



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284 ,15562, Αθήνα

Αθήνα 22 Μαρτίου 2001

Αριθμ. Πρωτ. 12296

Δ/ση : Αξιολόγησης Προϊόντων

Προς: ΠΙΝΑΚΑ ΑΠΟΔΕΚΤΩΝ

Τμήμα : Αξιολόγησης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης

Πληροφορίες : Α. Κατσιφή & Γ. Αϊσλάϊτνερ

Τηλ : 65 07 243 & 65 07 247

Απόφαση – Εγκύκλιος

Θέμα: Οδηγία για την διεξαγωγή μελετών βιοδιαθεσιμότητας/βιοϊσοδυναμίας (τρόπος υποβολής του πρωτοκόλλου και της έκθεσης των αποτελεσμάτων)

Έχοντας υπ' όψη:

1. Τις Ευρωπαϊκές Κοινοτικές Οδηγίες 65/65/EEC και 75/318/EEC.
2. Τις διατάξεις του άρθρου 3 του νόμου 1316/83, όπως τροποποιήθηκαν με το άρθρο 46 του Ν. 2519/97.
3. Τις Υπουργικές Αποφάσεις Α6α/9392/91 και Υ6α/3221/95 περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της παραγωγής, της εισαγωγής και της κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων,
4. Την Υπουργική απόφαση Α6/10983/1 της 12/20-12-1984 «Περί διεξαγωγής κλινικών δοκιμών φαρμάκων και προστασία του ανθρώπου».
5. Την υπ' αριθμ. 37500/6-10-95 εγκύκλιο του ΕΟΦ σχετικά με τους όρους εγκρίσεως διεξαγωγής μελετών Βιοϊσοδυναμίας.
6. Την υπ' αριθμ. 45984/29-11-1995 εγκύκλιο του ΕΟΦ σχετικά με τον τρόπο υποβολής της έκθεσης των αποτελεσμάτων για τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας.
7. Την υπ' αριθμ. 31338/24-9-1999 εγκύκλιο του ΕΟΦ, σχετικά με την αποδοχή κοινής μελέτης βιοϊσοδυναμίας για φαρμακευτικά προϊόντα ίδιας δραστικής ουσίας και εργοστασίου παραγωγής, διαφορετικών υπευθύνων κυκλοφορίας.

8. Την Ευρωπαϊκή Κατευθυντήρια γραμμή για Ορθή Κλινική Πρακτική CPMP/ICH/135/95.
9. Την Ευρωπαϊκή Κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τις μελέτες Βιοδιαθεσιμότητας και Βιοϊσοδυναμίας.
10. Την υπ' αριθμ. 0-113/3/29-1-2001 απόφαση ΔΣ/ΕΟΦ.

Αποφασίζουμε

ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΜΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑΣ /ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΚΑΤΑΤΕΘΟΥΝ ΓΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗ ΣΤΟΝ ΕΟΦ:

1) Πρωτόκολλο της μελέτης

Το πρωτόκολλο αποτελεί το επίσημο έγγραφο στο οποίο περιγράφεται η μεθοδολογία και οι συνθήκες υπό τις οποίες θα διεξαχθεί η μελέτη και το οποίο αφού εγκριθεί από τον ΕΟΦ θα πρέπει να ακολουθείται χωρίς τροποποιήσεις. Σε περίπτωση που κριθεί απαραίτητο να γίνουν παρεκκλίσεις από το ήδη εγκεκριμένο πρωτόκολλο, ο υπεύθυνος ερευνητής υποχρεούται να ζητήσει τροποποίηση του πρωτοκόλλου και την έγκριση αυτής από τον ΕΟΦ, πριν την έναρξη διεξαγωγής της μελέτης. Αιτήσεις τροποποιήσεων που υποβάλλονται σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 15 ημερών από την ημερομηνία έναρξης του κλινικού μέρους της μελέτης δεν θα εξετάζονται από τις αρμόδιες υπηρεσίες του ΕΟΦ και θα θεωρείται ότι ισχύουν τα αναγραφόμενα στο πρωτόκολλο. Τροποποίηση του πρωτοκόλλου χωρίς προηγούμενη έγκριση του ΕΟΦ είναι αποδεκτή μόνο αν σχετίζεται με την αντιμετώπιση κάποιας μη αναμενόμενης ανεπιθύμητης ενέργειας που παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει στη συνέχεια να ενημερωθεί η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ.

