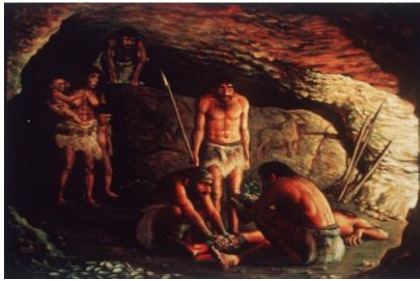
**1948-1956.** Brotzu et al. Ανακάλυψη της κεφαλοσπορίνης, ημισυνθετικές κεφαλοσπορίνες



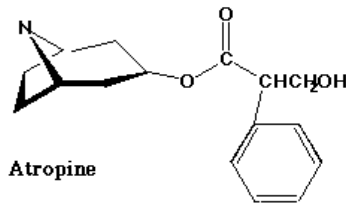
## **ΣΥΝΟΨΗ**

### **ΜΕΓΑΛΟΙ ΣΤΑΘΜΟΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

- 1941 ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΗ
- 1949 ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ
- 1952 ΨΥΧΟΤΡΟΠΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
- 1955 ΕΜΒΟΛΙΟ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΠΟΛΙΟΜΥΕΛΙΤΙΔΟΣ
- 1958 ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΠΗΞΗΣ
- 1960 ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΧΑΠΙΑ
- 1964 ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
- 1977 ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ
- 1996 Η ΤΡΙΠΛΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟ AIDS



**Δραστική ουσία ???**

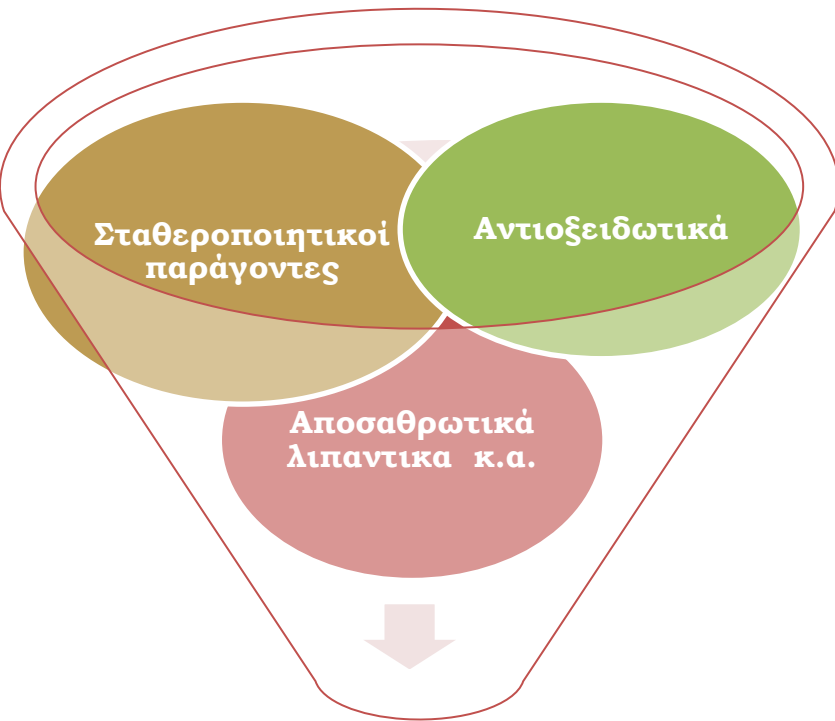


Atropine

**Φαρμακολογικά δραστικό  
μόριο**

**Φαρμακομόριο**

# ΚΛΑΣΙΚΟΙ ΦΟΡΕΙΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΜΟΡΙΩΝ



**Έκδοχα-  
Υλικά**

**Οι φαρμακοτεχνικές μορφές που χρησιμοποιούσαν από την αρχαιότητα μέχρι την Βιομηχανική επανάσταση ακόμα και σήμερα:**

Αλοιφές, Μύρα, Κηρωτές (είδη εμπλάστρου), μαλαγμάτα (καταπλάσματα με φυτικές κόνεις), βάλανοι (είδος υποθέτου), θυμιάματα, καταπότια, κολλύρια, πεσσοί (λινό ύφασμα ποτισμένο με το φάρμακο για κοιλότητες του σώματος), υποκλύσματα και τροχίσκοι.



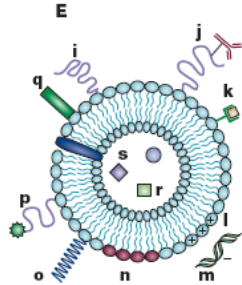
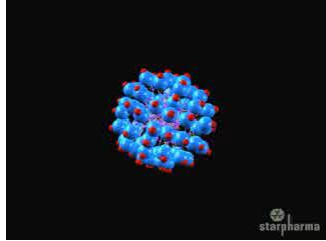
**Φαρμακοτεχνία**

**Επηρεάζουν την φαρμακολογική δράση του φαρμακομορίου;**

**Αλληλεπιδρούν με το βιολογικό υπόστρωμα;**



# ΚΑΙΝΟΤΟΜΟΙ ΦΟΡΕΙΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΜΟΡΙΩΝ



Ο ρυθμός διαλυτοποίησης είναι καθοριστικός για την μελέτη συστημάτων αποδέσμευσης του φαρμακομορίου από τον φορέα (έκδοχο-υλικό).

Επιστημονική τεκμηρίωση του  
ρόλου των εκδόχων – υλικών

*Οι ιδιότητες των εκδόχων –υλικών επηρεάζουν την φαρμακοκινητική του φαρμακομορίου και βέβαια την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του.*

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

Επηρεάζουν την  
φαρμακολογική δράση του  
φαρμακομορίου;

Αλληλεπιδρούν με το  
βιολογικό υπόστρωμα;

- 
- 1897:**  $dc/dt = k (C_s - C)$  (Noyes-Whitney eq.)
- 1900:**  $dc/dt = k S (C_s - C)$  (Brunner eq.)
- 1951 :** Weibull distribution (στατιστική μέθοδος) εφαρμογή και στην μελέτη της κατανομής του μεγέθους σωματιδίων. Χρησιμοποιείται σε μελέτες διαλυτοποίησης.
- 1961 :**  $q_{(t)}/q_{infinite} = kt^{1/2}$  (Higuchi eq.) Αφορά την αποδέσμευση φαρμακομορίου με μηχανισμό διάχυσης από σύστημα αποδέσμευσης π.χ. πολυμερική μήτρα.
- 1985 :**  $q_{(t)}/q_{infinite} = k t^n$  (Peppas eq.), όπου  $K$  αναφέρεται σε σταθερά που σχετίζεται με τα δομικά και γεωμετρικά χαρακτηριστικά του φορέα – εκδόχου που μεταφέρει το φαρμακομόριο.
-

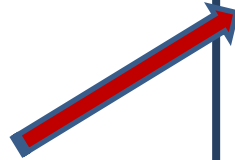
# Ερωτήματα

Τι είναι δραστική ουσία



φαρμακομόριο

Τι είναι έκδοχο



Υλικά



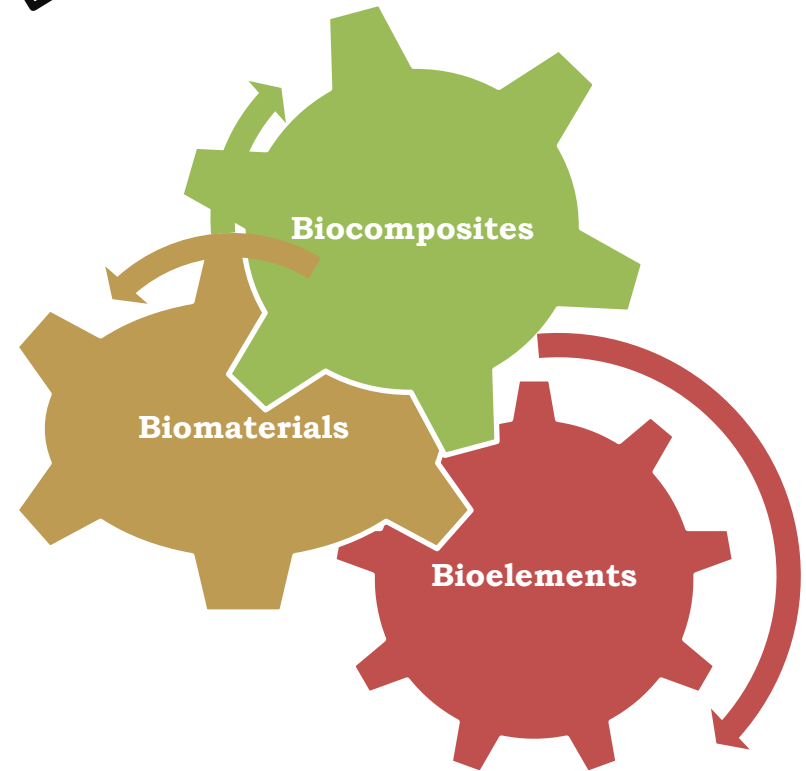
Βιοϋλικά

Οι δυο παραπάνω  
επιστημονικοί όροι

*(επιστημονικοί διότι εμπεριέχουν νόμους  
και αρχές της φυσικής των μαθηματικών  
και της χημείας)*

έχουν ως κοινό σημείο  
επιστημονικής επικοινωνίας

τον όρο  
φαρμακο



# ΒΙΟ-ΥΛΙΚΑ

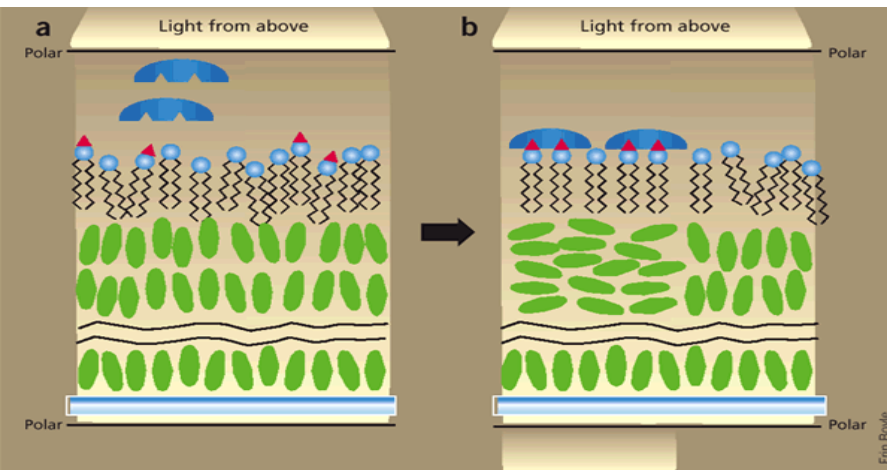
Η άποψη της ενεργητικής δραστηριότητας των υλικών κατά την αλληλεπίδραση τους με την έμβια ύλη, οδήγησε στον ορισμό των βιο-υλικών ως:

Τα υλικά τα οποία σχεδιάζονται και χρησιμοποιούνται για να αλληλεπιδρούν και να συμμετέχουν στην βιολογική και φυσιολογική λειτουργία των εμβίων συστημάτων. Τα Βιο-υλικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή προϊόντων υγείας, όπως φαρμάκων, διαγνωστικών, προϊόντων υποκατάστασης ιστών και οργάνων και πρέπει να είναι βιοσυμβατά και βιοαποικοδομήσιμα.



## ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΥΛΗΣ

**Η ΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ  
ΤΗΣ ΥΛΗΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ  
ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΗΝ *ΕΠΙΣΤΗΜΗ*  
ΤΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΔΗΜΙΟΥΡΓΕΙ  
ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΘΕΤΕΙ  
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΑ ΣΤΟ  
ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΙΟΝ**



# ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟ;

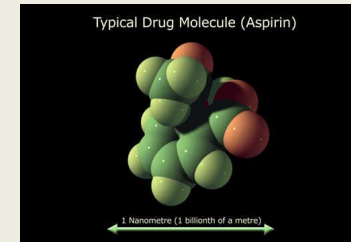
Πότε δυο φαρμακευτικά προϊόντα είναι  
θεραπευτικά ισοδύναμα ;

Πότε δυο φαρμακευτικά προϊόντα είναι  
φαρμακευτικά ισοδύναμα ;

Πως η φαρμακοβιομηχανία, οι ελεγκτικοί  
και οι εγκριτικοί μηχανισμοί  
χρησιμοποιούν τους όρους αυτούς;

Πως η γνώση των όρων αυτών μπορούν να  
επηρεάσουν την φαρμακευτική πολιτική  
αλλά και ακόμα την τιμολογιακή πολιτική  
των φάρμακων και γενικότερα το σύστημα  
υγείας ;

## ΦΑΡΜΑΚΟΜΟΡΙΟ



+

**ΒΙΟΪΛΙΚΟ**



## **ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟ**

Το Φάρμακο αποτελείται από το [φαρμακομόριο (φαρμακολογικά δραστικά μόρια) και τα βιο-υλικά γνωστά ως 'έκδοχα' τα οποία συμμετέχουν στο θεραπευτικό αποτέλεσμα αλλά χωρίς φαρμακολογική δράση], τα οποία ορθολογικά επιλέγονται, αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους σε βαθμό που οι φυσικές και οι χημικές ιδιότητες τους καθορίζουν, με σκοπό την μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας του προϊόντος που θα χρησιμοποιηθεί για να βελτιώσει ή να επαναφέρει τις φυσιολογικές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού με βασική προϋπόθεση που προκύπτει κυρίως από την κλινική μελέτη, την ασφάλεια του. Η δόση χορήγησης και ο ρυθμός απορρόφησης του αποτελούν αναποσπαστά στοιχεία της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του. Η χορήγησή του μπορεί να γίνει από του στόματος, με εισπνοή, συστηματικά κ.α

**Η ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΚΑΙ  
ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΗΣ ΕΝΝΟΙΑΣ  
ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΓΙΝΕΤΑΙ  
ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ  
ΣΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΗ**

**ΣΥΝΘΕΤΙΚΟ  
ΦΥΣΙΚΟ  
ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ  
ΠΡΟΙΟΝ**

**ΦΑΡΜΑΚΟΜΟΡΙΟ  
Η  
ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟ ΜΟΡΙΟ  
+  
'ΒΙΟΥΛΙΚΑ'**

# EUROPEAN LAW AND NEW HEALTH TECHNOLOGIES

ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΝΕΕΣ  
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΣΤΟ ΤΟΜΕΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΗΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ

New health technologies are a key area of 21<sup>st</sup> –century knowledge societies and economies, offering potential growth and economic development.

Questions ?

...significant challenges concerning questions of their safety, efficacy, and value for public health and money including public reimbursements.

...more

National and European legal and regulatory institutions are in **NON-HIERARCICAL RELATIONSHIP**, so that we could not talk simply of national 'implementation' of 'top-down' European law of new health technologies.

European Institutions are : WHO, European Patent Office, Council of Europe (CoE).

European law and New Health Technologies in broad are dynamic tools.

New Health Technologies include **RISK, ETHICS, RIGHTS, MARKETS** in the European landscape .....**CYCLE OF INOVATION**



**The term ‘ Health technologies’ *per se* , are not defined as a single regulatory category by the EU**

**Υπάρχει κατηγοριοποίηση και εξειδίκευση των όρων που περιλαμβάνονται στις Health Technologies**

**π.χ.**

**Medicinal products # Medical devices**

**Several subcategories are also included**

**π.χ.**

**Biotechnology medicines, biotechnology-derived pharmaceuticals  
ATMP, Non-bio- Complex medicinal products (NBCMP), nano-bio-  
medicinal products etc**

# Η 'ΤΥΠΟΛΟΓΙΑ' (TYPOLOGY) ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ

ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ  
ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ

ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΕΣ  
ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ ΚΑΤ'Α ΤΗΝ  
ΕΡΕΥΝΑ

ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ  
ΠΡΟΣΩΠΙΚΩΝ  
ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

ΑΓΟΡΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ  
ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.  
ΤΙΜΟΛΟΓΗΣΗ  
ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

Funding

Protection of intellectual property

Regulation of research processes

Data protection

Marketing and product safety legislation

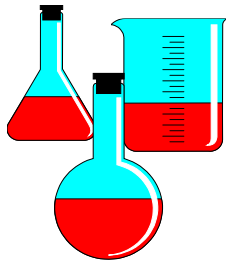
Monitoring and Pharmaco-Medicinal vigilance

Pricing , reimbursement in health care systems within EU



# Στάδια έρευνας και ανάπτυξης των φαρμάκων

Απομόνωση,  
σύνθεση του  
Φαρμακομορίου

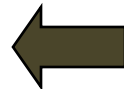


Προ-κλινικές  
μελέτες (*in vitro* και *in vivo*)

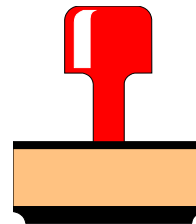
Κλινικές  
μελέτες



Μελέτες  
μετά την  
κυκλοφορία

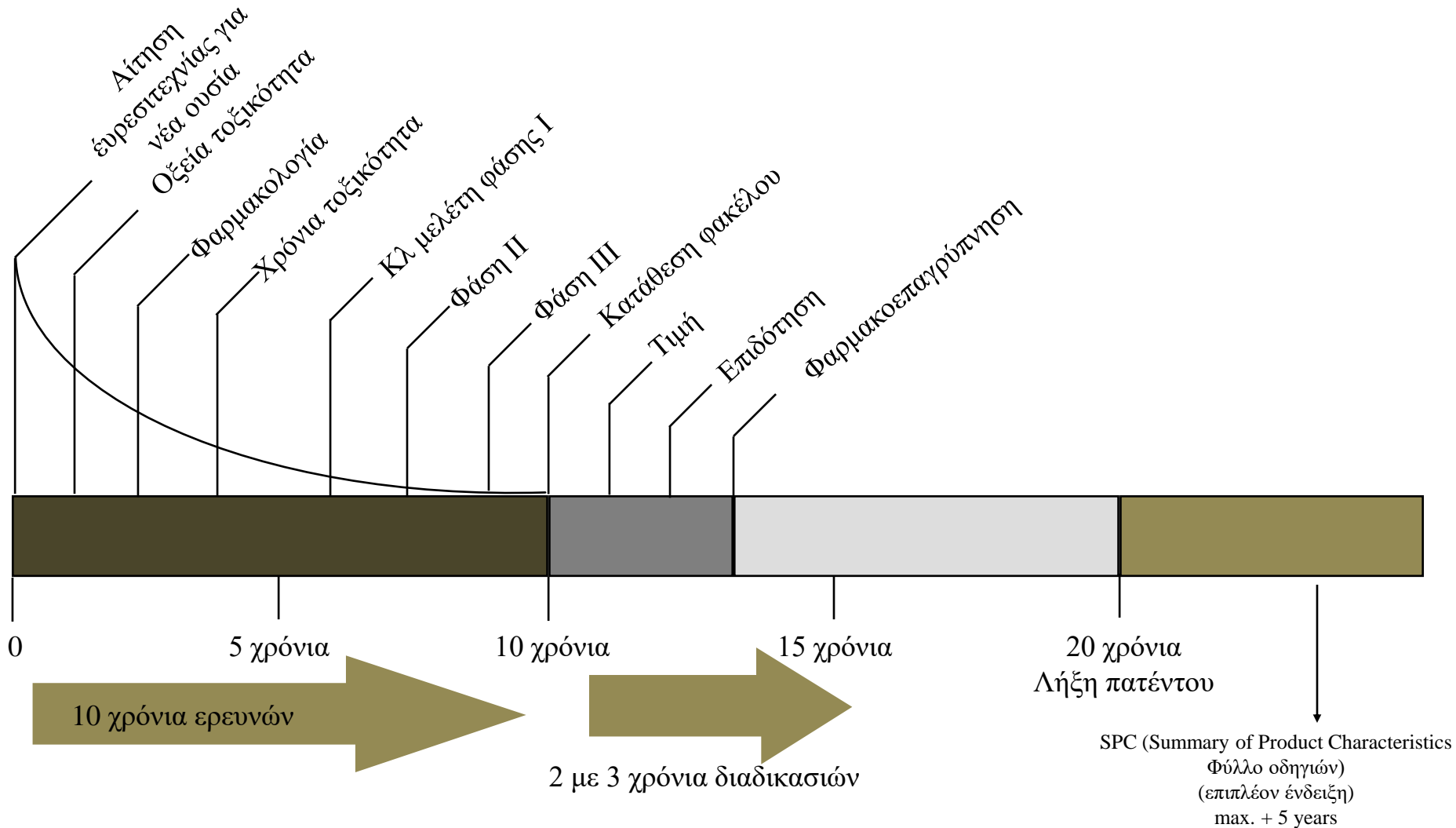


Άδεια  
Κυκλοφορίας



Αίτηση έγκρισης  
και αξιολόγηση

# Η χρονική διάρκεια ανάπτυξης νέων φαρμάκων



# ΕΝΟΤΗΤΑ ΚΟΙΝΟΥ ΤΕΧΝΙΚΟΥ ΕΓΓΡΑΦΟΥ

## (COMMON TECHNICAL DOCUMENT – CTD)

(<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/home.htm>)

Η παρουσίαση του κοινού τεχνικού εγγράφου (COMMON TECHNICAL DOCUMENT – CTD), δηλ. η δομή του φακέλου κατάθεσης στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EUROPEAN MEDICINES AGENCY– EMA) και στους Εθνικούς Οργανισμούς Φαρμάκων, γίνεται βάσει των οδηγιών που παρέχονται από **Notice to Applicants** (NTA) και έχει δημιουργηθεί από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή με εφαρμογή του άρθρου 6(5) της ρυθμιστικής διάταξης EEC No 2309/93 και με βάση το παράρτημα Annex I της οδηγίας 2001/83/EC όπως αυτή έχει τροποποιηθεί. Η πρώτη έκδοση του NTA (Vol.2 της σειράς ‘The rule governing medicinal products in the European Union’ δημοσιεύθηκε το 1986. Τροποποίηση της έκδοσης αυτής έγινε το 1989 ενώ το 1993 η διαδικασία για την έγκριση κυκλοφορίας (marketing authorization) τροποποιήθηκε και το 1995 η κεντρική και η αμοιβαία διαδικασία αναγνώρισης των φαρμακευτικών προϊόντων δημοσιεύθηκε ενώ παράλληλα αποφασίστηκε ο διαχωρισμός του Vol.2 της σειράς ‘The rule governing medicinal products in the European Union’ σε Vol 2A και Vol 2B, αντίστοιχα. Το 2000 απαιτήθηκε η έκδοση του Vol 3C, που αφορούσε ειδικές ρυθμιστικές διατάξεις και οδηγίες με αποτέλεσμα το NTA να χωριστεί στους τρεις παρακάτω τόμους

Vol 2A ο οποίος αφορά διαδικασίες για την απόκτηση άδειας κυκλοφορίας (marketing authorization)

Vol 2B ο οποίος αφορά διαδικασίες και οδηγίες για την υποβολή του φακέλου του νέου φαρμάκου και

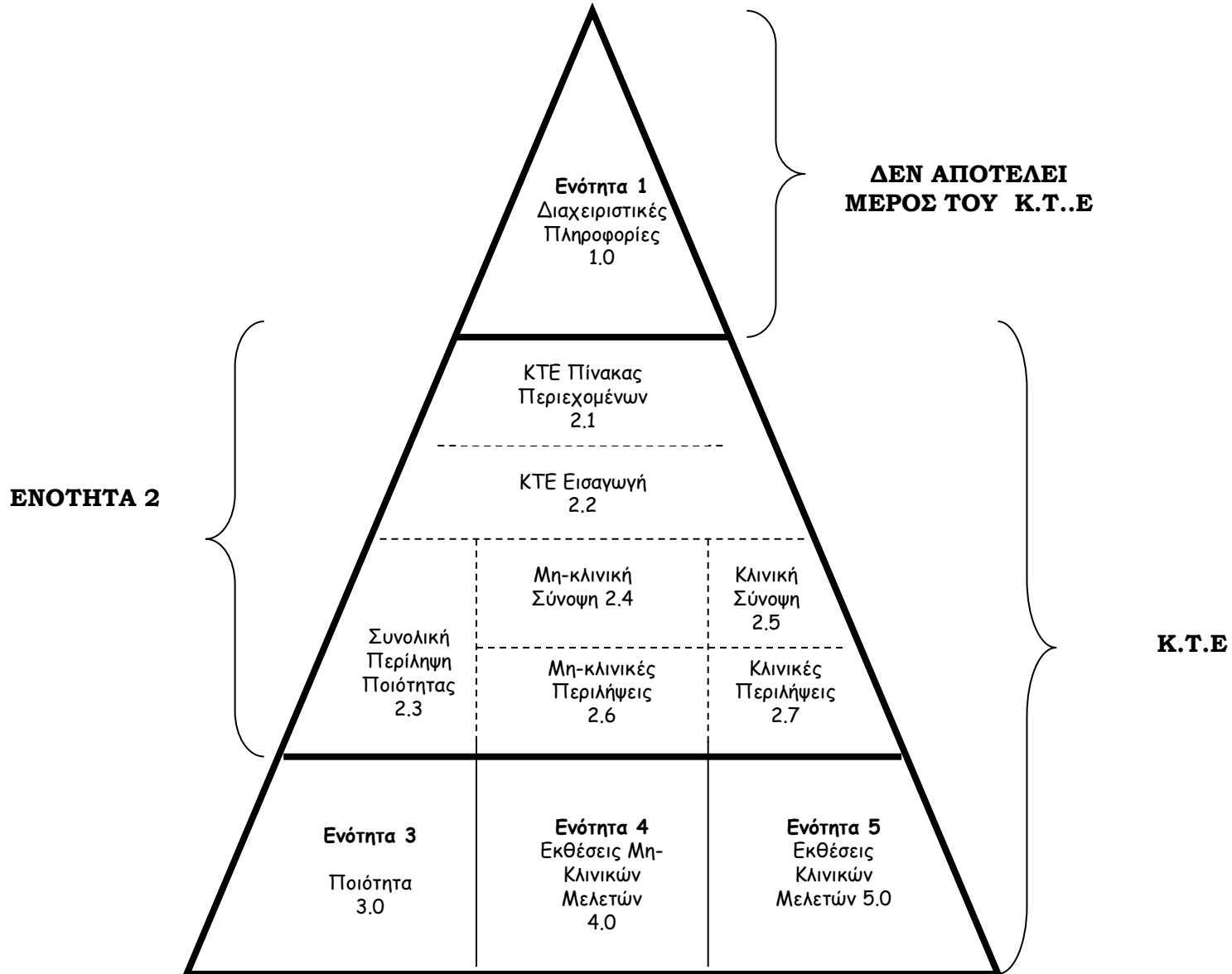
Vol 2C ο οποίος αφορά ρυθμιστικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Ο τόμος 2B (Vol 2B) δημοσιεύθηκε ως ξεχωριστός τόμος το 1998 και παρέχει πληροφορίες για όλες της διαδικασίες έγκρισης φαρμακευτικών προϊόντων στην Ευρωπαϊκή Ένωση καθώς επίσης και οδηγίες για την σύνταξη του φακέλου υποβολής νέου φαρμάκου. Το ονομαζόμενο Common Technical Document (CTD), συμφωνήθηκε στην Διεθνή Διάσκεψη για την εναρμόνηση των διαδικασιών (International Conference on Harmonisation (ICH) το 2000. Το κείμενο αυτό μαζί με άλλα τα οποία πρέπει να λαμβάνονται υπ όψιν κατά την σύνταξη φακέλου νέου φαρμάκου περιέχονται την ηλεκτρονική διεύθυνση του ICH η οποία είναι <http://www.ich.org>. Βελτίωση του NTA Vol 2B: EU-CTD η οποία αφορά ουσιαστικά την τροποποίηση ICH-CTD όσον αφορά τα κεφάλαια της ασφάλειας, της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων, έγινε το 2002, και ενσωματώθηκαν στις Ενότητες (Modules) 2,3,4 και 5 του EU CTD NTA.

Το Κοινό Τεχνικό Έγγραφο (Common Technical Document (CTD)) αφορά στην δημιουργία, την δομή και την παρουσίαση φακέλου νέου φαρμάκου στις αρμόδιες αρχές τόσο της Ευρωπαϊκής Ένωσης , όσο και των Η.Π.Α και της Ιαπωνίας, με σκοπό την βελτίωση και την ταχύτερη εξέλιξη των διαδικασιών έγκρισης νέων φαρμάκων.

Η διαδικασία αυτή της παρουσίασης του Κοινού Τεχνικού Εγγράφου παρουσιάζεται διαγραμματικά στο παρακάτω

# Διαγραμματική παρουσίαση των επιμέρους Ενοτήτων (Modules) του Κοινού Τεχνικού Εγγράφου (Κ.Τ.Ε)



## **Ενότητα 1 (Module I )**

Module I (Διαχειριστικές πληροφορίες και πληροφορίες συνταγογράφησης) EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2002)

- 1.1 Πλήρης Πίνακας Περιεχομένων
- 1.2 Έντυπο Αίτησης
- 1.3 Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος(Π.Χ.Π)., Φύλλο Οδηγιών  
Χρήσης (Φ.Ο.Χ.)
- 1.3.1 Π.Χ.Π.
- 1.3.2 Επισήμανση
- 1.3.3 Φ.Ο.Χ.
- 1.3.4 Απομιμήσεις και δείγματα
- 1.3.5 Π.Χ.Π που έχουν εγκριθεί σε Κράτη Μέλη
- 1.4 Πληροφορίες για τους Εμπειρογνώμονες
- 1.5 Ειδικές απαιτήσεις για διάφορους τύπους αιτήσεων
- 1.5.1 Πληροφορίες για βιβλιογραφικές αιτήσεις
- 1.5.2 Πληροφορίες για «γενόσημες» απλουστευμένες αιτήσεις
- Παράρτημα I Αποτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου
- Παράρτημα II Ορφανά φαρμακευτικά προϊόντα-Επίδειξη σημαντικού οφέλους

## **Ενότητα 2 (Module II)**

### Module II (Περίληψεις κοινού τεχνικού εγγράφου)

- 2.1 Συνολικός πίνακας περιεχομένων των ενοτήτων 2,3,4,5
- 2.2 Εισαγωγή
- 2.3 Συνολική Περίληψη Ποιότητας
- 2.4 Μη κλινική επισκόπηση
- 2.5 Κλινική Επισκόπηση
- 2.6 Μη κλινική περίληψη
  - 2.6.1 Εισαγωγή
  - 2.6.2 Γραπτή Φαρμακολογική Περίληψη
  - 2.6.3 Πίνακας Φαρμακολογικής Περίληψης
  - 2.6.4 Γραπτή Φαρμακοκινητική Περίληψη
  - 2.6.5 Πίνακας Φαρμακοκινητική Περίληψης
  - 2.6.6 Γραπτή Τοξικολογική Περίληψη
  - 2.6.7 Πίνακας Τοξικολογική Περίληψης
- 2.7 Κλινική Περίληψη
  - 2.7.1 Περίληψη βιοφαρμακευτικών και σχετικών αναλυτικών μεθόδων
  - 2.7.2 Περίληψη κλινικών φαρμακολογικών μελετών
  - 2.7.3. Περίληψη κλινικής αποτελεσματικότητας
  - 2.7.4 Περίληψη κλινικής ασφάλειας
  - 2.7.5 Σύνοψη Ανεξάρτητων Μελετών

# Ενότητα 3 (Module III)

## Module III (Ποιότητα)

- 3.1 Πίνακας Περιεχομένων ενότητας 3
- 3.2 Σύνολο δεδομένων
  - 3.2.T ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ
  - 3.2.T.1 Γενικές Πληροφορίες
    - 3.2.T.1.1 Ονοματολογία
    - 3.2.T.1.2 Δομή
    - 3.2.T.1.3 Γενικές Ιδιότητες
  - 3.2.T.2 Παραγωγή
    - 3.2.T.2.1 Παραγωγός (οί)
    - 3.2.T.2.2 Περιγραφή παρασκευαστικής διαδικασίας και ελέγχου διαδικασίας
    - 3.2.T.2.3 Έλεγχος των υλικών
    - 3.2.T.2.4 Έλεγχος κρίσιμων σταδίων και ενδιάμεσων προϊόντων
    - 3.2.T.2.5 Αξιολόγηση εγκυρότητας διαδικασίας
    - 3.2.T.2.6 Ανάπτυξη παρασκευαστικής διαδικασίας
  - 3.2.T.3 Χαρακτηρισμός
    - 3.2.T.3.1 Προσδιορισμός δομής και άλλων χαρακτηριστικών
    - 3.2.T.3.2 Προσμίξεις
  - 3.2.T.4 Έλεγχος της φαρμακευτικής ουσίας
    - 3.2.T.4.1 Προδιαγραφές
    - 3.2.T.4.2 Αναλυτικές διαδικασίες
    - 3.2.T.4.3 Αξιολόγηση της εγκυρότητας αναλυτικών διαδικασιών
    - 3.2.T.4.4 Αναλύσεις παρτίδας
    - 3.2.T.4.5 Αιτιολόγηση των προδιαγραφών
  - 3.2.T.5 Πρότυπα ή υλικά αναφοράς
  - 3.2.T.6 Σύστημα σφράγισης περιέκτη
  - 3.2.T.7 Σταθερότητα

- 3.2.Π ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
- 3.2.Π.1 Περιγραφή και σύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος
- 3.2.Π.2 Φαρμακευτική ανάπτυξη
- 3.2.Π.3 Παραγωγή
- 3.2.Π.3.1 Παραγωγός (οί)
- 3.2.Π.3.2 Τύπος παρτίδας
- 3.2.Π.3.3 Π περιγραφή παρασκευαστικής διαδικασίας και ελέγχου διαδικασιών
- 3.2.Π.3.4 Έλεγχος κρίσιμων σταδίων και ενδιαμέσων προϊόντων
- 3.2.Π.3.5 Αξιολόγηση εγκυρότητας της διαδικασίας
- 3.2.Π.4 Έλεγχος των εκδόχων
- 3.2.Π.4.1 Προδιαγραφές
- 3.2.Π.4.2 Αναλυτικές διαδικασίες
- 3.2.Π.4.3 Αξιολόγηση εγκυρότητας της διαδικασίας
- 3.2.Π.4.4 Αιτιολόγηση των προδιαγραφών
- 3.2.Π.4.5 Έκδοχα ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης
- 3.2.Π.4.6 Νέα έκδοχα
- 3.2.Π.5 Έλεγχος του φαρμακευτικού προϊόντος
- 3.2.Π.5.1 Προδιαγραφή (ές)
- 3.2.Π.5.2 Αναλυτικές διαδικασίες
- 3.2.Π.5.3 Αξιολόγηση εγκυρότητας της διαδικασίας
- 3.2.Π.5.4 Ανάλυση παρτίδας
- 3.2.Π.5.5 Χαρακτηρισμός των προσμίξεων
- 3.2.Π.5.6 Αιτιολόγηση των προδιαγραφών
- 3.2.Π.6 Πρότυπα ή Υλικά αναφοράς
- 3.2.Π.7 Σύστημα σφράγισης του περιέκτη
- 3.2.Π.8 Σταθερότητα
- 3.2.Α ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ
- 3.2.Α.1 Χώροι και εξοπλισμός
- 3.2.Α.2 Αξιολόγηση ασφάλειας από τυχαίους παράγοντες
- 3.2.Α.3 Νέα έκδοχα
- 3.2.Σ ΤΟΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ
- 3.3 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ



## **ΕΝΟΤΗΤΑ 4 (Module IV)**

### Module IV (Εκθέσεις μη κλινικών μελετών)

- 4.1 Ενότητα 4- Πίνακας περιεχομένων
- 4.2 Εκθέσεις μελετών
  - 4.2.1 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ
    - 4.2.1.1 Πρωτογενής Φαρμακοδυναμική
    - 4.2.1.2 Δευτερογενής Φαρμακοδυναμική
    - 4.2.1.3 Φαρμακολογία ασφάλειας
    - 4.2.1.4 Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων
  - 4.2.2 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ
    - 4.2.2.1 Αναλυτικές μέθοδοι και εκθέσεις- Αξιολόγηση της εγκυρότητας
    - 4.2.2.2 Απορρόφηση
    - 4.2.2.3 Κατανομή
    - 4.2.2.4 Μεταβολισμός
    - 4.2.2.5 Απέκκριση
    - 4.2.2.6 Φαρμακοκινητική αλληλεπίδρασης φαρμάκων (μη κλινική)
    - 4.2.2.7 Άλλες φαρμακοκινητικές μελέτες
  - 4.2.3 ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ
    - 4.2.3.1 Τοξικότητα μίας δόσης
    - 4.2.3.2 Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων
    - 4.2.3.3 Γενοτοξικότητα
    - 4.2.3.4 Καρκινογονικότητα
    - 4.2.3.5 Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα
    - 4.2.3.6 Τοπική ανοχή
    - 4.2.3.7 Άλλες μελέτες τοξικότητας
- 4.3 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

## **Ενότητα 5 (Module V)**

### Module V (Εκθέσεις κλινικών μελετών)

- 5.1 Ενότητα 5-Πίνακας περιεχομένων
- 5.2 Κατάλογος σε πίνακα όλων των κλινικών μελετών
- 5.3 ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ
  - 5.3.1 Εκθέσεις για Βιοφαρμακευτικές μελέτες
  - 5.3.2 Εκθέσεις για μελέτες σχετικά με φαρμακοκινητική σε ανθρώπινο βιολογικό υλικό
  - 5.3.3 Εκθέσεις για μελέτες φαρμακοκινητικής σε ανθρώπους
  - 5.3.4 Εκθέσεις για μελέτες φαρμαδυναμικής σε ανθρώπους
  - 5.3.5 Εκθέσεις για μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας
  - 5.3.6 Εκθέσεις για την εμπειρία μετά την κυκλοφορία
  - 5.3.7 Έντυπα εκθέσεων περιπτώσεων ασθενών και κατάλογοι μεμονωμένων ασθενών, όταν υποβάλλονται
- 5.4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

# EUROPEAN LAW AND NEW HEALTH TECHNOLOGIES

- Η Ευρωπαϊκή νομοθεσία που αφορά στην έγκριση νέων φαρμάκων και ειδικά αυτά των νεών τεχνολογιών, δεν περιλαμβάνει μόνο την νομοθεσία της Ευρωπαϊκής ένωσης (EU), αλλά και των αποφάσεων του Συμβουλίου της Ευρώπης (EC), του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) και του Ευρωπαϊκού Γραφείου Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας (EPO).

Προσδιορισμός των διαδικασιών για το ρυθμιστικό πλαίσιο της έγκρισης φαρμακευτικών προϊόντων με βάση τις νέες τεχνολογίες

- Βαθμός επικινδυνότητας (risk)
- Ηθική (ethics)
- Δικαιώματα καταναλωτών (rights)
- Αγορά (markets)

Ποιος είναι ο ρόλος των παραπάνω παραμέτρων στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των νέων φαρμακευτικών προϊόντων ?