Τα στοιχεία που πρέπει να περιλαμβάνει το πρωτόκολλο είναι:

- Αίτηση που θα συνοδεύεται από τις υπογραφές όλων των υπευθύνων της μελέτης (βλ. Υπόδειγμα 1)
- Τίτλος, κωδικός ταυτοποίησης του πρωτοκόλλου και ημερομηνία
- Όνομα και διεύθυνση του χορηγού της μελέτης
- Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος
- Όνομα και τίτλος του υπευθύνου της μελέτης (principal investigator) ο οποίος θα πρέπει για να αναλάβει την παρακολούθηση και εκτέλεση της μελέτης ως κύριος υπεύθυνος να είναι επιστήμονας σχετικής ειδικότητας που να διαθέτει αποδεδειγμένα την κατάλληλη ακαδημαϊκή εκπαίδευση και εμπειρία στην φαρμακοκινητική.
- Όνομα, τίτλος και διεύθυνση του κλινικού υπευθύνου της μελέτης.
- Όνομα, διεύθυνση και τηλέφωνο των: Νοσοκομείου/Κλινικής/CRO/Εργαστηρίου που θα πραγματοποιήσει το κλινικό καθώς και το εργαστηριακό μέρος της μελέτης.
- Όνομα και περιγραφή των φαρμακευτικών προϊόντων που θα μελετηθούν
- Εισαγωγή που θα περιλαμβάνει στοιχεία φαρμακοδυναμικής, θεραπευτικής χρήσης, (αντενδείξεις, ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες) βασισμένα στην εγκεκριμένη δραστική του προϊόντος αναφοράς.
- Αναλυτική περιγραφή της φαρμακοκινητικής της δραστικής ουσίας (βιβλιογραφικές αναφορές).
- Σκοπός της μελέτης.
- Σχεδιασμός της μελέτης. Στο σημείο αυτό θα αναφέρονται:
 - α) τύπος μελέτης
 - β) πλήρης περιγραφή των προϊόντων που θα χρησιμοποιηθούν στη μελέτη (όνομα

προϊόντος, πλήρης σύνθεση του υπό δοκιμή προϊόντος, παρασκευαστής, υπεύθυνος κυκλοφορία, αριθμός παρτίδας, μέγεθος παρτίδας, ημερομηνία λήξης).

γ) Εθελοντές:

➤ Αριθμός εθελοντών και αναπληρωματικών.

Σύμφωνα με την εγκύκλιο / οδηγία του ΕΟΦ 19978/20-5-96, αναφέρεται στο τμήμα 3.1 ότι: «ο αριθμός των ατόμων που απαιτούνται καθορίζεται από το σφάλμα της variance του πρωτεύοντος χαρακτηριστικού υπό μελέτη (όπως εκτιμάται από ένα πιλοτικό πείραμα ή από προηγούμενη μελέτη ή από δημοσιευμένα στοιχεία), από το επιθυμητό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, από την τυπική απόκλιση από το προϊόν αναφοράς που είναι συμβατή με τη βιοϊσοδυναμία την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Πρέπει να υπολογίζεται με κατάλληλες μεθόδους και να μην είναι μικρότερος από δώδεκα».

➤ Λεπτομερής περιγραφή των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού των ατόμων.

➤ Περιγραφή των κριτηρίων για πιθανή απομάκρυνση των εθελοντών (πότε και γιατί θα απομακρυνθούν, εάν και πότε θα αντικατασταθούν από άλλα άτομα).

➤ Ιατρικοί και εργαστηριακοί έλεγχοι πριν, κατά την διάρκεια και μετά το πέρας της μελέτης.

Για την προστασία των ατόμων η επιλογή τους πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού που περιγράφονται χωρίς παρεκκλίσεις.

δ) Πειραματικό μέρος της μελέτης:

➤ Δοσολογικό σχήμα.

➤ Στάδια εκτέλεσης της μελέτης, περιλαμβανομένου και διαγράμματος.

➤ Διαιτητικοί περιορισμοί πριν την έναρξη της μελέτης και διατροφή κατά την διάρκεια αυτής.

➤ Ιατρική παρακολούθηση (π.χ. αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, ΗΚΓ, θερμοκρασία).

➤ Συλλογή δειγμάτων (π.χ. χρόνοι δειγματοληψίας, χειρισμός δείγματος).

➤ Καταγραφή και αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο τρόπος και η διάρκεια παρακολούθησης των ατόμων μετά την εμφάνιση κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας πρέπει να δηλώνεται.