## Φαρμακευτικά προϊόντα (medicinal products) vs Φαρμακευτικές συσκευές – Ιατροτεχνολογικά προϊόντα (medical devices)

- Η Ευρωπαϊκή νομοθεσία διαχωρίζει τους δυο ανωτέρω όρους και αναφέρονται διάφορες υποκατηγορίες με διαφορετικό νομοθετικό πλαίσιο
- Βιοτεχνολογικά προϊόντα (biotechnology medicine or biotechnology-derived pharmaceutical)
- Φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης τεχνολογίας (Advanced therapy medicinal products, ATMP)
- Προϊόντα νανοτεχνολογίας (nanomedicine) (Ρυθμιστικό και νομοθετικό πλαίσιο έγκρισης νανοτεχνολογικών προϊόντων)
- Βιβλ. Κ. Δεμέτζος 'Φαρμακευτική Νανοτεχνολογία', Εκδ. Παρισίανος ΑΕ, 2014

# Τύποι Ευρωπαϊκού Ύψθμιστικού και Νομοθετικού Πλαισίου έγκρισης καινοτόμων φαρμάκων

Η ωρίμανση ενός ρυθμιστικού πλαισίου ειδικά στα καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα (φάρμακα και φαρμακευτικές συσκευές-ιατροτεχνολογικά προϊόντα) περιλαμβάνει την κατανόηση πολλών παραμέτρων όπως

- Χρηματοδότηση
- Προστασία πνευματικών και εμπορικών δικαιωμάτων
- Προστασία επιστημονικών και πειραματικών δεδομένων και διαδικασιών
- Ρυθμιστικό πλαίσιο για την ασφάλεια κατά την κυκλοφορία του προϊόντος (εμπορικό νομοθετικό πλαίσιο)
- Μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (pharmacovigilance)
- Τιμολογιακό πλαίσιο κυκλοφορίας, νομοθεσία ανταγωνισμού,
- Αποζημίωση του προϊόντος και ένταξη του ή όχι στο σύστημα αποζημιωμένων φαρμακευτικών προϊόντων από το δημόσιο.

## **ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΤΩΝ Η.Π.Α (FDA)**

Το FDA είναι ΟΜΟΣΠΟΝΔΙΑΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ των ΗΠΑ, υπεύθυνη για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα τροφίμων, ανθρώπινων και κτηνιατρικών φάρμακων, βιολογικών προϊόντων, ιατρικών και φαρμακευτικών συσκευών. Επίσης προϊόντων κοσμητολογίας, και προϊόντων εκπομπής ακτινοβολίας. Ελέγχει επίσης την δεοντολογία, την ορθότητα και το είδος των μηνυμάτων προώθησης των προϊόντων.

## **EMA**

- Ο EMA ιδρύθηκε το 1995 και τα κεντρικά του γραφεία είναι στο Λονδίνο.
- Η επιστημονική γνωμοδότηση του EMA και των επιτροπών του, προέρχεται από μία βάση >3000 Ευρωπαίων ειδικών.
- Ο EMA έχει την συνεχή υποχρέωση να απευθύνει συστάσεις και κατευθυντήριες οδηγίες για την καλύτερη αξιολόγηση, προώθηση και χρήση των φαρμάκων με στόχο το συμφέρον του ασθενή.

# ΑΡΜΟΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ F.D.A

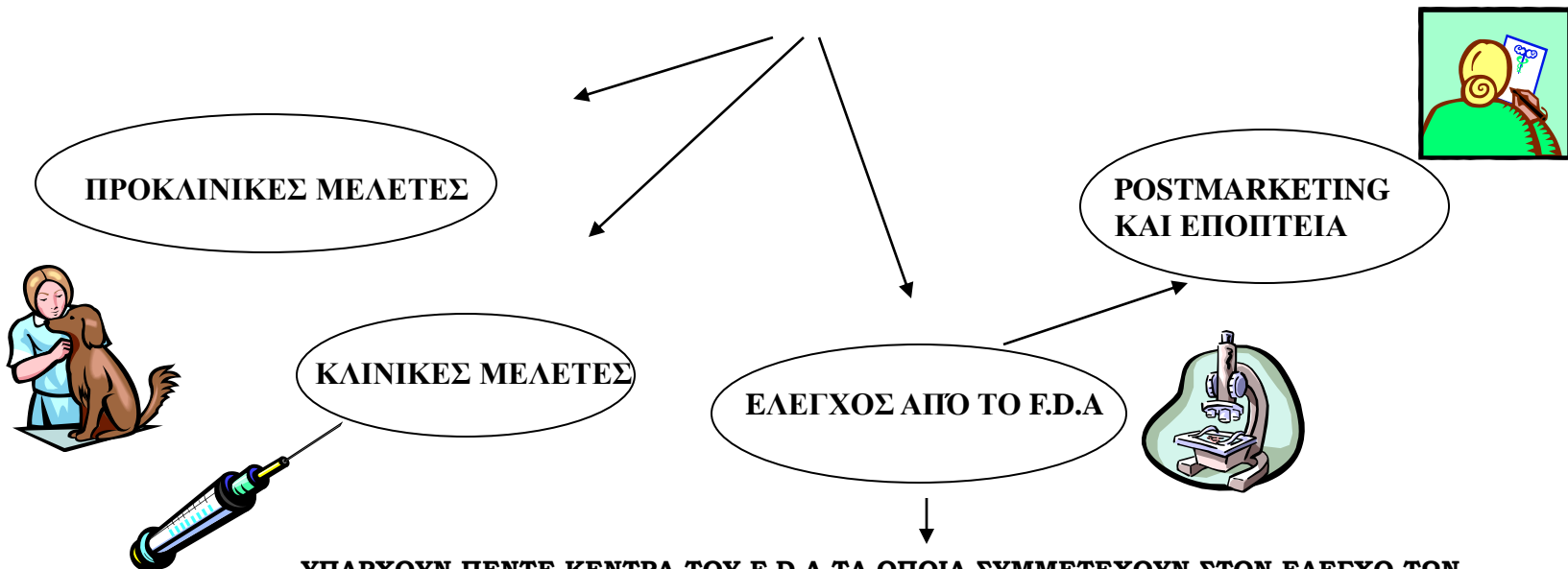
ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ	ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΙ ΙΣΤΟΙ ΚΑΙ TRANSPLANTATION ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙ ΤΟΞΙΝΕΣ
ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ	Πληροφορίες, μορφή συσκευασίας και ένθετου οδηγιών ADVERSE REACTIONS α- ΥΔΡΟΞΥ ΟΞΕΑ
ΦΑΡΜΑΚΑ	ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ OTC and prescription drug labeling ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΑΛΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ και εξασφάλιση ποιότητας
ΤΡΟΦΙΜΑ	LABELING INFANT FORMULA ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΕΚΤΟΣ ΚΡΕΑΤΩΝ ΚΑΙ POULTRY ΕΜΦΥΑΛΩΜΕΝΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ
ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ	Premarket approval of new devices ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ Tracking reports of device malfunctioning and serious adverse reactions
ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ	ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΣΕ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ, ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ, ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ, X-RAY ΣΥΣΚΕΥΕΣ, ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΥΕΡΥΧΩΝ Κ.Α
ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ	ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ Livestock feeds



# Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΑΠΟ ΤΟ F.D.A

Ο FDA ΑΠΟ ΤΟ 1962 ΕΧΕΙ ΣΤΟΧΟ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ



ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΠΕΝΤΕ ΚΕΝΤΡΑ ΤΟΥ F.D.A ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΝ ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ. ΤΟ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΟ ΑΠΟ ΑΥΤΑ ΕΪΝΑΙ ΤΟ CDER.

# FDA / Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

ΤΟ ΚΕΝΤΡΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΤΟΥ **FDA** ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ ΟΠΩΣ

- ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΕΝΟΣ ΝΕΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ (**DRUG INFORMATION**)
- ΟΔΗΓΟ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΙΣΧΥΟΥΣΑ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (**REGULATORY GUIDANCE**)
- ΧΑΡΤΗ ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΙΤΗΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (**DRUG APPLICATION SITE MAP**)

ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ  
πολλές επί μέρους  
δραστηριότητες  
όπως :

- INVESTIGATIONAL NEW DRUG (**IND**) APPLICATION
- NEW DRUG APPLICATION (**NDA**)
- DRUG APPLICATION REGULATORY COMPLIANCE

**Το Center for Drug Evaluation and Research είναι ένα από τα πέντε μεγάλα κέντρα του FDA, το μεγαλύτερο, με προσωπικό περισσότερο από 1.800 άτομα και το οποίο έχει την ευθύνη για τα φάρμακα, συνταγογραφούμενα και OTC. Ασχολείται με την αξιολόγηση των υποβαλλομένων αιτήσεων των φαρμάκων για την παρακολούθηση όλων των φάσεων ανάπτυξης και τις απαραίτητες γνωμοδοτήσεις. Επίσης με την φαρμακοεπαγρύπνηση και την παρακολούθηση των φαρμάκων στην αγορά.**

**Τα υπόλοιπα κέντρα γνωμοδοτήσεως του FDA αφορούν Ιατρικές, φαρμακευτικές και ραδιολογικές συσκευές, τρόφιμα, προϊόντα κοσμητολογίας και κτηνιατρικά προϊόντα.**

# INVESTIGATIONAL NEW DRUG (IND) APPLICATION

Η ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΤΟΥ **IND** ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΜΕΝΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΝΕΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ, ΑΚΟΛΟΥΘΕΙ ΤΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΟΡΙΖΟΝΤΑΙ .

ΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ **Center for Drug Evaluation and Research** ( ΚΕΝΤΡΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΤΟΥ **FDA** )

Η ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΤΟΥ **IND** ΣΗΜΑΙΝΕΙ ΟΤΙ ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΕΝΘΑΡΥΝΤΙΚΑ ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ - ΟΠΩΣ Π.Χ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ( ACUTE TOXICITY) ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΑΞΙΑ ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΟΔΗΓΗΣΕΙ ΣΕ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΕΚΜΕΤΑΛΛΕΥΣΗ - ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΚΑΤΑΤΙΘΕΝΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ ΟΛΑ ΤΑ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΟΔΗΓΗΣΟΥΝ ΤΟ ΠΡΟΙΟΝ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

Η ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΙΤΗΣΗΣ **IND** ΠΡΟΥΠΟΘΕΤΕΙ ΤΗΝ ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ

↓  
ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ  
ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΖΩΑ ΚΑΙ  
ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ  
(ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ  
ΜΕΛΕΤΩΝ)

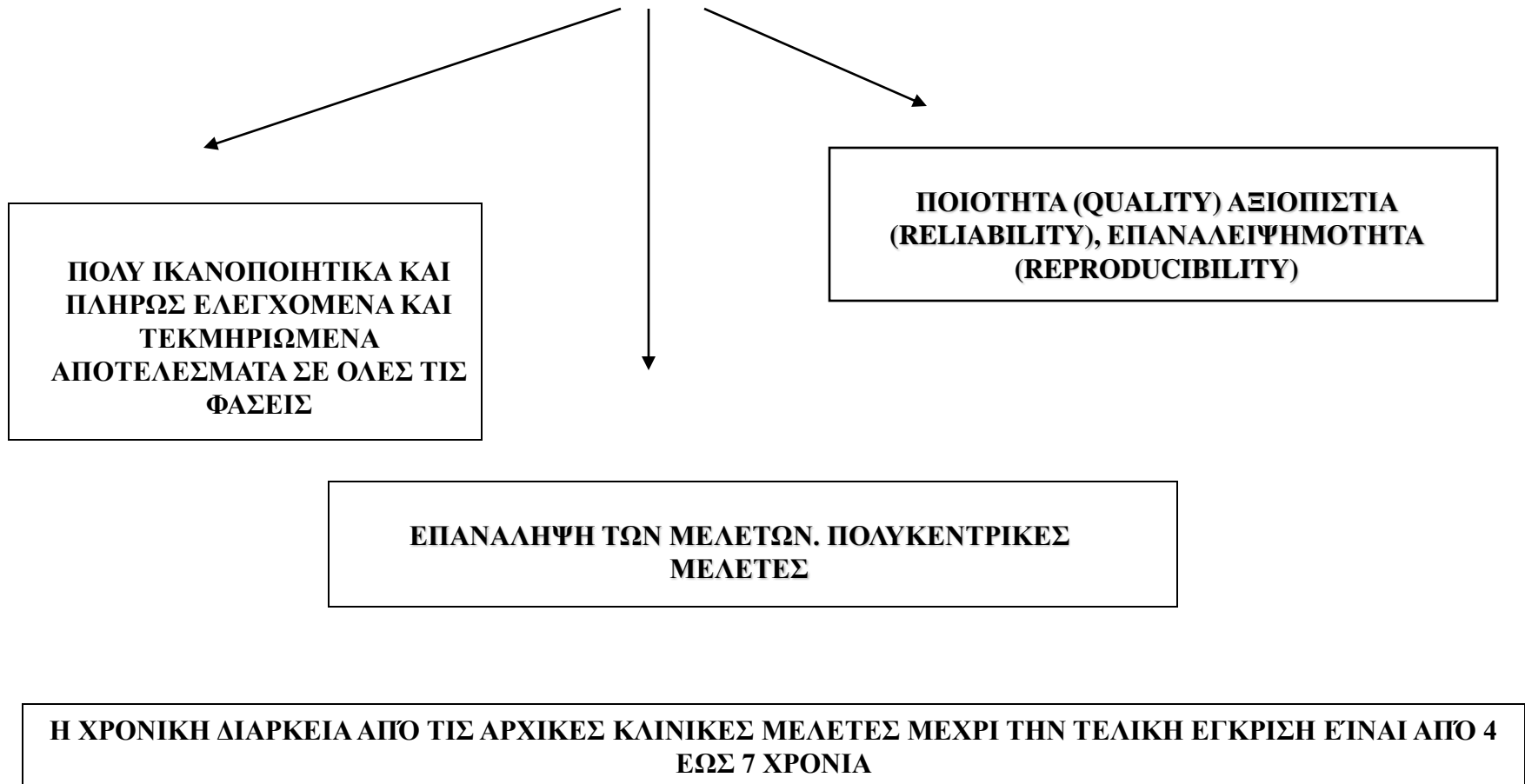
↓  
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗΣ  
ΜΟΡΦΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ,  
ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ, ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΦΟΡΕΑ ΚΑΙ  
ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΟΤΙ Η ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΜΠΟΡΕΙ  
ΝΑ ΠΑΡΑΓΕΙ ΑΥΤΟ ΣΕ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΓΡΑΜΜΗ  
ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

↓  
ΠΡΟΤΟΚΟΛΛΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ  
ΜΕΛΕΤΩΝ ΚΑΙ  
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΙΣ  
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ  
ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ  
ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΟΥΝ ΤΙΣ  
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.

**ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΤΟΥ IND Η ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΤΗΣ, ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΕΡΙΜΕΝΗ 30 ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΕΣ ΜΕΡΕΣ ΠΡΙΝ ΞΕΚΙΝΗΣΗ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ. ΣΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΗ ΤΟ FDA ΕΛΕΓΧΕΙ ΟΛΑ ΤΑ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΚΑΙ ΕΓΚΡΙΝΕΙ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

# NDA (New Drug Application)

Η ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΤΟΥ **NDA** ΕΧΕΙ ΣΑΝ ΑΠΑΙΤΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ  
FDA

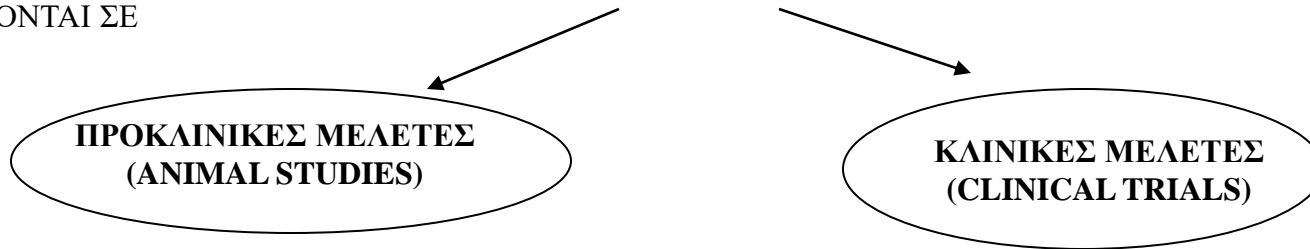


# NEW DRUG APPLICATION (NDA)

Η ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ **NDA** ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΤΗΝ ΦΑΣΗ ΕΚΕΙΝΗ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΓΙΑ ΜΑΖΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΚΜΕΤΑΛΛΕΥΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

ΓΙΑ ΔΕΚΑΕΤΙΕΣ , ΑΠΟ ΤΟ 1938 ΟΙ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΤΕΙΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΟΣ ΝΕΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ **NDA** .

Η ΑΙΤΗΣΗ ΑΥΤΗ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΤΟ ΟΧΗΜΑ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ Η ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΕΠΙΣΗΜΩΣ ΠΡΟΤΕΙΝΕΙ ΣΤΟ F.D.A ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΝΟΣ ΝΕΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΓΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΕΚΜΕΤΑΛΛΕΥΣΗ ΜΕ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΒΑΣΙΖΟΝΤΑΙ ΣΕ



**ΟΙ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΟΙ ΟΠΟΙΕΣ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΙΤΗΣΗ NDA ΕΙΝΑΙ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΚΑΙ Η ΣΠΟΥΔΑΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ ΒΟΗΘΑ ΤΟΥΣ ΚΡΙΤΕΣ ΤΟΥ F.D.A ΝΑ ΚΑΤΑΛΗΞΟΥΝ ΣΕ ΤΡΕΙΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΛΙΚΗ ΕΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ. ΑΥΤΕΣ ΟΙ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ ΕΙΝΑΙ**

1. ΑΝ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΙΝΑΙ ΑΣΦΑΛΕΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟ ΧΩΡΙΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΘΕΝΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ
2. ΑΝ ΤΟ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ (LABELING) ΤΟ ΚΑΘΙΣΤΟΥΝ ΑΣΦΑΛΕΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΑΥΤΟ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΙ Η ΕΤΤΙΚΕΤΑ
3. ΑΝ ΟΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ CONTROLS ΠΛΗΡΟΥΝ ΤΙΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΚΑΛΗΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ, ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ, ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Η ΑΙΤΗΣΗ **NDA** ΠΡΟΥΠΟΘΕΤΕΙ ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΟΛΟΚΛΗΡΗΣ ΤΗΣ ΙΣΤΟΡΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΤΗΝ ΧΗΜΕΙΑ ΤΟΥ, ΤΗΝ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΤΟΥ, ΤΙΣ ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΤΕΛΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΤΟΥ ΜΟΡΦΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΒΙΟ -ΥΛΙΚΩΝ (ΕΚΔΟΧΑ), ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ, ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ, ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ Κ.Α

# **Η ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΜΙΑΣ ΑΙΤΗΣΗΣ NDA ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ**

**ΜΕΛΕΤΕΣ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

**ΤΕΛΙΚΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ**

**Drug Master File (DMF)  
ΑΦΟΡΑ ΣΤΗΝ ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΝΕΟ ΦΑΡΜΑΚΟ**

**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΙ ΜΕΓΕΘΟΣ (ΕΚΤΑΣΗ) ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ**

**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

**ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΑ**

**ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΘΟΔΩΝ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ΜΕΘΟΔΩΝ (VALIDATION)**

# DRUG APPLICATION REGULATORY COMPLIANCE)



Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΥΤΗ ΑΦΟΡΑ ΣΤΗΝ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΤΟΥ ΑΙΤΟΥΝΤΟΣ (ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ) ΜΕ ΤΙΣ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑΣ ΠΟΥ ΟΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ F.D.A

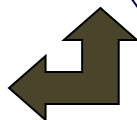
ΤΟ F.D.A ΑΠΑΙΤΕΙ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΕΙ ΤΗΝ ΚΑΛΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ (CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE CGMP) ΚΑΙ ΕΑΝ ΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

ΤΑ CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE (CGMP) ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΛΗΡΟΥΝ ΤΙΣ ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΠΡΟΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ

ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΩΝ ΤΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

ΤΙΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΑΠΟ ΤΟ F.D.A ΓΙΑ ΟΛΑ ΤΑ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΣ ΕΛΕΓΧΕΤΑΙ Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΣΤΗΝ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΤΙΣ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ ΤΟΥ F.D.A



ΤΟ F.D.A ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΠΟΡΡΙΨΕΙ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΟΤΑΝ ΔΙΑΠΙΣΤΩΘΕΙ Η ΜΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ ΜΕ ΤΙΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΛΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ

ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΩΝ ΜΗ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΒΙΟ-ΥΛΙΚΩΝ. ΕΠΙΣΗΣ ΟΤΙ ΤΑ ΒΙΟ-ΥΛΙΚΑ -ΕΚΔΟΧΑ ΚΑΙ Η ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ΤΑΥΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΙΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΙΟΝ ΑΥΤΟ ΑΠΟ ΤΗΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

# ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΤΩΝ ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΥΠΟΒΟΛΗ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ IND

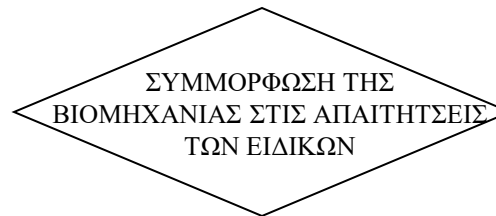
ΥΠΟΒΟΛΛΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

ΣΥΝΕΝΔΡΙΑΣΗ  
ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ  
ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ **CDER**

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ  
ΑΠΟ ΠΡΟΣΩΠΑ  
ΣΥΜΒΟΥΛΟΥΣ

ΣΥΝΤΑΞΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΟΛΗΣ  
ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΤΗΣ  
ΠΡΟΤΑΣΗΣ



ΕΠΙΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ  
ΠΡΟΤΑΣΗΣ - ΑΙΤΗΣΗΣ

ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ  
ΕΙΔΙΚΩΝ ΤΟΥ CDER

ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΑΣ. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ  
ΣΤΟ FR

ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΤΕΛΙΚΗΣ ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΑΣ  
ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΤΗΣ



ΕΠΙΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΛΟΥ  
ΓΙΑ ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ

ΤΕΛΙΚΗ ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ  
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΣΤΟ CFR

**FR: FEDERAL REGISTER**  
**CFR: CODE OF FEDERAL REGISTER**



## POST DRUG-APPROVAL ACTIVITIES

### ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ

ΜΙΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ **CDER** ΕΙΝΑΙ Η ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ ΤΩΝ Η.Π.Α

ΤΟ **F.D.A** ΕΧΕΙ ΈΝΑ POSTMARKETING PROGRAMM ΜΕ ΣΚΟΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ ΔΙΑΣΦΑΛΙΖΟΝΤΑΣ ΕΤΣΙ ΤΗΝ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΥΓΕΙΑ.

ΤΟ **F.D.A** ΠΑΡΑΤΗΡΕΙ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΑΝΕΠΥΘΗΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ , ΕΠΙΣΗΣ ΤΙΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗΣ ΑΥΤΩΝ, ΤΗΝ ΕΤΤΙΚΕΤΟΠΟΙΗΣΗ Κ.Λ.Π.

Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΥΤΗ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΜΕ ΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ

ΥΠΑΡΞΗ ΒΑΣΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ 1960 ΓΙΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΑΠΟ 1 ΕΚΚΑΤΟΜΥΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΑ (**SPONTANEOUS REPORTING SYSTEM**)

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΤΟΥΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (**MEDWATCH**)

ΕΠΙΔΙΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΕΛΕΓΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ **POST-MARKETING DRUG RISK ASSESSMENT** (ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ)

ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΤΟΥ **CDER** ΓΙΑ ΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΔΙΜΙΟΛΟΓΙΑ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ ΟΠΩΣ

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΛΑΘΩΝ (DATABASE MEDICATION ERRORS)

ΕΛΛΕΙΨΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (DRUG SHORTAGES)

ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΩΝ ΙΣΟΔΥΝΑΜΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ Η ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥΣ. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΑΠΟ ΤΟ 1988 ΤΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ (Therapeutic Inequivalence Action Coordinating Committee)

# ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ (REGULATIONS AND POLICIES AND PROCEDURES FOR POSTMARKETING SURVEILLANCE PROGRAMM)

*ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΩΝ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΤΩΝ  
ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ*

## Code of Federal Regulations



Ο ΚΩΔΙΚΑΣ ΑΥΤΟΣ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΠΟ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΝΟΜΩΝ, ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ ΣΥΜΒΟΥΛΙΩΝ, ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΤΙΣ ΟΜΟΣΠΟΝΔΙΑΚΕΣ ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ ΤΩΝ Η.Π.Α ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ.

## Guidance Documents



Ο ΟΔΗΓΟΣ ΑΥΤΟΣ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΣΚΕΨΕΙΣ ΕΙΔΙΚΩΝ ΣΕ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ. ΤΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΣΚΕΨΕΙΣ ΑΥΤΑ ΔΕΝ ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΕΣ Η ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΕΣ ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΕΝ ΑΞΙΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑΣΤΗΡΙΑ

## Manual of Policies and Procedures (MaPPs)



ΠΑΡΕΧΕΙ ΕΠΙΣΗΜΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ CDER ΜΕ ΣΚΟΠΟ ΝΑ ΒΟΗΘΗΣΟΥΝ ΚΑΙ ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΟΥΝ ΤΗΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΩΝ ΑΙΤΗΣΕΩΝ. ΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΠΡΟΣΙΤΑ ΣΤΙΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΕΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΥΝ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

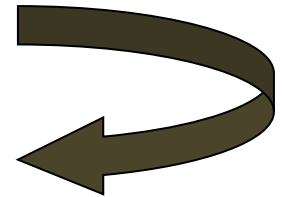
## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΟΠΩΣ ΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ FDA

ΣΚΟΠΟΣ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΕΙΝΑΙ Η ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

για τους ερευνητές των κλινικών μελετών που δεν είναι εξοικειωμένοι με την νομοθεσία του **FDA** υπάρχουν δυο πηγές από τις οποίες αντλούν πληροφορίες

1. federal regulations for clinical investigators contains Code of Federal Regulations (**CFR**).
2. guidance for industry: good clinical practice consolidated guideline

**Ο ΟΔΗΓΟΣ ΑΥΤΟΣ ΕΧΕΙ ΑΝΑΠΤΥΧΘΕΙ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗ ΕΝΩΣΗ, ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΑΠΩΝΙΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ 62 ΟΡΙΣΜΟΥΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**



**ΕΥΡΩΠΑΙΚΗ ΕΝΩΣΗ**  
**ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ**  
**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ**  
**ΕΜΑ**  
**EUROPEAN MEDICINES AGENCY**

# Ευρωπαϊκή Επιτροπή Αξιολόγησης Φαρμάκων

## Γενικός Διευθυντής

Πρό της κυκλοφορίας  
αξιολόγηση φαρμάκων  
για ανθρώπινη χρήση

Μετά την κυκλοφορία  
αξιολόγηση φαρμάκων  
για ανθρώπινη χρήση

Κτηνιατρικά φάρμακα  
και έλεγχοι

Επικοινωνία και  
δικτύωση

Διοικητικές  
Υπηρεσίες

- Επιστημονική συμβουλή και ορφανά φάρμακα
- Ποιότητα των φαρμάκων
- Ασφάλεια και Αποτελεσματικότητα των φαρμάκων

- Κανονιστικές διατάξεις και οργανωτική υποστήριξη
- Φαρμακοεπαγρύπνηση και έλεγχος της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων μετά την κυκλοφορία τους

- Διαδικασίες έγκρισης προώθησης κτηνιατρικών προϊόντων
- Ασφάλεια κτηνιατρικών φαρμάκων
- Έλεγχοι

- Διαχείριση εγγράφων
- Δικτύωση των εθνικών οργανισμών
- Τεχνολογία πληροφορίας
- Συντονισμός εργασιών

- Προσωπικό και προϋπολογισμός
- Υπηρεσίες των εσωτερικών δομών
- Λογιστική



# EMA

- Ο EMA ιδρύθηκε το 1995 και τα κεντρικά του γραφεία είναι στο Λονδίνο.
- Η επιστημονική γνωμοδότηση του E.M.A και των επιτροπών του, προέρχεται από μιά βάση η οποία περιλαμβάνει > 3000 Ευρωπαίων ειδικούς.
- Ο E.M.A έχει την συνεχή υποχρέωση να απευθύνει συστάσεις και κατευθυντήριες γραμμές για την καλύτερη αξιολόγηση, προώθηση και χρήση των φαρμάκων με στόχο το συμφέρον του ασθενή.



## ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΕΜΑ

Κινητοποίηση των επιστημονικών πηγών στην Ευρωπαϊκή Ένωση για την παροχή υψηλής ποιότητας αξιολόγησης των προϊόντων για ιατρική χρήση, για παροχή συμβουλών στα προγράμματα έρευνας και ανάπτυξης και για την παροχή χρήσιμης και καθαρής πληροφόρησης στους χρήστες και στους επαγγελματίες υγείας.

Ανάπτυξη αποτελεσματικών και διαφανών διαδικασιών που επιτρέπουν την διαρκή πρόσβαση των χρηστών στα νέα φάρμακα δια μέσου μίας ενιαίας Ευρωπαϊκής διαδικασίας έγκρισης.

Έλεγχος της ασφάλειας των φαρμάκων για ανθρώπους και ζώα δια μέσου του δικτύου της Φαρμακοεπαγρύπνησης.



# **ΕΥΡΩΠΑΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

## **(EUROPEAN MEDICINES AGENCY- EMA)**

(<http://www.ema.europa.eu/>)

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

- Ο ΕΜΑ 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 και των χωρών της Ευρωπαϊκής Ζώνης Ελεύθερων Συναλλαγών (ΕΟΧ-ΕΖΕΣ). 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 (65/65/ΕΕC), 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 (75/318/ΕΕC; 75/319/ΕΕC) και αργότερα η 75/320/ΕΕC 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.
- Το 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 Products -ΕΜΕΑ), συστήνεται και υιοθετείται ο Κανονισμός 2309/93 (Reg (ΕΕC) No 2309/93), ενώ αρχίζει επίσημα να λειτουργεί το 1995. Μετά δέκα χρόνια τίθεται σε ισχύ ο Κανονισμός Reg (ΕC) No 726/2004 ο οποίος αντικαθιστά τον 2309/93 και με τον οποίο ιδρύεται ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency - ΕΜΕΑ).
- 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 EMA 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 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 , εφ' όσον δεν ζητηθούν επιπλέον στοιχεία από την Εταιρεία η οποία υποβάλλει την αίτηση. Εφ' όσον 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 και της χώρες ΕΟΧ-ΕΖΕΣ.

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.

Η έδρα του ΕΜΑ, είναι το Λονδίνο και ο ΕΜΑ  
απαρτίζεται από 5 διαφορετικές Επιστημονικές Επιτροπές.  
Επιτροπή για Φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης

(**CHMP**)

Επιτροπή για Φαρμακευτικά προϊόντα κτηνιατρικής  
χρήσης (**CVMP**)

Επιτροπή για ορφανά φαρμακευτικά προϊόντα (**COMP**)

Επιτροπή για Βοτανοθεραπευτικά προϊόντα (**HMPC**)

Παιδιατρική Επιτροπή (**PDCO**)

Οι επιτροπές αυτές περιλαμβάνουν ομάδες εργασίας και  
συμβουλευτικές ομάδες Ευρωπαίων επιστημόνων με  
εξειδίκευση σε αντίστοιχους επιστημονικούς τομείς.

# **Διαδικασίες έγκρισης φαρμάκων**

## **ΕΥΡΩΠΑΙΚΗ ΕΝΩΣΗ**

Κεντρική διαδικασία

Αμοιβαία διαδικασία

Αποκεντρωμένη διαδικασία

Εθνική διαδικασία

## ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Η **κεντρική διαδικασία** έγκρισης φαρμάκων αποτελεί την σημαντικότερη διαδικασία και αυτός είναι ο λόγος που θα περιγραφεί στη συνέχεια εκτενώς.

Η Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/83/EC παρέχει το πλαίσιο λειτουργίας της κεντρικής διαδικασίας. Η οδηγία αυτή εναρμονίζει την περίοδο προστασίας δεδομένων (data protection), ενώ εισάγεται η έννοια της παγκόσμιας άδειας κυκλοφορίας (Global MA). Στην οδηγία αυτή υπάρχουν και διατάξεις που αφορούν και σε άλλα θέματα όπως, διπλώματα ευρεσιτεχνίας, την Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης (EPAR) καθώς και διατάξεις για τα επιστημονικά στοιχεία που απαιτούνται για την κατάθεση του ΑΑΚ (Annex I).

Κατά την Κεντρική Διαδικασία έγκρισης, η άδεια κυκλοφορίας κατατίθεται απ' ευθείας στον EMA, και λαμβάνει χώρα μία μόνο αξιολόγηση από την Επιτροπή των Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (Committee for Human Medicinal Products CHMP) η οποία διαρκεί 210 ημέρες και η οποία καταλήγει σε γνωμοδότηση που αφορά στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Η γνωμοδότηση της CHMP διαβιβάζεται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission – EC) η οποία την εγκρίνει σε 67 ημέρες και έτσι μετατρέπεται σε άδεια κυκλοφορίας με δεσμευτική ισχύ για όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Το εγκεκριμένο φάρμακο φέρει την ίδια εμπορική ονομασία, την ίδια περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC), πανομοιότυπη επισήμανση (Labeling) καθώς και φύλλο οδηγιών χρήσης (Package Leaflet), σε όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Οι φάσεις της Κεντρικής Διαδικασίας έγκρισης είναι οι παρακάτω:

**Φάση πριν την κατάθεση.** Περιλαμβάνει την αίτηση πρόσβασης (Eligibility Request) η οποία γίνεται 6-18 μήνες πριν την κατάθεση της ΑΑΚ. Η CHMP αποφαινεται σε δύο μήνες αν το προϊόν εμπίπτει στις διατάξεις της νομοθεσίας και στη συνέχεια κατατίθεται η αίτηση (ΑΑΚ). Η CHMP διορίζει δύο μέλη αυτής ως Αξιολογητές (Rapporteur και co – Rapporteur) για την αξιολόγηση του φακέλου. Σημαντική διαδικασία είναι η συνάντηση αιτούντα –Ε.Μ.Α προ της κατάθεσης η οποία λαμβάνει χώρα 6-7 μήνες πριν την κατάθεση και σκοπό έχει την διευκρίνιση διοικητικών και διαδικαστικών θεμάτων. Επίσης υποβάλλεται πρόταση από τον αιτούντα για την εμπορική ονομασία του προϊόντος, 4-12 μήνες πριν την κατάθεση της ΑΑΚ.

**Κατάθεση/ Έλεγχος εγκυρότητας.** Περιλαμβάνει τον έλεγχο για την συμμόρφωση του αιτούντα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και τον έλεγχο εγκυρότητας που ο Ε.Μ.Α πραγματοποιεί σε 10 εργάσιμες ημέρες.

**1η Φάση αξιολόγησης.** Η αξιολόγηση η οποία διενεργείται από δύο ειδικούς Εισηγητές διαρκεί 80 ημέρες και κατατίθενται ξεχωριστές εισηγήσεις στην επιτροπή CHMP η οποία την 120η ημέρα από την έναρξη της αξιολόγησης υιοθετεί την γενική επισκόπηση του φακέλου, την προσωρινή εισήγηση και τον Ενιαίο κατάλογο ερωτημάτων (List of questions LoQ). Στο σημείο αυτό 'παγώνει' η διαδικασία και ο αιτών καλείται να απαντήσει στα ερωτήματα που του υπεβλήθησαν, μέσα σε 6 μήνες.

**2η Φάση αξιολόγησης.** Με την υποβολή των απαντήσεων από τον αιτούντα αρχίζει να μετρά ο χρόνος και σε 30 ημέρες δηλ την 150η ημέρα συντάσσεται η Ενιαία έκθεση Αξιολόγησης η οποία γνωστοποιείται στα μέλη της CHMP και στον αιτούντα. Την ημέρα 180 η επιτροπή υιοθετεί τη γνωμοδότηση εφόσον έχουν απαντηθεί όλα τα ερωτήματα της ημέρας 120, από τον αιτούντα. Η τελική γνωμοδότηση της CHMP δίνεται την ημέρα 210 ακόμα και αν παραμένουν εκκρεμή ζητήματα τα οποία ο αιτών καλείται και πάλι να απαντήσει. Η τελική γνωμοδότηση της επιτροπής προωθείται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή και αφού εγκριθεί και από αυτή εκδίδεται η άδεια κυκλοφορίας μέσα σε 67 ημέρες.

**Μετά την έγκριση του προϊόντος.** Μετά την έγκριση του προϊόντος λαμβάνουν χώρα διαδικασίες οι οποίες αφορούν στις ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του δικτύου της Φαρμακοεπαγρύπνησης (EudraVigilance) – ειδικό κεφάλαιο στη συνέχεια - , τροποποιήσεις (Variations), Επεκτάσεις (Extensions – Annex II Reg (EC) 1084/2003 , 1085/2003), Ανανεώσεις (Renewals) κ.α.

**Έγκριση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος με  
Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης**

**(Mutual Recognized Procedure, MRP)**

**Κατάθεση στο Κράτος Μέλος Αναφοράς (Reference Member State, RMS)**

**210 ημέρες: Έγκριση/Έκδοση Έκθεσης Αξιολόγησης**

**Επικαιροποιημένος φάκελος/Άδεια από το Κράτος Μέλος Αναφοράς  
Έκθεση Αξιολόγησης στα ενδιαφερόμενα Κράτη-Μέλη (Concerned Member  
States, CMS)**

**Ημέρα 0**

**Ημέρα 50: Πιθανές αντιρρήσεις από τα Κράτη Μέλη αποστέλλονται στο RMS  
και στον αιτούντα**

**Ημέρα 60: ο αιτών αποστέλλει την απάντησή του στο RMS και στα CMS's**

**Ημέρα 90: Επίλυση ζητημάτων → Έγκριση  
Μη επίλυση → Διαιτησία**

**Έγκριση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος με  
Αποκεντρωμένη  
Διαδικασία  
(Decentralized Procedure, DCP)**

**Κατάθεση στο Κράτος Μέλος Αναφοράς (RMS) και στο Κράτος Μέλος (CMS)**

**120 ημέρες: Έκδοση Έκθεσης Αξιολόγησης (EA) από το RMS**

**90 ημέρες**

**Έγκριση Έκθεσης Αξιολόγησης Κράτος Μέλος  
Αντιρρήσεις Κράτους Μέλους στην EA**

**30 ημέρες: Έγκριση από GC RMS και CMS**

**Ομάδα συντονισμού (Coordination Group) , —————> Επίλυση θεμάτων. —————> ΈΓΚΡΙΣΗ**

**Μη επίλυση. —————> ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΗΣΙΑ (60 ημέρες)**

**Η διαφορά της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης και αυτής της Αποκεντρωμένης διαδικασίας έγκρισης είναι η επιτάχυνση της διαδικασίας έγκρισης, με ελαχιστοποίηση των διαφωνιών των κρατών μελών μια και η εμπλοκή των μελών γίνεται σε πρώιμο στάδιο.**



# Έγκριση Άδειας Κυκλοφορίας Φαρμακευτικού Προϊόντος Εθνική Διαδικασία

Φαρμακευτική Εταιρεία- Υποβολή φακέλου

ΕΟΦ Τμήμα Γραμματείας και  
Διοικητικού Ελέγχου. Επιβεβαίωση  
πληρότητας φακέλου

Φαρμακοχημικό μέρος  
(Module III)

(Modules II, IV, V)

Διεύθυνση Εργαστηρίων,  
Εργαστήριο Χημικών

ΕΟΦ Διεύθυνση Αξιολόγησης  
Προϊόντων

Αναλύσεων Φαρμάκων

Εισήγηση

Επιστημονικό Συμβούλιο  
Έγκρισεων (Ε.Σ.Ε.)