ε) Περιληπτική περιγραφή της αναλυτικής μεθόδου που θα εφαρμοσθεί με βιβλιογραφικές αναφορές.

στ) Προσδιορισμός των φαρμακοκινητικών παραμέτρων.

ζ) Περιγραφή της στατιστικής ανάλυσης και αναφορά των καθορισμένων ορίων για την αποδοχή βιοϊσοδυναμίας τα οποία πρέπει να είναι σύμφωνα με τα προτεινόμενα στην κατευθυντήρια γραμμή.

η) Λεπτομερή στοιχεία των in vitro ελέγχων που θα διεξαχθούν στις υπό μελέτη παρτίδες του προϊόντος υπό δοκιμή και του προϊόντος αναφοράς.

θ) Υποχρεώσεις των ερευνητών (τήρηση κανόνων δεοντολογίας, ενημέρωση εθελοντών, ασφαλιστική κάλυψη των εθελοντών, καταγραφή των αποκλίσεων από το πρωτόκολλο, αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών, τήρηση απορρήτου, φύλαξη των φαρμάκων της δοκιμής, φύλαξη δειγμάτων, φύλαξη αποτελεσμάτων ιατρικών και εργαστηριακών ελέγχων, φύλαξη χρωματογραφημάτων)

- Πίνακας με βιβλιογραφικές αναφορές σχετικές με το πρωτόκολλο της μελέτης

2) Ατομικό Δελτίο Αναφοράς (Case report form)

Αυτό πρέπει να περιλαμβάνει:

- Ενημερωτικό φυλλάδιο για τους εθελοντές
- Έγγραφο συγκατάθεσης των εθελοντών (Informed consent of trial subjects)
- Όλες τις κλινικές εξετάσεις που απαιτούνται πριν και μετά την μελέτη
- Ιατρική παρακολούθηση (π.χ. αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, ΗΚΓ, θερμοκρασία).
- Σχεδιαγράμματα των χρόνων των δειγματοληψιών, των απαιτούμενων κλινικών/βιοχημικών/αιματολογικών εξετάσεων και της καταγραφής των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ιδιαίτερη σημασία θα δοθεί στα παρακάτω:

Η έγγραφη συγκατάθεση να είναι γραμμένη στα Ελληνικά και σε γλώσσα κατανοητή από τον εθελοντή και να περιλαμβάνει:

- Το σκοπό και τα στάδια της μελέτης
- Τις υποχρεώσεις του εθελοντή
- Τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- Την αποζημίωση του εθελοντή σε περίπτωση ατυχήματος που μπορεί να σχετίζεται με την μελέτη.
- Αναφορά ότι η συμμετοχή του ατόμου στην μελέτη είναι εθελοντική και ότι το άτομο μπορεί να αποσυρθεί από την μελέτη όποτε επιθυμεί
- Τις περιπτώσεις κατά τις οποίες η συμμετοχή του ατόμου θα διακοπεί από τον υπεύθυνο της μελέτης και το άτομο δεν θα λάβει την προβλεπόμενη αποζημίωση.
- Την απαιτούμενη διάρκεια συμμετοχής του ατόμου στην μελέτη

Η έγγραφη συγκατάθεση θα πρέπει να υπογράφεται από το άτομο που θα λάβει μέρος στην μελέτη πριν την έναρξη της μελέτης και σε χρόνο ικανό ώστε να υπάρχει δυνατότητα πλήρους επεξήγησης τυχόν ερωτημάτων από τον κλινικό υπεύθυνο της μελέτης. Η ημερομηνία της υπογραφής του θα συμπληρώνεται από τον εθελοντή. Ένα αντίγραφο της έγγραφης συγκατάθεσης υπογεγραμμένης θα δίνεται στον εθελοντή πριν την έναρξη της μελέτης.

3) Διοικητικά στοιχεία (απαιτούνται τα πρωτότυπα έγγραφα)

- Ασφαλιστήριο συμβόλαιο για την κάλυψη των εθελοντών.
- Έγκριση του ΔΣ του Νοσοκομείου, της Κλινικής ή του Ερευνητικού Οργανισμού βάσει συμβολαίου (CRO) όπου θα διεξαχθεί η μελέτη στην οποία πρέπει να αναφέρεται το όνομα του κλινικού υπεύθυνου της μελέτης.
- Βεβαίωση υπογεγραμμένη από τον υπεύθυνο της μελέτης (principal investigator) ότι αυτή θα διεξαχθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τις Οδηγίες για Ορθή Κλινική Πρακτική (GCPs), τις οδηγίες για Ορθή Εργαστηριακή Πρακτική (GLPs) και τις απαιτήσεις του ΕΟΦ.