Θετική εισήγηση

Έκδοση άδειας

Τμήμα Έκδοσης Αδειών

Αρνητική εισήγηση / Ένσταση

Δευτεροβάθμιο Επιστημονικό  
Συμβούλιο

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Οι κλινικές μελέτες αφορούν στην μελέτη αποτελεσματικότητας του υπό ανάπτυξη φαρμάκου σε ανθρώπους και ακολουθούν το στάδιο των προκλινικών μελετών που αφορούν μελέτες που γίνονται σε πειραματόζωα.

Οι φάσεις των κλινικών μελετών είναι τέσσερις (4) και ονομάζονται Φάσεις **I**, **II**, **III** και **IV**. Οι φάσεις II και III μπορούν να χωρισθούν σε υπο-φάσεις που συμβολίζονται με τα Ελληνικά γράμματα **α** και **β**. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι κατά την διάρκεια ανάπτυξης του φαρμάκου μπορούν οι φάσεις να εμπλέκονται μεταξύ τους και έτσι ένα φάρμακο να αξιολογείται ταυτόχρονα σε περισσότερες από μια φάσεις.

## ΦΑΣΗ Ι

Οι αρχικές μελέτες ασφάλειας του φαρμάκου (safety trials) σε υγιείς συνήθως εθελοντές και η προσπάθεια προσδιορισμού της θεραπευτικής δόσης τόσο της εφ' άπαξ όσο και των επανειλημμένων δόσεων αποτελούν αντικείμενο της φάσης αυτής. Στη φάση αυτή μπορούν να χρησιμοποιηθούν σοβαρά ασθενείς εθελοντές σε φάρμακα όπως αντικαρκινικά φάρμακα κατά του ιού HIV κ.α

Η φάση αυτή περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών παραμέτρων καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου. Τα αποτελέσματα της φάσης αυτής (πχ προσδιορισμός θεραπευτικής δόσης και δασολογικού σχήματος) χρησιμοποιούνται για τον καλύτερο σχεδιασμό της επόμενης κλινικής φάσης.

Στη φάση αυτή μπορεί να συμμετέχει μικρός αριθμός εθελοντών που προσδιορίζεται από 20 έως 100.

## **ΦΑΣΗ IIα**

Στη φάση αυτή εκτιμάται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμάκου σε επιλεγμένους πληθυσμούς ασθενών και οι μελέτες αυτές χαρακτηρίζονται σαν πιλοτικές μελέτες. Στη Φάση IIα μπορεί να ελέγχεται ταυτόχρονα η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ενώ η ασφάλεια του να αποτελεί το κυρίαρχο στόχο της μελέτης. Το ίδιο και αν ελέγχεται η φαρμακοκινητική του, συνεχίζει το φάρμακο να αξιολογείται ως ευρισκόμενο στη Φάση IIα.

## **ΦΑΣΗ IIβ**

Στη φάση αυτή ισχυροποιούνται οι μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του φαρμάκου, και αποτελούν σημαντικά στοιχεία απόδειξης της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου και για αυτό χαρακτηρίζονται σαν θεμελιώδεις (pivotal). Ο αριθμός των εθελοντών προσδιορίζεται από 100-500.

### **ΦΑΣΗ IIIα**

Η Φάση αυτή είναι η μελέτη πριν την υποβολή του φακέλου για έγκριση από τους αρμόδιους Οργανισμούς (Εθνικούς ή Διεθνείς), και αφού έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε ασθενείς για την συγκεκριμένη νόσο, για τους οποίους τελικά προορίζεται το φάρμακο. Ο αριθμός των εθελοντών προσδιορίζεται από 300-μερικές χιλιάδες.

Φαρμακοοικονομικές μελέτες, μελέτες αλληλεπίδρασης με τροφές, η ποιότητα ζωής των ασθενών, αφορούν στην κλινική αυτή φάση. Οι πληροφορίες της φάσης αυτής θα χρησιμοποιηθούν για την δημιουργία της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (Summary of Product Characteristics – SPC).

### **ΦΑΣΗ IIIβ**

Είναι η φάση των κλινικών μελετών που αφορά στις μελέτες μετά την υποβολή του φακέλου στους Οργανισμούς έγκρισης και πριν την έγκριση κυκλοφορίας του φαρμάκου στην αγορά.

## ΦΑΣΗ IV

Αφορά τις μελέτες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Είναι φανερό ότι το σύστημα *Φαρμακοεπαγρύπνησης* περιλαμβάνεται στην φάση αυτή των μελετών και αποτελεί ουσιαστικό τρόπο ελέγχου της ασφάλειας του φαρμάκου. Η ταυτοποίηση ανεπιθυμητών ενεργειών οι οποίες δεν είχαν ανιχνευθεί στις προηγούμενες φάσεις των κλινικών μελετών αποτελούν αντικείμενο της μελέτης στη φάση αυτή. Χρησιμοποιείται ο όρος *Φαρμακοεπαγρύπνηση* (**Pharmacovigilance**) η *επιτήρηση μετά την κυκλοφορία* η *μετακυκλοφορική επαγρύπνηση* η *επιτήρηση* (**Post-marketing Surveillance**).

Θα πρέπει να αναφέρουμε συνοπτικά ότι μια κλινική φάση ενός φαρμάκου μπορεί να διεξάγεται σε μια χώρα και μια άλλη φάση σε άλλη χώρα, π.χ. να είναι σε κλινική Φάση I σε μια χώρα και σε Φάση IV σε άλλη χώρα. Επίσης θεωρείται ξεχωριστό φάρμακο και ακολουθεί τις παραπάνω διαδικασίες των φάσεων διαφορετικές κρυσταλλικές μορφές του ίδιου μορίου, διαφορετικά άλατα του η διαφορετικές πολυμερικές του μορφές.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την συνολική πορεία ανάπτυξης του φαρμάκου μπορούμε να πούμε ότι είναι οι παρακάτω:

Φαρμακοτεχνική μορφή. Διαφορετικές Φαρμακοτεχνικές μορφές θεωρούνται διαφορετικά φάρμακα και ακολουθούν την παραπάνω περιγραφείσα πορεία των κλινικών μελετών.

Διαδικασία παραγωγής.

Η ένδειξη του φαρμάκου και η χώρα που γίνονται οι κλινικές μελέτες.

**ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ  
ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΗ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ  
ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ  
ΥΑ ΔΥΓ3/89292/2003 ΦΕΚ 1973/Β/31.12.2003**

Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001 «για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή **ορθής κλινικής πρακτικής** κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο».

# ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ ΑΠΟ ΤΟ **1991** ΗΤΑΝ ΣΑΦΕΣ Η ΕΛΛΕΙΨΗ ΚΟΙΝΟΥ  
ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟΥ ΠΛΑΙΣΙΟΥ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΚΡΑΤΩΝ ΜΕΛΩΝ



ΟΔΗΓΙΑ **2001 /20 /ΕC**  
ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΗ  
ΤΩΝ ΝΟΜΟΘΕΣΙΩΝ  
ΤΩΝ ΚΡΑΤΩΝ ΜΕΛΩΝ

**ΣΤΟΧΟΣ**



ΥΠΑΡΕΧ ΚΟΙΝΩΝ ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ ΠΟΥ  
ΑΦΟΡΟΥΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ, ΑΣΦΑΛΕΙΑ  
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

ΕΛΛΑΤΩΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ  
ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΘΝΙΚΩΝ ΑΡΧΩΝ  
ΤΩΝ ΚΡΑΤΩΝ ΜΕΛΩΝ ΟΣΟΝ  
ΑΦΟΡΑ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ  
ΚΑΝΟΝΩΝ ΤΗΣ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ  
ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ



# **ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ**

## **ΧΡΟΝΙΚΑ ΒΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΟΔΗΓΗΣΑΝ ΣΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΟΔΗΓΙΑΣ 2001 / 20/ EC**

- 1991. Εκδίδεται ευρωπαϊκή οδηγία η οποία δεν εφαρμόζεται ποτέ
- 1995. Εκδίδεται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή άρθρο με τίτλο «Εφαρμογή της Ορθής Κλινικής Πρακτικής Πρακτικής και Κλινικές Μελέτες»
- 1996. Εκδίδεται προσχέδιο της οδηγίας
- 1997. Η Ευρωπαϊκή Ένωση υιοθετεί μία οδηγία η οποία αποτελεί τη βάση της σημερινής οδηγίας 2001/20/EC
- 2001. Ψηφίζεται η οδηγία 2001/20/EC από το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο
- 2004. Η οδηγία τίθεται σε εφαρμογή στα κράτη - μέλη

**Στην Ελλάδα η εναρμόνιση επήλθε με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/2003 (ΦΕΚ 1973/Β/31-12-2003) η οποία τέθηκε σε ισχύ την 1<sup>η</sup> Μαΐου 2004.**

Στις 07-10-2004 δημοσιεύτηκε η Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/69150/ΦΕΚ 1503B σχετικά με τη σύσταση και τον κανονισμό της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας για τις κλινικές μελέτες, ενώ την 1<sup>η</sup> -08-2005 εκδίδεται η εγκύκλιος σύμφωνα με την οποία γνωστοποιείται ότι η 1<sup>η</sup> Οκτωβρίου 2005 είναι η πρώτη ημερομηνία έναρξης των καθηκόντων της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας.

# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ

Στους κόλπους της Ευρωπαϊκής κοινότητας είχε εκφρασθεί η ανάγκη θέσπισης νομοθετικού πλαισίου που να καθορίζει τους όρους και τις προϋποθέσεις διεξαγωγής κλινικών μελετών σε παιδιατρικούς πληθυσμούς.

Από το γεγονός ότι πάνω από το 50% των χρησιμοποιούμενων στα παιδιά φαρμάκων έχουν δοκιμασθεί μόνο σε ενήλικες, σε συνδυασμό με το γεγονός της διαφορετικής φυσιολογίας και ανάπτυξης του παιδικού πληθυσμού φαίνεται η σημασία της συλλογής δεδομένων αποκλειστικά για παιδιατρικούς ασθενείς προκειμένου να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής τους.

Η Ευρωπαϊκή κοινότητα οδηγήθηκε στην υιοθέτηση του **Κανονισμού 1901/2006**, ο οποίος τέθηκε σε ισχύ στις 26 Ιανουαρίου 2007 και ο οποίος αφορά στα φάρμακα που προορίζονται για παιδιατρική χρήση. **Στόχοι** του ανωτέρω κανονισμού είναι:

1. η ανάπτυξη φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς
2. η έρευνα και η συλλογή πληροφοριών αναφορικά με αυτή την ευαίσθητη πληθυσμιακή ομάδα
3. η χορήγηση αδειών κυκλοφορίας αποκλειστικά για παιδιατρική χρήση.

# ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ / ΚΑΙΝΟΤΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- **Πρωτότυπα Φάρμακα / Φαρμακευτικά προϊόντα** χαρακτηρίζονται εκείνα τα οποία είναι αποτέλεσμα πρωτότυπης έρευνας, κυκλοφορούν στο εμπόριο και πληρούν τις προδιαγραφές ασφαλείας, αποτελεσματικότητας και επιστημονικής τεκμηρίωσης για την χρήση τους, τόσο θεραπευτικά όσο και διαγνωστικά
- Καλύπτονται από Διπλώματα Ευρεσιτεχνίας για τις αξιώσεις που αυτά περιγράφουν

# ΓΕΝΟΣΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- **Γενόσημο** φαρμακευτικό προϊόν ορίζεται εκείνο το οποίο περιλαμβάνει στην σύνθεση του τα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των βιο-υλικών (βιοδραστικό μόριο / έκδοχα) του πρωτότυπου φαρμακευτικού προϊόντος και είναι **θεραπευτικά ισοδύναμο** με αυτό.
- **Η Θεραπευτική Ισοδυναμία (Θ.Ι)** δύο Φαρμακευτικών προϊόντων, περιγράφεται σαν το άθροισμα της Βιοϊσοδυναμίας (Β.Ι) και της Φαρμακευτικής Ισοδυναμίας του (Φ.Ι). Ισχύει δηλ.  $[(\Theta I = BI + \Phi I)]$ .

# ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΩΝ ΓΕΝΟΣΗΜΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

**Οι κανονιστικές διατάξεις** (regulatory aspects) με βάση τον φορέα αξιολόγησης των Φαρμακευτικών προϊόντων π.χ για τις Η.Π.Α ο F.D.A, για την Ευρωπαϊκή Ένωση ο E.M.A, σχετίζονται άμεσα με την διαδικασία αξιολόγησης (review process) και περιλαμβάνουν την κατάθεση στον φορέα (π.χ. F.D.A, Regulatory Agency) φακέλλου που για το F.D.A ορίζεται σαν **NDA** (New Drug Application). Η κατάθεση αυτού του φακέλλου περιλαμβάνει όλο το ιστορικό του υπό έγκριση φαρμακευτικού προϊόντος και είναι το στάδιο πριν την εμπορική εκμετάλλευση και την παραγωγή από την Βιομηχανία.

**Η διαδικασία για ένα γενόσημο φαρμακευτικό προϊόν** στον ίδιο φορέα αξιολόγησης, π.χ για τις ΗΠΑ ο **FDA** και για την Ευρωπαϊκή Ένωση ο **EMA**, περιλαμβάνει την κατάθεση αίτησης διαφορετικής από αυτής του πρωτοτύπου/καινοτόμου (innovative) Φαρμακευτικού προϊόντος η οποία είναι η **ANDA** (Abbreviated NDA). Η διαδικασία της αξιολόγησης περιλαμβάνει

1. Έλεγχος Χημείας, (Chemistry)
2. Διαδικασία καλής εργαστηριακής και Βιομηχανικής παραγωγής (Manufacturing)
3. Ελέγχους με πρότυπες ουσίες (Controls)
4. Οδηγίες (Labeling)
5. Ελέγχους (Ποιοτικούς, Ποσοτικούς) (Tests)
6. Μελέτες σε πειραματόζωα (Animal studies)
7. Κλινικές μελέτες (Clinical studies)
8. Βιοδιαθεσιμότητα – Βιοϊσοδυναμία (Bioavailability-Bioequivalence)

**Οι 5 πρώτες αφορούν τόσο στο πρωτότυπο όσο και στο γενόσημο φαρμακευτικό προϊόν.** Οι 2 επόμενες αφορούν στις μελέτες ασφαλείας και αποτελεσματικότητας τις οποίες θα πρέπει να έχει το πρωτότυπο Φαρμακευτικό προϊόν στον φάκελο υποβολής στον φορέα ελέγχου, ενώ **η τελευταία αφορά στις μελέτες που πρέπει να έχει το γενόσημο Φαρμακευτικό προϊόν προκειμένου να αποδειχτεί η φαρμακοκινητική ισοδυναμία (βιοϊσοδυναμία) και κατ' επέκταση η θεραπευτική ισοδυναμία του με το πρωτότυπο Φαρμακευτικό προϊόν.**

Η έγκριση ενός γενόσημου Φαρμακευτικού προϊόντος, εξαρτάται από την διαδικασία αξιολόγησης του, όπως αναφέρθηκε. Οι μελέτες Βιοδιαθεσιμότητας και Βιοϊσοδυναμίας, απαιτούνται από τον φορέα ελέγχου και έγκρισης ώστε να αποδεικνύεται η Θεραπευτική του Ισοδυναμία (Θ.Ι) με το προϊόν αναφοράς.

*In vivo* και *in vitro* έλεγχοι χρησιμοποιούνται για την μελέτη των ποιοτικών χαρακτηριστικών του γενόσημου Φαρμακευτικού προϊόντος.

Έτσι, οι φάκελλοι κατάθεσης στον φορέα ελέγχου και έγκρισης δηλ. οι N.D.A και A.N.D.A πρέπει να περιλαμβάνουν *in vivo* μελέτες βιοδιαθεσιμότητας και *in vitro* ελέγχους, κυρίως ρυθμού και έκτασης διάλυσης (dissolution tests).

Για παράδειγμα η κατάθεση για έγκριση γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος τόσο στον F.D.A όσο και στον EMA, περιλαμβάνει απαιτήσεις που σχετίζονται με την Βιοϊσοδυναμία και είναι οι παρακάτω:

Ίδια ποιοτική και ποσοτική σύσταση

*In vivo* μελέτες βιοϊσοδυναμίας

*In vitro* αποτέλεσμα Βιοϊσοδυναμίας το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν πρότυπο π.χ. *In vitro* έλεγχος διάλυσης (για στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές χορηγούμενες από το στόμα) τα αποτελέσματα του οποίου συσχετίζονται με τα *in vivo* αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από μελέτες με ανθρώπους.

Το ζητούμενο από όλα τα παραπάνω είναι η εξασφάλιση/απόδειξη της Φαρμακευτικής, Φαρμακοκινητικής και Θεραπευτικής Ισοδυναμίας του γενόσημου και του πρωτότυπου προϊόντος και κατ' επέκταση της εναλλαξιμότητας (interchangeability) ανάμεσα σε ένα πρωτότυπο/καινοτόμο (innovative) και ένα γενόσημο (generic) φαρμακευτικό προϊόν.

Η συνταγογράφηση των γενόσημων φαρμάκων σχετίζεται και με τις πιθανές **ανεπιθυμητες ενέργειες**, που δεν έχουν ανιχνευθεί ή παρουσιασθεί στο πρωτότυπο και δεν υπάρχει εμπειρία διαχείρισης τους.

Παρ'όλα αυτά πολύ υψηλό ποσοστό του ιατρικού κόσμου πιστεύει ότι θα πρέπει να συνταγογραφούνται.

Προτιμούν όμως το πρωτοτυπο εφ'όσον αυτό είναι διαθέσιμο στην αγορά

Η συνταγογράφηση των γενόσημων φαρμάκων σχετίζεται και με την πολιτική του φαρμάκου κάθε χώρας, αλλά κυρίως με το σύστημα τιμών και την αποζημίωση με βάση την φαρμακευτική τιμολογιακή πολιτική.

# Επιστημονικές προσεγγίσεις στην ποιοτική αξιολόγηση των γενοσήμων

- **Φυσικές μεταβολές των βιο-υλικών (δραστικά μόριο και 'έκδοχα')** που μπορούν να υποστούν αυτά, είτε κατά την αποθήκευση είτε κατά την παραγωγή των πρώτων υλών, είτε κατά την μεταφορά, είτε τέλος κατά την παραγωγική διαδικασία, είναι εξαιρετικά σημαντικές και δύσκολα ανιχνεύσιμες με την συμβατική αναλυτική μεθοδολογία. Οι φυσικές αυτές μεταβολές μπορούν να τροποποιήσουν σημαντικά, τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος και να μεταβάλουν την ισότητα ( $\Theta.I = B.I + \Phi.I$ ).
- **Οι διαδικασίες ελέγχου, όχι μόνο σε όλα τα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας** αλλά και της διαδικασίας παραγωγής και προμήθειας των βιο-υλικών είναι σημαντική και απαιτεί εξειδικευμένο επιστημονικό προσωπικό αλλά κυρίως μη συμβατική αναλυτική τεχνογνωσία και τεχνολογία π.χ. τεχνικές Θερμικής Ανάλυσης για τον έλεγχο του πολυμορφισμού όλων των βιο-υλικών με στόχο π.χ τον έλεγχο της διαλυτότητας που σχετίζεται με την διαλυτοποίηση του βιο-υλικού (δραστικό μόρια η 'έκδοχο') που απαιτείται για την αξιολόγηση του και σχετίζεται με την βιοδιαθεσιμότητα του.
- **Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των βιο-υλικών του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος, αλλά και το είδος της φαρμακοτεχνικής μορφής** η οποία έχει επιλεγεί θα πρέπει να ελέγχονται με συμβατικές αλλά και με προηγμένες τεχνικές π.χ όχι μόνο χρωματογραφικά αλλά και φασματοσκοπικά
- Οι εξελίξεις όπως αναφέρθηκε των επιστημών και η επίδραση τους στον σχεδιασμό και την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών φορέων με το ίδιο π.χ βιοδραστικό μόριο, δημιουργεί νέες φαρμακοτεχνικές μορφές με νέες ιδιότητες της ύλης π.χ σε κλίμακα νάνο- (νανοτεχνολογία) οι οποίες επηρεάζονται σαφέστατα από το μικρο- και μακρο- περιβάλλον και απαιτούν εξειδίκευση στην αξιολόγηση τους αλλά και υψηλό κόστος. Η παραγωγή αυτών των νέων νάνο- και βιο- τεχνολογικών φαρμακευτικών προϊόντων ως γενοσήμων απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή από τους ελεγκτικούς μηχανισμούς όσον αφορά την ποιότητα του τελικού προϊόντος.



# Κατηγορίες Ακόλουθων Φαρμάκων

---

- Γενόσημα = Ακόλουθα Χημικών Φαρμάκων (Αντίγραφα, Πανομοιότυπα)
- Βιο-ομοειδή = Ακόλουθα Βιολογικών Φαρμάκων (Όμοια)
- Νανο-ομοειδή = Ακόλουθα Νανοτεχνολογικών Φαρμάκων (Όμοια)

## 1<sup>ο</sup> Γενόσημο

- 1930s
- Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (1984)

## 1<sup>ο</sup> Βιο-ομοειδές

- Omnitrope/Somatropin (EMA, 2006)
- Zarxio/Filgrastim-sndz (FDA, 2015)
- Mvasi/Bevacizumab-awwb (FDA, 2017)

## 1<sup>ο</sup> Νανο-ομοειδές

- 1<sup>ο</sup> Λιποσωμιακό (Doxil, 1995)
- 1<sup>ο</sup> “Αντίγραφο” (Lipodox, 2013)

# Ορισμός Γενοσήμου

---



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Το φάρμακο που αναπτύσσεται όπως το πρωτότυπο και περιέχει το ίδιο δραστικό συστατικό και χορηγείται σε ίδιες δόσεις για την θεραπεία των ιδίων ασθενειών.
- Παράγονται σύμφωνα με τα ίδια πρότυπα ποιότητας με τα υπόλοιπα φάρμακα (EMA/393905/2006 Rev. 2).
- Η επιστημονική προσέγγιση απελευθέρωσής τους στην αγορά βασίζεται στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας.

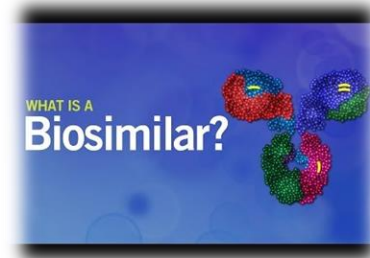


# Ορισμός Βιο-ομοειδούς



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Το βιολογικό φάρμακο που είναι όμοιο με ένα άλλο βιολογικό φάρμακο το οποίο έχει εγκριθεί προς χρήση (EMA/837805/2011).
- Τα βιολογικά φάρμακα προέρχονται από βιολογική πηγή, όπως βακτήρια ή μύκητες. Δύναται να είναι σχετικά μικρά μόρια, όπως ινσουλίνη ή ερυθροποιητίνη, αλλά και πολύπολκα μόρια, όπως μονοκλωνικά αντισώματα.
- Βιο-ομοειδή = Όμοια Vs. Γενόσημα = Πανομοιότυπα



# Ορισμός Νανο-ομοειδούς???



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Καινοτόμα Λειτουργικά Έκδοχα, Τεχνολογική Πολυπλοκότητα
- Μορφολογική/Δομική Πολυπλοκότητα, Ανοσογονικότητα (Βιο-ομοειδή)
- Φαρμακολογική Δράση (Βιοδραστική) + Φυσικοχημικές/Βιοφυσικές/Θερμοδυναμικές Ιδιότητες (Έκδοχο -> Αυτο-συναρμολόγηση)
- Νέες Αναλυτικές Τεχνικές (DSC, Fractals, Morphology)

Similar



Identical



# Ο EMA έχει Reflection Papers (RP) επί του θέματος

## Specific Reflection Papers

- Nanosimilar iron medicinal products (EMA/CHMP/SWP/100094/2011)
- Coated nanomedicine products (EMA/325027/2013)
- Nanosimilar liposomal product (EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02)

## Draft Specific Reflection Papers

Υπό διαβούλευση, με σκοπό την ανάπτυξη κατευθυντηρίων γραμμών για συγκεκριμένα νανο-ομοείδη προϊόντα.

- Block copolymer micelle medicinal products (EMA/CHMP/13099/2013)
- Nanosimilar intravenous iron-based nano-colloidal products (EMA/CHMP/SWP/620008/2012)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 March 2011  
EMA/CHMP/SWP/100094/2011  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications



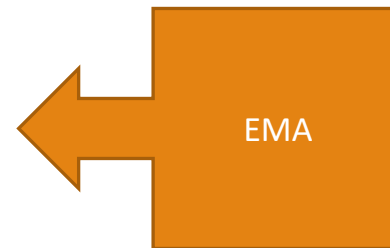
EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 May 2013  
EMA/325027/2013  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products

According to the “**Reflection Paper (RP)** on nanotechnology–based medicinal products for human use” (**EMA/CHMP/79769/2006**) the nanosizing does not imply novelty, but it is expected that nanotechnology will yield innovative products.

In EU there is a highly evolved system for the evaluation of benefit risk of medicinal products that has accommodated effectively in the past new technologies and even some nanosize products.



“Such products (i.e **nanomedicines**) could span the regulatory boundaries between medicinal products and medical devices, challenging current criteria for classification and evaluation. Appropriate expertise will need to be mobilized for the evaluation of the quality, safety, efficacy and risk management of nanomedicinal products and the need for new or updated guidelines will be reviewed in the light of accumulated experience.”

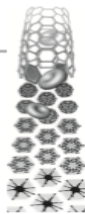
The **generic paradigm cannot be applied** to complex drugs as biologics and a number of other therapeutic modalities, i.e. nanotechnology-based products.

Σε αναλογία με τα βιο-ομοειδή, η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει αναρτήσει κατευθυντήριες γραμμές για τα νανο-ομοειδή

- Η νανο-ομοιότητα, ως προτεινόμενος όρος, αντανακλά τη διαδικασία αξιολογήσεως των τελικών φαρμάκων.

According to Prof. Duncan et al., the 'follow-on' nanomedicine products are defined as: **first generation products come off-patent products.**

Such products are described as 'similar nanomedicines' (i.e. 'nanosimilars').



SPECIAL REPORT

### Next-generation nanomedicines and nanosimilars: EU regulators' initiatives relating to the development and evaluation of nanomedicines

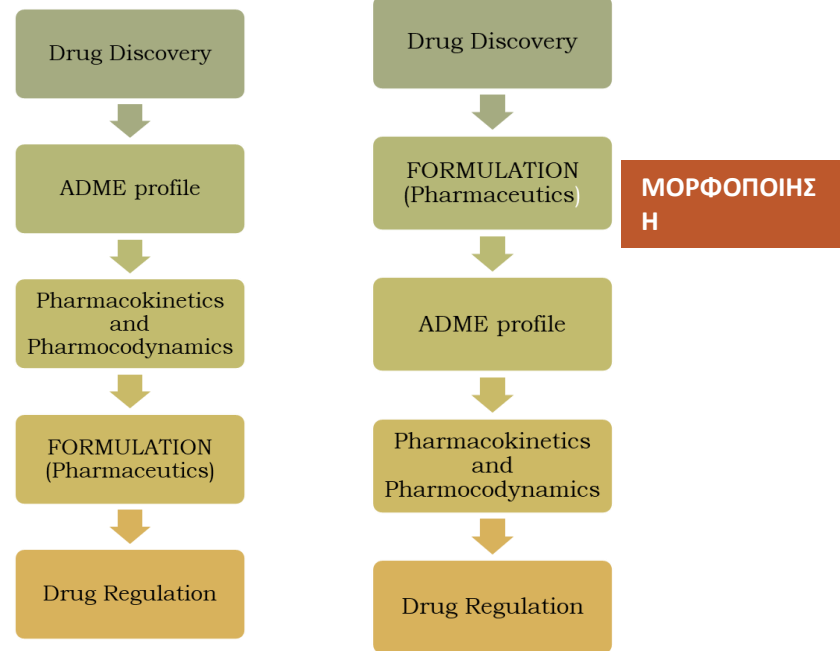
Over the last three decades many first-generation nanomedicines have successfully entered routine clinical use and it is now important for medicines regulatory agencies to consider the mechanisms needed to ensure safe introduction of 'follow-on' nanomedicine products, 'nanosimilars'. Moreover, drug regulators need to ensure that 'next'-generation nanomedicines enter clinical development and consequently the market in a safe and timely way for the benefit of public health. Here we review recent European Medicines Agency activities that relate to the effective development and evaluation of nanomedicine products while keeping patient and consumer safety at the forefront.

# Ορισμός Γενοσήμου



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Το φάρμακο που αναπτύσσεται όπως το πρωτότυπο και περιέχει το ίδιο δραστικό συστατικό και χορηγείται σε ίδιες δόσεις και με την ίδια οδό χορήγησης, για την θεραπεία των ιδίων ασθενειών.
- Παράγονται σύμφωνα με τα ίδια πρότυπα ποιότητας με τα υπόλοιπα φάρμακα (EMA/393905/2006 Rev. 2).
- Η επιστημονική προσέγγιση της κυκλοφορίας τους στην αγορά, βασίζεται στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας.





# ΟΡΙΣΜΟΣ ΓΕΝΟΣΗΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΕΚ 59, 2006/2374-24/8/2012

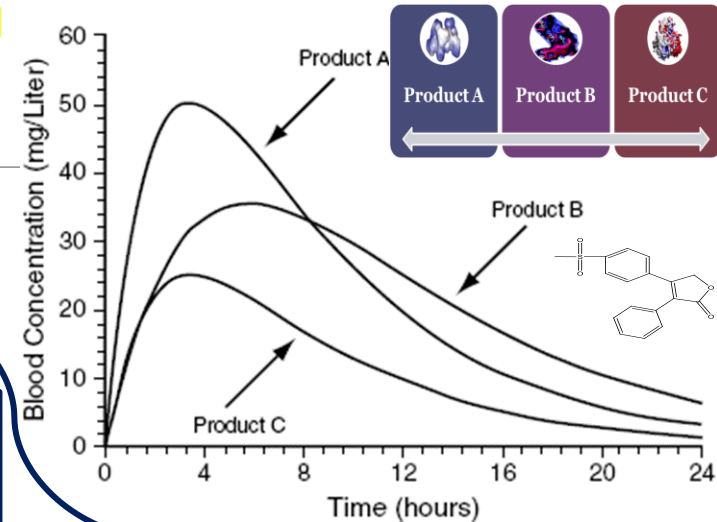
ΓΕΝΟΣΗΜΟ ΦΑΡΜΑΚΟ νοείται ένα φάρμακο με την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες, την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή με το φάρμακο αναφοράς και του οποίου η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς έχει αποδειχθεί βάσει των μελετών βιοδιαθεσιμότητας

- **Επιστημονική προσέγγιση**
- **Γενόσημο** φαρμακευτικό προϊόν ορίζεται εκείνο το οποίο περιλαμβάνει στην σύνθεση του τα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των βιο-υλικών (φαρμακομόριο/ έκδοχα / βιοϋλικά) του πρωτότυπου φαρμακευτικού προϊόντος και είναι **θεραπευτικά ισοδύναμο** με αυτό.
- **Η Θεραπευτική Ισοδυναμία (Θ.Ι)** δύο Φαρμακευτικών προϊόντων, περιγράφεται σαν το άθροισμα της Βιοϊσοδυναμίας (Β.Ι) και της Φαρμακευτικής Ισοδυναμίας του (Φ.Ι). Ισχύει δηλ.  $[(ΘΙ = ΒΙ + ΦΙ)]$ .
- Η βιοϊσοδυναμία του φαρμακομορίου **επειρεύεται και απο τις ιδιότητες του βιοϋλικού – εκδόχου (Φ/Χ και Θερμοδυναμικά χαρακτηριστικά)**

- Ως γενόσημο (Generic) θεωρείται κάθε φαρμακευτικό προϊόν που παρασκευάζεται με τον ίδιο τρόπο, ώστε να εξασφαλίζεται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του, περιέχει την ίδια δραστική ουσία σε ίδια ποσότητα και είναι **«Θεραπευτικά ισοδύναμο»** με το πρωτότυπο. Στην αγορά, πλέον, **εμφανίζονται ολοένα και περισσότερα φαρμακευτικά σκευάσματα διαφορετικών εταιριών, τα οποία έχουν την ίδια δραστική ουσία και την ίδια περιεκτικότητα.** Το κύριο ερώτημα που προκύπτει είναι κατά πόσο μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα γενόσημα με την ίδια αποτελεσματικότητα στη θέση των πρωτοτύπων. **Αν το δραστικό συστατικό αποδεσμεύεται και φτάνει στη γενική κυκλοφορία, με την ίδια ταχύτητα, στην ίδια έκταση, και στον ίδιο χρόνο (ισχύει η βιοϊσοδυναμία), τότε τα φαρμακευτικά σκευάσματα θεωρούνται ανταλλάξιμα,** αφού παρουσιάζουν το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα. **Θεωρητικά, το ζητούμενο για κάθε ασθενή είναι η επίτευξη και η διατήρηση ενός θεραπευτικού επιπέδου του φαρμάκου στο αίμα.** Επιπλέον, τα εγκεκριμένα από τον Οργανισμό Φαρμάκων γενόσημα φάρμακα πρέπει να έχουν την ίδια μορφή δόσης, καθώς και την ίδια μορφή χορήγησης. **Ένα γενόσημο φαρμακευτικό σκεύασμα διαφέρει από το πρωτότυπο μόνο στους παράγοντες μορφοποίησης (έκδοχα), όπου ως έκδοχα ορίζονται τα αδρανή (χωρίς φαρμακολογική δράση) υλικά μορφοποίησης.** Η φαρμακοβιομηχανία, λοιπόν, πρέπει να αποδείξει ότι το γενόσημο φάρμακο είναι «βιοϊσοδύναμο», (bioequivalent) προς το πρωτότυπο.

Υπάρχει διακριτή διαφορά στους όρους **βιοϊσοδυναμία** και **βιοδιαθεσιμότητα**. **Βιοδιαθεσιμότητα, σύμφωνα με την FDA, είναι το μέγεθος και η ταχύτητα που απορροφάται και βρίσκεται διαθέσιμη, στον τόπο δράσης μια θεραπευτική δραστική ουσία, η οποία απελευθερώνεται από ένα σκεύασμα, μετά την από του στόματος λήψη.** Ο προσδιορισμός της βιοδιαθεσιμότητας βασίζεται, κυρίως, σε μετρήσεις της συγκέντρωσης του δραστικού συστατικού στο πλάσμα ή στον ορό ή στα ούρα. Ως **απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα** ορίζεται το ποσοστό της ολικής δόσης, η οποία φθάνει στην κυκλοφορία του αίματος και μπορεί να λάβει τιμές μεταξύ 0%, όταν το φάρμακο δεν απορροφάτε καθόλου έως 100%, όταν όλη η χορηγηθείσα δόση φθάνει στην κυκλοφορία του αίματος. Ως **σχετική βιοδιαθεσιμότητα** ορίζεται η βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμακευτικού προϊόντος σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα ενός άλλου φαρμακευτικού προϊόντος (πρότυπο σκεύασμα αναφοράς). Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να λάβει κάθε τιμή πάνω από μηδέν. Μπορεί να είναι μεγαλύτερη από τη μονάδα, όταν το φαρμακευτικό προϊόν υπό δοκιμή έχει βιοδιαθεσιμότητα μεγαλύτερη από αυτήν του προτύπου σκευάσματος αναφοράς. **Η ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΕΛΕΓΧΕΤΑΙ ΜΕ ΜΕΛΕΤΕΣ ΒΙΟΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ**

**Πριν** τη χορήγηση του φαρμάκου στον άνθρωπο (**κλινική πράξη**), ακολουθεί μια **σειρά κλινικών δοκιμών**, όπως καθορίζονται από τις αρμόδιες αρχές και τις αντίστοιχες επιτροπές δεοντολογίας για την αξιολόγηση κάθε ερευνητικού φαρμάκου, ώστε να καθοριστεί ο τρόπος με τον οποίο **δρα** και εάν είναι ασφαλές και αποτελεσματικό για τον άνθρωπο. Το πρώτο στάδιο των κλινικών δοκιμών (**Phase I**) περιλαμβάνει τη χορήγησή του σε υγιείς εθελοντές (20-100). Αυτές οι δοκιμές ερευνούν την ασφάλεια του φαρμάκου και την αλληλεπίδρασή του με το σώμα, συμπεριλαμβανομένης της συγκέντρωσής του στο αίμα. Στο στάδιο αυτό μελετάται η απορρόφηση και η απομάκρυνση του φαρμάκου και έχει διάρκεια 1 έτος περίπου. Στο δεύτερο στάδιο των κλινικών δοκιμών (**Phase II**) χορηγείται η δοσολογία που έχει προκύψει κατά το πρώτο στάδιο των δοκιμών σε μικρό αριθμό πασχόντων από την ασθένεια (100-300), π.χ. ένα αντικαρκινικό φάρμακο χορηγείται σε καρκινοπαθείς και γίνεται προσπάθεια να προσδιοριστεί η κατάλληλη δοσολογία για την παροχή αποτελεσματικής θεραπείας. Στο στάδιο αυτό μελετάται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Οι ασθενείς παρακολουθούνται για τυχόν παρενέργειες. Το στάδιο αυτό έχει διάρκεια 2-4 έτη. Εάν τα αποτελέσματα της δεύτερης φάσης κλινικών δοκιμών είναι ενθαρρυντικά, ακολουθεί το τρίτο στάδιο κλινικών δοκιμών (**Phase III**) σε μεγάλο αριθμό ασθενών (1000-3000) υπό ελεγχόμενες συνθήκες σε κλινικές και νοσοκομεία, έτσι ώστε να ληφθούν επιβεβαιωτικά στοιχεία που αφορούν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου και, παράλληλα, μελετώνται οι τυχόν υπάρχουσες παρενέργειες. Τα στοιχεία που έχουν συλλεχθεί, συνιστούν το φάκελο που υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές και ακολούθως αναμένεται η έγκριση του φαρμάκου. Η διαδικασία αυτή διαρκεί 2-5 έτη. Μετά την έγκριση για εμπορική διάθεση, ακολουθεί ένα επιπλέον στάδιο κλινικών δοκιμών, το τέταρτο στάδιο (**Phase IV**), ώστε να συλλεχθούν περισσότερα στοιχεία για το φάρμακο, με επιπλέον αριθμό εθελοντών



- Τα σκευάσματα A,B,C έχουν την ίδια δραστική ουσία.
- Αλλά λόγω της διαφορετικής μορφοποίησης παρουσιάζουν διαφορετική βιοδιαθεσιμότητα.
- Η διαφορετική βιοδιαθεσιμότητα οφείλεται στο διαφορετικό ρυθμό διάλυσης λόγω της παρουσίας διαφορετικών εκδόχων/βιοϋλικών.
- Η χημική δομή της είναι σε όλες τις περιπτώσεις η ίδια.
- Αυτό αποτελεί και τη μηχανιστική προσέγγιση της διαφορετικής βιοδιαθεσιμότητας.

## ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΕΚΔΟΧΩΝ. ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

**Σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ ΠΕΡΙ ΚΟΙΝΟΤΙΚΟΥ ΚΩΔΙΚΟΣ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΟΠΩΣ ΤΡΟΠΟΙΗΘΗΚΕ ΜΕ ΤΗΝ οδηγία 2011/62/ΕΕ (προθεσμία μεταφοράς στο Εθνικό δίκαιο, 2-1-2013)**

.....προκειμένου να παρέχεται υψηλό επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας, ο παραγωγός φαρμάκου θα πρέπει να αξιολογεί την καταλληλότητα των εκδόχων βάσει των GMPs για τα έκδοχα...και των δραστικών ουσιών

Τόσα τα έκδοχα όσο και οι δραστικές ουσίες θα πρέπει να έχουν παρασκευασθεί και να αναφέρεται στην συσκευασία η Φαρμακοποιία με βάση την οποία παρασκευάστησαν.

Προφανώς οι ημερομηνίες παραγωγής και λήξης και η παρτίδα παραγωγής ώστε να είναι εφικτή η ιχνηλασιμότητα του προϊόντος.

Δεν φαίνεται να υπάρχει εναρμόνιση του Νομοθετικού πλαισίου ανάμεσα σε Ευρώπη και Αμερική.

**Το 2011 υπήρξε απόφαση από το Συμβούλιο Υπουργών της ΕΕ (Resolution CM/ResAP) (2011) 1 on quality assurance for medicinal products prepared in pharmacies for special needs of patients**

$$\Theta.I = B.I + \Phi.I$$

**Από οικονομικής-κοινωνικής πλευράς τα γενόσημα αποτελούν μία αποδοτική λύση (μείωση συνολικού κόστους υγείας)**

**ΕΚΕΙΝΟ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΜΑΣ ΕΝΔΙΑΦΕΡΕΙ ΕΙΝΑΙ Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΟΧΙ ΜΟΝΟ Η ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ**

**Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΟΥ «ΌΛΟΥ» ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΕΤΣΙ ΟΠΩΣ ΤΟ ΟΡΙΣΑΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΣ ΔΗΛ. ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΜΟΡΙΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ .**


**ΒΙΟ ΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑ**

$$\mathbf{\Theta.I = B.I + \Phi.I}$$

## Στοιχεία των Κανονιστικών διατάξεων ελέγχου και έγκρισης των γενόσημων φαρμακευτικών προϊόντων.

- Η διαδικασία για ένα γενόσημο φαρμακευτικό προϊόν στον ίδιο φορέα αξιολόγησης, π.χ για τις Η.Π.Α ο F.D.A και για την Ευρωπαϊκή Ένωση ο EMA, περιλαμβάνει την κατάθεση αίτησης διαφορετικής από αυτής του πρωτότυπου/καινοτόμου (innovative) Φαρμακευτικού προϊόντος η οποία είναι η A.N.D.A (Abbreviated N.D.A).
- Η διαδικασία της αξιολόγησης περιλαμβάνει
- **1.Έλεγχος Χημείας, (Chemistry)**
- **2.Διαδικασία καλής εργαστηριακής και Βιομηχανικής παραγωγής (Manufacturing)**
- **3. Ελέγχους με πρότυπες ουσίες (Controls)**
- **4. Οδηγίες (Labeling)**
- **5. Ελέγχους (Ποιοτικούς , Ποσοτικούς) (Tests)**
- **6. Μελέτες σε πειραματόζωα (Animal studies)**
- **7. Κλινικές μελέτες (Clinical studies)**
- **8. Βιοδιαθεσιμότητα – Βιοϊσοδυναμία (Bioavailability-Bioequivalence)**
- **Οι 5 πρώτες αφορούν τόσο στο πρωτότυπο όσο και στο γενόσημο φαρμακευτικό προϊόν. Οι 2 επόμενες αφορούν στις μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας τις οποίες θα πρέπει να έχει το πρωτότυπο Φαρμακευτικό προϊόν στον φάκελο υποβολής στον φορέα ελέγχου, ενώ η τελευταία αφορά στις μελέτες που πρέπει να έχει το γενόσημο Φαρμακευτικό προϊόν προκειμένου να αποδειχτεί η φαρμακοκινητική ισοδυναμία (βιοϊσοδυναμία) και κατ' επέκταση η θεραπευτική ισοδυναμία του με το πρωτότυπο Φαρμακευτικό προϊόν.**

Το εύρος για τα διαστήματα εμπιστοσύνης ορίζεται:

  $1.25 = 1/0.8$  ανώτατο όριο

  $0.80 = 0.8/1$  κατώτατο όριο

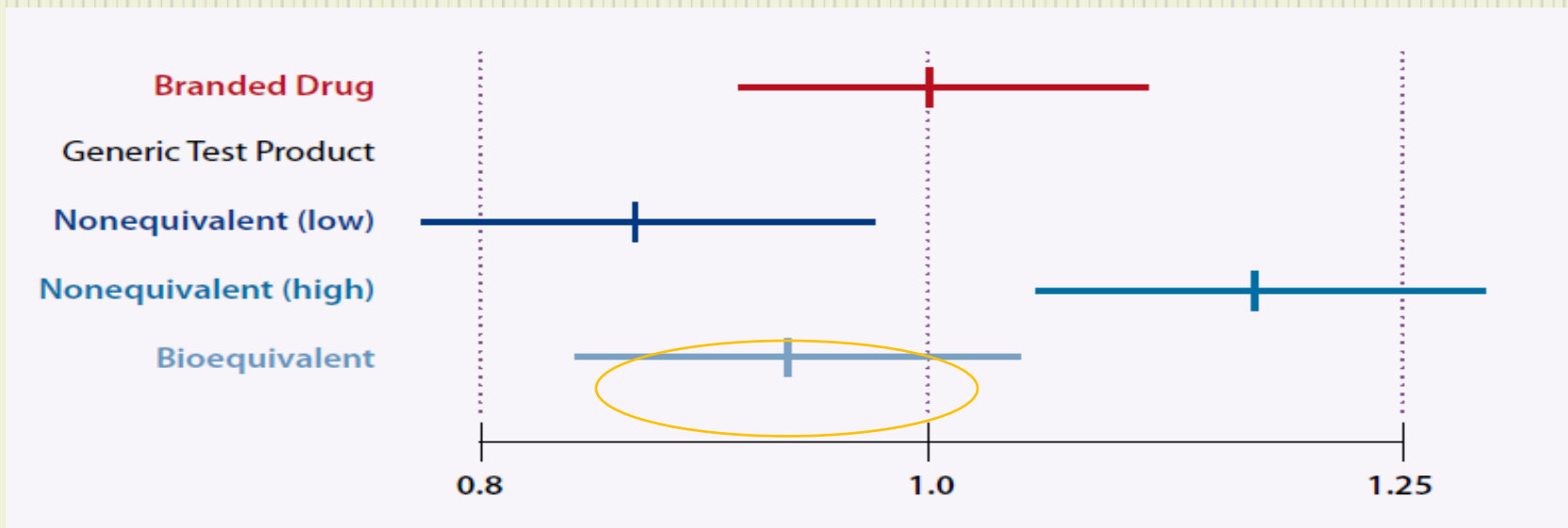
1: πρωτότυπο φάρμακο

0.8: γενόσημο φάρμακο

Τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους λόγους των  $C_{max}$  και AUC και για τα δύο φαρμακευτικά σκευάσματα πρέπει να περιέχονται μεταξύ των ορίων [0.80 – 1.25].

Πρακτικά, στο γενόσημο προϊόν πρέπει ο λόγος των μέσων τιμών (AUC and C max generic / innovator) να πλησιάζει τη μονάδα.

Αν η παρατηρούμενη αναλογία είναι κοντά στο 0.80 ή στο 1.25, τότε στα δεδομένα των μέσων τιμών για τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης (επίπεδο σημαντικότητας 0,10) δεν θα πρέπει να υπάρχει (ή να υπάρχει ελάχιστη) διακύμανση.



Ref. BPJ, Special Editon-Generics; [www.bpac.org.nz](http://www.bpac.org.nz)

## Οι μελέτες

βιοϊσοδυναμίας συγκρίνουν τη βιοδιαθεσιμότητα δύο φαρμακευτικών σκευασμάτων (του γενόσημου και του πρωτότυπου) για τον προσδιορισμό τυχόν διαφορών

στο ρυθμό και στο βαθμό απορρόφησης της δραστικής ουσίας



## Ερωτήματα για την ικανότητα αξιολόγησης γενοσήμων φαρμάκων απο τους επαγγελματίες υγείας

- Ποιές οι γνώσεις των επαγγελματιών υγείας σε σχέση με τα γενόσημα φάρμακα
- Ποιά η γνώμη των επαγγελματιών υγείας περί γενοσήμων φαρμάκων
- Λόγοι συνταγογράφησης
- Παράγοντες επιλογής των γενοσήμων
- Δημογραφικά χαρακτηριστικά σε σχέση με την επιλογή των γενοσήμων

Μικρό ποσοστό των ιατρών και φαρμακοποιών προσδιόρισαν σωστά τον όρο γενόσημο φάρμακο, ενώ ένα ποσοστό μέχρι και 50% δεν γνωριζε τα επιτρεπτά όρια βιοϊσοδυναμίας, γενοσήμου με το πρωτότυπο. Το επίπεδο γνώσης του όρου βιοϊσοδυναμία είναι εξαιρετικά χαμηλό (11,4%)

Η ενημέρωση των ιατρών και φαρμακοποιών σχετικά με τα γενόσημα ειδικά στις νεώτερες ηλικίες φαίνεται ότι γίνεται κυρίως απο τις αντίστοιχες **πανεπιστημιακές σχολές**. Ακολουθούν οι **συνάδελφοι**, ο **ΕΟΦ** και λιγότερο το **Υπουργείο υγείας**, το διαδύκτιο, σχεδόν **μηδενική η συμβολή των συνεργατών ενημέρωσης των βιομηχανιών στους φαρμακοποιούς και ελάχιστη στους ιατρούς**.

Η γνώση της προέλευσης των γενοσήμων φαρμάκων δεν φαίνεται να είναι επαρκώς τεκμηριωμένη σε ιατρούς και φαρμακοποιούς.

## Ερωτήματα για την ικανότητα αξιολόγησης γενοσήμενων φαρμάκων απο τους επαγγελματίες υγείας

### Αντικατάσταση πρωτοτύπου με γενόσημο φάρμακο

Στην Ελλάδα το 41% των φαρμακοποιών αλλάζει το φάρμακο του ασθενούς μετά απο απαίτηση του και το 1/3 των ιατρών συμφωνεί.

Το 80 % των επαγγελματιών υγείας (σχεδόν το 100% στους φαρμακοποιούς), δέχονται ότι δεν έχουν ενημέρωση απο τους ιατρικούς επισκέπτες.

Το 70% βασίζονται στις γνώσεις που αποκτούν στα Πανεπιστήμια, στα συνέδρια και στην προσωπική τους μελέτη.

Επίσης, οι ασθενείς είναι περισσότερο δεκτικοί στην αντικατάσταση πρωτοτύπου με γενόσημο αν τους εξηγηθεί επαρκώς κυρίως απο τον φαρμακοποιό.

Τέλος τα δημογραφικά στοιχεία, φύλο, ηλικία, επάγγελμα, μορφωτικό επίπεδο των επαγγελματιών υγείας φαίνεται δεν επηρεάζουν με στατιστική σημαντικότητα την στάση των επαγγελματιών υγείας απέναντι στα γενόσημα.

Κατά την γνώμη μου φαίνεται ότι υπάρχει έλλειμα στην επαρκή και τεκμηριωμένη ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας όσον αφορά στα γενόσημα φάρμακα. Υπάρχει υψηλή εμπιστοσύνη στις πανεπιστημιακές σπουδές και στα επιστημονικά συνέδρια για την επιμόρφωση τους. Οι Κατοχοι Άδειας Κυκλοφορίας γενοσήμενων προϊόντων θα πρέπει να επενδύσουν περισσότερο στην ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας

## Συμπεράσματα για τις γνώσεις των ασθενών ως προς τα γενόσημα φάρμακα

- Οι ασθενείς φαίνεται ότι γνωρίζουν την διαφορά πρωτοτύπου και γενοσήμου φαρμάκου
- Υπάρχει σχετική παραπληροφόρηση για τα γενόσημα και οι ασθενείς αντλούν πληροφορίες κυρίως απο γνωστούς και το διαδύκτιο, λιγότερο απο ιατρούς και φαρμακοποιούς.
- Η αποτελεσματικότητα των γενοσήμων διχάζει τους ασθενείς ενώ συμφωνούν για την χαμηλότερη τιμή
- Σημαντική άγνοια υπάρχει στον τομέα των ανεπιθύμητων ενεργειών των γενοσήμων
- Οι λόγοι άρνησης χρήσης των γενοσήμων φαίνεται ότι είναι κυρίως η άγνοια και η μη επαρκής και σωστή πληροφόρηση
- Φαίνεται σημαντικό τέλος ρόλο να παίζει η κατανόηση τους ασθενή τι είναι γενόσημο και ότι είναι το ίδιο αποτελεσματικά με τα πρωτότυπα και όχι απλώς φθηνότερα.

## Κανονιστικές πτυχές:



**“Πρέπει να επιβεβαιώνεται η συμβατότητα της δραστηκής πρώτης ύλης με τα έκδοχα. Τα έκδοχα που επιλέγονται, η συγκέντρωση τους, και τα φ/χ τους χαρακτηριστικά επηρεάζουν το τελικό φάρμακο (π.χ. σταθερότητα, βιοδιαθεσιμότητα) ή και την παραγωγική διαδικασία”**

“Για έκδοχα τα οποία δεν περιλαμβάνονται στις επίσημες φαρμακοποιίες

**Θα πρέπει να δοθούν και να διερευνηθούν τα αναλυτικά χαρακτηριστικά του εκδόχου, όπως:**

- Φυσικά χαρακτηριστικά
- Έλεγχοι ταυτοποίησης
- Άλλες σχετικές δοκιμασίες π.χ. ποσοτική ανάλυση διαφόρων παραμέτρων, που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την απόδοση της φαρμακοτεχνικής μορφής.”

## REGULATION ISSUES

### ICH Topic Q8 Pharmaceutical Development

*drug product:*

“...The compatibility of the drug substance with excipients listed in 3.2.P.1 should be evaluated. For products that contain more than one drug substance, the compatibility of the drug substances with each other should also be evaluated.”

“...The physicochemical and biological properties relevant to the safety, performance or manufacturability of the drug product should be identified and discussed. This includes the physiological implications of drug substance and formulation attributes.”

“...The manufacturing process development programme or process improvement programme should identify any critical process parameters that should be monitored or controlled to ensure that the product is of the desired quality.”

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/16706804en.pdf>

## REGULATION ISSUES

### GUIDELINE ON EXCIPIENTS IN THE DOSSIER FOR APPLICATION FOR MARKETING AUTHORISATION OF A MEDICINAL PRODUCT

“Compatibility of the excipients with active substances and, where relevant, with other excipients, should be established. The excipients chosen, their concentration, and the characteristics that can influence the drug product performance (e.g., stability, bioavailability) or manufacturability should be discussed in relation to the respective function of each excipient.”

➤ *applicable to all excipients in medicinal products for human use*

Excipients not described in any pharmacopoeia

An appropriate specification for the excipient should be established, based on the following types of tests:

- Physical characteristics
- Identification tests
- Other relevant tests e.g. tests on parameters (quantitative), which have been determined to influence the performance of the dosage form.”

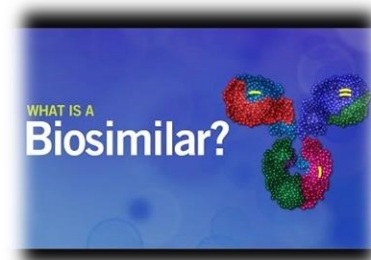
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/39695106enfin.pdf>

# Ορισμός Βιο-ομοειδούς



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

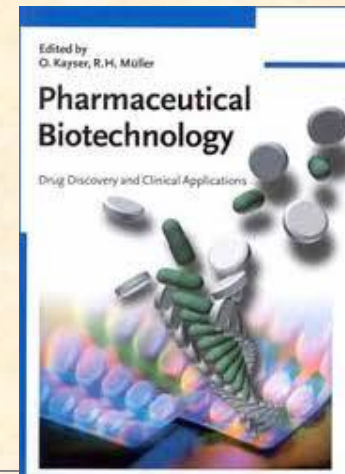
- Το βιολογικό φάρμακο που είναι όμοιο με ένα άλλο βιολογικό φάρμακο το οποίο έχει εγκριθεί προς χρήση (EMA/837805/2011).
- Τα βιολογικά φάρμακα προέρχονται από βιολογική πηγή, όπως βακτήρια ή μύκητες. Δύναται να είναι σχετικά μικρά μόρια, όπως ινσουλίνη ή ερυθροποιητίνη, αλλά και πολύπλοκα μόρια, όπως μονοκλωνικά αντισώματα.
- Βιο-ομοειδή = Όμοια Vs. Γενόσημα = Αντίγραφα του πρωτοτύπου





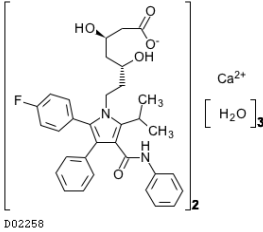
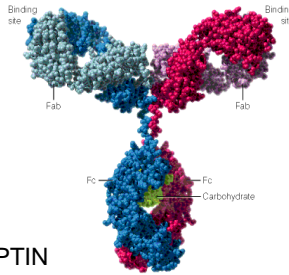
## ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- Βιοτεχνολογικά φάρμακα: Φάρμακα των οποίων η δραστική ουσία είναι βιοτεχνολογικό προϊόν, που παρασκευάζεται ή προκύπτει από έναν ζωντανό οργανισμό κυρίως με την χρήση της τεχνικής του ανασυνδυασμένου (recombinant) DNA και άλλων βιοτεχνολογικών μέσων (γενετική μηχανική)
- Υποκαθιστούν ή συμπληρώνουν μια φυσική πρωτεΐνη που παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό
- > 400 σκευάσματα σε κλινική χρήση:
  - Ορμόνες (Αυξητική ορμόνη, σωματοστατίνη)
  - Παράγοντες πήξης (ηπαρίνες, αντιθρομβίνη)
  - Αιμοποιητικοί και αυξητικοί παράγοντες (EPO, G-CSF)
  - mAbs (anti-TNFs, rituximab, herceptin)
  - Εμβόλια, ιντερφερόνες, ιντερλευκίνες





# Pharmaceuticals vs. Biopharmaceuticals (1):

	Pharmaceuticals	Biologics
Size (MW)	Small (<1000)	Large (>10,000)
Source	Chemical synthesis	Cultures of living cells
Form	Generally oral solids	Often injected or infused
Dispensed by	Usually retail pharmacies	Often by doctors or hospitals
Example	<p>Lipitor (anti-cholesterol)</p>  <p>LIPITOR MW = 558.64</p>	<p>Herceptin (breast cancer)</p>  <p>HERCEPTIN MW = 185,000</p>

## Pharmaceuticals vs. Biopharmaceuticals (2):

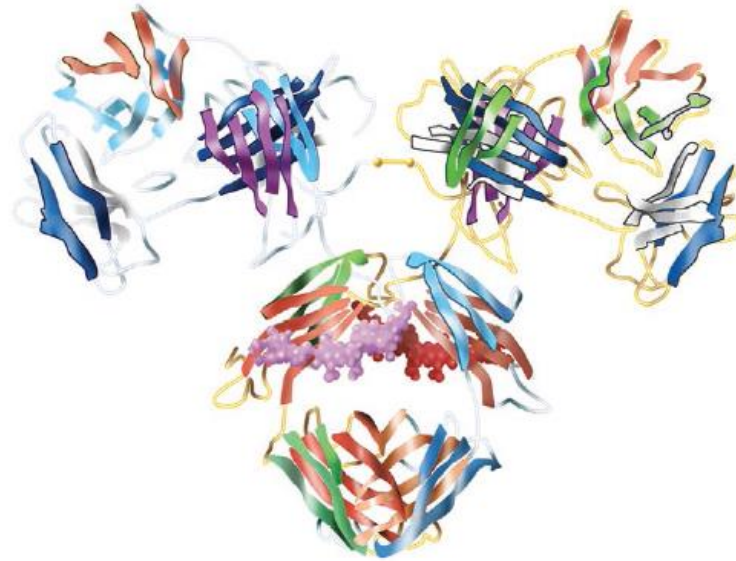
*Acetylsalicylic acid*  
*Small molecule*

*21 atoms*



*IgG1 antibody*  
*Biologic medicine*

*> 20,000 atoms*



## Βιοτεχνολογικά φάρμακα



### MabThera

Το πρώτο  
Χιμαιρικό  
Μονοκλωνικό  
αντίσωμα για  
θεραπεία  
λεμφωμάτων.



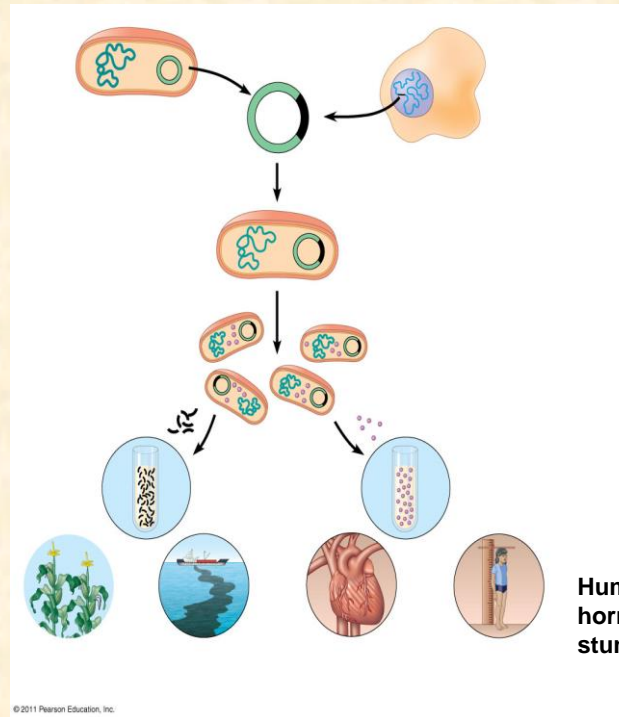
### HERCEPTIN

Μονοκλωνικό  
αντίσωμα  
εναντίον του  
καρκίνου του  
μαστού



### RAPTIVA

Μονοκλωνικό  
αντίσωμα για την  
θεραπεία σοβαρής  
μορφής ψωριασης



Gene for pest  
resistance inserted  
into plants

Gene used to alter  
bacteria for cleaning  
up toxic waste

Protein dissolves  
blood clots in heart  
attack therapy

Human growth  
hormone treats  
stunted growth

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ Ρ.Α



### **DISEASE MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS (DMARDs)**

#### **ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΗΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ ΤΩΝ DMARDs**

**AZATHIOPRINE, CICLOSPORINE A,D  
PENICILLAMINE  
GOLD SALTS, HYDROXYCHLOROQUINE,  
LEFLUNOMIDE  
MTX, MINOCYCLINE, SULFASAZINE,  
CYCLOPHOSPHAMIDE**



## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ Ρ.Α *συνεχεια,*

**Αντιμετώπιση: βιολογικοί παράγοντες (μονοκλωνικά αντισώματα που μπλοκάρουν τον TNF ή τον υποδοχέα IL-6)**

- Τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα σαν στόχοι στη **Ρ.Α**:
  - ✓ TNF-α (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol)
  - ✓ IL-1 receptor (Anakinra)
  - ✓ T-cell costimulation (Abatacept)
  - ✓ CD20+ B cells (Rituximab)
  - ✓ IL-6 receptor (Tocilizumab)σε συνδυασμό με ΜΣΑΦ ή *per os* γλυκοκορτικοειδή

**ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ  
ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ  
ΣΠΑΝΙΕΣ  
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ  
ΝΟΣΟΥΣ**

**Schnitzle  
r  
syndrom  
e**



**Νανοτεχνολογία + Βιοτεχνολογία**

Έλεγχος του βιοχημικού καταράκτη μέσω των κασπασών για την διακοπή παραγωγής IL-1β

## ΠΙΝΑΚΕΣ ΜΕ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Φάσεις ανάπτυξης από του στόματος (oral) χορηγουμένων βιολογικών θεραπευτικών προϊόντων τα οποία βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές

Εταιρεία	Προϊόν	Φάση ανάπτυξης
Emisphere Technologies	Salmon calcitonin	Κλινική Φάση III
Emisphere Technologies/NovoNordisk	GLP-1 (Glucagon-like peptide)	Κλινική Φάση I
Emisphere Technologies/NovoNordisk	Insulin	
Biocon	IN-105 (Insulin conjugate)	Κλινική Φάση III (Ινδία) Κλινική Φάση I (Η.Π.Α)
Fosse Bio-Engineering Development Ltd	Insulin	Κλινική Φάση III
Generex	ORAL-LYN™ (buccal insulin spray)	Εγκεκριμένο προϊόν για πώληση στην αγορά σε πολλές χώρες. Πειραματικό προϊόν σε Η.Π.Α

Εισπνεόμενες (inhaled) φαρμακοτεχνολογικές μορφές ινσουλίνης

<b>Εταιρεία</b>	<b>Προϊόν</b>	<b>Φάση ανάπτυξης</b>
Pfizer	EXUBERA <sup>R</sup>	Απόσυρση λόγω χαμηλών πωλήσεων
Novo Nordisk	AERx <sup>R</sup>	Διακοπή σε Κλινική Φάση III
Eli Lilly and Company & Alkermes Inc.	AIR <sup>R</sup> Insulin	Ολοκληρώνεται η Κλινική Φάση III
MannKind Corporation	Technospere <sup>R</sup> Insulin System	Κλινική Φάση III σε Η.Π.Α, Λατινική Αμερική και Ευρώπη
Baxter	Recombinant human insulin inhalation powder (RHIP)based on Baxter's proprietary PROMAXX formulation technology	Κλινική Φάση I
Ventura & MicroDose Technologies Inc.	QDose insulin	Ενθαρυντικά αποτελέσματα εισπνεόμενης ινσουλίνης πρόκειται να ανακοινωθούν. Προοπτική κλινικών μελετών.

Θεραπευτικά βιολογικά προϊόντα χορηγούμενα από την ρινική κοιλότητα (nasal)

<b>Εταιρεία</b>	<b>Προϊόν</b>	<b>Περιγραφή του προϊόντος</b>
Sanofi-Aventis	Kryptocur <sup>R</sup>	Ρινική χορήγηση Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone (LHRH)
Novartis	Miacalsin <sup>R</sup>	Ρινική χορήγηση salmon calcitonin
Unigene's laboratories/Upsher-Smith laboratories, Inc.	Fortical <sup>R</sup>	Ρινική χορήγηση salmon calcitonin
Ferring Pharmaceuticals, Inc.	Desmospray <sup>R</sup>	Ρινική χορήγηση desmopressin (ανάλογο της 8-arginine vasopressin (ADH))
Sanofi-Aventis	Suprecur	Buserelin (αγωνιστής της LHRH)
Sanofi-Aventis	Suprefact	Buserelin (αγωνιστής της LHRH)



# Patent expiration of biopharmaceuticals

Pioneer company	Indication(s)	EU patent/market exclusivity expires	USA patent/market exclusivity expires
Genentech	Growth disorders	Expired	Expired
Abbott	Ischaemic events	Expired	Expired
Eli Lilly	Diabetes	Expired	Expired
Genzyme	Gaucher disease	Expired	Expired
AstraZeneca	Ischaemic events	Expired	Expired
Biogen / Roche	Hepatitis B and C	Expired (France) 2007 (Italy)	Expired
Serono	AIDS wasting	NA	Expired
Eli Lilly	Growth disorders	NA	Expired
Amgen	Anaemia	Expired	2013
Roche	Anaemia	Expired	NA
Genentech	Acute myocardial infarction	Expired	2005
InterMune	Chronic granulomatous disease (CGD), malignant osteopetrosis	Expired	2005, 2006, 2012
Genentech	Acute myocardial infarction	Expired	2005, 2010
Chiron	HIV	Expired	2006, 2012
Amgen	Anaemia, leukaemia, neutropenia	Expired	2015

## Protein

## Biosimilar

## Reference Product

Somatropin  
Ανασυνδιασμένη αυξητική  
πρωτεΐνη

Omnitrope® (Sandoz)

Valtropin® (BioPartners)

Genotropin® (Pfizer)

Humatrope® (Eli Lilly)

Epoetin alfa  
Ερυθροποιητίνη  
Τεχνολογία  
ανασυνδοασμένου DNA

Binocrit® (Sandoz)

Epoetin alfa Hexal®

Abseamed® (MAP)

Eprex®/ Erypo® (J&J)

Epoetin zeta  
Ερυθροποιητίνη  
Τεχνολογία  
ανασυνδοασμένου DNA

Silapo® (Stade Arzneimittel)

Retacrit® (Hospira)

Filgrastim  
Τεχνολογία  
ανασυνδοασμένου DNA  
Αύξηση των ουδετερόφιλων

Biograstim® (CT Arzneimittel)  
Filgrastim Ratiopharm®,  
Ratiogastim®, Tevagrastim®

Filgrastim Hexal®,  
Zarzio® (Sandoz)  
Nivestim® (Hospira)

Neupogen® (Amgen)

# ΠΡΟΣΟΧΗ



➤ Τα βιο-ομοειδή προϊόντα δεν είναι γενόσημα.

➤ Το κλασικό παράδειγμα της βιοϊσοδυναμίας δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε προϊόντα βιολογικής προέλευσης.

**Βιο-ομοειδή**



**Γενόσημα**



Απο το 2004 υπάρχει ανοικτή διαβούλευση απο τον EMA και οδηγίες ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) για την διαχείριση των βιοομοειδών φαρμάκων με στόχο την δημιουργία νομοθετικού πλαισίου για χρήση απο τους εγκριτικούς μηχανισμούς και που θα αφορά στην Ασφαλεια την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα των προϊόντων αυτών.

Ref. International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA), Seoul 2006.....global regulatory consensus and guidance on biosimilar products.



Ο WHO σε οδηγία του για την αξιολόγηση των ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΒΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (Biosimilars), ΤΟ 2010, ΑΝΑΦΕΡΕΙ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΟΥΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

*Τα βιο-ομοειδή προϊόντα είναι εξαιρετικά δύσκολο να είναι όμοια ΚΑΙ ΑΔΥΝΑΤΟΝ  
ΝΑ ΕΙΝΑΙ IDENTICAL (ΤΑΥΤΟΤΗΜΑ)*

*Η δυσκολία αφορά στην επαναληψιμότητα που σχετίζεται με την λειτουργικότητα  
τους*

*Η επαναληψιμότητα της λειτουργικότητας παρουσιάζει δυσκολίες ακόμα και  
μεταξύ των παρτίδων παραγωγής της ίδιας Βιομηχανίας και για τα πρωτότυπα  
βιοτεχνολογικά προϊόντα*

**Βιο-ομοειδή**

**Κλινικές μελέτες**



**Γενόσημα**

**Βιοισοδυναμία**

**ΟΙ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑ ΒΙΟΟΜΟΕΙΔΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ**



**COMPARABILITY EXERCISE**



- ❖ **ΠΟΙΟΤΗΤΑ**
- ❖ **ΑΣΦΑΛΕΙΑ**
- ❖ **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ**

**Παραδειγμα απόρριψης  
Βιοομοειδούς**



Τον Ιούλιο 2011 ο EMA (CHMP) απέρριψε 1 βιοομοειδές και απέσυρε 3.

- comparability exercises of Alpheon # Roferon -A (reference) για θεραπεία ηπατιτιδας C.
- 3 formulation of Human insulin as biosimilar formulation of Humulin

**ΟΙ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΓΚΡΙΣΙΜΟΤΗΤΑΣ (COMPARABILITY EXERCISES) ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΟΔΗΓΙΑ ΤΟΥ ΕΜΑ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ**

Ref. Drug Discovery Today, 17 (1-2), 63-72, 2012 ; Clinical Therapeutics, 34 (2), 400-418, 2012

## Βιο-ομοειδή (Biosimilars)

### Ανταλλαξιμότητα - Αυτόματη αντικατάσταση (interchangeability) βιο-ομοειδών φαρμάκων

Ο ΕΟΦ προς ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας δημοσιεύει τον κατάλογο των βιο-ομοειδών προϊόντων, όπως αυτά έχουν εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σύμφωνα με το Κανονιστικό Πλαίσιο που ισχύει σήμερα, δεν συστήνεται η ανταλλαξιμότητα των βιολογικών προϊόντων μεταξύ τους είτε πρόκειται για πρωτότυπα είτε για βιο-ομοειδή, διότι:

1. Ένα φαρμακευτικό βιο-ομοειδές προϊόν είναι «παρόμοιο» με ένα βιολογικό φάρμακο που έχει άδεια κυκλοφορίας. Η δραστική ουσία του βιο-ομοειδούς προϊόντος είναι «παρόμοια» με εκείνη του βιολογικού προϊόντος αναφοράς. Το βιο-ομοειδές και το βιολογικό προϊόν αναφοράς χρησιμοποιούνται κατά κανόνα στην ίδια δόση και για την αντιμετώπιση της ίδιας νόσου.

**2. Τα βιο-ομοειδή προϊόντα δεν είναι γενόσημα. Το κλασικό παράδειγμα της βιοϊσοδυναμίας δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε προϊόντα βιολογικής προέλευσης.**

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι απόψεις του EMA και FDA συγκλίνουν με το γεγονός ότι δεν υπάρχουν προτάσεις που να συνιστούν αυτόματες αντικαταστάσεις (interchangeability) πρωτοτύπων από βιο-ομοειδή, είτε βιο-ομοειδών από άλλα βιο-ομοειδή. Κάτι τέτοιο θα απαιτούσε τον συνδυασμό κλινικής εμπειρίας και επαρκών κλινικών δεδομένων.

Για την αξιολόγηση και τη χρήση βιο-ομοειδών, έχουν ληφθεί υπόψη οι ισχύουσες Κατευθυντήριες Γραμμές και Οδηγίες καθώς και διεθνής βιβλιογραφία.

Στις περιπτώσεις που δημιουργηθεί πρόβλημα και υπάρχει ανάγκη για τη χρησιμοποίηση ενός βιο-ομοειδούς ή άλλου πρωτοτύπου, αυτό θα εξετάζεται κατά περίπτωση.

Εκτιμάται ότι στην παρούσα φάση ο ορθολογισμός των φαρμακευτικών δαπανών βιολογικών προϊόντων και αντίστοιχων πρωτοτύπων και βιο-ομοειδών θα μπορούσε να επιτευχθεί με:

1. Την συνταγογράφηση των βιο-ομοειδών και των βιολογικών προϊόντων αναφοράς αυστηρά με βάση τις εγκεκριμένες ενδείξεις και το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα όπως ορίζονται από τις άδειες κυκλοφορίας αυτών και,

2. Την ανάπτυξη και εφαρμογή κατάλληλης φαρμακο-οικονομικής προσέγγισης που θα συμπεριλαμβάνει μελέτες διερεύνησης του κόστους θεραπείας και συλλογή δεδομένων ασφάλειας

Η Α' Αντιπρόεδρος του ΕΟΦ

## Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview.

Moorkens E<sup>1</sup>, Vulto AG<sup>2</sup>, Huys I<sup>1</sup>, Dylst P<sup>1,3</sup>, Godman B<sup>4,5</sup>, Keuerleber S<sup>6</sup>, Claus B<sup>7</sup>, Dimitrova M<sup>8</sup>, Petrova G<sup>8</sup>, Sović-Brkičić L<sup>9</sup>, Slabý J<sup>10</sup>, Šebesta R<sup>11</sup>, Laius O<sup>12,13</sup>, Karr A<sup>14</sup>, Beck M<sup>15</sup>, Martikainen JE<sup>16</sup>, Selke GW<sup>17</sup>, Spillane S<sup>18,19</sup>, McCullagh L<sup>18,19</sup>, Trifirò G<sup>20</sup>, Vella Bonanno P<sup>5</sup>, Mack A<sup>21</sup>, Fogele A<sup>22</sup>, Viksna A<sup>22</sup>, Władysiuk M<sup>23</sup>, Mota-Filipe H<sup>24</sup>, Meshkov D<sup>25</sup>, Kalaba M<sup>26</sup>, Mencej Bedrač S<sup>27</sup>, Fürst J<sup>28</sup>, Zara C<sup>29</sup>, Skiöld P<sup>30</sup>, Magnússon E<sup>31</sup>, Simoens S<sup>1</sup>.

### ⊕ Author information

#### Abstract

**BACKGROUND:** Across European countries, differences exist in biosimilar policies, leading to variations in uptake of biosimilars and divergences in savings all over Europe.

**OBJECTIVES:** The aim of this article is to provide an overview of different initiatives and policies that may influence the uptake of biosimilars in different European countries. Recommendations will be formulated on how to create sustainable uptake.

**METHODS:** An overview of policies on biosimilars was obtained via a questionnaire, supplemented with relevant articles. Topics were organized in five themes: availability, pricing, reimbursement, demand-side policies, and recommendations to enhance uptake.

**RESULTS:** In all countries studied, biological medicines are available. Restrictions are mainly dependent on local organization of the healthcare system. Countries are willing to include biosimilars for reimbursement, but for commercial reasons they are not always marketed. In two thirds of countries, originator and biosimilar products may be subjected to internal reference pricing systems. Few countries have implemented specific incentives targeting physicians. Several countries are implementing pharmacist substitution; however, the scope and rules governing such substitution tend to vary between these countries. Reported educational policies tend to target primarily physicians, whereas fewer initiatives were reported for patients. Recommendations as proposed by the different country experts ranged from the need for information and communication on biosimilars to competitive pricing, more support for switching and guidance on substitution.

**CONCLUSIONS:** Most countries have put in place specific supply-side policies for promoting access to biosimilars. To supplement these measures, we propose that investments should be made to clearly communicate on biosimilars and educate stakeholders. Especially physicians need to be informed on the entry and use of biosimilars in order to create trust. When physicians are well-informed on the treatment options, further incentives should be offered to prescribe biosimilars. Gainsharing can be used as an incentive to prescribe, dispense or use biosimilars. This approach, in combination with binding quota, may support a sustainable biosimilar market.

Simoens is involved in a stakeholder roundtable on biosimilars sponsored by Amgen, Pfizer and MSD, and has participated in an advisory board meeting on biosimilars for Pfizer. Arnold G. Vulto is involved in consulting, advisory work and speaking engagements for a number of companies, a.o. AbbVie, Amgen, Biogen, EGA, Pfizer/Hospira, Mundipharma, Roche, Sandoz. Pieter Dylst was employed full-time by Medicines for Europe at the time of the study and did not receive any honoraria from pharmaceutical companies. Gianluca Trifirò participated in the last five years in expert meeting boards organized by Sandoz and Hospira. Simona Mencej Bedrač declares that she was an employee of Lek Pharmaceuticals d. d. (Sandoz group). All remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest. These interests do not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

## Methods

An overview of policies on biosimilars was obtained via a questionnaire, supplemented with relevant articles. Topics were organized in five themes: availability, pricing, reimbursement, demand-side policies, and recommendations to enhance uptake.

## Results

In all countries studied, biological medicines are available. Restrictions are mainly dependent on local organization of the healthcare system. Countries are willing to include biosimilars for reimbursement, but for commercial reasons they are not always marketed. In two thirds of countries, originator and biosimilar products may be subjected to internal reference pricing systems. Few countries have implemented specific incentives targeting physicians. Several countries are implementing pharmacist substitution; however, the scope and rules governing such substitution tend to vary between these countries. Reported educational policies tend to target primarily physicians, whereas fewer initiatives were reported for patients. Recommendations as proposed by the different country experts ranged from the need for information and communication on biosimilars to competitive pricing, more support for switching and guidance on substitution.

## Conclusions

Most countries have put in place specific supply-side policies for promoting access to biosimilars. To supplement these measures, we propose that investments should be made to clearly communicate on biosimilars and educate stakeholders. Especially physicians need to be informed on the entry and use of biosimilars in order to create trust. When physicians are well-informed on the treatment options, further incentives should be offered to prescribe biosimilars. Gainsharing can be used as an incentive to prescribe, dispense or use biosimilars. This approach, in combination with binding quota, may support a sustainable biosimilar market.



## Introduction

Biological medicinal products are widely used, e.g., in treatment of autoimmune diseases and cancer, targeting key disease mediators [1]. They are often expensive and continued growth in market share and expenditure is expected in the coming years [2]. This trend puts pressure on already restricted healthcare budgets and may lead to a decrease in patient access to treatment [3]. However, as patents and other exclusivity rights on many high-selling and expensive biological medicinal products are expiring or have expired, non-innovator versions of these biologicals, i.e. biosimilars, may enter the market. Biosimilars are lower cost, but equally effective and safe, alternatives of originator biologicals and may bring relief to pressurized healthcare budgets. In 2016, IMS Health estimated that biosimilars could lead to savings up to €100 billion by 2020 in the United States (US) and the five major countries in the European Union (EU) [4]. In Europe, a legal framework for marketing authorization of biosimilars was established in 2004 [5], and as for all biotechnological products, biosimilars receive marketing authorization via the centralised procedure [6]. The EMA defines a biosimilar as *“a biological medicinal product that contains a version of the active substance of an already authorized original biological medicinal product (reference medicinal product) in the European Economic Area (EEA). Similarity to the reference medicinal product in terms of quality characteristics, biological activity, safety and efficacy based on a comprehensive comparability exercise needs to be established”*. [7] In 2006 the European Medicines Agency (EMA) approved the first biosimilar, Omni-

Η ΑΝΑΓΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ, ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΔΙΑΠΙΣΤΩΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΕΞΕΛΙΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ

### ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ

**Ο αριθμός των άνω των 65+ ετών** (The population in the European Region is ageing rapidly and it is predicted that the number of people aged will almost double over ....) **τα επόμενα 50 χρόνια θα αυξηθεί από 85 εκ. το 2008 σε 151 εκ. το 2060**

### ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ ΧΡΟΝΙΩΝ ΝΟΣΩΝ

In addition to ageing, poor dietary habits and lack of physical activity, are also contributing to the burden of chronic disease, with approximately

**.....50% του Ευρωπαϊκού πληθυσμού θεωρούνται υπέρβαροι ή παχύσαρκοι..... Τα επόμενα 10 χρόνια ο διαβήτης Τύπου 2 θα αποτελεί συνήθη νόσο σε παιδιά ..... Σε συνδυασμό με την γήρανση του πληθυσμού και την παχυσαρκία θα οδηγήσουν σε σημαντικά προβλήματα.**

### ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΟ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΟ ΧΑΡΤΗ

.....Climate and environmental change are also driving shifts in the geographical distribution of diseases.

**.....νόσοι όπως HIV και φυματίωση (Tuberculosis (TB)) στις ανεπτυγμένες χώρες σχετίζονται άμεσα με τις αλλαγές στον δημογραφικό χάρτη. Η φυματίωση (TB) θεωρείται η δεύτερη μολυσματική νόσος (infectious disease) στην Ευρώπη.**



The right prevention and  
treatment for the right patient at  
the right time

Outline Strategic Research Agenda for a  
biomedical research public private partnership  
under Horizon 2020



## Οι νόσοι με προτεραιότητα στην αντιμετώπισή τους σύμφωνα με την ευρωπαϊκή στρατηγική για την υγεία

- Antimicrobial resistance,
- Osteoarthritis,
- Cardiovascular diseases,
- Diabetes,
- Neurodegenerative diseases,
- Psychiatric diseases,
- Respiratory diseases,
- Autoimmune diseases,
- Ageing- associated diseases/conditions,
- Cancer,
- Orphan Disease



**ΝΕΩΝ ΙΩΝ ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΝΕΩΝ ΪΚΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ ΛΟΓΩ  
ΑΛΛΑΓΩΝ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΩΝ  
ΜΑΚΡΟΜΟΡΙΩΝ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ**

A 3D visualization of nanotechnology. On the left, a large, translucent, yellowish-green cylindrical structure with a hexagonal lattice pattern, resembling a carbon nanotube, is shown. To its right, a smaller, glowing green spherical cluster of atoms or molecules is visible. The background is a dark teal color with faint, glowing green lines and other smaller clusters of atoms, suggesting a molecular or atomic-scale environment.

Νανοτεχνολογία

Nanotechnology



# ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

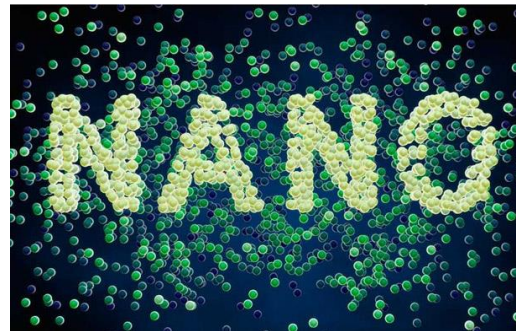


Ο Richard Feynman, από τους κορυφαίους φυσικούς του 20ού αιώνα, ήταν ο πρώτος ο οποίος σκέφθηκε ότι η συρρίκνωση σε μοριακό επίπεδο με εξαρτήματα από άτομα θα μπορούσε να προσφέρει στην δημιουργία συσκευών. Ο τίτλος της διάλεξης του το 1959 ήταν

*‘Υπάρχει άπλετος χώρος στο βάθος’.*

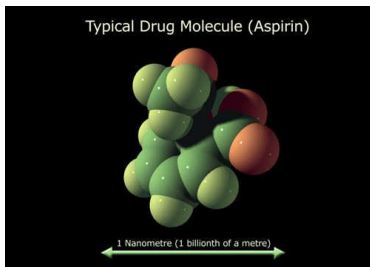
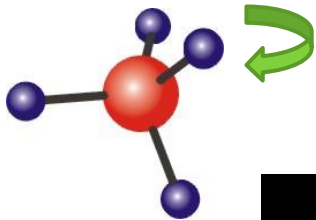
Η **νανοτεχνολογία** είναι ένα διεπιστημονικό πεδίο που αφορά στην ανάπτυξη και χρήση υλικών με τα οποία μπορούν να παρασκευασθούν και να χρησιμοποιηθούν συσκευές και προϊόντα τα οποία έχουν διαστάσεις της τάξης του δισεκατομμυριοστού του μέτρου.

*• Τα νανοϋλικά και τα νανο- συστήματα παρουσιάζουν νέες ιδιότητες που εξαρτώνται από το μέγεθός τους.*

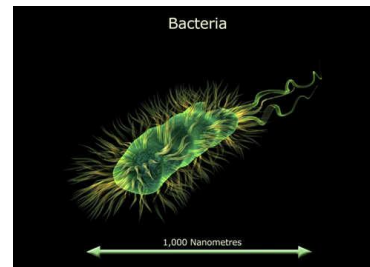
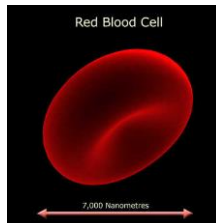
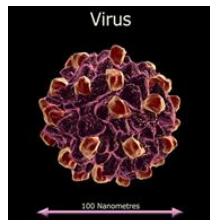
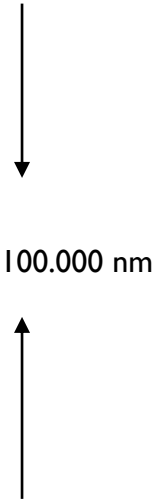


Ένα **νανόμετρο** αντιστοιχεί στο **ένα δισεκατομμυριοστό του μέτρου** (ή το **ένα εκατομμυριοστό του χιλιοστομέτρου**, κ.λπ.). Μπορεί να γραφεί ως  $10^{-9}$  μέτρα και να συντημηθεί σε **nm**.

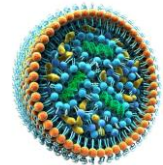
Το μισό του νανομέτρου αντιστοιχεί στο γραμμικό μήκος ενός μικρού μορίου όπως το μόριο του **μεθανίου (CH<sub>4</sub>)**.



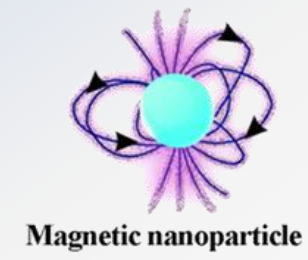
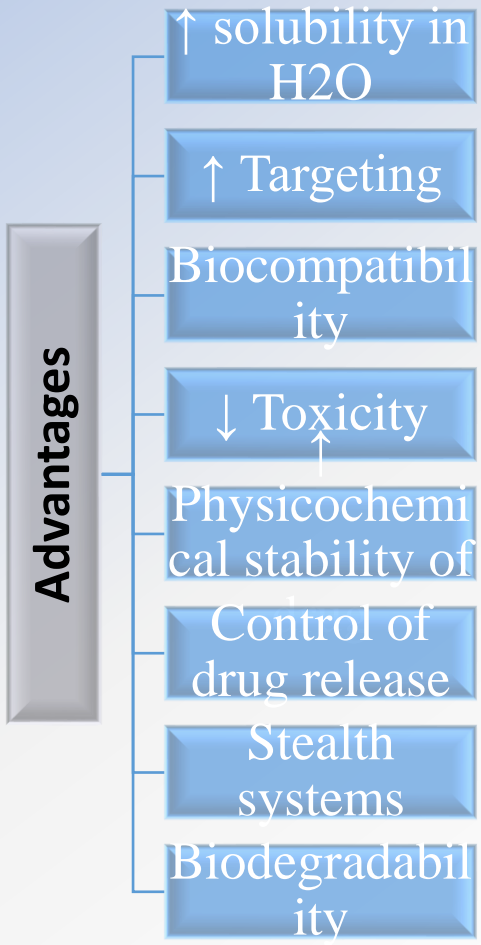
Η μέση τιμή της διαμέτρου της ανθρώπινης **τρίχας** είναι περίπου **100.000 nm**



**1000 νανοσυσκευές**  
**διαμέτρου 100 nm**



# Main types of nanosystems



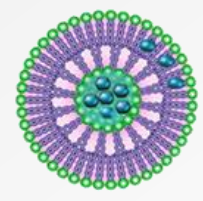
Magnetic nanoparticle



Dendrimer



Core-shell



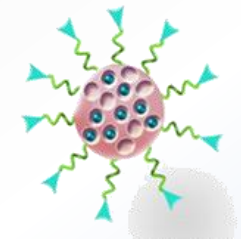
Liposome



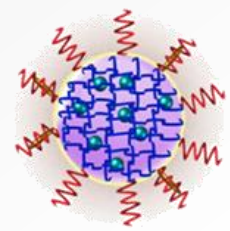
Polymeric micelle



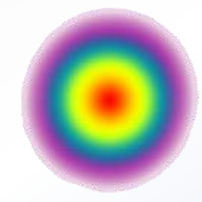
Gold nanoparticle



Hollow mesoporous inorganic nanoparticle



Nanogel



Quantum dots



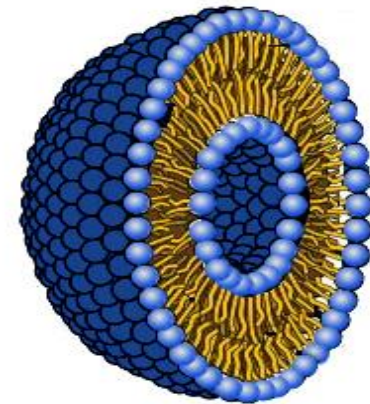
Polymer-drug conjugate

## ΛΙΠΟΣΩΜΙΑΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

**Λiposomes ανακαλύφθηκαν από τον A. D. Bangham το 1960 σε μια προσπάθειά του να δημιουργήσει συστήματα λιπιδίου νερού τα οποία να συμπεριφέρονται ως βιομεμβράνες.**

Ο Bangham πρότεινε το όνομα 'amphisomes' για να χαρακτηρίσει αυτές τις δομές.

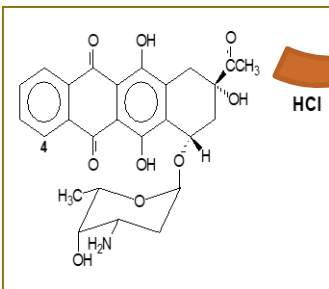
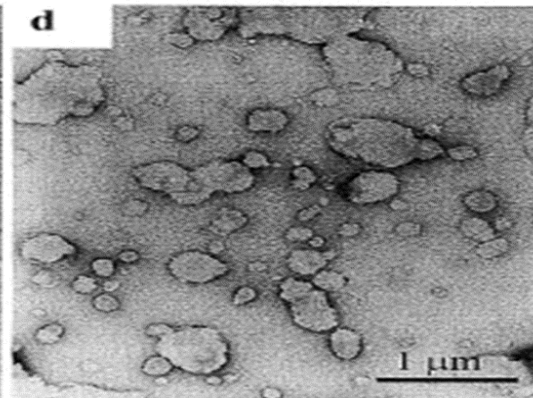
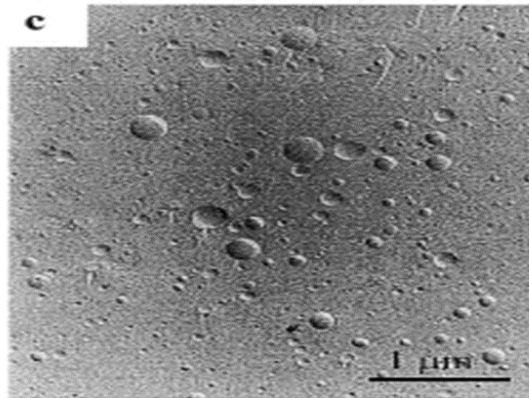
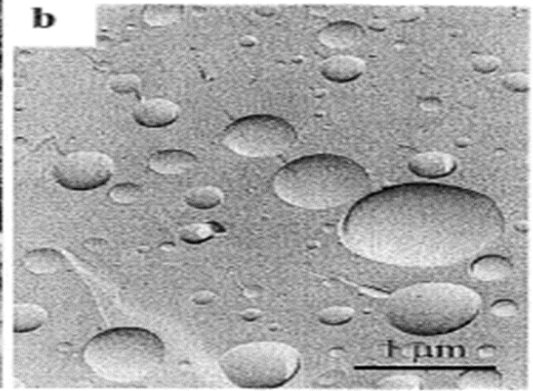
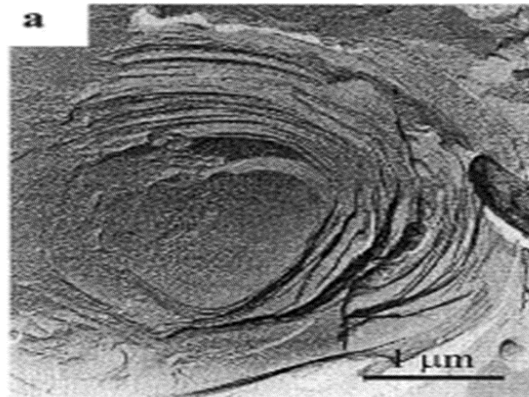
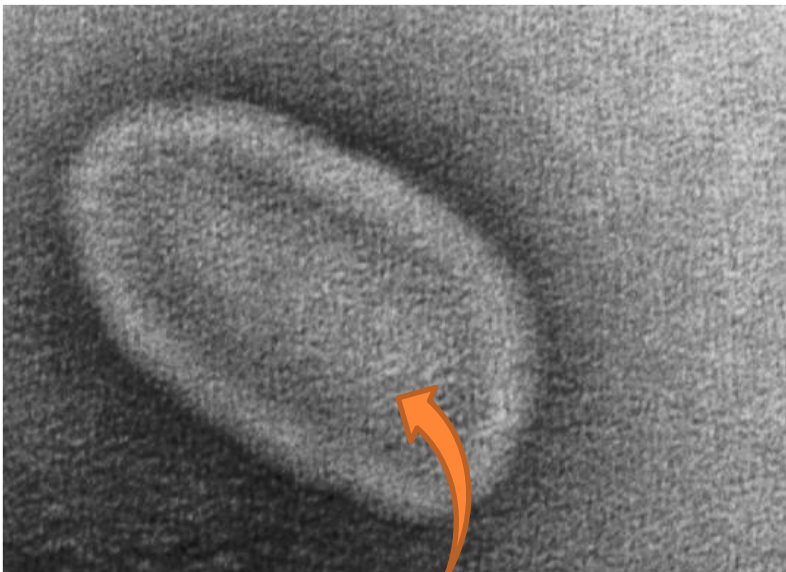
► Λιπосώματα κλειστές σφαιρικές δομές που αποτελούνται από μια ή περισσότερες λιπιδικές διπλοστοιβάδες. Έχουν την ικανότητα να εγκλωβίζουν στο εσωτερικό τους ένα μέρος του υδατικού μέσου στο οποίο είναι διεσπαρμένα. Το μέγεθός τους κυμαίνεται από 20 nm έως μερικές δεκάδες nm, ενώ το πάχος της διπλοστοιβάδας είναι περίπου 4 nm.





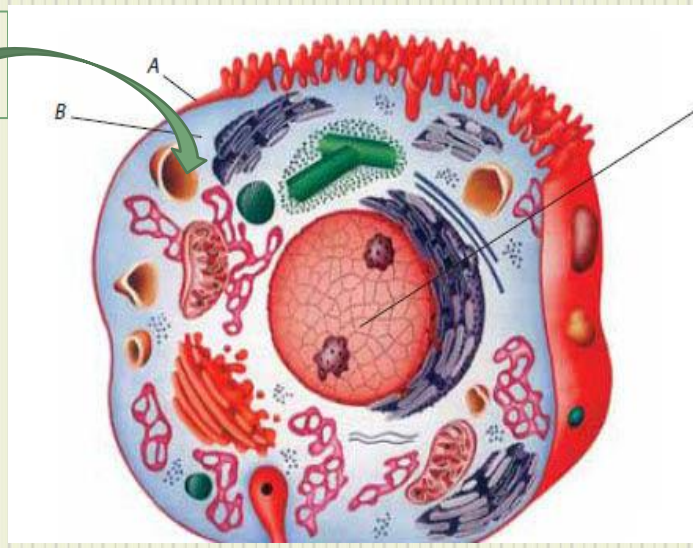
# ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ. ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΩΝ

Διαστάσεων 100-200 nm

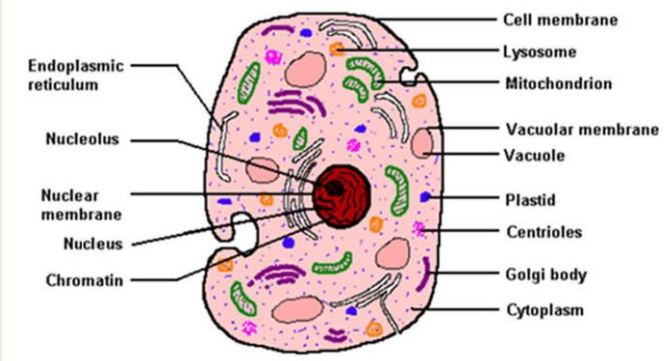


**ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗ  
ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ**

**ΛΙΠΟΣΩΜΙΑΚΟ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΟ ΜΕ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΟΜΗ  
ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΩΝ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ**



**Diagram of Cell**



Ref. Saroglou V., Demetzos C., et al., Journal of Peptide Science, 2006

Ενεργός μεταφορά φαρμάκων:  
Στοχευμένη θεραπεία με  
εφαρμογή  
**‘ΕΞΥΠΝΩΝ’ ΒΙΟ ΝΑΝΟ-  
ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ**



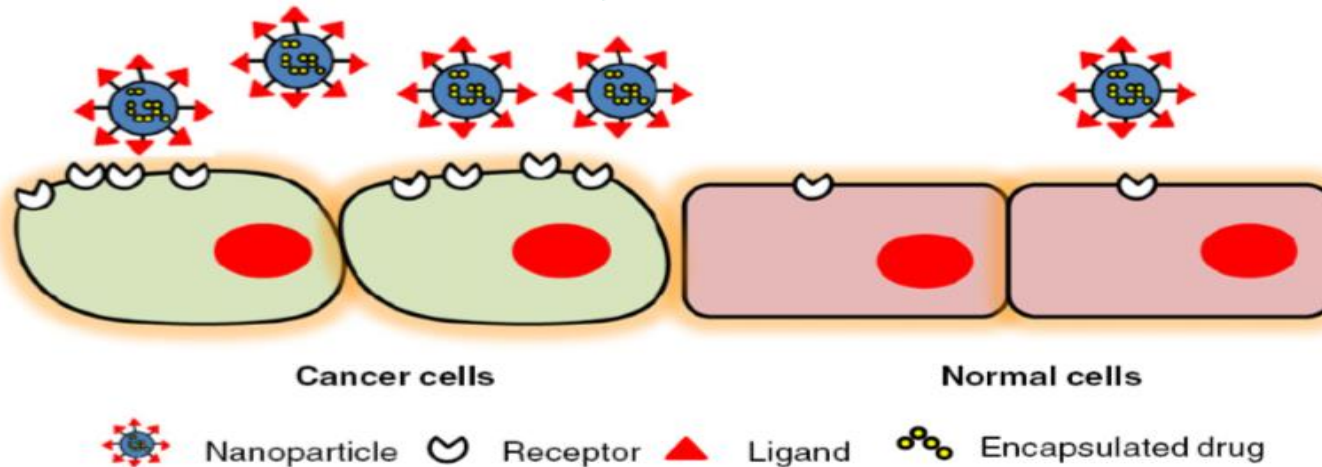
Ως **‘ΕΞΥΠΝΑ’** χαρακτηρίζονται τα **ΒΙΟ ΝΑΝΟ—ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ** μεταφοράς και παράδοσης φαρμάκων, που έχουν την δυνατότητα να **ΑΝΑΓΝΩΡΙΖΟΥΝ** μοριακούς στόχους και να οδηγούν τις βιοδραστικές ουσίες σε συγκεκριμένους πάσχοντες ιστούς.

**ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ**

Η **καινοτομία** αφορά στον να μπορέσουμε εμείς να αναγνωρίσουμε τις ιδιότητες των βιο-Υλικών που αναφέραμε σε διαφορετικό περιβάλλον π.χ θερμοκρασίας pH, αλατότητας κλπ - και να επιλέξουμε αυτά τα βιο-υλικά, η αυτοσυναρμολόγηση των οποίων θα δώσει συστήματα τα οποία μπορούμε να ελέγχουμε και να μεταφέρουν βιοδραστικές ουσίες. Η αυτοσυναρμολόγηση οφείλεται στις **‘αρχέγονες’** φυσικοχημικές ιδιότητες των βιο-υλικών οι οποίες τα ακολουθούν μέχρι σήμερα, λαμβάνοντας βέβαια υπόψιν την έννοια της προσαρμογής τους μέσα στον χρόνο.

Η έννοια **‘εξυπνο’** βιο υλικό οφείλεται στο γεγονός ότι λόγω των ιδιοτήτων του μπορεί να αντιλαμβάνεται τις μεταβολές του περιβάλλοντος του και να προσαρμόζεται ανάλογα και έτσι να δημιουργεί **‘έξυπνα’** βιο – αυτοσυναρμολογούμενα συστήματα υγρών κρυστάλλων, για την μεταφορά βιοδραστικών μορίων στους πάσχοντες ιστούς .

Επίσης ένα **‘εξυπνο’** βιο-νανο-σύστημα μπορεί να συνδέεται εκλεκτικά σε υποδοχείς που εκφράζονται από πάσχοντες ιστούς.



## ‘ΕΞΥΠΝΟ’ ‘ΑΟΡΑΤΟ’ ΒΙΟ ΝΑΝΟ ΡΟΜΠΟΤ

Ως ΡΟΜΠΟΤ χαρακτηρίζεται ένα σύστημα με ‘ΕΞΥΠΝΗ’ συμπεριφορά η οποία καθοδηγείται απο συγκεκριμένο λειτουργικό σύστημα και προγραμματισμό.

### ‘ΕΞΥΠΝΟ’ ΒΙΟ ΝΑΝΟ - ΡΟΜΠΟΤ

Ως ‘ΕΞΥΠΝΟ’ ‘ΑΟΡΑΤΟ’ ΒΙΟ ΝΑΝΟ – ΡΟΜΠΟΤ χαρακτηρίζεται ένα Βιοσυμβατό και βιοαποικοδομήσιμο Νανο σύστημα με ‘ΕΞΥΠΝΗ’ βιολογική συμπεριφορά η οποία καθοδηγείται απο το ‘ΑΡΧΕΓΟΝΟ’ ‘*λειτουργικό του σύστημα*’ λόγω δομής και φυσικοχημείας των δομικών του μονάδων (π.χ φωσφολιπίδια, χοληστερόλη, βιο-μακρομόρια κ.α ) και υπακούει σε προγραμματισμό ο οποίος λειτουργεί *in situ* λόγω απόκρισης του στο εκάστο περιβάλλον , όπως αναφερθηκε προηγουμένως.

Σκονάκι

Liposomal medicines in market (Pharmaceutics , 2019, 11, 124, Ada W.Y.Leung et al.)

Encapsulated drug	Trade Name	Company	Indication	Approval	Innovator Company
Amphotericin B	Abelcet	Sigma-Tau PharmaSource, Inc, Indianapolis, IN	Sever fungal infections	1995	The Liposome Company
Amphotericin B	Ambisome	Gilead Sciences, Inc, San Dimas, CA	Sever fungal infections	1997	Vestar
Amphotericin B	Amphotec	Ben Venue Laboratories, Inc, Bedford, OH	Sever fungal infections	1996	Sequus, Pharmaceutical Inc.
Cytarabine	DepoCyte	Enzon/Skye Pharma	Lymphomatous meningitis (intrathecal administration)	1999	Chiron Corporation and SkyePharma
Daunorubicine	DaunoXome	Gilead Sciences, Inc	Kaposi sarcoma	1996	Gilead
Doxorubicin	LipoDox (generic of Doxil)	TTY Biopharm Company Ltd, Taipei Taiwan	Kaposi's sarcoma, ovarian/breast cancer	2013 (FDA approved; USA)	Sun Pharma
Doxorubicin	Doxil (USA), Caelyx (Europe)	Essex (Europe) Ortho Biotech (USA)	Breast and ovarian cancer, Kaposi sarcoma	1995 (conditional)	Sequus, Inc.
Doxorubicin	Myocet	Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland	Breast cancer	2000 (EU)	The Liposome Company
Irinotecan	Onivyde	Merrimack Pharmaceutical Inc. of Cambridge, Massachussetts	Advanced pancreatic cancer	2015 (FDA approved; USA)	Merrimark Pharmaceuticals
Verteporfin	Visudyne	Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland	Age-related molecular degeneration, pathologic myopia, ocular histoplasmosis	2000	QLT
Vincristine	Marquibo	Spectrum Pharmaceuticals Inc.	Philadelphia chromosome-negative (Ph-) acute lymphoblastic leukemia (ALL)	2012 (FDA approved; USA)	Inex and Enzon
Irinotecan	Onivyde	Ipsen Biopharmaceuticals	Metastatic Adenocarcinoma in pancreas	2015	
Vyxeos	Daunorubicin/cytarabine	Jazz Pharmaceuticals	Acute myeloid leukemia	2017	
Onpattro	Patisiran (siRNA)	Alnylam Pharmaceuticals Inc.	Amyloidosis, peripheral neuropathia	2018	



## Λιποσωμιακά αντικαρκινικά φάρμακα σε κλινικές φάσεις

Βιοδραστικό μόριο	Εταιρεία	Ενδειξη	Κλινική φάση
Μιταξαντρονή	NeoPharm	προχωρημένος καρκίνος	I / II
Σισπλατίνη	Sequus	προχωρημένος καρκίνος	I / II
Σισπλατίνη	Regulon	καρκίνος πνευμόνων	III
Οξαλιπλατίνη	Antigenics	καρκίνος ορθού	II
Βινκριστίνη	Inex/Enzon	(μη) Hodgkin's λεμφώματα, οξεία λεμφική λευχαιμία	II/III
All-trans ρετινοϊκό οξύ	Aronex	Λευχαιμία, μη Hodgkin's λεμφώματα	I / II
Λουροτεκάνη	OSI	καρκίνος ωθηκών, μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα	III
Ιρινοτεκάνη μεταβολίτης	NeoPharm	καρκίνος ορθού και πνεύμονα	I / II
Τοποτεκάνη	Inex	προχωρημένος καρκίνος	I / II
Πακλιταξέλη	NeoPharm	καρκίνος μαστού, ωθηκών, πνεύμονα	I / II
Πακλιταξέλη	MediGene	καρκίνος παγκρέατος και προστάτη	II
Βινορελμπίνη	Inex	προχωρημένος καρκίνος	I

Βιβλ. Δεμέτζος Κ., 'Φαρμακευτική Νανοτεχνολογία, Εκδ. Παρισίανου Α.Ε, 2014.



## ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

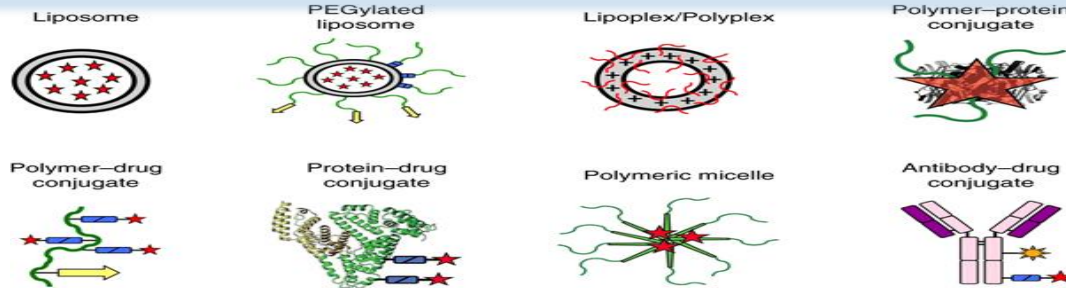
ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΕΣ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΜΕΣΑ ΑΠΌ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΝΑΝΟ-ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΑΜΕ ΩΣ 'ΕΞΥΠΝΑ', 'ΑΟΡΑΤΑ', 'ΑΠΟΚΡΙΝΟΜΕΝΑ ΣΕ ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ'

ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΤΟ ΕΜΠΟΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΠΟΛΥΤΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥΣ ΑΠΌ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ  
?????

ΤΟ ΕΛΛΕΙΜΑ ΤΗΣ ΠΛΗΡΟΥΣ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΟΡΩΝ ΑΛΛΆ ΚΑΙ ΠΟΛΛΕΣ ΦΟΡΕΣ ΤΟΥ ΑΚΡΙΒΟΥΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥΣ  
ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΕΜΠΟΔΙΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ ΚΑΙ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙΝΟΤΟΜΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
?????

**ΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ Η ΑΣΑΦΕΙΑ ΠΟΛΛΕΣ ΦΟΡΕΣ ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΟΡΩΝ ΤΩΝ ΚΑΙΝΟΤΟΜΩΝ ΑΛΛΑ  
ΚΑΙ 'ΔΥΝΑΜΙΚΑ ΣΥΝΕΧΩΣ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΩΝ ΝΑΝΟ-ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ' (non-equilibrium and quantum systems) ΑΠΟΤΕΛΕΙ  
ΕΜΠΟΔΙΟ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΝΑΝΟ-ΓΕΝΟΣΗΜΩΝ Η ΑΛΛΙΩΣ ΝΑΝΟ-ΟΜΟΕΙΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
????**



# Νανο-ομοειδή

(Nanosimilars)

---



# Ορισμός Νανο-ομοειδούς???



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Καινοτόμα Λειτουργικά Έκδοχα, Τεχνολογική Πολυπλοκότητα
- Μορφολογική/Δομική Πολυπλοκότητα, Ανοσογονικότητα (Βιο-ομοειδή)
- Φαρμακολογική Δράση (Βιοδραστική Ουσία) + Φυσικοχημικές/Βιοφυσικές/Θερμοδυναμικές Ιδιότητες (Έκδοχο -> Αυτο-συναρμολόγηση)
- Νέες Αναλυτικές Τεχνικές (DSC, Fractals, Morphology)

Similar



Identical



# Ο ΕΜΑ έχει Reflection Papers (RP) επί του θέματος

## Specific Reflection Papers

- Nanosimilar iron medicinal products (EMA/CHMP/SWP/100094/2011)
- Coated nanomedicine products (EMA/325027/2013)
- Nanosimilar liposomal product (EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02)

## Draft Specific Reflection Papers

Υπό διαβούλευση, με σκοπό την ανάπτυξη κατευθυντηρίων γραμμών για συγκεκριμένα νανο-ομοείδη προϊόντα.

- Block copolymer micelle medicinal products (EMA/CHMP/13099/2013)
- Nanosimilar intravenous iron-based nano-colloidal products (EMA/CHMP/SWP/620008/2012)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

17 March 2011  
EMA/CHMP/SWP/100094/2011  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications



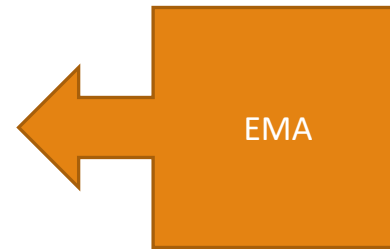
EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

22 May 2013  
EMA/325027/2013  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products

According to the “**Reflection Paper (RP)** on nanotechnology–based medicinal products for human use” (EMEA/CHMP/79769/2006) the nanosizing does not imply novelty, but it is expected that nanotechnology will yield innovative products.

In EU there is a highly evolved system for the evaluation of benefit risk of medicinal products that has accommodated effectively in the past new technologies and even some nanosize products.



“Such products (i.e **nanomedicines**) could span the regulatory boundaries between medicinal products and medical devices, challenging current criteria for classification and evaluation. Appropriate expertise will need to be mobilized for the evaluation of the quality, safety, efficacy and risk management of nanomedicinal products and the need for new or updated guidelines will be reviewed in the light of accumulated experience.”

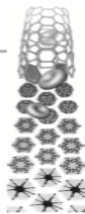
The **generic paradigm cannot be applied** to complex drugs as biologics and a number of other therapeutic modalities, i.e. nanotechnology-based products.

Σε αναλογία με τα βιο-ομοειδή, η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει αναρτήσει κατευθυντήριες γραμμές για τα νανο-ομοειδή

- Η νανο-ομοιότητα, ως προτεινόμενος όρος, αντανακλά τη διαδικασία αξιολογήσεως των τελικών φαρμάκων.

According to Prof. Duncan et al., the ‘follow-on ‘ nanomedicine products are defined as: **first generation products come off-patent products.**

Such products are described as ‘similar nanomedicines’ (i.e. ‘nanosimilars’).



SPECIAL REPORT

## Next-generation nanomedicines and nanosimilars: EU regulators’ initiatives relating to the development and evaluation of nanomedicines

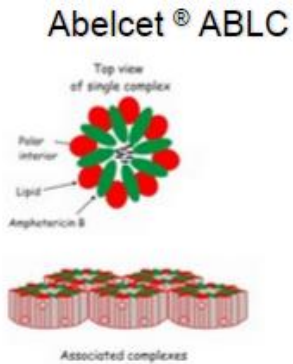
Over the last three decades many first-generation nanomedicines have successfully entered routine clinical use and it is now important for medicines regulatory agencies to consider the mechanisms needed to ensure safe introduction of ‘follow-on’ nanomedicine products, ‘nanosimilars’. Moreover, drug regulators need to ensure that ‘next’-generation nanomedicines enter clinical development and consequently the market in a safe and timely way for the benefit of public health. Here we review recent European Medicines Agency activities that relate to the effective development and evaluation of nanomedicine products while keeping patient and consumer safety at the forefront.