- Βεβαίωση υπογεγραμμένη από τον κλινικό υπεύθυνο ότι η μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο και τα GCP's.
- Βεβαίωση υπογεγραμμένη από τον εργαστηριακό υπεύθυνο της μελέτης ότι θα τηρηθούν τα GLPs. Επίσης όλα τα εργαστηριακά δεδομένα της μελέτης (έλεγχοι των μεθόδων, ατομικά χρωματογραφήματα των δειγμάτων κλπ) θα τηρηθούν σε ειδικό φάκελλο στο εργαστήριο, στη διάθεση του ΕΟΦ.
- Βεβαίωση υπογεγραμμένη από τον παρασκευαστή για την παρασκευή σύμφωνα με GMP's της παρτίδας του προϊόντος που θα ελεγχθεί και για την φύλαξη τουλάχιστον 200 μονάδων επί 5/ετία. Στην ίδια βεβαίωση θα βεβαιώνεται η φύλαξη και του προϊόντος αναφοράς (ελάχιστη ποσότητα 200 μονάδες) από την παρτίδα που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη. Τα δείγματα αυτά θα είναι στην διάθεση του ΕΟΦ για διάστημα 12 μηνών επιπλέον της διάρκειας χρόνου ζωής των προϊόντων.
- Επιστολή ανάθεσης διεξαγωγής της μελέτης από την ενδιαφερόμενη εταιρεία προς τον υπεύθυνο ερευνητή ή CRO.
- Άδεια δυνατότητας παρασκευής του εργοστασίου.

ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΘΑ ΕΛΕΓΧΟΝΤΑΙ ΤΑ ΑΚΟΛΟΥΘΑ:

- α) Η παρουσία των υπευθύνων της μελέτης (κύριου ερευνητή και κλινικού υπευθύνου).
- β) Τα πλήρη στοιχεία των προϊόντων που θα χρησιμοποιηθούν στη μελέτη.
- γ) Ατομικά δελτία αναφοράς συμπληρωμένα και υπογεγραμμένα από τον υπεύθυνο κλινικό της μελέτης.
- δ) Δεδομένα των κλινικών/βιοχημικών/αιματολογικών εξετάσεων που έχουν διενεργηθεί πριν την έναρξη της μελέτης.
- ε) Έγγραφο συγκατάθεση υπογεγραμμένη από τον εθελοντή και από τον κλινικό υπεύθυνο της μελέτης πριν την έναρξη της μελέτης. Η ημερομηνία της υπογραφής του θα συμπληρώνεται από τον εθελοντή.
- στ) Τήρηση των όρων του πρωτοκόλλου.

ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΚΑΤΑΤΙΘΕΤΑΙ ΣΤΟΝ ΕΟΦ.

Η τελική έκθεση της μελέτης

Η τελική έκθεση μιας μελέτης Βιοδιαθεσιμότητας / Βιοϊσοδυναμίας πρέπει να περιλαμβάνει πλήρη περιγραφή του πρωτοκόλλου, της εκτέλεσης και της αξιολόγησης της μελέτης η οποία θα έχει διενεργηθεί σύμφωνα με τα GCPs, GLPs, τις σχετικές Κοινοτικές οδηγίες και τις απαιτήσεις του ΕΟΦ.

Η τελική έκθεση πρέπει να είναι υπογεγραμμένη από τον κύριο υπεύθυνο της μελέτης και να συνοδεύεται από το βιογραφικό του σημείωμα.

Τα επιμέρους τμήματα θα πρέπει επίσης να είναι υπογεγραμμένα από τους αντίστοιχους υπευθύνους (κλινικό υπεύθυνο, εργαστηριακό υπεύθυνο και υπεύθυνο στατιστικής ανάλυσης) και να συνοδεύονται από τα βιογραφικά τους σημειώματα.

Τόπος και χρονική περίοδος διεξαγωγής της μελέτης.
Αριθμός και μέγεθος παρτίδας του προϊόντος υπό δοκιμή και αριθμός παρτίδας του προϊόντος αναφοράς.

Συνοπτική περιγραφή της μελέτης, των αποτελεσμάτων και των συμπερασμάτων της.

Θα παρουσιάζονται με λεπτομέρειες όλα τα αναφερόμενα στο πρωτόκολλο κεφάλαια.