Λιπιδικές και Λιποσωμιακές μορφοποιήσεις της Αμφотеρικίνης Β  
Lipidic and Liposomal formulations of Amphotericin B

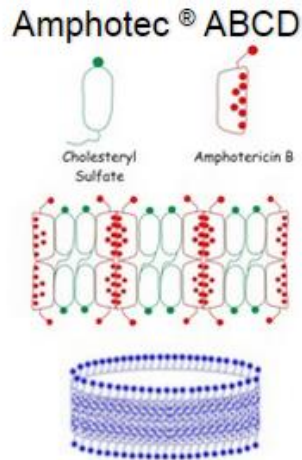
Λυοτροπικοί Υγροί Κρύσταλλοι ως Οχήματα Μεταφοράς Φαρμάκων  
Lyotropic Liquid Crystals as Drug Delivery Vehicles

Amphotericin B Lipid Complex

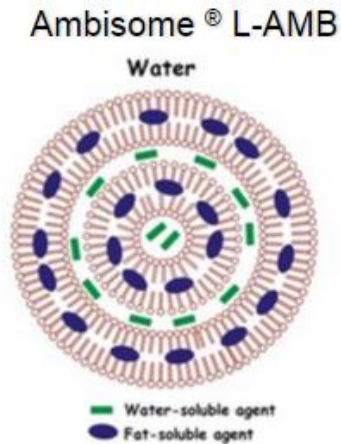
Amphotericin B Colloidal Dispersion



**Ribbon-like particles**  
Carrier lipids: DMPC, DMPG  
Particle size (μm): 1.6-11



**Disk-like particles**  
Carrier lipids: Cholesteryl sulfate  
Particle size (μm): 0.12-0.14



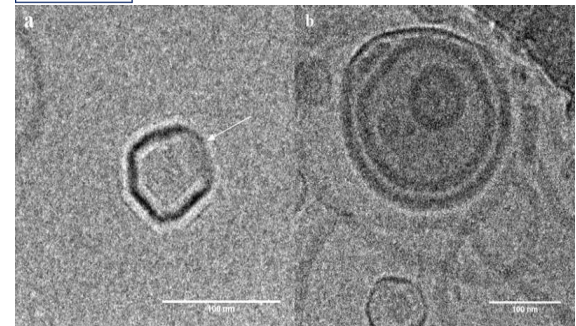
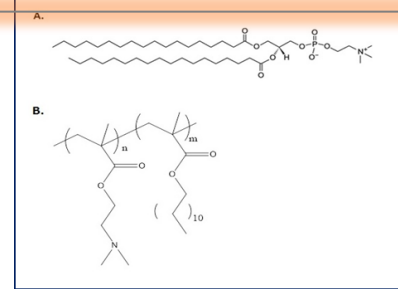
**Unilamellar liposome**  
Carrier lipids: HSPC, DSPG, cholesterol  
Particle size (μm) : 0.08

SELF - ASSEMBLY

ΑΥΤΟ - ΣΥΝΑΡΜΟΛΟΓΗΣΗ

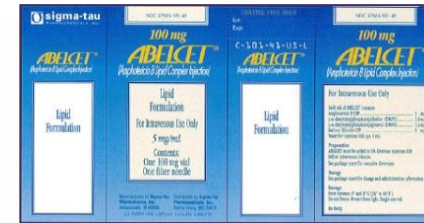
Η ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΝΑΝΟ-ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΑΜΕ ΩΣ 'ΞΕΥΓΙΝΑ', 'ΑΟΡΑΤΑ', 'ΑΠΟΚΡΙΝΟΜΕΝΑ ΣΕ ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ' ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΤΟ ΕΜΠΟΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΠΟΛΥΤΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ ????

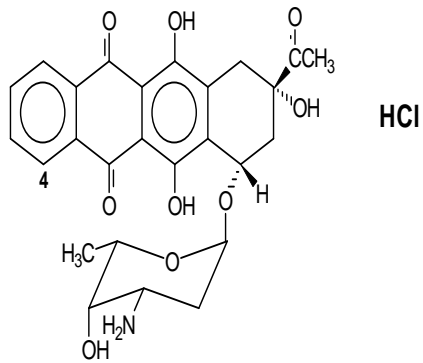
Cryo-TEM images of chimeric liposomal membranes (a) Metastable phases (b) different morphologies of HSPC:PDMAEM A-b-PLMA 2 chimeric liposomes, in molar ratio 9:0.5.



**Morphological Diversity of Block Copolymer/Lipid Chimeric Nanostructures**  
N. Naziris, N. Pippa, V. Chrysostomou, S. Pispas\*, C. Demetzos\*, M. Libera, B. Trzebicka\*

# Λιποσωμακή Αμφοτερικίνη Β





## FDA Approves as Generic the nanotech anticancer medicine Caelyx / Doxil

2/5/2013 2:25 PM ET

The FDA has approved the first generic version of Doxil, Lipodox, the cancer drug made by Sun Pharma Global FZE. The drug comes in the form of a liposome injection in 20 milligram and 50 milligram vials, and administered by a [health](#) care professional, according to the government agency (February 4).

# Lipodox

Λιποσωμακή Δοξορουβικίνη εγκεκριμένη ως γενόσημο φάρμακο στις ΗΠΑ  
ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ Η ΔΙΑΦΟΡΑ ΣΤΟΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟ ΤΩΝ  
ΑΝΤΙΓΡΑΦΩΝ ΤΩΝ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ



ΕΥΡΩΠΗ και ΗΠΑ  
Σε εξέλιξη διαβούλευση  
Έγκριση νανοτεχνολογικού  
αντικαρκινικού φαρμάκου ως  
γενόσημο



Πρωτότυπο αντικαρκινικό νανοφάρμακο  
λιποσωμακή δοξορουβικίνη  
ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΑΝΤΙΓΡΑΦΟ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ

Αντίγραφο αντικαρκινικό νανοφάρμακο λιποσωμακή  
δοξορουβικίνη. ΚΥΚΛΟΦΟΡΕΙ ΩΣ 'ΓΕΝΟΣΗΜΟ' και όχι  
ως νανο-ομοειδές, μόνο στις ΗΠΑ



Overview of the launched intravenously administered (known as parenteral) nanomedicines, focusing more on Liposomes; for all the other categories only the nanosimilar nanomedicines were selected (adapted by Flühmann et al., 2019).

Nanomedicines	Active Substance	Application	Brand Name originator	First Approval
Liposomes	Amphotericin B	Fungal Infections	AmBisome®	1990(EU) / 1997(US)
	Bupivacaine	Anesthetic	Exparel®	2011
	Cytarabine	Meningeal neoplasms	DepoCyt®	1999
	Daunorubicin	Cancer advanced HIV-associated Kaposi's sarcoma	DaunoXome®	1996
	Doxorubicin hydrochloride	Breast neoplasms	Myocet®	2000
	<i>Doxorubicin hydrochloride (PEGylated)</i>	<i>Breast neoplasms, multiple myeloma, ovarian neoplasms, Kaposi's sarcoma</i>	<i>Caelyx(EU)/Doxil (US)® -Lipodox® Nanosimilar in US</i>	1995
	Mifamuride	Osteosarcoma	Mepact®	2009
	Morphine	Pain relief	DepoDur®	2004
	Verteporfin	Macular degeneration, myopia, degenerative	Visudyne®	2000
Nanocrystals	Vincristine	Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia	Marqibo®	2012
	Indicatively olanzapine	Schizophrenia	Zypadhera®	2008
Polymeric drugs	<i>Glatiramer acetate (πολυπεπτιδιο. Τροποποίηση της αυτοανοσίας στην πολλαπλή σκλήρυνση)</i>	<i>Multiple sclerosis</i>	<i>Copaxone® Nanosimilars available in US and EU</i>	1996 <i>(Ανοσοδιεγερτικό. Κατά της πολλαπλής σκλήρυνσης-σκλήρυνση κατά πλάκας, φλεγμονώδης νόσος)</i>
Nanoparticles	Iron sucrose	<i>Iron Deficiency</i>	<i>Venofer® Nanosimilar in some EU markets</i>	1949(EU) / 1992 (US)

# What we need ...

We need specific tools that can meet the requirements for characterizing nanoparticulate medicines and to control the manufacturing process for their development.

**Determination of the physicochemical functionality of nanomedicines is related to their surface characteristics.**



size, size distribution,  $\zeta$ -potential, shape, **surface properties,**

more

**Studies of their metastable phases behaviour and tools by which we can identify the metastability process in order to develop nanosimilar medicines**

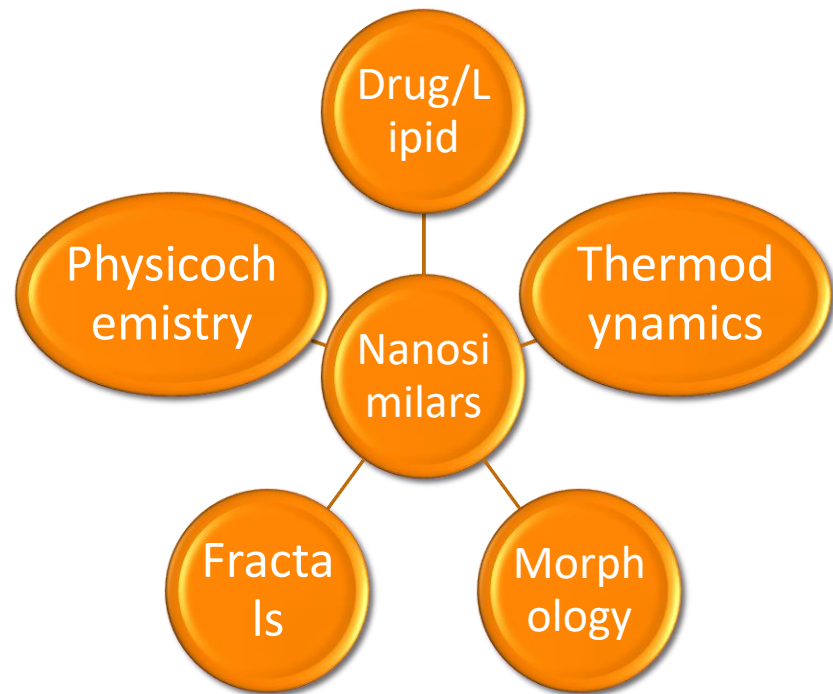
- The need for sensitive and accurate **analytical methods** to identify and quantify the nanomedicine is considered as essential for its quality in part and as final product

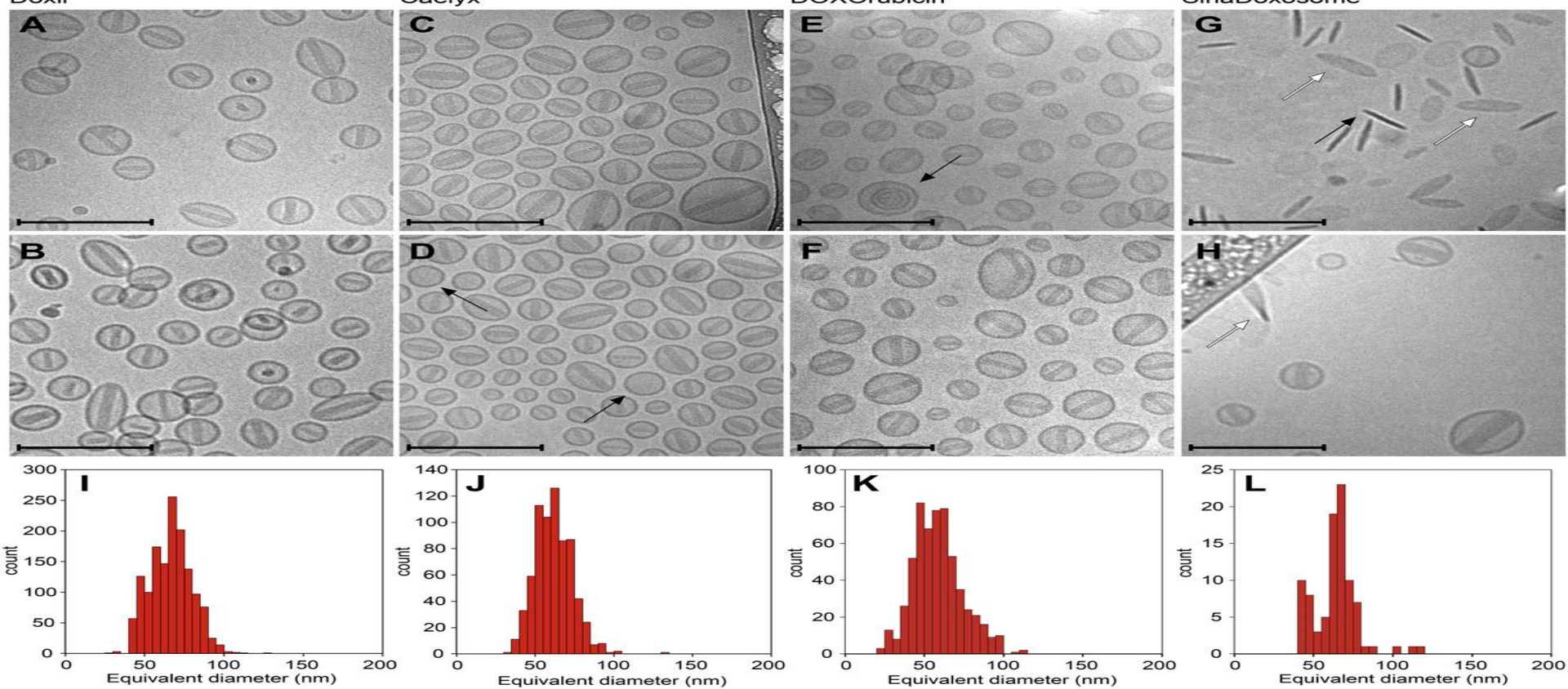
# Αναλυτικές Τεχνικές

---



Astrolabe of Antikythera (National Archaeological Museum in Athens, Greece) (Wikipedia)





Cryo-TEM analysis of four liposomal doxorubicin formulations. Cryo TEM images of Doxil® (A, B), Caelyx® (C, D), Lipodox (DOXOrubicin) (E, F) and SinaDoxosome (G, H). Scale bars: 200 nm. Black arrows indicate empty liposomes (D), an oligolamellar vesicle (E) and disks (G). White arrows represent face on view of disks (G, H). I–L: Liposome size distribution from image processing. Equivalent diameter corresponds to the diameter of a circle occupying the same area as the detected vesicle, but this does not consider contribution by surface projected

# Η Συνεισφορά του Εργαστηρίου Νανοτεχνολογίας Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

---

1<sup>ο</sup> Reflection Paper επί των Νανο-ομοειδών.

Νέα Αναλυτικά Εργαλεία -> Ασφάλεια + Αποτελεσματικότητα

International Journal of Pharmaceutics 483 (2015) 1–5



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijpharm](http://www.elsevier.com/locate/ijpharm)



Note

Fractal geometry as a new approach for proving nanosimilarity: A reflection note

Costas Demetzos <sup>\*,1</sup>, Natassa Pippa

*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Panepistimioupolis Zografou 15771, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*



Η Συνεισφορά του Εργαστηρίου Νανοτεχνολογίας  
**Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών**

---

Σχόλιο για την Υιοθέτηση **Fractal Analysis**:

Concept paper on the revision of the guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (EMA/ CHMP/BMWP/42832/2005).

Σχόλιο για την Υιοθέτηση **Thermal Analysis**:

Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission (EMA/ CHMP/BWP/187338/2014).

# Η Συνεισφορά του Εργαστηρίου Νανοτεχνολογίας

*AAPS PharmSciTech*, Vol. 16, No. 3, June 2015 (© 2015)  
DOI: 10.1208/s12249-015-0321-1

*Mini-Review*

## **Biophysics and Thermodynamics: The Scientific Building Blocks of Bio-inspired Drug Delivery Nano Systems**

**Costas Demetzos<sup>1,2</sup>**

### **Physico-chemical Characterization and Basic Research Principles of Advanced Drug Delivery Nanosystems**

**Natassa Pippa<sup>1,2\*</sup>, Stergios Pispas<sup>2</sup> and Costas Demetzos<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

<sup>2</sup>*Theoretical and Physical Chemistry Institute, National Hellenic Research Foundation, Athens, Greece*

**ENN** European Network of  
Nanotechnology  
[www.aspbs.com/enn](http://www.aspbs.com/enn)

### **Bioinspired Drug Nanocarriers Based on Chimeric/Mixed Nanosystems**

**Natassa Pippa**

*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy,*

*National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece;*

*Theoretical and Physical Chemistry Institute, National Hellenic Research Foundation, Athens, Greece*

**Stergios Pispas**

*Theoretical and Physical Chemistry Institute, National Hellenic Research Foundation, Athens, Greece*

**Costas Demetzos**

*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy,*

*National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

### **THE THERMAL ANALYSIS OF LIPOSOMAL FORMULATIONS AS AN ELEMENT TO EVALUATE THEIR EFFECTIVENESS AS DRUG AND VACCINE DELIVERY SYSTEMS**

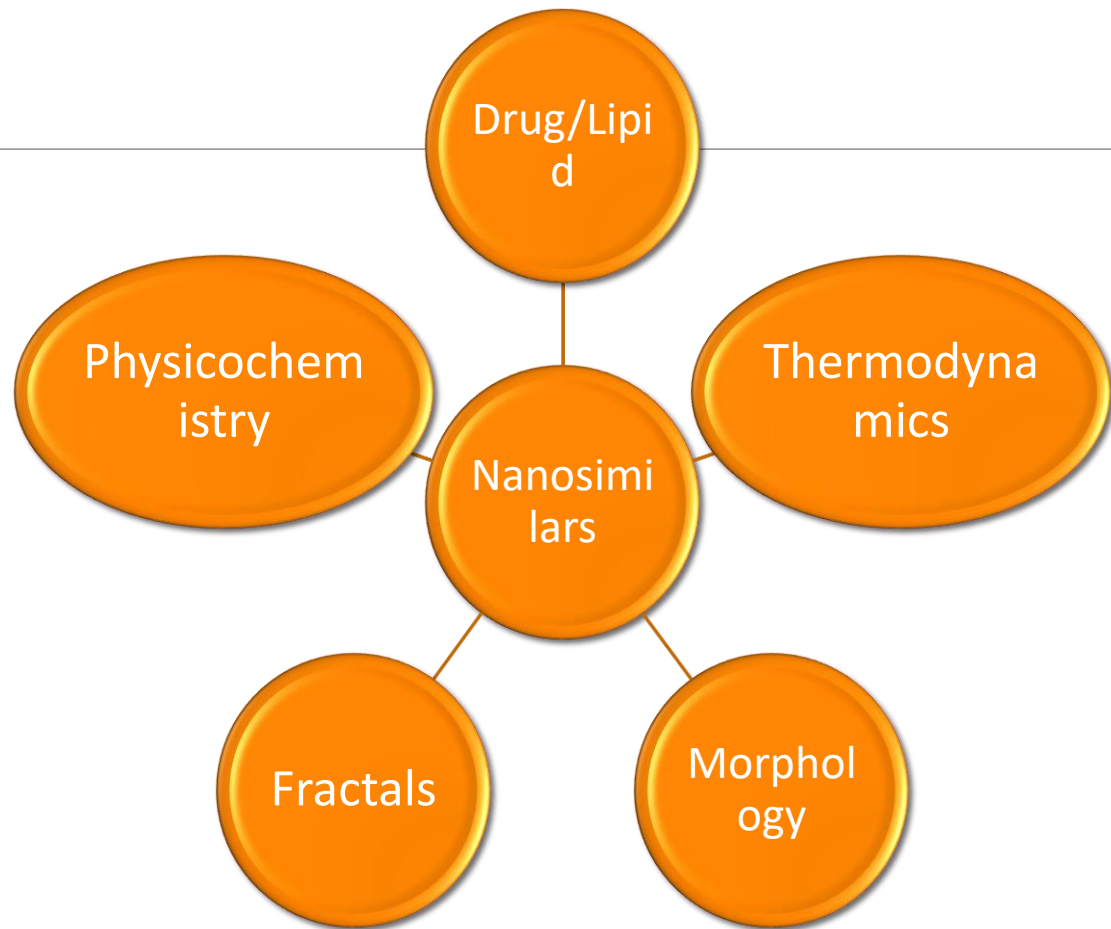
**Nikolaos Naziris<sup>1</sup>, Natassa Pippa<sup>1,2</sup>, Stergios Pispas<sup>2</sup> and Costas Demetzos<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup>*Section of Pharmaceutical Technology, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

<sup>2</sup>*Theoretical and Physical Chemistry Institute, National Hellenic Research Foundation, Athens, Greece*

# Αναλυτικές Τεχνικές

---





# Liposomes in clinical use or trial

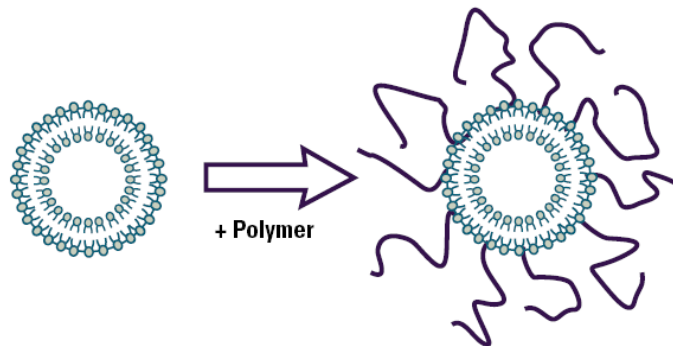
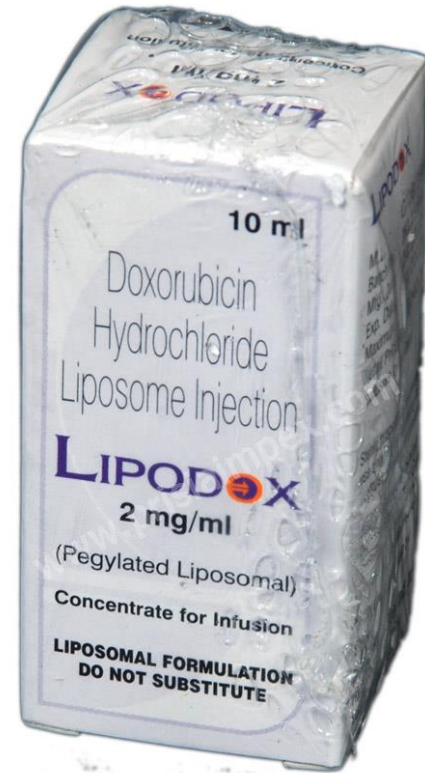
## 19 approved, 21 under clinical trial

1. Myocet (Liposomal Doxorubicin)
2. Doxil, Caelyx (Liposomal Doxorubicin)
3. LipoDox (Liposomal Doxorubicin)
4. Thermodox (Liposomal Doxorubicin)
5. DaunoXome (Liposomal Daunorubicin)
6. Ambisome (Liposomal Amphotericin B)
7. Marqibo (Liposomal Vincristine)
8. Visudyne (Liposomal Verteporfin)
9. DepoCyt (Liposomal Cytarabine)
10. DepoDur (Liposomal Morphine sulfate)
11. Arikace (Liposomal Amikacin)
12. Lipoplatin (Liposomal Cisplatin)
13. LEP-ETU (Liposomal Paclitaxel)
14. Epaxal (Hepatitis A Vaccine)
15. Inflexal V (Influenza Vaccine)

# Lipodox:

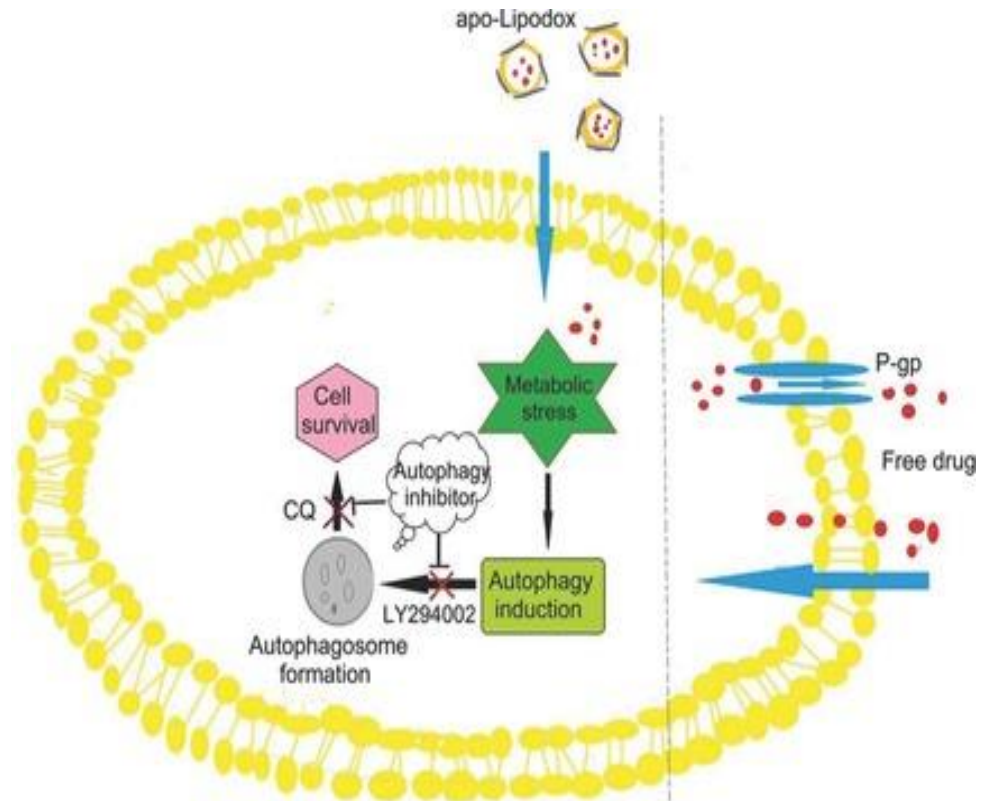
**Lipodox** is doxorubicin hydrochloride encapsulated in long circulating pegylated Liposomes.

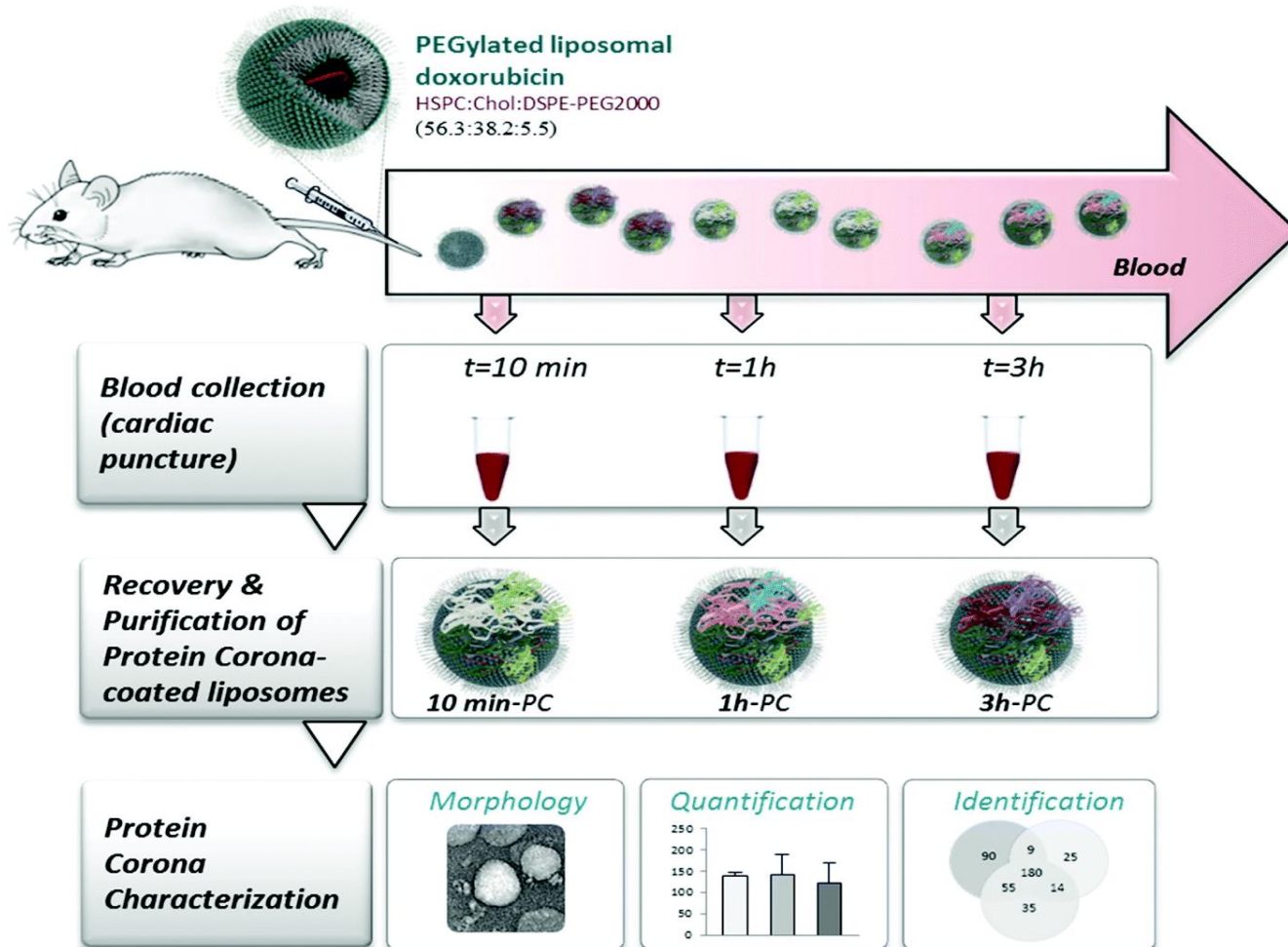
The pegylated Liposomes of doxorubicin are formulated with surface bound methoxypolyethylene glycol (MPEG), a process often referred to as pegylation, to protect liposomes from detection by the mononuclear phagocyte system (MPS) and to increase blood circulation time.



## Lipodox: mechanism of action

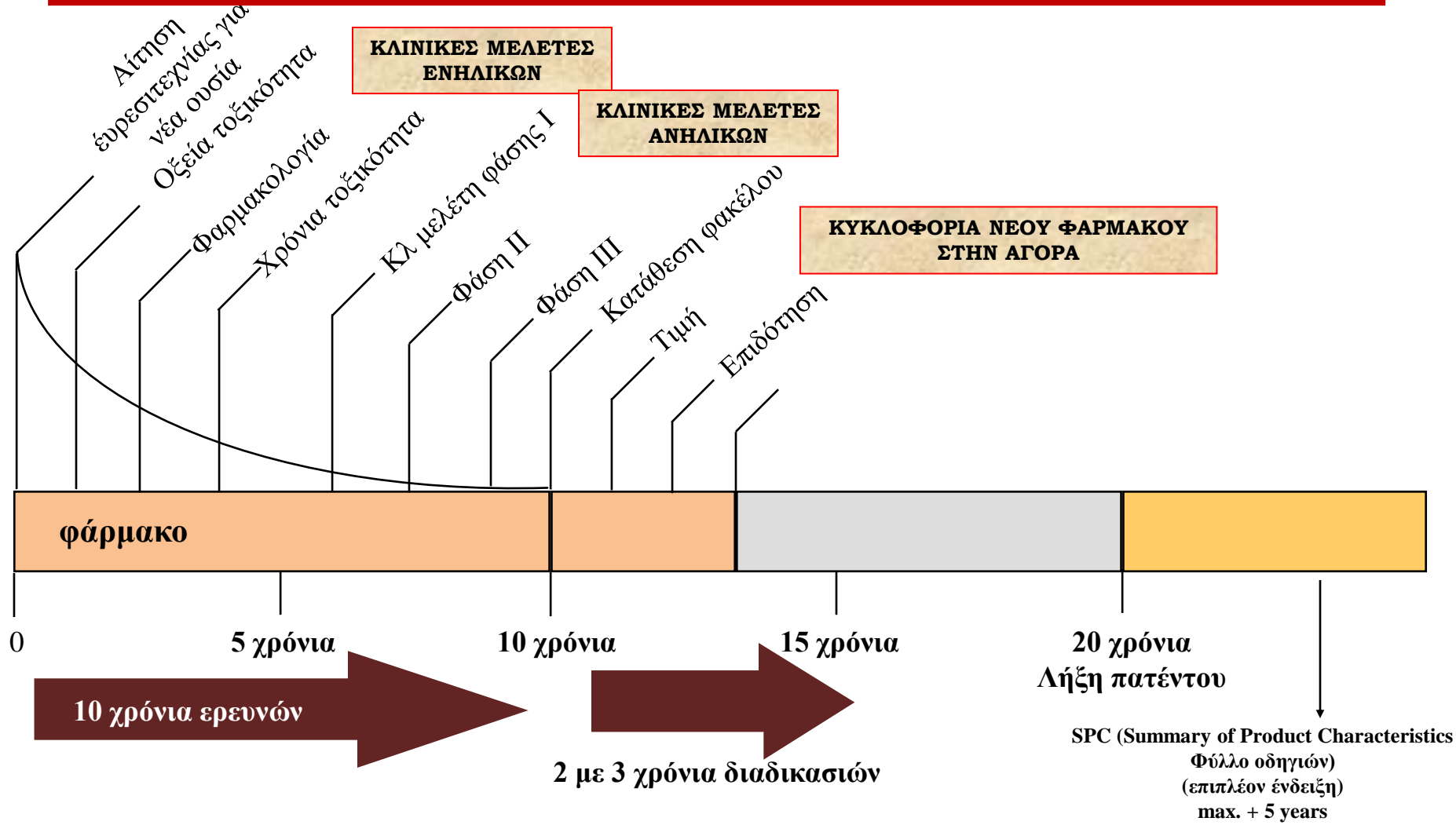
Pegylated liposomes have a half life of approximately 55 hours in humans. They are stable in blood and direct measurement of liposomal doxorubicin shows that at least 90% of the drug remains encapsulated during circulation.





Η διεξαγωγή κλινικών μελετών αποτελεί τη βάση για τη διερεύνηση της **ασφάλειας** και της **αποτελεσματικότητας** των φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση.

**Για το λόγο αυτό το νομοθετικό πλαίσιο που τις ορίζει πρέπει να είναι αυστηρό και κοινό σε όλα τα κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, έτσι ώστε να διευκολύνεται η αξιολόγηση και να προασπίζεται η ασφάλεια των Ευρωπαίων πολιτών.**



# **ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ**

Δικαιώματα Βιομηχανικής και  
Πνευματικής Ιδιοκτησίας

## Εφεύρεση – Ευρεσιτεχνία: Διάρκεια

Η διάρκεια του διπλώματος ευρεσιτεχνίας ενός φαρμάκου είναι **είκοσι έτη** και αρχίζει από την επόμενη της κανονικής κατάθεσης της αίτησης για την απόκτησή του

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι στην πράξη **μειωμένη** κατά το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας τους

Η κάλυψη με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας ενθαρρύνει τον ανταγωνισμό, προσφέροντας κίνητρα για την ανακάλυψη νέων και καινοτόμων φαρμάκων, αλλά και γενικότερα στηρίζει τη επιστημονική και τεχνολογική καινοτομία

Η δυνατότητα προάσπισης των δικαιωμάτων μιας εταιρείας μπορεί να της εξασφαλίσει την απόσβεση της επένδυσης

Ενώ ο εφευρέτης επενδύει σημαντικούς πόρους και χρόνο, ο αντιγραφέας **δεν αναλαμβάνει κανένα κίνδυνο** – όπως και δεν συμβάλλει σε νέα κλινικά δεδομένα ή πληροφορίες για τον ασθενή

# Τα Κίνητρα και η ανταμοιβή για την ευρεσιτεχνία

Κίνδυνος σημαντικής απώλειας εσόδων από τη λήξη του  
Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας

Πίεση για απόδοση μέσα σε 10 – 12 χρόνια

Σημαντική πρόοδο στην ιατρική και φαρμακευτική κάτω από  
δυσμενής συνθήκες οργάνωσης της αγοράς και της  
οικονομίας

Τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας, κατά τη διάρκεια της ισχύς τους,  
αποκλείουν τους άλλους από την:

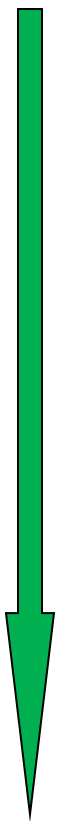
**Παρασκευή**  
**Χρήση**  
**Πώληση**

Η απόκτηση διπλώματος ευρεσιτεχνίας και από τον αντιγραφέα, δεν  
του επιτρέπει τη χρήση του προϊόντος, αλλά την  
αποκλειστικότητα της εφεύρεσής του



# Κατηγορίες διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας

Ισχυρό



Ασθενές

- **Προϊόν** – Καλύπτει και το δραστικό ανεξάρτητα από μέθοδο και χρήση
- **Εναντιομερή, άλατα, πολυμορφικά κ.λ.π.**
- **Σύνθεση** – Καλύπτει μίγμα δραστικού συστατικού με συγκεκριμένα έκδοχα
- **Χρήση** – Καλύπτει τη χρήση του συστατικού για συγκεκριμένη χρήση
- **Μέθοδος** – Καλύπτει τη χημική μέθοδο παραγωγής του συστατικού
- **Συνδυασμός** – Καλύπτει τον συνδυασμό συστατικών
- **Μεταβολίτης** – Καλύπτει τα προϊόντα βιοδιάσπασης

ΤΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (ΠΑΤΕΝΤΕΣ) ΓΙΑ ΜΙΑ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΤΡΟΠΟ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΠΡΟΣΤΙΘΕΜΕΝΗΣ ΑΞΙΑΣ. ΕΙΔΙΚΑ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΣΟΜΕΝΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΙΣΩΣ ΚΑΙ ΤΑ ΜΟΝΑΔΙΚΑ ΤΟΥΣ Η ΤΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΑ ΑΠΟ ΤΑ ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΤΟΥΣ

## **ΟΦΕΛΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΠΑΤΕΝΤΑΣ**

1. ΜΟΝΟΠΩΛΙΑΚΗ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΚΜΕΤΑΛΛΕΥΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ
2. ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΤΟΥ ΙΔΙΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ
3. ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΔΙΑΠΡΑΓΜΑΤΕΥΣΗΣ ΜΕ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΕΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΕΣ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ΜΕ ΠΩΛΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΚΑΙΟΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΠΑΤΕΝΤΑΣ

**Ο ΧΡΟΝΟΣ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΓΙΑ ΝΑ ΚΑΤΑΛΗΞΗ ΜΙΑ ΕΦΕΥΡΕΣΗ ΣΕ ΠΡΟΙΟΝ ΜΟΡΕΙ ΝΑ ΕΊΝΑΙ ΠΕΡΙΠΟΥ 10 ΧΡΟΝΙΑ**

# Η διεκδίκηση των δικαιωμάτων

Γενικά, το βάρος της απόδειξης βρίσκεται στον κάτοχο της ευρεσιτεχνίας

Πρέπει να αποδείξει την καταστρατήγηση

Να συγκρίνει τα δεδομένα που προτείνει ο αντιγραφείας

Να βρει δείγμα από το προϊόν του αντιγραφείας

Να φροντίσει για αναλυτικές δοκιμασίες

Αν και η Φαρμακευτική Βιομηχανία είναι απόλυτα ελεγχόμενη από κανονιστικές ρυθμίσεις, τα δικαιώματα αυτά συχνά καταπατούνται.

Αν και η Παγκόσμια Οργάνωση Εμπορίου έχει θεσπίσει κανόνες όπως αυτόν της TRIPS, σε πολλά Κράτη Μέλη παραμένει ακόμη να υιοθετήσουν εθνικές νομοθεσίες και να προσφέρουν την πρέπουσα προστασία

Πρέπει ακόμα να γίνουν πολλά – αναθεώρηση της νομοθεσίας, εκπαίδευση των ρυθμιστικών παραγόντων και επαγγελματιών, βελτίωση της επικοινωνίας και συντονισμό μεταξύ των Αρχών επιβολής του Νόμου.

# **ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ**

---

## **ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ Δ.Ε**

**ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΟΒΙ**

### **ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ**

**ΕΊΝΑΙ ΝΟΜΙΚΟΣ ΤΊΤΛΟΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΜΕ ΔΙΑΡΚΕΙΑ 20  
ΕΤΩΝ, ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΕΊΤΑΙ ΣΤΟ ΔΙΚΑΙΟΥΧΟ ΓΙΑ  
ΕΠΙΝΟΗΜΑΤΑ ΝΕΑ ΠΟΥ ΕΜΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΕΦΕΥΡΕΤΙΚΗ  
ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΊΝΑΙ ΕΠΙΔΕΚΤΙΚΑ  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ**

# ΔΟΜΗ ΤΟΥ Δ.Ε

**ΤΙΤΛΟΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ  
ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ**

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΥΠΟΒΑΘΡΟΥ ΠΟΥ  
ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ Η ΕΦΕΥΡΕΣΗ**

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ  
ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ**

**ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΓΡΑΦΟΥΝ ΠΩΣ  
Η ΕΦΕΥΡΕΣΗ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΦΑΡΜΟΣΘΕΙ**

**ΑΞΙΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ**

**ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΤΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΟ  
ΣΗΜΕΙΟ ΤΟΥ Δ.Ε. ΠΕΡΙΓΡΑΦΟΥΝ ΚΑΙ  
ΟΡΙΖΟΥΝ ΤΟ ΤΟ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ  
ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΚΑΙ  
ΟΡΙΖΟΥΝ ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ  
ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ. ΟΙ ΑΞΙΩΣΕΙΣ ΕΙΝΑΙ  
ΕΚΕΙΝΕΣ ΠΑΝΩ ΣΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΜΠΟΡΕΙ  
ΝΑ ΣΤΗΡΙΧΘΟΥΝ ΟΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΩΝ  
ΕΦΕΥΡΕΤΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ  
ΠΟΥ ΚΑΤΑΦΕΥΓΟΥΝ ΣΤΗΝ ΔΙΚΑΙΟΣΥΝΗ  
ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΡΙΨΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΤΥΠΙΑΣ  
ΤΟΥ Δ.Ε**

# ΑΙΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΤΗΣΗ Δ.Ε



**ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΙΤΗΣΗ ΣΤΟ ΓΡΑΦΕΙΟ  
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ Δ.Ε. ΚΑΤΟΧΥΡΩΣΗ  
ΤΗΣ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑΣ ΑΙΤΗΣΗΣ**

## ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

**ΕΪΝΑΙ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ  
ΟΠΟΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΕΪΤΑΙ Η ΕΦΕΥΡΕΣΗ**



- 1. Η ΕΦΕΥΡΕΣΗ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΪΝΑΙ  
ΝΕΑ (NOVELTY)**
- 2. ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΕΦΕΥΡΕΤΙΚΗΣ  
ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ (INVENTIVE  
STEP)**
- 3. ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΤΗΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ  
ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ (ENABLEMENT)**

**ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΡΟΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ  
ΠΑΙΖΟΥΝ**

- 1. ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΑ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΤΗΣ  
ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ**
- 2. Η ΧΡΟΝΙΚΗ ΣΤΙΓΜΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ**

1.FIRST TO  
FILE

2.FIRST TO  
INVENT

# **ΑΙΤΗΣΗ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ**

**ΜΕ ΤΟΝ ΟΡΟ ΑΙΤΗΣΗ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ ΟΡΙΖΟΥΜΕ ΤΗΝ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΚΕΙΝΗ (ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ) ΣΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΚΑΤΑΤΙΘΕΤΑΙ Η ΑΙΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΤΟΥ Δ.Ε.**

**Η ΑΙΤΗΣΗ ΚΑΙ ΤΟ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΘΕΙ (π.χ νέα ερευνητικά αποτελέσματα) Η ΝΑ ΚΑΤΑΤΕΘΕΙ ΝΕΟ ΜΕ ΤΗΝ ΙΔΙΑ ΑΙΤΗΣΗ ΜΕΣΑ ΣΕ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ. ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΛΕΥΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΑΥΤΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΓΙΝΕΙ ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΔΙΕΘΝΟΥΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΣΕ Η.Π.Α Η ΆΛΛΕΣ ΧΩΡΕΣ ΠΑΝΤΑ ΜΕ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΝ ΕΘΝΙΚΗ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ**

## **ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΤΗΣ ΕΘΝΙΚΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ**

1. ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ, ΣΥΝΕΔΡΙΑ Η ΔΗΜΟΣΙΟΠΟΙΗΣΗ ΓΕΝΙΚΑ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΤΗΣ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑΣ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ
2. ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ ΜΕ ΠΕΡΙΘΩΡΙΟ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ ΜΕ ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΙΣΧΥΡΟΠΟΙΟΥΝ ΤΗΝ ΕΦΕΥΡΕΣΗ
3. ΧΡΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΘΩΡΙΟ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΠΗΓΩΝ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΞΟΔΩΝ ΤΩΝ ΔΙΕΘΝΩΝ ΚΑΤΑΘΕΣΕΩΝ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ ΕΝΩ ΕΧΕΙ ΕΞΑΣΦΑΛΙΣΘΕΙ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΥΡΩΘΕΙ Η ΙΔΕΑ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ
4. ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ 20+1 ΕΤΗ ΑΠΟ 20 ΕΤΗ ΠΟΥ ΕΞΑΣΦΑΛΙΖΟΥΝ ΟΙ ΑΠ'ΕΥΘΕΙΑΣ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΑΤΑΘΕΣΕΙΣ Δ.Ε



# ΕΘΝΙΚΗ ΚΑΤΑΘΕΣΗ Δ.Ε

**ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ  
ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ Ο  
ΕΦΕΥΡΕΤΗΣ/ΚΑΤΑΘΕΤΗΣ  
ΕΧΕΙ ΤΙΣ ΕΞΕΙΣ  
ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ**

ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΙΤΗΣΗΣ ΣΕ ΈΝΑ Η  
ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΚΡΑΤΗ

ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΙΤΗΣΗΣ ΠΟΥ ΚΑΛΥΠΤΕΙ  
ΧΩΡΕΣ ΕΥΡΥΤΕΡΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ π.χ τις  
27 χώρες που συμμετέχουν στο European  
Patent Convention (EPC) δηλ χώρες της  
ΕΕ και Βουλγαρία, Ελβετία, Ρουμανία,  
Ουγγαρία, Τουρκία.

ΕΦ'ΟΣΟΝ Η ΑΙΤΗΣΗ ΚΡΙΘΕΙ ΌΤΙ ΠΛΗΡΕΙ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟ Ευρωπαϊκό Γραφείο Διπλωμάτων Ευρεσυτεχνίας (**European Patent Office, EPO**) αποδίδει την Ευρωπαϊκή πατέντα που μετατρέπεται αυτόματα σε Δ.Ε (πατέντα ) ΚΑΙ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΕΠΙ ΜΕΡΟΥΣ ΧΩΡΩΝ

ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΦΟΡΟΥΝ ΚΥΡΙΩΣ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΓΝΩΣΗΣ (**PRIOR ART**) ΣΧΕΤΙΚΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΕΦΕΥΡΕΣΗ, ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ (ΑΙΤΗΣΗ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ, ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ).

ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΔΙΑΒΙΒΑΖΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΕΦΕΥΡΕΤΗ/ΚΑΤΑΘΕΤΗ Ο ΟΠΟΙΟΣ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙ ΣΕ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΩΣ 6 ΜΗΝΩΝ ΝΑ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΕ ΑΥΤΑ.

Η ΕΡΕΥΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ **PRIOR ART ΤΗΣ** ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ ΑΦΟΡΑ ΣΕ ΠΟΛΛΕΣ ΒΑΣΕΙΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ . Η ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΤΗΣ ΕΚΕΘΕΣΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΓΙΝΕΤΑΙ ΣΕ ΔΙΑΣΤΗΜΑ 18 ΜΗΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ

## Εθνική/τοπική αίτηση διπλώματος ευρεσιτεχνίας

Το Παράρτημα αυτό δείχνει τα βασικά στάδια κατάθεσης και εξέτασης μιας εθνικής/τοπικής αίτησης και τα χρονικά διαστήματα που απαιτούνται για τα διάφορα στάδια (σύμφωνα με το πρότυπο του ευρωπαϊκού διπλώματος). Τα χρονικά περιθώρια που αναφέρονται δεν είναι απόλυτα και μπορούν να μεταβληθούν κατά περίπτωση. Για παράδειγμα, είναι δυνατόν να υπάρχουν περισσότερα από ένα office action, οπότε η διαδικασία επιμηκύνεται.

Βήμα	Χρονικό περιθώριο	Επεξήγηση
1	0	Κατάθεση αίτησης προτεραιότητας
2	12 μήνες από το Βήμα 1	Κατάθεση ευρωπαϊκής αίτησης
3	16 μήνες από το Βήμα 1	Κοινοποίηση Έκθεσης Έρευνας
4	18 μήνες από το Βήμα 1	Δημοσίευση αίτησης
5	24 μήνες από το Βήμα 1	Αίτηση εξέτασης
6	12-24 μήνες από το Βήμα 5	Κοινοποίηση πρώτης Έκθεσης Εξέτασης
7	4 μήνες από το Βήμα 6	Απάντηση στην Έκθεση Εξέτασης (office action)
8	4-8 μήνες από το Βήμα 7	Κοινοποίηση σύμφωνα με τον κανόνα 51(4) EPC*
9	4 μήνες από το Βήμα 8	Αποδοχή κειμένου, πλήρωσή τελών δημοσίευσης, κατάθεση μεταφράσεων αξιώσεων σε Γαλλικά, Γερμανικά**
10	2 μήνες από το Βήμα 9	Κοινοποίηση αποδοχής διπλώματος
11	3 μήνες από το Βήμα 10	Η απόδοση της πατέντας εμφανίζεται στο European Patent Bulletin
12	3 μήνες από το Βήμα 11	Επισημοποίηση του διπλώματος στις χώρες που έχουν οριστεί, κατάθεση μεταφράσεων του διπλώματος
13	9 μήνες από το Βήμα 12	Λήξη περιόδου κατάθεσης αίτησης αντίθεσης (opposition)

\* Ο κανόνας 51(4) EPC καλεί τον καταθέτη να αποδεχθεί το κείμενο απόδοσης του διπλώματος ευρεσιτεχνίας που έχει εγκριθεί από το Ευρωπαϊκό Γραφείο μέσα σε χρονικό διάστημα 4 μηνών.

\*\* Οι τρεις επίσημες γλώσσες του ευρωπαϊκού διπλώματος ευρεσιτεχνίας είναι τα Αγγλικά, τα Γαλλικά και τα Γερμανικά.

Αν η αίτηση έχει κατατεθεί στα Αγγλικά, απαιτείται σε αυτό το στάδιο η μετάφραση των αξιώσεων στις δύο άλλες επίσημες γλώσσες του EPO.

# ΔΙΕΘΝΗΣ ΑΙΤΗΣΗ Δ.Ε

## ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ

ΜΕΣΩ ΤΗΣ PATENT CORPORATION TREATY (PCT) Ο ΕΦΕΥΡΕΤΗΣ / ΚΑΤΑΘΕΤΗΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΚΑΤΑΘΕΣΕΙ ΑΙΤΗΣΗ ΔΙΕΘΝΟΥΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΝ ΕΘΝΙΚΗ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΠΛΗΡΩΝΟΝΤΑΣ ΤΑ ΤΕΛΗ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ.

## ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΣΕ 122 ΧΩΡΕΣ

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΤΟΥ ΕΦΕΥΡΕΤΗ/ΚΑΤΑΘΕΤΗ ΣΕ ΔΙΑΣΤΗΜΑ 16 ΜΗΝΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΓΙΑ (PRIOR ART) ΜΕ ΤΗΝ Διεθνή Έκθεση Έρευνας (ΔΕΕ) Η ΟΠΟΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΕΤΑΙ ΣΕ ΕΝΤΥΠΟ ΤΟΥ PCT (PCT GAZETTE) ΤΟΝ 18 ΜΗΝΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ.

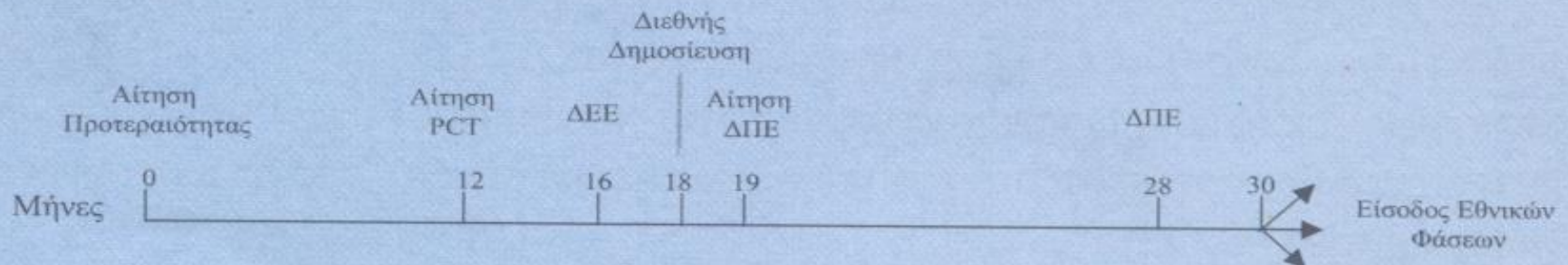
# ΔΙΕΘΝΗΣ ΑΙΤΗΣΗ Δ.Ε

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

### Διεθνής αίτηση διπλώματος ευρεσιτεχνίας

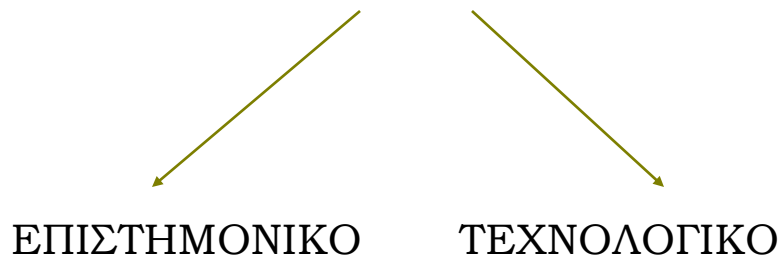
Στο χρονικό σημείο 0 κατατίθεται αίτηση προτεραιότητας που ακολουθείται από αίτηση PCT στο τέλος του χρόνου προτεραιότητας. Δεκαέξι μήνες περίπου από την ημερομηνία προτεραιότητας ο εφευρέτης λαμβάνει τη Διεθνή Έκθεση Έρευνας (ΔΕΕ), ενώ η αίτηση δημοσιεύεται το 18ο μήνα. Το 19ο μήνα ο δικαιούχος έχει το δικαίωμα να καταθέσει αίτηση Διεθνούς Προκαταρκτικής Εξέτα-

σης (ΔΠΕ), ενώ τον 28 μήνα τού κοινοποιείται το αποτέλεσμα της. Τριάντα μήνες από την ημερομηνία προτεραιότητας η αίτηση εισέρχεται στην εθνική/τοπική φάση. Ας σημειωθεί ότι το Παράρτημα αυτό παρουσιάζει τα κυριότερα στάδια κατάθεσης διεθνούς αίτησης PCT. Για περισσότερες πληροφορίες ο αναγνώστης καλείται να επισκεφθεί την ηλεκτρονική διεύθυνση του WIPO.



# ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ ΓΙΑ Δ.Ε

Η ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ  
ΓΙΝΕΤΑΙ ΑΠΟ  
ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟΥΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΕΣ  
ΚΑΙ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΕΡΕΥΝΑ  
ΣΕ

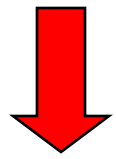


ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ  
ΤΗΣ Διεθνούς Έκθεσης Έρευνας  
(ΔΕΕ)

**ΘΕΤΙΚΑ**



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

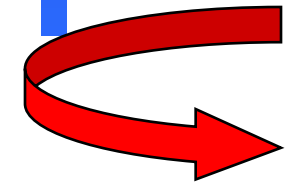


**ΑΡΝΗΤΙΚΑ**



Διαβιβάζεται η Έκθεση Εξέτασης (Office Action) στον Εφευρέτη/Καταθέτη ο οποίος εντός 2-6 μηνών πρέπει να απαντήσει.

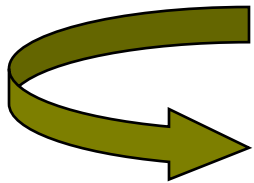
**Διαβιβάζεται η Έκθεση Εξέτασης (Office Action) στον Εφευρέτη/Καταθέτη ο οποίος εντός 2-6 μηνών πρέπει να απαντήσει.**



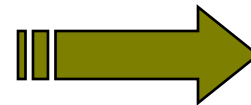
**ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ**



**ΑΠΟΡΙΨΗ  
ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ  
ΓΙΑ  
ΑΠΟΚΤΗΣΗ  
Δ.Ε**



**ΘΕΤΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ**



**ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΕΞΕΤΑΣΤΗ  
ΓΙΑ ΑΠΟΔΟΧΗ, ΔΙΟΡΘΩΣΗ  
Η ΑΠΟΡΙΨΗ ΤΩΝ  
ΔΙΟΡΘΩΣΕΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ  
ΕΦΕΥΡΕΤΗ/ΚΑΤΑΘΕΤΗ**

**Η ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΑΥΤΗΣ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΤΕΛΙΚΗ ΑΠΟΔΟΧΗ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ ΕΙΝΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΤΑΙ ΤΙΣ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΦΟΡΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΗ ΔΙΚΗΓΟΡΙΚΟΥ ΓΡΑΦΕΙΟΥ ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟΥ ΣΕ Δ.Ε ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΛΙΚΗ ΜΟΡΦΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ (Σε συνεργασία με τους Επιστήμονες) ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ**

# ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΦΕΥΡΕΤΗ/ΚΑΤΑΘΕΤΗ

ΑΠΟΚΤΗΣΗ Δ.Ε



ΜΟΝΟΠΩΛΙΑΚΗ ΕΚΜΕΤΑΛΛΕΥΣΗ  
ΤΩΝ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ  
ΓΙΑ 20 ΧΡΟΝΙΑ (Ημερομηνία  
Κατάθεσης και όχι από την ημερομηνία  
απόδοσης της πατέντας)

**ΠΛΗΡΩΜΗ ΤΩΝ ΤΕΛΩΝ**  
ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΟΥ Δ.Ε ΣΕ ΚΑΘΕ  
ΧΩΡΑ

ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΜΗ ΠΛΗΡΩΜΗΣ  
ΤΩΝ ΤΕΛΩΝ ΣΕ ΜΙΑ ΧΩΡΑ ΤΑ  
ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ  
ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΗ ΧΩΡΑ ΧΑΝΟΝΤΑΙ

Ο ΕΦΕΥΡΕΤΗΣ/ΚΑΤΑΘΕΤΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΤΟΥ Δ.Ε ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΥΠΟΧΡΕΩΜΕΝΟΣ ΝΑ  
ΑΝΑΠΤΥΞΕΙ ΕΜΠΟΡΙΚΑ ΤΗΝ ΕΦΕΥΡΕΣΗ ΤΟΥ. ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΔΙΑΒΙΒΑΣΕΙ ΤΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ



ΣΕ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΕΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΤΗΝ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΕΜΠΟΡΙΚΗΣ  
ΕΚΜΕΤΑΛΛΕΥΣΗΣ . ΕΔΩ ΑΡΧΙΖΕΙ ΚΑΙ Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΠΡΑΓΜΑΤΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΩΛΗΣΗ  
ΤΩΝ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΕΞΑΣΦΑΛΙΖΕΙ ΑΜΜΕΣΑ Η ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΑ ΚΕΡΔΗ ΣΤΟΝ  
ΕΦΕΥΡΕΤΗ/ΚΑΤΑΘΕΤΗ

## **ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΤΟΥ Δ.Ε**

**ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΠΟΥ ΚΑΠΟΙΟΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΑΜΦΙΣΒΙΤΗΣΗ ΤΗΝ ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΕΝΟΣ Δ.Ε ΤΟΤΕ ΥΠΑΡΧΕΙ Η ΝΟΜΙΚΗ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ ΑΝΤΙΘΕΣΗΣ (**OPPOSITION**) ΖΗΤΩΝΤΑΣ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ Η ΚΑΙ ΑΚΟΜΑ ΤΗΝ ΑΚΥΡΩΣΗ ΤΟΥ Δ.Ε. ΤΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΟΡΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΓΡΑΦΕΙΟ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ (9 ΜΗΝΕΣ ΓΙΑ ΤΑ European Patent Office)**

**Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΟΡΙΖΕΙ ΕΠΑΝΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΥ Δ.Ε ΕΙΤΕ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΥ ΕΙΤΕ ΣΕ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ ΑΞΙΩΣΕΙΣ**



## ΓΙΑΤΙ ?



ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΥΠΑΡΞΟΥΝ  
ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΟΦΕΛΗ  
ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΠΟΡΙΨΗ ΜΕΡΙΚΩΝ Η  
ΚΑΙ ΑΚΟΜΑ ΜΙΑΣ ΑΞΙΩΣΗΣ  
(CLAIM) ΤΟΥ Δ.Ε

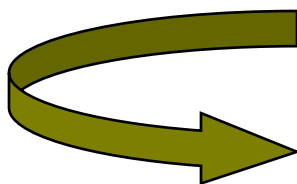
## ΕΜΠΕΙΡΙΑ



ΤΟ 8 % ΤΩΝ ΠΑΤΕΝΤΩΝ  
ΟΔΗΓΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ  
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

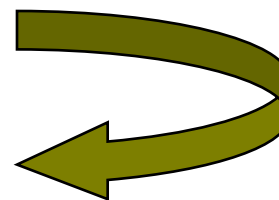
ΤΟ 35% ΤΩΝ Δ.Ε  
ΑΠΟΡΡΙΠΤΕΤΑΙ ΣΤΟ  
ΣΥΝΟΛΟ Η ΕΝ ΜΕΡΗ

## ΝΟΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ



### ΕΥΡΩΠΗ

Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΝΤΙΘΕΣΗΣ  
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΚΔΗΛΩΘΕΙ  
ΜΕΣΑ ΣΕ 9 ΜΗΝΕΣ ΑΠΟ  
ΤΗΝ ΑΠΟΔΟΣΗ ΤΟΥ Δ.Ε



### Η.Π.Α

Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ  
ΑΝΤΙΘΕΣΗΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ  
ΕΚΔΗΛΩΘΕΙ ΚΑΘ' ΟΛΗ ΤΗΝ  
ΩΦΕΛΙΜΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ  
ΜΙΑΣ ΠΑΤΕΝΤΑΣ

## Διαφορές μεταξύ USPTO & EPO

Οι κυριότερες διαφορές μεταξύ του Γραφείου Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας των Ηνωμένων Πολιτειών (USPTO) και του Ευρωπαϊκού Γραφείου (EPO) συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

USPTO	EPO	Παρατηρήσεις
Ένα δίπλωμα	Σύνολο επιμέρους διπλωμάτων (maximum 27)	Ο καταθέτης επιλέγει ως και 27 χώρες που συμμετέχουν στο σύστημα ευρωπαϊκής πατέντας.
First to Invent	First to File	Μεταξύ δύο καταθετών A και B που έχουν την ίδια εφεύρεση, στην Ευρώπη ο καταθέτης που καταθέτει πρώτος αποκτάει το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, ενώ στην Αμερική, παρόλο που ο εφευρέτης A μπορεί να καταθέτει αίτηση νωρίτερα από τον B, αν ο B μπορεί να αποδείξει ότι συνέλαβε την ιδέα ή περιέγραψε την εφεύρεση νωρίτερα από τον A, τότε αυτός θα αποκτήσει την πατέντα.
Provisional application	No provisional application	Στις Ηνωμένες Πολιτείες υπάρχει η έννοια της provisional application, που εξυπηρετεί παρόμοιο σκοπό με την αίτηση προτεραιότητας στο ευρωπαϊκό σύστημα. Παρ' όλη αυτά, η provisional application λήγει στο τέλος του χρόνου προτεραιότητας, ενώ η αίτηση προτεραιότητας σύμφωνα με το ευρωπαϊκό σύστημα οδηγεί σε δίπλωμα ευρεσιτεχνίας.
Χρόνος χάριτος ενός χρόνου	Απουσία οποιουδήποτε χρόνου χάριτος	Για την ικανοποίηση του κριτηρίου του «νέου» το ευρωπαϊκό σύστημα προϋποθέτει ότι οποιαδήποτε γνώση & πληροφορία που αποτελεί μέρος της στάθμης της τεχνικής και είναι διαθέσιμη πριν από την ημερομηνία προτεραιότητας αποτελεί παράγοντα απολύτως αποτρεπτικό για την απόδοση ενός διπλώματος. Στις Ηνωμένες Πολιτείες ο εφευρέτης έχει περίοδο χάριτος ενός χρόνου από το πρώτο αποτρεπτικό γεγονός για την απόδοση ενός διπλώματος. Δηλαδή αν ο εφευρέτης δημοσιεύσει τη χρήση μιας ουσίας X για τη θεραπεία του καρκίνου, τότε, σύμφωνα με το ευρωπαϊκό σύστημα, είναι αδύνατον να κατοχυρώσει τη χρήση αυτή, ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες μπορεί να καταθέσει αίτηση διπλώματος μέσα σε ένα χρόνο από τη δημοσίευση του άρθρου και βέβαια να αποκτήσει δίπλωμα ευρεσιτεχνίας για την παραπάνω χρήση.

## ΣΥΝΕΧΕΙΑ

Η Έκθεση Έρευνας δε δημοσιεύεται

Η Έκθεση Έρευνας δημοσιεύεται ξεχωριστά (Office Action)

Ex patre & inter patres reexamination

Opposition Procedure

Information disclosure statement

No Information disclosure statement

Έκπτωση 50% σε μικρές επιχειρήσεις

Καμία έκπτωση

Στο ευρωπαϊκό σύστημα η Έκθεση Έρευνας δημοσιεύεται ξεχωριστά, ενώ στο σύστημα των Ηνωμένων Πολιτειών συμπεριλαμβάνεται στην Έκθεση Εξέτασης.

Στο ευρωπαϊκό σύστημα η διαδικασία της αντίθεσης πρέπει να ξεκινήσει μέσα σε 9 μήνες από τη δημοσίευση της απόδοσης του διπλώματος, ενώ σύμφωνα με το USPTO η διαδικασία ex patre & inter patres reexamination μπορεί να ξεκινήσει καθ' όλη την ωφέλιμη διάρκεια ζωής μίας πατέντας. Για συμπληρωματικές πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία που ακολουθείται στο USPTO, ο αναγνώστης παραπέμπεται στην ιστοσελίδα του USPTO και στα σχετικά άρθρα 35 USC §§ 301-307 και §§ 311-318.

Το USPTO θεωρεί ότι ο εφευρέτης γνωρίζει καλύτερα από το γραφείο τα έγγραφα της σχετικής με την αίτηση γνώσης (prior art) και ζητά από τον εφευρέτη να παραδώσει στο γραφείο τα σχετικά έγγραφα. Το σύστημα αυτό δεν ακολουθείται στην Ευρώπη. Σε περίπτωση που ο εφευρέτης αποδειχθεί ότι σκοπίμως αποκρύπτει από το USPTO έγγραφα, τότε η αίτησή του θα απορριφθεί.

Επιχειρήσεις που απασχολούν λιγότερα από 500 άτομα δικαιούνται να πληρώνουν το 50% των διαφόρων τελών. Το δικαίωμα αυτό χάνεται αν τα δικαιώματα εκμετάλλευσης της εφεύρεσης έχουν μεταφερθεί σε επιχείρηση με περισσότερα από 500 άτομα.

# ΔΑΠΑΝΕΣ ΚΑΙ ΕΞΟΔΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΤΟΥ Δ.Ε

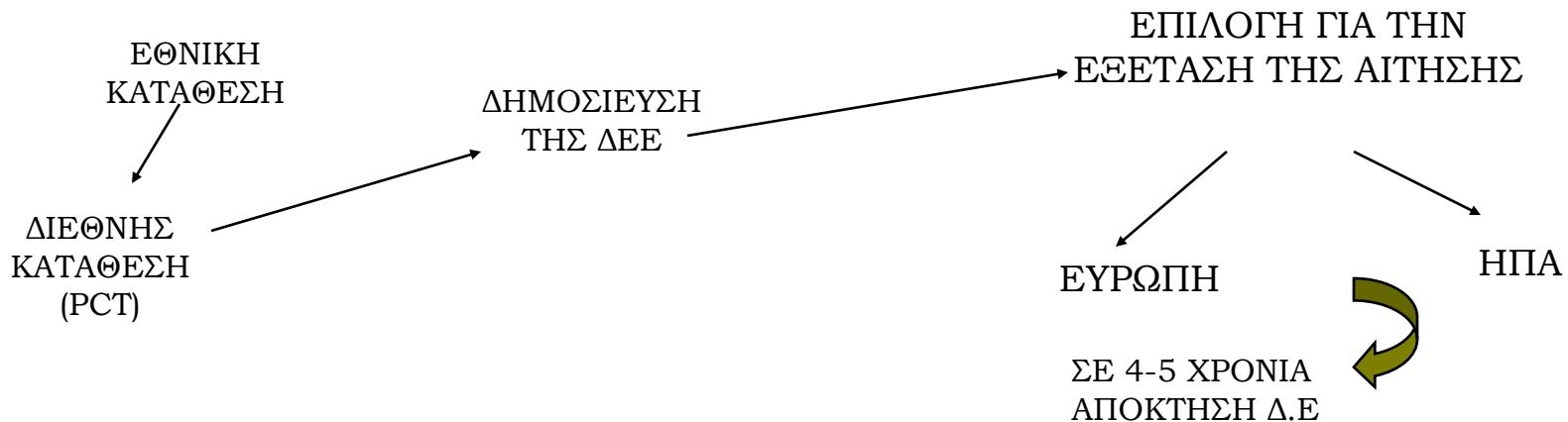
Η ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟΔΟΧΗΣ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΤΗΣΗ Δ.Ε ΚΑΘΟΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΓΙΑ ΝΑ ΠΕΙΣΘΟΥΝ ΟΙ ΕΞΕΤΑΣΤΕΣ ΟΤΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΠΡΟΤΩΤΥΠΙΑ (NOVELTY).

ΑΥΤΟ ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΕΙΔΙΚΩΝ ΓΡΑΦΕΙΩΝ ΠΑΤΕΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ Η ΣΤΙΣ Η.Π.Α ΜΕ ΤΕΡΑΣΤΙΑ ΚΟΣΤΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΟΣΟ ΤΕΧΝΙΚΑ ΟΣΟ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ.

ΣΥΝΗΘΩΣ Η ΧΡΕΩΣΗ ΤΩΝ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΑΥΤΩΝ ΓΡΑΦΕΙΩΝ ΓΙΝΕΤΑΙ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΧΡΟΝΟ ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΗΣ ΤΟΥ ΑΚΟΜΑ ΚΑΙ ΓΙΑ ΑΠΛΕΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ

ΤΑ ΤΕΛΗ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΤΟΥ Δ.Ε

## ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ



**ΕΥΡΩΠΑΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗΝ  
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΕΡΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΗΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ  
ΥΓΕΙΑΣ.**

**ΙΣΧΥΡΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΕΚΛΟΓΙΚΕΥΣΗ**

**Η ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΥΤΗ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΣΕ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΟ  
ΚΕΙΜΕΝΟ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ  
ΠΡΟΤΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΕΡΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ  
ΣΗΜΕΡΙΝΟΥ ΝΟΜΙΚΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΑΛΛΑ ΠΡΟΣΚΑΛΕΙ ΚΑΙ ΓΙΑ  
ΥΠΟΒΟΛΗ ΠΡΟΤΑΣΕΩΝ ΠΟΥ ΘΑ ΒΟΗΘΟΥΣΑΝ ΣΕ ΒΕΛΤΙΩΣΕΙΣ Η  
ΚΑΙ ΑΛΛΑΓΕΣ.**

# ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

## ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ

(Οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου του Συμβουλίου της 6ης Νοεμβρίου 2001 περί Κοινοτικού Κώδικα για τα Φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση) άρθρα 101- 108



**Άρθρο 101.** Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να ενθαρρύνουν ιατρούς και επαγγελματίες του τομέα υγείας να γνωστοποιούν πιθανολογούμενες παρενέργειες στις αρμόδιες αρχές.

**Γενικά μιλώντας για το  
θέμα της  
Φαρμακοεπαγρύπνησης**



1. Τα κράτη μέλη καθιερώνουν σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης
2. Λαμβάνεται υπ' όψιν η εσφαλμένη ή η κατάχρηση φαρμάκων από το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης και γίνεται αξιολόγηση
3. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου πρέπει να διαθέτει μονίμως ειδικευμένο άτομο υπεύθυνο για την φαρμακοεπαγρύπνηση
4. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου πρέπει να τηρεί λεπτομερή αρχεία
5. Συγκρότηση δικτύου επεξεργασίας δεδομένων σε Κοινοτικό επίπεδο. Διαβίβαση πληροφοριών από τα κράτη μέλη στον υπεύθυνο οργανισμό φαρμακοεπαγρύπνησης σε 15 ημέρες
6. Σύνταξη λεπτομερών οδηγιών για ηλεκτρονική ανταλλαγή πληροφοριών
7. Αν κράτος μέλος θεωρήσει απαραίτητη την διακοπή κυκλοφορίας φαρμάκου μπορεί να το κάνει. Ενημερώνει τον Οργανισμό και τα υπόλοιπα κράτη μέλη την επόμενη εργάσιμη ημέρα.

# **ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ**

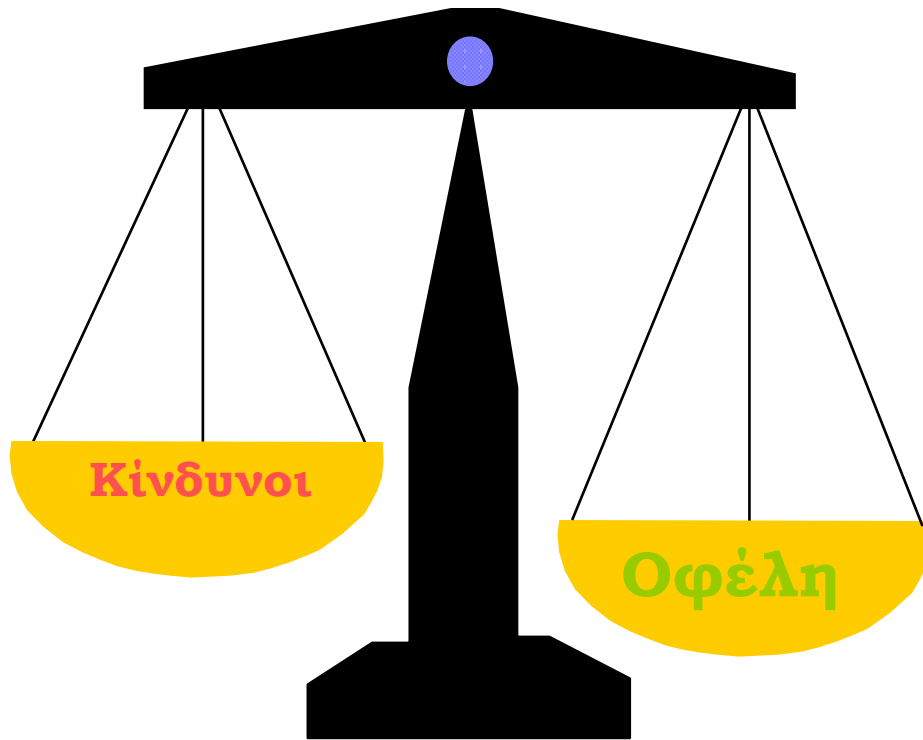
**ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΕΙΝΑΙ Ο ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ  
ΤΟΜΕΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΩΝ  
ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ  
ΕΛΑΧΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΒΕΛΤΙΩΣΗ  
ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ  
ΤΟΥΣ**

**Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΥΤΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ**

- 1. ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**
- 2. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ 'ΣΗΜΑΤΩΝ ' ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**
- 3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΛΗΨΗ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**
- 4. ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΓΙΑ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΗΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ, ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΩΝ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ ΤΟΥ ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟΥ ΠΛΑΙΣΙΟΥ**
- 5. ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΜΕ ΕΘΝΙΚΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**
- 6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**



# Σκοπός της Φαρμακοεπαγρύπνησης



Να διασφαλίσει ότι  
για τα  
κυκλοφορούντα  
φάρμακα, τα οφέλη  
υπερτερούν των  
κινδύνων

# **Η Φαρμακοεπαγρύπνηση αφορά:**

- **Ασθενείς**
- **Επαγγελματίες Υγείας**
- **Φαρμακευτικές εταιρείες**
- **Οργανισμούς φαρμάκου**

- Με την ταυτοποίηση των νέων ανεπιθύμητων ενεργειών
- Προωθώντας την ασφαλή χρήση των φαρμάκων
- Με την πρόληψη των Α.Ε
- Ισχυροποιώντας την ασφαλή χρήση στην κλινική πράξη
- Διασφαλίζοντας ότι ο συνταγογράφων και ο ασθενής έχουν όλη την απαραίτητη πληροφόρηση για την ασφαλή χρήση των φαρμάκων

**ΣΤΙΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ  
ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΟΙ:**

1. ΙΑΤΡΟΙ, ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΙ, ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΚΑΙ ΟΛΟΙ ΟΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ
2. ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΌΠΩΣ Ο Ε.Μ.Α ΚΑΙ ΟΙ ΕΘΝΙΚΟΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ, ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ ΕΙΣΑΓΩΓΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΝΟΜΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

**ΟΙ ΚΑΝΟΝΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΟΝ ΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΜΕ ΒΑΣΗ  
ΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΤΗ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

(Βρυξέλλες 5-12-07)

**ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ**

- **ΚΟΙΝΟΤΙΚΟ ΚΩΔΙΚΑ ΓΙΑ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΧΡΗΣΗ**
- **ΣΤΙΣ ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΙΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΑ ΚΕΝΤΡΙΚΩΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**
- **ΣΤΙΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**
- **ΕΥΡΩΠΑΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ**

**Η ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΣΤΗΝ Ε.Ε ΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ Ο ΟΠΟΙΟΣ ΕΧΕΙ ΤΗΝ ΥΠΕΥΘΥΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΒΑΣΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΓΙΑ Α.Ε. ΣΤΗΝ Ε.Ε. ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΛΕΙΤΑΙ EUDRAVIGILANCE ΚΑΙ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΒΑΣΕΙΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΓΙΑ Α.Ε. ΤΟΣΟ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΟΣΟ ΚΑΙ ΣΤΑ ΖΩΑ.**

## **ΣΤΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΤΗΣ Ε.Ε ΓΙΑ ΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΌΤΙ**

**ΟΙ ΣΗΜΕΡΙΝΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΓΙΝΟΝΤΑΙ ΟΛΟ  
ΚΑΙ ΠΙΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΑΔΥΝΑΤΟΥΝ ΝΑ ΛΑΒΟΥΝ ΥΠ' ΌΨΙΝ ΤΙΣ  
ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΕ ΚΑΙΝΟΤΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΩΤΕΡΑ ΤΗΝ  
ΕΠΑΝΑΣΤΑΣΗ ΠΟΥ ΣΥΝΤΕΛΕΙΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ  
ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΕΥΚΑΙΡΕΙΕΣ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ**

**ΕΠΕΙΔΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΖΕΤΑΙ ΤΟ ΓΕΓΟΝΟΣ ΌΤΙ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

**ΣΩΖΟΥΝ  
ΑΝΘΡΩΠΙΝΕΣ ΖΩΕΣ**

**ΒΕΛΤΙΩΝΟΥΝ  
ΤΗΝ ΔΙΑΒΙΩΣΗ**



**ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΕΤΑΙ  
ΕΠΙΤΑΚΤΙΚΑ Η ΑΝΑΓΚΗ  
ΤΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ  
ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ Α.Ε.  
(ADR)**



**ΟΙ  
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ  
ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΌ  
ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ  
ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ  
ΤΗΝ 5η ΑΙΤΙΑ  
ΘΑΝΑΤΟΥ**

**ΕΠΕΙΔΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΖΕΤΑΙ ΤΟ ΓΕΓΟΝΟΣ ΟΤΙ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

**ΣΩΖΟΥΝ  
ΑΝΘΡΩΠΙΝΕΣ ΖΩΕΣ**

**ΒΕΛΤΙΩΝΟΥΝ  
ΤΗΝ ΔΙΑΒΙΩΣΗ**



**ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΕΤΑΙ  
ΕΠΙΤΑΚΤΙΚΑ Η ΑΝΑΓΚΗ  
ΤΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ  
ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ Α.Ε.  
(A.D.R)**



**ΟΙ  
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ  
ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ  
ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ  
ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ  
ΤΗΝ 5η ΑΙΤΙΑ  
ΘΑΝΑΤΟΥ**

**ΤΟ ΥΠΑΡΧΟΝ ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΕΊΝΑΙ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟ ΚΑΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΕΙ ΕΛΛΕΙΨΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟΥΣ ΡΟΛΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΤΗΤΕΣ ΚΑΘΩΣ ΕΠΙΣΗΣ ΚΑΙ ΕΛΛΕΙΨΗ ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΚΡΑΤΩΝ ΜΕΛΩΝ.**

**ΕΠΙΣΗΣ Η ΓΡΗΓΟΡΗ ΚΑΙ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΌΤΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΕΙ ΕΛΛΕΙΜΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΘΕΣΕΙ ΣΕ ΚΙΝΔΥΝΟ ΤΗΝ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΥΓΕΙΑ**

### **ΧΡΗΣΙΜΗ ΟΡΟΛΟΓΙΑ**

**A.D.R (ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ):** ΕΊΝΑΙ ΟΡΟΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΙ ΤΙΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ.