Συγκεκριμένα:

- Εισαγωγή
- Σκοπός της μελέτης.
- Σχεδιασμός της μελέτης.
- Εθελοντές
- Αναλυτική περιγραφή του πειραματικού μέρους όπως πραγματοποιήθηκε με τεκμηριωμένη αιτιολόγηση των πιθανών παρεκκλίσεων.
- Προσδιορισμός των φαρμακοκινητικών παραμέτρων.

Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να παρουσιάζονται λεπτομερώς. Πρέπει επίσης να αναφέρονται τα αποτελέσματα που προέρχονται από άτομα που αποσύρθηκαν από την μελέτη. Η τυχόν απομάκρυνση ατόμων πρέπει να αναφέρεται και οι λόγοι της απομάκρυνσης να αιτιολογούνται.

Πρέπει να ορίζεται η μέθοδος που εφαρμόστηκε για να υπολογισθούν οι φαρμακοκινητικές παράμετροι με βάση τα αναλυτικά αποτελέσματα.

Πρέπει να αναφέρεται η μέθοδος υπολογισμού της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC), κατά προτίμηση χωρίς τη χρήση φαρμακοκινητικών προτύπων. Εάν χρησιμοποιήθηκαν φαρμακοκινητικά πρότυπα για τον υπολογισμό των παραμέτρων το πρότυπο που χρησιμοποιήθηκε και η διαδικασία υπολογισμού θα πρέπει να τεκμηριώνεται. Ο αποκλεισμός αποτελεσμάτων θα πρέπει επίσης να τεκμηριώνεται. Η επιλεκτική εξαίρεση δεδομένων που βρίσκονται έξω από την καμπύλη **απαγορεύεται**.

Πρέπει να περιλαμβάνονται οι πίνακες των συγκεντρωτικών αποτελεσμάτων, όλων των ατομικών δεδομένων, καθώς επίσης και ατομικές καμπύλες συγκέντρωσης στο πλάσμα/χρόνος σε γραμμική και λογαριθμική κλίμακα.

- Αναλυτική μέθοδος
Λεπτομερή περιγραφή της αναλυτικής μεθόδου που εφαρμόστηκε μαζί με την αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τη βιβλιογραφία. Πρέπει ακόμη να περιλαμβάνει πλήρη έκθεση αξιολόγησης της αξιοπιστίας της αναλυτικής μεθόδου (validation) π.χ. εξειδίκευση, ακρίβεια, επαναληψιμότητα, ευαισθησία, γραμμικότητα και σταθερότητα

Το αναλυτικό τμήμα της έκθεσης πρέπει ακόμα να περιλαμβάνει πίνακες με τα αποτελέσματα για όλα τα πρότυπα δείγματα καθώς και για τα δείγματα ποιοτικού ελέγχου.

Επίσης:

- 1) χρωματογραφήματα για τις καμπύλες αναφοράς.
- 2) μια πλήρης σειρά χρωματογραφημάτων από έναν τουλάχιστον εθελοντή για κάθε προϊόν
- 3) αντιπροσωπευτικός αριθμός τυχαίων χρωματογραφημάτων - ένα τουλάχιστον για κάθε εθελοντή σε διαφορετικό χρόνο δειγματοληψίας και για κάθε προϊόν.

- Στατιστική ανάλυση

Οι στατιστικές αναλύσεις πρέπει να είναι λεπτομερείς ώστε να είναι δυνατή η επανάλυση και αξιολόγηση των αναλύσεων.

Η στατιστική μέθοδος για τον έλεγχο της βιοϊσοδυναμίας βασίζεται σε διάστημα εμπιστοσύνης 90% για το λόγο (Test/Reference) των μέσων τιμών των υπό διερεύνηση παραμέτρων (AUC, C_{max}). Η μέθοδος αυτή είναι ισοδύναμη με την απόρριψη των δύο μονόπλευρων υποθέσεων βιοανισοδυναμίας στο επίπεδο του 5%.

Η στατιστική ανάλυση (π.χ. ANOVA) πρέπει να λαμβάνει υπόψη παράγοντες διαφοροποίησης, που πιθανόν να έχουν επίδραση στη διακύμανση του αποτελέσματος. Σε περίπτωση που προκύψει στατιστικά σημαντική επίδραση από τη σειρά χορήγησης των προϊόντων (sequence effect) θα πρέπει να αντιμετωπιστεί καταλλήλως.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που προκύπτουν από τη μέτρηση των συγκεντρώσεων (π.χ. AUC, C_{max}) θα πρέπει να αναλυθούν με τη μέθοδο ANOVA.

Πριν την στατιστική ανάλυση θα πρέπει να γίνει λογαριθμοποίηση των δεδομένων. Η τεχνική ανάλυσης του T_{max} θα πρέπει να είναι μη-παραμετρική και θα εφαρμοστεί σε μη λογαριθμοποιημένα δεδομένα. Για όλες τις υπό διερεύνηση φαρμακοκινητικές παραμέτρους επιπλέον του 90% διαστήματος εμπιστοσύνης για τη σύγκριση των δύο προϊόντων θα πρέπει να υπάρχει περίληψη των στατιστικών αποτελεσμάτων σχετικά με τις διάμεσες (median), ελάχιστες (minimum) και μέγιστες (maximum) τιμές.

Το αποδεκτό εύρος για τις υπό διερεύνηση παραμέτρους αναφέρεται στην ισχύουσα Κοινοτική Κατευθυντήρια Γραμμή για Μελέτες Βιοδιαθεσιμότητας και Βιοϊσοδυναμίας (Note for Guidance on the investigation of the Bioavailability and Bioequivalence).

- In vitro αποτελέσματα υποστηρικτικά της μελέτης βιοϊσοδυναμίας.

- Οι προδιαγραφές για τον έλεγχο της in vitro διάλυσης του προϊόντος πρέπει να λαμβάνονται από το προφίλ διάλυσης της παρτίδας που διαπιστώθηκε ότι είναι βιοϊσοδύναμη με το προϊόν αναφοράς.
- Θα πρέπει να αναφέρονται τα λεπτομερή στοιχεία της μεθόδου για τις in vitro δοκιμασίες διάλυσης (dissolution test) που θα διεξαχθούν στις υπό μελέτη παρτίδες του προϊόντος αναφοράς και υπό δοκιμή (reference & test).
- Επίσης τα αποτελέσματα των ελέγχων του ρυθμού διάλυσης in vitro (dissolution test) του ελεγχόμενου προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς στη παρτίδα που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη. Τα αποτελέσματα πρέπει να παρουσιάζονται σε

γραφική παράσταση του ποσοστού της ουσίας που διαλύθηκε συναρτήσει του χρόνου (βλ. σχετική Κοινοτική Κατευθυντήρια Γραμμή).

- Έκθεση ασφάλειας
- Καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν κατά τη διεξαγωγή της μελέτης
- αξιολόγηση της σοβαρότητάς τους από τον κλινικό υπεύθυνο
- τρόπος αντιμετώπισής αυτών
- δήλωση του αριθμού των εθελοντών που πιθανόν αποχώρησαν από τη μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.
- αξιολόγηση της γενικής κατάστασης της υγείας των εθελοντών μετά το πέρας της μελέτης.

Σε περίπτωση καταγραφής μη αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει επιπλέον να υποβάλλονται οι αντίστοιχες «κίτρινες κάρτες» στην αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ.

- Τήρηση κανόνων δεοντολογίας
- Συμπεράσματα
- Βιβλιογραφικές αναφορές

ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΥΠΕΥΘΥΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη θα πρέπει να διενεργηθεί με βάση το πρωτόκολλο, τους κανόνες δεοντολογίας, τα GCP και GLP.

Ο κύριος υπεύθυνος της μελέτης υποχρεούται να ενημερώσει τον ΕΟΦ δεκαπέντε ημέρες πριν για την ημερομηνία έναρξης του κλινικού μέρους της μελέτης ώστε εκπρόσωπός του να παρακολουθήσει την χορήγηση. Επιπλέον, υποχρεούται να ενημερώσει τον ΕΟΦ για την ημερομηνία έναρξης του αναλυτικού μέρους της μελέτης.

Φύλαξη των δεδομένων (essential documents)

Το πρωτόκολλο και όλα τα άλλα προαναφερόμενα στοιχεία πρέπει να φυλάσσονται με ευθύνη του παρασκευαστή ή του κύριου υπευθύνου της μελέτης τουλάχιστον 5 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της μελέτης ώστε να είναι στη διάθεση του ΕΟΦ αν απαιτηθεί.

Ο κύριος υπεύθυνος της μελέτης είναι υποχρεωμένος να φυλάσσει τα χρησιμοποιημένα δείγματα από την αιμοληψία των εθελοντών στην καλύτερη δυνατή κατάσταση για χρονικό διάστημα 6 μηνών, μετά την υποβολή της μελέτης στον ΕΟΦ.

Πληροφορίες που αφορούν τον παρασκευαστή ή/και τον υπεύθυνο κυκλοφορίας του προϊόντος

Το προς έλεγχο προϊόν (test product) που θα χρησιμοποιηθεί στην μελέτη πρέπει να παρασκευασθεί σύμφωνα με κανόνες GMP's και πρέπει να προέρχεται από μία παρτίδα μεγέθους που να ανταποκρίνεται σε τάξη μεγέθους ανάλογο της τελικής βιομηχανικής παρτίδας

Εάν μετά την εκτέλεση της μελέτης κριθεί απαραίτητο να αυξηθεί το μέγεθος της παρτίδας (scale-up) τότε το προϊόν της νέας παρτίδας θα πρέπει να συγκριθεί με το προϊόν της παρτίδας που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη βιοϊσοδυναμίας με «in vitro» συγκριτικό έλεγχο διάλυσης (dissolution test) στο οποίο θα πρέπει να αποδεικνύεται ότι τα συγκριτικά διαγράμματα διάλυσης (dissolution profiles) είναι παρόμοια (βλ. σχετική Κοινοτική Κατευθυντήρια Γραμμή).

Ο παραγωγός είναι υποχρεωμένος να προμηθεύσει στον κύριο ερευνητή το προς έλεγχο προϊόν και να φυλάσσει επαρκή αριθμό δειγμάτων (200 μονάδες) για ένα χρόνο πέραν της διάρκειας ζωής που θα αναφέρεται στην άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος ώστε, αν κριθεί απαραίτητο, να είναι δυνατή η επανάληψη της μελέτης.

Ο παραγωγός θα φυλάσσει τις αποδείξεις της αποστολής του προς έλεγχο προϊόντος στον υπεύθυνο της μελέτης (ημερομηνία αποστολής, αριθμός παρτίδας, ημερομηνία λήξεως και τρόπος αποστολής) καθώς και τις αποδείξεις επιστροφής των δειγμάτων που δεν χρησιμοποιήθηκαν μετά το τέλος της μελέτης προς φύλαξη.

Πρέπει να δίνει γραπτές οδηγίες προς τον κύριο υπεύθυνο της μελέτης για τις συνθήκες φύλαξης των δειγμάτων (θερμοκρασία, φως, υγρασία) καθώς και πιστοποιητικό ανάλυσης όπου θα βεβαιώνεται η ταυτότητα, ποιότητα, καθαρότητα και περιεκτικότητα του προς έλεγχο προϊόντος και θα αναφέρονται τα αποτελέσματα του συγκριτικού in vitro ελέγχου διαλυτότητας.

Αποδοχή κοινής μελέτης βιοϊσοδυναμίας

Σε περίπτωση κοινής παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων με κοινή δραστική από τον ίδιο παραγωγό δραστικής πρώτης ύλης με κοινά έκδοχα και παραγωγό αυτών, κοινή μέθοδο παραγωγικής διαδικασίας και κοινό μέγεθος παρτίδας, αρκεί μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας έναντι του προϊόντος αναφοράς. Σε περίπτωση που πάψει να ισχύει έστω και μία από τις παραπάνω προϋποθέσεις θα απαιτείται νέα τεκμηρίωση της σταθερότητας της βιοϊσοδυναμίας.

Σημείωση: Η ως άνω εγκύκλιος εκδίδεται σε αντικατάσταση των εγκυκλίων του ΕΟΦ: 45984/29-11-1995, 37500/6-10-1995 & 31338/24-9-1999.

Κοινοποίηση:

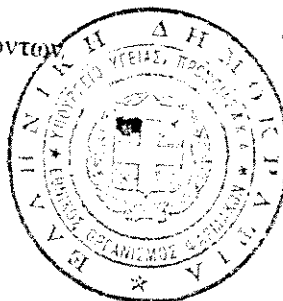
Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας
-Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων

Εσωτερική Διανομή:

1. Γραφείο Προέδρου ΕΟΦ
2. Γραφείο Αντιπροέδρου ΕΟΦ
3. Δ/ση Αξιολόγησης Προϊόντων
4. Δ/ση Πληροφόρησης και Δημοσίων Σχέσεων
5. Δ/ση Ελέγχου Παραγωγής και Κυκλοφορίας Προϊόντων
6. Δ/ση Φαρμακευτικών Μελετών και Ερευνών
7. Δ/ση Εργαστηρίων
8. Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΕΟΦ

Καθηγ. Μ. ΜΑΡΣΕΛΟΣ



ΦΕΡΜΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Η ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

ΕΥΦΡΩΣΙΝΙΑ ΠΑΠΠΑ

Πίνακας Αποδεκτών

1. ΣΦΕΕ. Λ. Βασ. Γεωργίου 30 και Μικράς Ασίας, Χαλάνδρι 152 33
2. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας, Δεληγιώργη 12, 104 37, Αθήνα
3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3/106 75 Αθήνα
4. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορυζή 6, 117 43 Αθήνα
5. Σύλλογος Αντιπροσώπων Φαρ/κών Ειδών και Ειδικοτήτων
Σατωβρίανδου 19, 104 31 Αθήνα
6. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Χαλκοκονδύλη 1/ 10677 Αθήνα
7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99/11527 Αθήνα
8. Μη μέλη Συλλόγων (Όπως συνημμένος πίνακας)

Υπόδειγμα

ΠΛΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Προϊόν αναφοράς (reference product):

Δραστική ουσία:

Παρασκευαστής:

Υπεύθυνος κυκλοφορίας:

Αριθμός παρτίδας / ημερομηνία λήξης:

Προϊόν ελέγχου (test product):

Δραστική ουσία:

Παρασκευαστής:

Υπεύθυνος κυκλοφορίας:

Αριθμός παρτίδας / ημερομηνία παραγωγής:

Ημερομηνία λήξης:

Μέγεθος παρτίδας:

	Όνοματεπώνυμο	Υπογραφή
Κύριος υπεύθυνος της μελέτης (principal investigator):	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Υπεύθυνος παρακολούθησης της μελέτης (monitor):	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Υπεύθυνος κλινικός ιατρός:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Εργαστηριακός υπεύθυνος:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Υπεύθυνος στατιστικής ανάλυσης:	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Το νοσηλευτικό ίδρυμα (κλινική ή νοσοκομείο):

Αναλυτικό εργαστήριο:

Χορηγός:

(θα υποβάλλεται και η σχετική βεβαίωση ανάθεσης)



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 284
155 62 ΧΟΛΑΡΟΣ

Δ/ση Διοικ. Υμηρ. Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Γ. ΠΙΣΤΑΚΗ
Τηλέφωνο: 6545.525-7

ΠΡΟΣ : Πίνακα Αποδεκτών

Αριθ. Πρωτ.: 23630

Αθήνα, 22-6-2000

- ΕΠΕΚΚΛΙΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ -

ΘΕΜΑ :

Υποβολή μελέτης βιοισοδυναμίας για τα από του στόματος φαρμακευτικά
προϊόντα με δραστικό συστατικό ισοπρετινολίνη

ΕΧΟΥΝΤΕΣ ΥΠΟΨΗ :

1. Τις Υπουργικές Αποφάσεις Α6/6304/87 & Α6α/9392/91/92 "Περί εφαρμογής της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της παραγωγής, της εισαγωγής και της κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων"
2. Την απόφαση του ΔΣ/ΕΟΦ 0-522/19-5-99
3. Το από 6-6-2000 υπηρέσιακό σημείωμα της Δ/σης Αξιολόγησης (Επιτροπή Βιοισοδυναμίας)

- ΑΠΟΦΑΣΙΣΤΟΥ ΜΕ -

Σας γνωρίζουμε ότι για τα από του στόματος φαρμακευτικά προϊόντα με δραστικό συστατικό ισοπρετινολίνη που κατατίθενται με τη νομική βάση του συσώδως όμοιου πρέπει να υποβάλλεται μελέτη βιοισοδυναμίας με το προϊόν αναφοράς.
Η απόφαση αυτή καλύπτει και τα υπό έγκριση συσώδως όμοια προϊόντα για τα οποία πρέπει επίσης να προσκομισθεί μελέτη βιοισοδυναμίας.

ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ

1. Υπουργ. Υγείας & Πρόνοιας
Δ/ση φαρμάκων & φαρμακείων,
Αριστοτέλους 17 / 10187 ΑΘΗΝΑ
2. Υπουργ. Εργασίας & Κοιν. Ασφαλίσεων
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29 / 101 10 Αθήνα
3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3 / 10675 Αθήνα

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΚΑΘΗΓ. ΧΑΡ. ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