**SIDE-EFFECT (ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑ)** ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΠΟΔΟΘΕΙ ΣΑΝ ΟΡΟΣ ΠΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΖΕΙ ΚΑΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΟΔΗΓΗΣΕΙ ΣΕ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΗ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ Η ΜΗ ΟΡΘΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΑΤΆ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ. ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΠΟΔΟΘΕΙ ΚΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΟΡΟ 'ΙΑΤΡΟΓΕΝΗΣ' ΔΙΟΤΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΟ ΛΑΘΟΣ ΚΑΤΆ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



**Α.Ε που δεν ανευρίσκονται σε κλινικές μελέτες πριν την κυκλοφορία του φαρμάκου:**

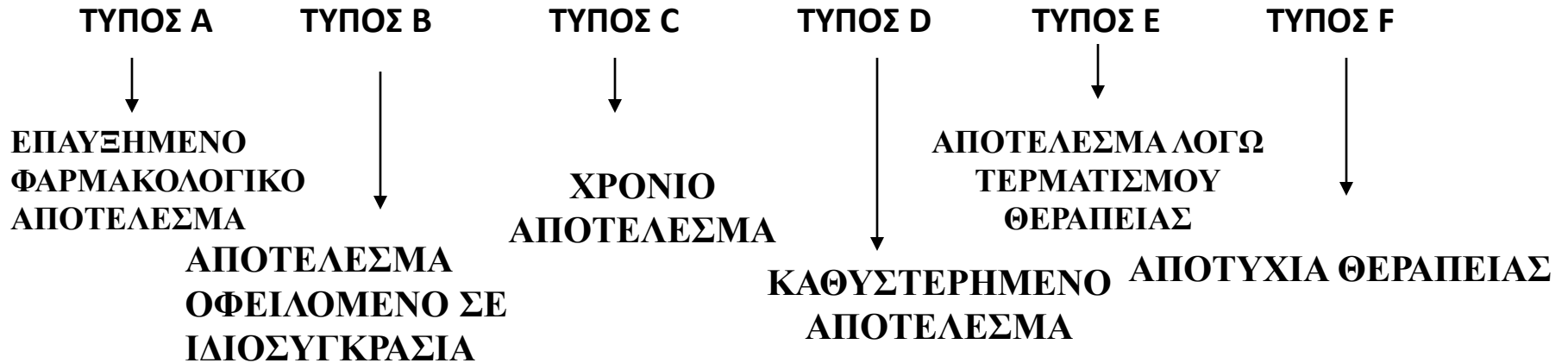
**Α.Ε με μακρά περίοδο λανθάνουσας κατάστασης**

**Α.Ε που εμφανίζονται μετά από μακρά έκθεση στο φάρμακο**

**Α.Ε λόγω μακράς συσσώρευσης**

**Α.Ε λόγω κακής χρήσης ή κατάχρησης του φαρμάκου**

# ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ A.D.R



## ΧΡΗΣΙΜΗ ΟΡΟΛΟΓΙΑ ΟΡΩΝ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

- **ΟΦΕΛΟΣ**: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΖΕΙ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΛΕΙΓΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΕΝΟΣ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ
- **ΚΙΝΔΥΝΟΣ** : ΕΙΝΑΙ Η ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΝΑ ΥΠΑΡΞΕΙ ΒΛΑΒΗ, ΚΑΙ ΣΥΝΗΘΩΣ ΕΚΦΡΑΖΕΤΑΙ ΣΑΝ % Η Ο ΛΟΓΟΣ ΤΗΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ
- **ΒΛΑΒΗ**: Η ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΤΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΗΣ ΒΛΑΒΗΣ. ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΥΓΧΕΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟ RISK
- **EFFECTIVENESS**: ΕΙΝΑΙ ΟΡΟΣ ΠΟΥ ΕΚΦΡΑΖΕΙ ΤΗΝ ΕΚΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΈΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ (ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ, όχι ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ)
- **EFFICACY**: ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΣΑΝ ΟΡΟΣ ΠΟΥ ΕΚΦΡΑΖΕΙ ΤΗΝ ΕΚΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΈΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΙΔΑΝΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ (ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ)

# ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΣΤΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Η ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΣΤΟ ΘΕΜΑ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ INTERNATIONAL **Drug Monitoring Programme** ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΟ ΟΠΟΙΟ > ΑΠΟ 80 ΧΩΡΕΣ ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΝΤΑΙ ΜΕΣΩ ΤΗΣ **WHO** ΚΑΙ ΑΝΑΦΕΡΟΥΝ Η ΕΝΗΜΕΡΩΝΟΝΤΑΙ ΓΙΑ **ADR** . Η Ε.Ε ΕΧΕΙ ΕΠΙΣΗΣ ΤΟ ΔΙΚΟ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

**Uppsala Monitoring  
Centre**



ΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΕΣ ΧΩΡΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΝΟΥΝ ΤΟ ΚΕΝΤΡΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ADR ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ ΣΤΗΝ UPPSALA ΚΑΙ ΟΙ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ADR ΚΑΤΑΧΩΡΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΒΑΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΤΗΣ WHO.

**International Society of  
Pharmacovigilance**



Η **International Society of Pharmacovigilance** (ISoP) ΕΙΝΑΙ ΔΙΕΘΝΗΣ ΜΗ ΚΕΡΔΟΣΚΟΠΙΚΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΧΕΙ ΣΑΝ ΣΤΟΧΟ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΣΕ ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΟΛΕΣ ΤΗΣ ΧΩΡΕΣ

# Eudra Vigilance

**ΤΟ ΔΙΚΤΥΟ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΔΙΑΧΕΙΡΙΖΕΤΑΙ ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΙΝΗΣΗΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΙΣ A.D.R ΤΟΣΟ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΟΣΟ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ. ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΑΥΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ**

**ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ  
ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

**ΠΡΩΙΜΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ  
ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ  
ΝΕΟ-ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ  
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

**ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΥΝΕΧΟΥΣ  
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΚΑΙ  
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΙΘΑΝΩΝ  
ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ  
ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΑ  
ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΩΝ ADR**

**ΣΥΣΤΗΜΑ ΛΗΨΗΣ  
ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΒΑΣΙΣΜΕΝΟ  
ΣΤΗΝ ΓΕΝΙΚΟΤΕΡΗ ΓΝΩΣΗ  
ΤΩΝ ADR ΕΝΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΛΛΗΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΥ ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΠΟΣΠΑΣΤΟΣ**

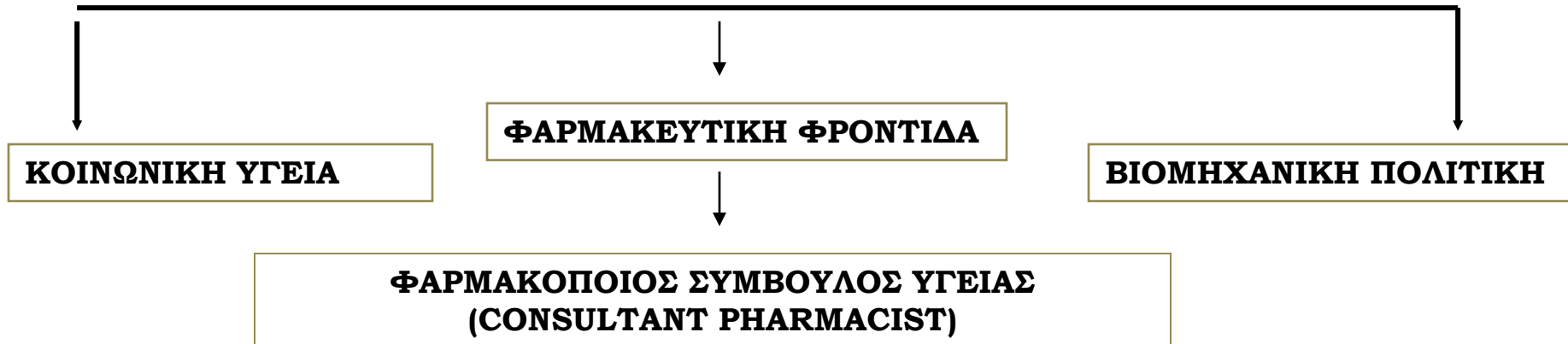
**•ΑΠΟ ΤΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ (ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ)**

**•ΤΗΝ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΣΤΟ ΧΩΡΟ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ  
(ΔΑΠΑΝΕΣ ΥΓΕΙΑΣ)**

**•ΤΗΝ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΤΟΥ ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΗ -  
ΑΣΘΕΝΗ (ΠΟΙΟΤΗΤΑ)**

**ΚΑΙ Η ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΤΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΑΜΕΣΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ  
ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΙΩΝ ΣΥΝΑΔΕΛΦΩΝ ΤΟΥ.**

# ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗ ΕΝΩΣΗ



**Ο ΟΡΟΣ ΑΥΤΟΣ ΑΦΟΡΑ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΣΕ ΘΕΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΥΣ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΥΠΕΥΘΥΝΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ.**

- 1. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ (ΚΑΝΟΝΕΣ ΟΡΘΗΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ?) ΠΟΥ ΔΙΔΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΟΥΝ ΣΕ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΜΕ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ**
- 2. ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΝ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΑΙΤΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΟΡΟΥ EFFECTIVENESS**
- 3. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΗ ΑΣΥΜΒΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ, ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΑΥΤΩΝ ΜΕ ΤΡΟΦΕΣ ΚΑΙ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΝ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ADR (ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ)**

## **Συμβολή του φαρμακοποιού-φαρμακείου στην Φαρμακοεπαγρύπνηση**

- **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών, μη προβλεπόμενων στο φύλλο οδηγιών, μέσω της συμπλήρωσης της κίτρινης κάρτας**
- **Εκπαίδευση ασθενών σε θέματα φαρμακευτικής αγωγής**

# ADVERSE DRUG REACTIONS



**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ  
ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ  
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

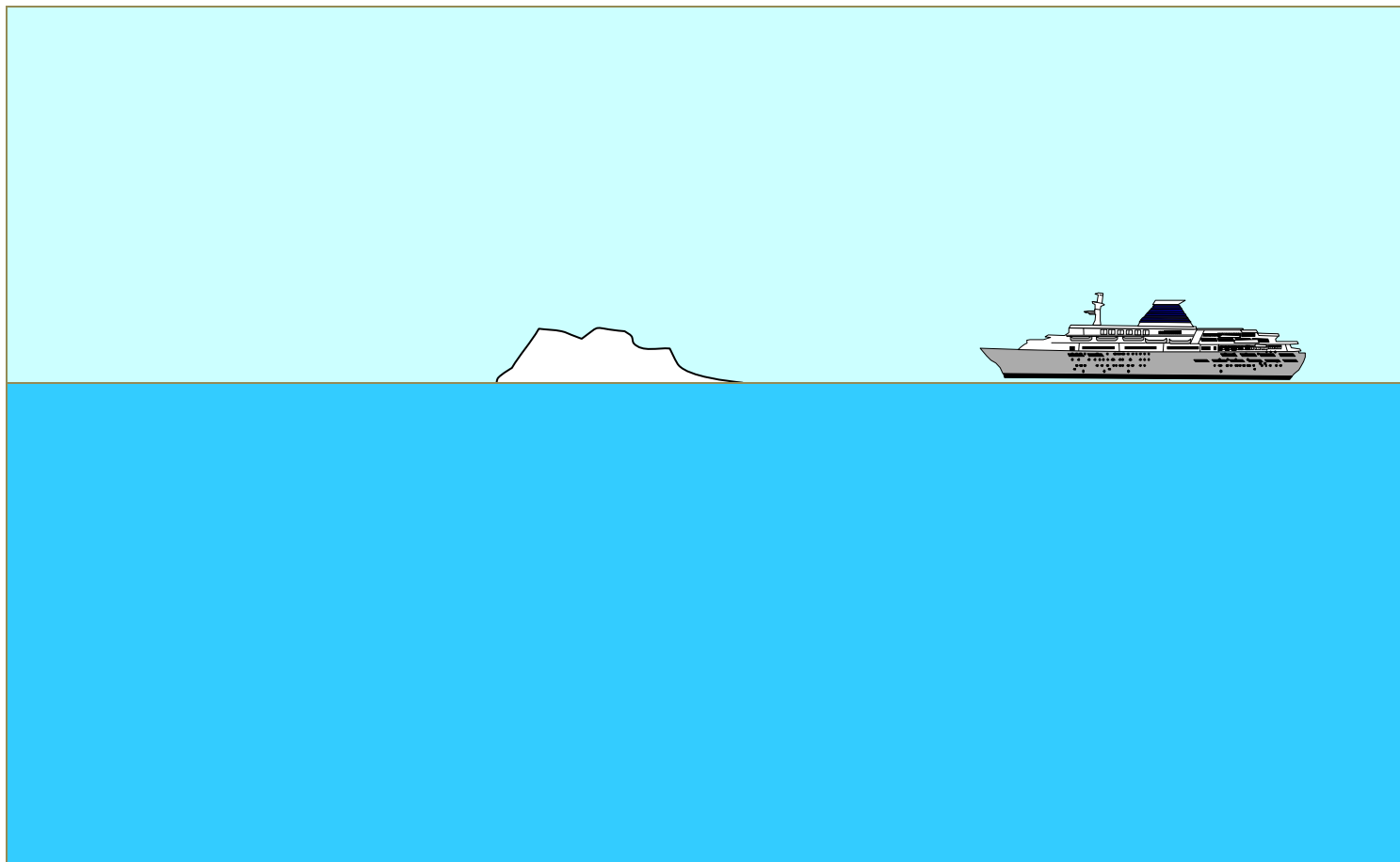


- >130 φάρμακα έχουν αποσυρθεί από την κυκλοφορία σε 4 δεκαετίες<sup>a,b</sup> για λόγους ασφάλειας
- 1/3 των φαρμάκων εντός 2 ετών από την κυκλοφορία τους
- 1/2 εντός 5 ετών
- > 100.000 θάνατοι/έτος λόγω **A.E**<sup>c</sup>

a Fung M. et al, Drug Information Journal 2001; 35:293-317' b Woodcock J. et al, JAMA, 1999; 281:1728-1734' c Lazarou J. et al, JAMA, 1998; 279:1200-1205

**ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΝΕΟΥ  
ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ**

**Μετά το πέρας των κλινικών  
μελετών για την έγκριση  
της κυκλοφορίας φαρμάκου  
γνωρίζουμε πολλά...**



**...αλλά υπάρχουν και άλλα που  
πρέπει να διερευνηθούν**



## ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ Α.Ε

Επίπεδο σοβαρότητας	Επιπέδο σοβαρότητας
<b>1</b>	Επιβεβλημένη η μη διαφοροποίηση στη θεραπευτική αγωγή με «ύποπτο» για ΑΕ φάρμακο.
<b>2</b>	Αλλαγή στη δοσολογία ή στη συχνότητα χορήγησης του φαρμάκου, χωρίς την ύπαρξη αντιδότη ή θεραπευτικής αγωγής για τα συγκεκριμένα συμπτώματα.
<b>3</b>	Επιβεβλημένη αγωγή (πρόσθετη για την αντιμετώπιση των ΑΕ) ή διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου.
<b>4</b>	Υψηλότερο επίπεδο φροντίδας.
<b>5</b>	Πρόκληση μόνιμης βλάβης στον ασθενή ή σημαντικής αιμοδυναμικής αστάθειας.
<b>6</b>	Άμεσα ή έμμεσα έχουν ως αποτέλεσμα το θάνατο του ασθενούς.

- Το επίπεδο **1 ως 3** αφορούν **Α.Ε** με μικρό δείκτη σοβαρότητας, ενώ υψηλό δείκτη σοβαρότητας εμφανίζουν οι **Α.Ε** που κατηγοριοποιούνται στα επίπεδα **4 ως 6**.
- Ref. Pediatrics Vol. 118, (2), 2006

## **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ (ADR)**

ΕΙΝΑΙ ΟΡΟΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΙ ΤΙΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ.

## **ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑ (SIDE EFFECT)**

ΑΦΟΡΑ ΣΕ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΗ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ Η ΜΗ ΟΡΘΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ. ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΠΟΔΟΘΕΙ ΚΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΟΡΟ 'ΙΑΤΡΟΓΕΝΗΣ' ΔΙΟΤΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΟ ΛΑΘΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

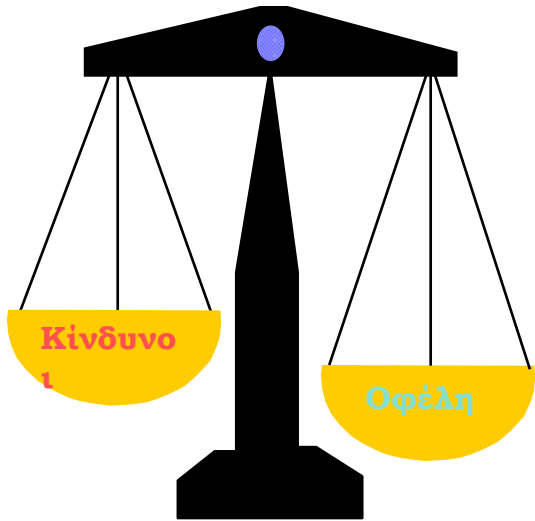
# ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

## ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΕΙΝΑΙ Ο ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΑΧΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ

1. ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
2. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΣΗΜΑΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ
3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΛΗΨΗ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ
4. ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΓΙΑ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΗΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ, ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΩΝ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ ΤΟΥ ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟΥ ΠΛΑΙΣΙΟΥ
5. ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΜΕ ΕΘΝΙΚΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ
6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

# Σκοπός της Φαρμακοεπαγρύπνησης



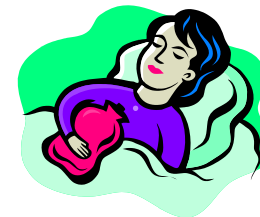
Να διασφαλίσει ότι για τα κυκλοφορούντα φάρμακα, τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων

- Ασθενείς
- Επαγγελματίες Υγείας
- Φαρμακευτικές εταιρείες
- Οργανισμούς φαρμάκων

## ΕΧΕΙ ΣΑΝ ΣΤΟΧΟ

- Την ταυτοποίηση των νέων ανεπιθύμητων ενεργειών
- Την ασφαλή χρήση των φαρμάκων με την πρόληψη των Α.Ε
- Την ισχυροποίηση της ασφαλούς χρήσης των φαρμάκων στην κλινική πράξη (και στις κλινικές μελέτες)
- Να διασφαλίσει ότι ο συνταγογράφων και ο ασθενής έχουν όλη την απαραίτητη πληροφόρηση για την ασφαλή χρήση των φαρμάκων

# EudraCT και Eudravigilance



Η οδηγία 2001/20/EC η οποία σχετίζεται με το νομοθετικό πλαίσιο των κλινικών μελετών, εισήγαγε, μεταξύ άλλων, και δύο νέες βάσεις δεδομένων

**1.Ευρωπαϊκή βάση Κλινικών Μελετών (European Clinical Trials Database) ή EudraCT**

**2.Eudravigilance.**

Στην πρώτη μπαίνουν όλοι οι χορηγοί προκειμένου να λάβουν έναν μοναδικό αριθμό που αντιστοιχεί στη συγκεκριμένη κλινική μελέτη (αριθμός αναφοράς/ταυτοποίησης της μελέτης), ενώ

Η δεύτερη περιλαμβάνει όλες τις *Υποπιες Σοβαρές Απροσδόκητες Ανεπιθύμητες Ενέργειες* που καταγράφονται κατά τη διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης. Με αυτό τον τρόπο σκιαγραφείται το προφίλ ασφαλείας του εξεταζόμενου φαρμάκου.



**Α.Ε που δεν ανευρίσκονται σε κλινικές μελέτες πριν την κυκλοφορία του φαρμάκου:**

**Α.Ε με μακρά περίοδο λανθάνουσας κατάστασης**

**Α.Ε που εμφανίζονται μετά από μακρά έκθεση στο φάρμακο**

**Α.Ε λόγω μακράς συσσώρευσης**

**Α.Ε λόγω κακής χρήσης ή κατάχρησης του φαρμάκου**

**Α.Ε που μιμούνται συχνές παθήσεις**

**Άτομα συχνά αποκλείονται από τις Κλινικές μελέτες (μη πλήρης αντιπροσώπευση του πληθυσμού), όπως:**

**Νέοι**

**Ηλικιωμένοι**

**Γυναίκες με μικρά παιδιά**

**Έγκυες**

**Αρκετές εθνικές ομάδες**

**Άτομα με συνακόλουθες παθήσεις**

- καρδιοπάθεια
- νεφροπάθεια
- ηπατοπάθεια

**Άτομα με εγκατεστημένη φαρμακευτική αγωγή**

Η ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΣΤΗΝ **Ε.Ε**  
ΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ **Ε.Μ.Α**  
Ο ΟΠΟΙΟΣ ΕΧΕΙ ΤΗΝ ΥΠΕΥΘΥΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ  
ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΒΑΣΗΣ  
ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΓΙΑ **Α.Ε.** ΣΤΗΝ Ε.Ε. ΤΟ  
ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΛΕΙΤΑΙ **EUDRAVIGILANCE** ΚΑΙ  
ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΒΑΣΕΙΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΓΙΑ  
Α.Ε. ΤΟΣΟ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΟΣΟ ΚΑΙ ΣΤΑ  
ΖΩΑ.

ΟΙ ΚΑΝΟΝΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΟΝ ΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ  
ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΤΗ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ (Βρυξέλλες  
5-12-07)  
ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ

- ΚΟΙΝΟΤΙΚΟ ΚΩΔΙΚΑ ΓΙΑ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΓΙΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΧΡΗΣΗ
- ΣΤΙΣ ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΙΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΑ ΚΕΝΤΡΙΚΩΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
- ΣΤΙΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
- ΕΥΡΩΠΑΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

# ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΣΤΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Η ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΣΤΟ ΘΕΜΑ ΤΗΣ  
ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ  
INTERNATIONAL **Drug Monitoring Programme** ΜΕΣΑ  
ΑΠΟ ΤΟ ΟΠΟΙΟ > ΑΠΟ 80 ΧΩΡΕΣ ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΝΤΑΙ ΜΕΣΩ  
ΤΗΣ **WHO** ΚΑΙ ΑΝΑΦΕΡΟΥΝ Η ΕΝΗΜΕΡΩΝΟΝΤΑΙ ΓΙΑ  
**ADR** . Η Ε.Ε ΕΧΕΙ ΕΠΙΣΗΣ ΤΟ ΔΙΚΟ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑ  
ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

**Uppsala Monitoring  
Centre**



ΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΕΣ ΧΩΡΕΣ  
ΕΝΗΜΕΡΩΝΟΥΝ ΤΟ ΚΕΝΤΡΟ  
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ADR ΤΟ ΟΠΟΙΟ  
ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ ΣΤΗΝ UPPSALA ΚΑΙ ΟΙ  
ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ADR  
ΚΑΤΑΧΩΡΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΒΑΣΗ  
ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΤΗΣ WHO.

**International Society of  
Pharmacovigilance**



Η **International Society of  
Pharmacovigilance** (ISoP) ΕΙΝΑΙ  
ΔΙΕΘΝΗΣ ΜΗ ΚΕΡΔΟΣΚΟΠΙΚΟΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ  
ΕΧΕΙ ΣΑΝ ΣΤΟΧΟ ΤΗΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΣΕ  
ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
ΣΕ ΟΛΕΣ ΤΗΣ ΧΩΡΕΣ

# Ανεπιθύμητες ενέργειες-οικονομικές επιπτώσεις

- Το **6,7%** όλων των εισαγωγών στα νοσηλευτικά ιδρύματα στη Μεγάλη Βρετανία οφείλονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες [Lazarou et. Al, 1998].
- **10%** των ασθενών μέσα σε ένα νοσοκομείο παρουσιάζουν μια ανεπιθύμητη ενέργεια [Wiffen et.al.,2002].
- Οι ασθενείς με ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να καλύψουν 10 νοσοκομεία 800 κλινών.

# Ανεπιθύμητες ενεργειες- οικονομικες επιπτώσεις

- Είναι δύσκολο να υπολογισθεί ακριβώς το κόστος των ανεπιθύμητων ενεργειών για το σύστημα υγείας.
- Σύμφωνα με μια μελέτη [Davies et.al., 2007], υπολογίζεται ότι το ετήσιο άμεσο κόστος των ανεπιθύμητων ενεργειών για το σύστημα υγείας της Μεγάλης Βρετανίας είναι γύρω στα **630 εκατομμύρια λίρες**.

# Ανεπιθύμητες ενέργειες- οικονομικές επιπτώσεις

- Στα **4 εκ. δολάρια** το χρόνο υπολογίζεται το άμεσο κόστος λόγω των ανεπιθύμητο ενεργειών στις ΗΠΑ.
- Το έμμεσο κόστος είναι δύσκολο να υπολογιστεί. (Bates et.al.; 1997)

- Μελέτη η οποία δημοσιεύθηκε το 1997 στο περιοδικό *JAMA* , αναφέρει
- Ανιχνεύθησαν **247** Α.Ε για **207** εισαγωγές σε Νοσοκομείο (*Brigham and Women's Hospital, Boston, MA*)
- Επέκταση παραμονής στο Νοσοκομείο **2.2 ημέρες** και αύξηση του κόστους νοσηλείας κατά **3244 δολάρια** για κάθε Α.Ε.
- Ετήσιο κόστος του 700 κλινών Νοσοκομείου υπολογίσθηκε σε **5.6 εκ. δολάρια**

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη (Rottenkolber et. Al ,2011), διαπιστώθηκε ότι

- το άμεσο κόστος για τη θεραπεία μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ανέρχεται στα **2250 €** για κάθε ασθενή.
- Το συνολικό άμεσο κόστος υπολογίζεται στα **434** εκατομμύρια **€** το χρόνο.
- Από αυτά, το 20% των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορούν να προβλεφθούν και να εξοικονομηθούν **87** εκατομμύρια **€** το χρόνο.



## Ο ρόλος των Φαρμακοποιών στην αναφορά Α.Ε σε διεθνές επίπεδο

- ◆ Η συμμετοχή των φαρμακοποιών στα Εθνικά συστήματα αναφοράς **Α.Ε** εξαρτάται από τον βαθμό εξουσιοδότησης με βάση τον Εθνικό σχεδιασμό.
- ◆ Ακόμη και σήμερα, υπάρχει ένας αριθμός χωρών, πιο συγκεκριμένα οι Σκανδιναβικές χώρες, όπου οι φαρμακοποιοί δεν είναι εξουσιοδοτημένοι στην αναφορά των **Α.Ε**.
- ◆ Αντίθετα, σε εκείνες τις χώρες όπου επιτρέπεται η αναφορά, οι φαρμακοποιοί **δε χρησιμοποιούν πάντα τη δυνατότητα που τους παρέχεται.**

# Τι δείχνουν οι έρευνες;

- ▶ Διεξήχθη βιβλιογραφική έρευνα που εξέτασε την εμπλοκή των φαρμακοποιών στην αναφορά των **Α.Ε.**
- ▶ Εκτιμήθηκε η ακριβής συνεισφορά των φαρμακοποιών το 2001 στην αναφορά των **Α.Ε.**, με ένα διεθνές ερωτηματολόγιο βασισμένο στην αξιολόγηση των χωρών που συμμετέχουν WHO, Drug Monitoring Programme το Σεπτέμβριο του **2002.**
- ▶ Εκτός από τον αριθμό των αναφορών που αποστέλλουν οι φαρμακοποιοί, ρωτήθηκε να προσδιοριστεί η ποιότητα και η σπουδαιότητα της συμβολής τους στην **Φαρμακοεπεγρύπνηση.**

Απο τις 68 συμμετεχουσες χωρες, οι 41 ανταποκριθηκαν θετικα επιστρεφοντας το ερωτηματολογιο.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ❖ Ο ρολος του φαρμακοποιου στην αναφορα των **A.E** δεν εχει αξιοποιηθει οσο θα επρεπε.
- ❖ Μονο σε 3 απο τις 41 χωρες οι φαρμακοποιοι δεν εξουσιοδοτουνται να αναφερουν τις **A.E** των φαρμακων (Φιλανδια, Νορβηγια, Σουηδια), διоти στις Σκανδιναβικες χωρες δεν ειναι εξουσιοδοτημενοι για τη διαδικασια αυτη.
- ❖ Στο Ηνωμένο Βασίλειο επιτρέπεται στους φαρμακοποιους να αναφέρουν τις **A.E** ανεξάρτητα.
- ❖ Στην Ολλανδία το 40% των αναφορών για **A.E** που υποβάλλονται προέρχεται από φαρμακοποιους, ο ρολος των οποίων στην Φαρμακοεπαγρύπνηση είναι ουσιώδης.
- ❖ Σε Αυστραλία, Καναδά, Γαλλία, Ιαπωνία, Ολλανδία, Ισπανία, Ην. Βασίλειο και Η.Π.Α., οι φαρμακοποιοι αποστέλλουν **περισσότερες από 1000 αναφορές για A.E φαρμάκων ετησίως**. Όλες αυτές οι χώρες έχουν μία παράδοση το λιγότερο 20 χρόνων στη συστηματική συλλογή των **A.E**.

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ  
ΚΑΙ ΑΝΑΦΟΡΑ ΤΩΝ Α.Ε**



**ΚΑΙ Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΣΤΙΣ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΕΣ  
ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ  
ΔΑΠΑΝΗ**

**ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΙΣ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

## Είναι πραγματικά απαραίτητη η αναφορά των Α.Ε;

- ▶ Ας παρακολουθήσουμε τα δεδομένα που προέκυψαν από την καταγραφή Α.Ε που εμφανίστηκαν σε παιδιά σε μια **10χρονη** περίοδο μελέτης.
- ▶ Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να εκτιμηθούν:
  - 1) Οι επιπτώσεις και ο ρυθμός ανάπτυξης συμβάντων και γενικών τύπων Α.Ε ανάμεσα σε παιδιά που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο
  - 2) Τη συχνότητα της αναφοράς των Α.Ε από τους λειτουργούς της υγείας
  - 3) Και τις συνακόλουθες διαδικασίες που προέρχονται από την αναφορά των Α.Ε

## Τι δειχνουν οι μελετες...

- ▶ Η μελέτη έλαβε χώρα από **1-1-1995** ως τις **31-12-2004** στο Miller Children's Hospital, Long Beach, California.
- ▶ **Αποτελέσματα:**
- ▶ Καταγραφή **1087 Α.Ε**
- ▶ Οι περισσότερες **Α.Ε** προήλθαν από την χρήση αντιβιοτικών (ειδικότερα από πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες και βανκομυκίνη) και ήταν συνήθως ήπιες.

# Απο ποιους προηλθε αυτη η καταγραφη;

- ▶ Το **89%** των αναφορών των **A.E** πραγματοποιήθηκε από **φαρμακοποιούς**, το 10% από νοσηλευτές.
- ▶ Τα δεδομένα που προέκυψαν:
  - 1) Το 13% των **A.E** που καταγράφηκαν χρειάζονταν επιπλέον μελέτη
  - 2) Το 29% ενίσχυσε τη λίστα στοιχείων του ασθενούς (σκιαγράφηση του αλλεργικού προφίλ του ασθενούς...)
  - 3) Το 10% ενημέρωσε τη βάση δεδομένων του νοσοκομείου όσον αφορά τα στατιστικά δεδομένα των αλλεργικών αντιδράσεων

- Το πεδίο δράσης των Φαρμακοποιών διευρύνεται και αναπτύσσεται, με στόχο την ουσιαστική συμβολή του Φαρμακοποιού με τις γνώσεις και την επιστημονική του επάρκεια στην αποτελεσματικότερη διαχείριση των υπηρεσιών υγείας και στην βελτίωση της υγείας του πληθυσμού
- Ο Φαρμακοποιός στον τομέα των **Α.Ε** των φαρμάκων θα πρέπει να παίξει πρωταγωνιστικό ρόλο στην

- **ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ**
- **ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ**
- **ΑΝΑΦΟΡΑ**
- **ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ**
- **ΠΡΟΛΗΨΗ**
- **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

Αλλά και στην επιστημονική ενημέρωση, οργάνωση και δημιουργία δικτύου για φάρμακα και συμβάντα που σχετίζονται άμεσα με Α.Ε, κόστος και ημέρες νοσηλίας, με βάση την βιβλιογραφία. Αυτά είναι : Μη-Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη, Ασπιρίνη, Υπαογλυκαιμικά φάρμακα, αντιθρομβωτικά και διουρητικά. Απο τα συμβάντα : Αιμορραγικά επεισόδια, (37%), μεταβολικά και νεφρικά συμβάντα (10%).

- Ο φαρμακοποιός θα πρέπει να διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην **Φαρμακοεπαγρύπνηση** και να συμβάλει στην βελτίωση των παρεχομένων υπηρεσιών υγείας μέσα απο την ορθολογική χρήση των φαρμάκων

Ref. K. C.Oberg, Adverse Drug Reactions, *A.J.P.E*, 63, 1999; A. Alexopoulou, et al., *European Journal of Internal Medicine*, 19, 2008



## Ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Ε.Ο.Φ, και European Medicines Agency Ε.Μ.Α:

- ▶ Διαμορφώνουν το κανονιστικό πλαίσιο και επιτηρούν-επιθεωρούν τη συμμόρφωση των Κατόχων Άδειας Κυκλοφορίας σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες και την νομοθεσία σχετικά με την Φαρμακοεπαγρύπνηση .
- ▶ Παρακολουθούν ενεργά την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών τις οποίες και αξιολογούν ώστε να διασφαλίζουν την **ορθότερη** και **ασφαλέστερη** χρήση των φαρμάκων.
- ▶ Αξιολογούν συνεχώς τη σχέση κινδύνου-οφέλους των φαρμακευτικών προϊόντων και διατηρούν τις άδειες κυκλοφορίας εφόσον τα οφέλη να υπερτερούν των κινδύνων

## Οι Κατοχοι αδειας Κυκλοφορίας διαθέτουν:

- **Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης** μέσω του οποίου γίνεται η συλλογή, αξιολόγηση και αναφορά των δεδομένων ασφαλείας των προϊόντων ευθύνης του στις Αρχές Φαρμάκων.
- **Σύστημα διαχείρισης κινδύνου** (Risk Management System) το οποίο στοχεύει στην ανίχνευση, τον χαρακτηρισμό, την αποτροπή ή τη μείωση των κινδύνων που σχετίζονται με την χρήση φαρμακευτικών προϊόντων και την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων αυτών, το οποίο εγκρίνουν και παρακολουθούν οι Αρχές Φαρμάκων

1. ΟΙ **A.E** ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΕΙΝΑΙ ΙΣΩΣ ΤΟ ΠΛΕΟΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΣΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ. ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΕΠΑΡΚΩΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΜΕΝΟ ΚΑΙ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΙΜΟ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ
2. Ο ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ ΜΠΟΡΕΙ ΚΑΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΥΜΒΑΛΛΕΙ ΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ. ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ ΟΙ Φ.Σ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΜΑΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ ΝΑ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΘΟΥΝ ΚΑΙ ΝΑ ΔΙΕΚΔΙΚΗΣΟΥΝ ΤΗΝ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΜΑΣ ΣΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΥΤΟ ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΥΓΕΙΑ.
3. Η **ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ** ΑΦΟΡΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟ. Η **ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ** ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΥΓΕΙΑ
4. ΝΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΤΟΥΜΕ ΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΘΕΜΑ ΤΩΝ **A.E** ΚΑΙ ΝΑ ΖΗΤΗΣΟΥΜΕ ΝΑ ΜΑΘΟΥΜΕ ΚΑΙ ΝΑ ΚΑΤΑΝΟΗΣΟΥΜΕ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ..