

# ΣfEE

ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ  
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ  
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ  
ΕΛΛΑΔΟΣ

## ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ ΔΟΚΙΜΩΝ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ

ΣΥΝΤΟΜΟΣ ΟΔΗΓΟΣ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΟΥΣ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΕΡΕΥΝΩΝ (CROs)





# ΣfEE

**Η** Συντακτική Ομάδα, διαπιστώνοντας την έλλειψη ενός παρόμοιου εργαλείου, προχώρησε στη δημιουργία του *Εγχειριδίου Δοκιμών Βιοϊσοδυναμίας*, που φιλοδοξεί να συμβάλει στη διεύρυνση των γνώσεων όσον αφορά στα χαρακτηριστικά, στις προϋποθέσεις και στις διαδικασίες των δοκιμών βιοϊσοδυναμίας και στην ανάπτυξη διαλόγου με θέμα τη δημιουργία ενός φιλικού περιβάλλοντος για την πραγματοποίηση δοκιμών βιοϊσοδυναμίας στη χώρα μας.

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ

Γραίκας Νικόλαος

Δροσινός Ευάγγελος

Ευαγγελίου Μίνα

Καλοβιδούρη Μάγδα

Κουφάκη Γιώτα

Παπαταξιάρχου Κατερίνα

Σταθέλος Στάθης

Τσαρούχης Χρήστος

Χονδρέλης Ιωάννης

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2016



# ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ ΔΟΚΙΜΩΝ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ

ΣΥΝΤΟΜΟΣ ΟΔΗΓΟΣ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΟΥΣ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΕΡΕΥΝΩΝ (CROs)

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	7
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	9
ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ – ΒΑΣΙΚΟΙ ΟΡΟΙ.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΑ	
<b>A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	15
<b>B. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ.....</b>	19
<b>Γ. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ.....</b>	35
<b>Δ. ΠΛΗΡΩΜΗ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ.....</b>	41
<b>Ε. ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ - ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ - ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ.....</b>	45
ΚΛΙΝΙΚΗ, ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ, ΒΙΟΑΝΑΛΥΤΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ	
<b>ΣΤ. ΤΕΛΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ.....</b>	63
<b>Ζ. ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ.....</b>	65
ΠΗΓΕΣ - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	67

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

**Η** κλινική έρευνα είναι ένα από τα πιο σημαντικά στάδια στην πορεία για τη στήριξη των ασθενών μέσω της γνώσης και της ανάπτυξης νέων φαρμακευτικών παραγόντων.

Η κλινική έρευνα χωρίζεται σε τέσσερις φάσεις (1 - 4), ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης του υποψήφιου φαρμάκου. Οι δοκιμές βιοϊσοδυναμίας αποτελούν υποσύνολο της Φάσης 1.

Οι δοκιμές βιοϊσοδυναμίας εξασφαλίζουν ότι τα εγκεκριμένα γενόσημα φάρμακα είναι θεραπευτικώς ισοδύναμα με τα αντίστοιχα πρωτότυπα φάρμακα.

Οι απαιτήσεις, στις οποίες υπόκεινται οι δοκιμές βιοϊσοδυναμίας, είναι πολύ αυστηρές. Σκοπός τους είναι η συγκέντρωση όλων των αναγκαίων στοιχείων, ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα γενόσημα φάρμακα έχουν την αποτελεσματικότητα και τη θεραπευτική δράση και είναι το ίδιο ασφαλή, όπως τα πρωτότυπα φάρμακα.

Το παρόν εγχειρίδιο περιέχει όλες τις χρήσιμες βασικές πληροφορίες σχετικά με τις δοκιμές βιοϊσοδυναμίας: έναν κατάλογο με τις συνηθέστερες συντομογραφίες και ένα γλωσσάριο όρων, ένα εισαγωγικό μέρος που περιγράφει τη χρησιμότητα των δοκιμών βιοϊσοδυναμίας, τις βασικές αρχές για τη διεξαγωγή τους, πληροφορίες σχετικά με τους εθελοντές και τις προδιαγραφές που πρέπει να πληροί μια Κλινική Μονάδα για την υλοποίηση δοκιμών βιοϊσοδυναμίας με την υψηλότερη δυνατή ποιότητα.

Τα βήματα αυτής της προσπάθειας ήταν συγκεκριμένα, αλλά και πολύ απαιτητικά: συλλογή πληροφοριών σχετικά με τις δοκιμές βιοϊσοδυναμίας από τη διεθνή βιβλιογραφία, συγκέντρωση όλων των εφαρμοστέων νόμων και κανονισμών, αξιολόγηση όλων αυτών των δεδομένων και, τέλος, σύνθεση αυτού του υλικού για τη δημιουργία του παρόντος Εγχειριδίου Δοκιμών Βιοϊσοδυναμίας.

Σκοπός είναι το Εγχειρίδιο αυτό είναι να αξιοποιηθεί ως ένα εργαλείο που θα εμπνεύσει και θα δώσει αφορμή για ένα σημαντικό διάλογο μεταξύ όλων των ενδιαφερομένων σχετικά με τις δοκιμές βιοϊσοδυναμίας στην Ελλάδα.

Αντικείμενο αυτού του διαλόγου θα πρέπει να είναι η αξιολόγηση των δυνατοτήτων της χώρας μας να προοδεύσει στον συγκεκριμένο ερευνητικό τομέα. Ευελπιστούμε ότι θα υπάρξει ενεργή και εποικοδομητική συμμετοχή των Κλινικών Μονάδων / Οργανισμών / Φορέων στην υλοποίηση δοκιμών

βιοϊσοδυναμίας που θα είναι σε θέση να πληρούν όλες τις προϋποθέσεις και να καλύπτουν συγκεκριμένες ανάγκες.

Σήμερα στην Ελλάδα γίνεται λόγος συνεχώς για ευκαιρίες και για νέα ξεκινήματα. Η Κλινική Έρευνα, ως δραστηριότητα που βασίζεται στη γνώση, προσφέρει προστιθέμενη αξία στην τοπική οικονομία, έχοντας αποφασιστικό ρόλο στην εν γένει ανάπτυξη της κοινωνίας μας.

Οι δοκιμές βιοϊσοδυναμίας μπορούν να αποτελέσουν μεγάλο μέρος αυτής της προσπάθειας.

Ελπίζουμε ότι αυτό το Εγχειρίδιο θα δώσει ιδέες, θα οδηγήσει σε πρωτοβουλίες και, το κυριότερο, θα βοηθήσει όλους τους ενδιαφερομένους να κατανοήσουν την ανάγκη δημιουργίας ενός σταθερού, φιλικού και ανταγωνιστικού περιβάλλοντος, το οποίο θα μπορέσει να αναδείξει την Ελλάδα ως κέντρο διεξαγωγής δοκιμών βιοϊσοδυναμίας.

Επιθυμώ να ευχαριστήσω τα μέλη της Συντακτικής Ομάδας, που συνέβαλαν καθοριστικά στη συγγραφή αυτού του Εγχειριδίου Δοκιμών Βιοϊσοδυναμίας, επένδυσαν ατελείωτες ώρες και εργάστηκαν με έμπνευση, με αφοσίωση, με όραμα.

Για να γίνει πραγματικότητα το Εγχειρίδιο αυτό, η Συντακτική Ομάδα δούλεψε ακούραστα για περισσότερο από 10 μήνες.

Καρπός αυτών των προσπαθειών είναι ένα Εγχειρίδιο, χωρίς προηγούμενο στην Ελλάδα.

Ένα Εγχειρίδιο που μπορεί να συνδράμει στη χάραξη μιας νέας πορείας στο συγκεκριμένο ερευνητικό πεδίο.

Ένα Εγχειρίδιο που πιστεύουμε ακράδαντα ότι θα σηματοδοτήσει ένα νέο ξεκίνημα.

**Σπύρος Φιλιώτης**

Αντιπρόεδρος ΣΦΕΕ

Πρόεδρος της Επιτροπής Κλινικών Δοκιμών



## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ANOVA	Analysis of Variance - Ανάλυση Διακύμανσης
API	Active Pharmaceutical Ingredient - Ενεργό Φαρμακευτικό Συστατικό
AUC	Area Under the plasma drug concentration-time Curve - Περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα -χρόνου
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$	Area Under the plasma drug concentration-time Curve from zero (0) hours to infinity ( $\infty$ ) Περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα-χρόνου από 0 ώρες έως το άπειρο
$AUC_{0 \rightarrow t}$	Area Under the plasma drug concentration-time Curve from zero (0) hours to time (t) Περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα -χρόνου από 0 ώρες έως τον χρόνο t
BA	Bioavailability – Βιοδιαθεσιμότητα
BCS	Biopharmaceutical Classification System – Σύστημα Βιοφαρμακευτικής Ταξινόμησης
BE	Bioequivalence – Βιοϊσοδυναμία
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use – Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences – Συμβούλιο Διεθνών Οργανισμών Ιατρικών Επιστημών
$C_{max}$	Maximum plasma drug concentration – Μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα
CoA	Certificate of Analysis – Πιστοποιητικό Ανάλυσης
CRF	Case Report Form – Έντυπο Καταγραφής Περιστατικού
CRO	Contract Research Organization – Κατ’ Ανάθεση Οργανισμός Έρευνας
CV	Curriculum Vitae – Βιογραφικό Σημείωμα
EC	Ethics Committee – Επιτροπή Δεοντολογίας
EEA	European Economic Area – Ευρωπαϊκός Οικονομικός Χώρος (ΕΟΧ)
ECG	Electrocardiogram – Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)
EMA	European Medicines Agency – Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων
EU	European Union – Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ)
EudraCT	European Clinical Trials Database – Ευρωπαϊκή Βάση Δεδομένων Κλινικών Δοκιμών

FDA	Food and Drug Administration – Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων
FDC	Fixed Dose Combination – Συνδυασμός Σταθερής Δόσης
GCP	Good Clinical Practice – Ορθή Κλινική Πρακτική
GI	Gastrointestinal – Γαστρεντερικός
GLP	Good Laboratory Practice – Ορθή Εργαστηριακή Πρακτική
GMP	Good Manufacturing Practice – Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική
HIV	Human Immunodeficiency Virus – Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (Ιός HIV)
ICF	Informed Consent Form – Έντυπο Συγκατάθεσης Μετά Από Ενημέρωση
ICH	International Conference on Harmonization – Διεθνής Διάσκεψη Εναρμόνισης
ID	Identification Device – Μέσο Ταυτοποίησης
IEC	Independent Ethics Committee – Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας
IMP	Investigational Medicinal Product – Ύπο Έρευνα Φαρμακευτικό Προϊόν
IRB	Institutional Review Board – Επιστημονικό Συμβούλιο
IT	Information Technology – Τεχνολογία Πληροφορικής
IVIVC	In Vitro-in Vivo correlation - In Vitro-in Vivo συσχέτιση
PD(s)	Pharmacodynamic(s) – Φαρμακοδυναμική
PI	Principal Investigator – Κύριος Ερευνητής
PK(s)	Pharmacokinetic(s) – Φαρμακοκινητική
PRC	Peer Review Committee – Επιτροπή Αξιολόγησης
QA	Quality Assurance – Διασφάλιση Ποιότητας
QC	Quality Control – Έλεγχος Ποιότητας
RA	Regulatory Authority – Ρυθμιστική Αρχή
SmPC	Summary of Product Characteristics – Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος
SOP	Standard Operating Procedure – Τυποποιημένη Διαδικασία Λειτουργίας
$T_{1/2}$	Terminal elimination half life – Τελικός χρόνος ημιζωής
TE	Therapeutic equivalence – Θεραπευτική ισοδυναμία
$T_{max}$	Time of maximum concentration – Χρόνος μέγιστης συγκέντρωσης
UPS	Uninterruptible Power Supply – Τροφοδοτικό Αδιάλειπτης Παροχής
WHO	World Health Organization – Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ)

## ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ – ΒΑΣΙΚΟΙ ΟΡΟΙ

### ▶ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ

(BIOAVAILABILITY) ◀

Ο ρυθμός και η έκταση που το δραστικό τμήμα του μορίου απορροφάται από μια φαρμακοτεχνική μορφή και γίνεται διαθέσιμο στη θέση (ή στις θέσεις) δράσης. Αξιόπιστες μετρήσεις των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στη θέση δράσης δεν είναι συνήθως δυνατές. Θεωρείται όμως ότι η ουσία στη γενική κυκλοφορία βρίσκεται σε ισορροπία με την ουσία στη θέση δράσης. Η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί συνεπώς να οριστεί ως ο ρυθμός και η έκταση, στην οποία το ενεργό φαρμακευτικό συστατικό (API) ή το δραστικό τμήμα του μορίου (moiety) μιας φαρμακοτεχνικής μορφής απορροφάται και γίνεται διαθέσιμο στη γενική κυκλοφορία. Βάσει φαρμακοκινητικών και κλινικών παραμέτρων, γίνεται γενικώς δεκτό ότι, στο ίδιο άτομο, μια ουσιωδώς παρόμοια χρονική πορεία της συγκέντρωσης στο πλάσμα θα οδηγήσει σε ουσιωδώς παρόμοια χρονική πορεία της συγκέντρωσης στη θέση δράσης.

### ▶ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑ

(BIOEQUIVALENCE) ◀

Δύο φαρμακευτικά προϊόντα είναι βιοϊσοδύναμα εάν είναι φαρμακευτικώς ισοδύναμα ή φαρμακευτικώς εναλλακτικά μεταξύ τους και η βιοδιαθεσιμότητά τους, με βάση τα μέγιστα σημεία της συγκέντρωσης και του χρόνου ( $C_{max}$  και  $T_{max}$ ) και την ολική έκθεση (περιοχή κάτω από την καμπύλη, AUC), μετά τη χορήγηση της ίδιας μοριακής δόσης υπό τις ίδιες συνθήκες, είναι παρόμοια σε τέτοιο βαθμό, ώστε οι επιδράσεις τους αναμένεται να είναι ουσιωδώς ίδιες.

### ▶ ΕΞΑΙΡΕΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΟΒΟΛΗ ΔΟΚΙΜΗΣ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ

(BIOWAIVER) ◀

Ο όρος bio waiver σχετίζεται με διαδικασία έγκρισης φαρμάκου και αφορά στην περίπτωση όπου ο φάκελος του γενοσήμου προϊόντος (αίτηση) εγκρίνεται, βάσει άλλων στοιχείων, εκτός κλινικών δοκιμών.

### ▶ ΠΡΟΪΟΝ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

(ΠΡΟΪΟΝ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ) ◀

Το προϊόν αναφοράς είναι, κατά κανόνα, το καινοτόμο προϊόν, του οποίου έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ποιότητα. Η επιλογή του γίνεται συνήθως σε εθνικό επίπεδο από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές.

### ▶ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ (DOSAGE FORM) ◀

Η μορφή του έτοιμου φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. δισκία, κάψουλες).

### ▶ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ (EQUIVALENCE REQUIREMENTS) ◀

Οι έλεγχοι in vivo ή / και in vitro που απαιτούνται για την έγκριση ενός γενοσήμου φαρμακευτικού προϊόντος και τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του.

### ▶ ΕΛΕΓΧΟΣ ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ (EQUIVALENCE TEST) ◀

Έλεγχος για τη διαπίστωση της ισοδυναμίας μεταξύ του γενοσήμου προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς με χρήση μεθόδων in vivo ή / και in vitro.

### ▶ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΔΟΣΗΣ (FIXED-DOSE COMBINATION - FDC) ◀

Συνδυασμός δύο ή περισσότερων δραστικών φαρμακευτικών ουσιών σε σταθερή αναλογία δόσεων. Ο όρος χρησιμοποιείται γενικά για να υποδηλώσει ένα συγκεκριμένο συνδυασμό δραστικών φαρμακευτικών ουσιών, ανεξαρτήτως σκευάσματος ή εμπορικής ονομασίας. Πρόκειται είτε για αυτοτελή προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα είτε για ένα τελικό φαρμακευτικό προϊόν.

### ▶ ΕΤΟΙΜΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΔΟΣΗΣ (FIXED-DOSE COMBINATION FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCT-FDC-FPP) ◀

Έτοιμο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει δύο ή περισσότερες δραστικές φαρμακευτικές ουσίες.

### ▶ ΓΕΝΟΣΗΜΟ ΠΡΟΪΟΝ (GENERIC PRODUCT) ◀

Ένα φαρμακευτικό προϊόν που προορίζεται να χορηγείται εναλλακτικά με το πρωτότυπο προϊόν και το οποίο παρασκευάζεται χωρίς την άδεια της παρασκευάστριας εταιρίας του πρωτοτύπου και διατίθεται στην αγορά μετά τη λήξη του διπλώματος ευρεσιτεχνίας ή άλλων δικαιωμάτων αποκλειστικότητας. Ο όρος «γενόσημο προϊόν» έχει κάπως διαφορετικές σημασίες στις διάφορες περιοχές. Τα γενόσημα προϊόντα μπορούν να διατίθενται στην αγορά είτε υπό την εγκεκριμένη κοινόχρηστη μη αποκλειστική ονομασία ή με μια νέα εμπορική αποκλειστική ονομασία.

## ▶ ΚΑΙΝΟΤΟΜΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ (INNOVATOR PHARMACEUTICAL PRODUCT) ◀

Γενικώς, καινοτόμο φαρμακευτικό προϊόν είναι αυτό που έχει άδεια κυκλοφορίας (συνήθως ως πατενταρισμένο φάρμακο) με βάση την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της ποιότητας (σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες απαιτήσεις). Καλείται επίσης και πρωτότυπο προϊόν ή προϊόν αναφοράς (originator product).

## ▶ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ (INTERCHANGEABLE PHARMACEUTICAL PRODUCT) ◀

Το εναλλακτικό φαρμακευτικό προϊόν είναι θεραπευτικώς ισοδύναμο με ένα προϊόν αναφοράς και μπορεί να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με αυτό στην κλινική πρακτική.

## ▶ ΕΛΕΓΧΟΣ ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ IN VITRO (IN VITRO EQUIVALENCE TEST) ◀

Ο συγκριτικός έλεγχος του ρυθμού διάλυσης της δραστικής ουσίας στα προϊόντα ελέγχου (γενόσημα) και αναφοράς (πρωτότυπα). Γίνεται σε τρία διαφορετικά μέσα διάλυσης με pH: 1,2, 4,5 και 6,8.

## ▶ ΠΡΟΪΟΝ ΑΝΑΦΟΡΑΣ (REFERENCE PRODUCT) ◀

Το προϊόν αναφοράς είναι το καινοτόμο προϊόν, του οποίου έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ποιότητα. Ως εναλλακτική φαρμακευτική θεραπεία προορίζεται το γενόσημο προϊόν που πρέπει να είναι βιοϊσοδύναμο με το πρωτότυπο.

## ▶ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑ (THERAPEUTIC EQUIVALENCE - TE) ◀

Δύο φαρμακευτικά προϊόντα θεωρούνται θεραπευτικώς ισοδύναμα, εφόσον είναι φαρμακευτικώς ισοδύναμα ή φαρμακευτικώς εναλλακτικά μεταξύ τους και όταν χορηγηθούν στην ίδια μοριακή δόση και με την ίδια οδό χορήγησης και υπό τις συνθήκες που καθορίζονται στην επισήμανση του φαρμάκου, οι επιδράσεις τους τόσο από πλευράς αποτελεσματικότητας όσο και ασφάλειας είναι ουσιωδώς όμοιες. Αυτό μπορεί να αποδειχθεί από ελέγχους βιοϊσοδυναμίας, φαρμακοκινητικούς ελέγχους από συγκριτικές κλινικές δοκιμές ή πειράματα in vitro.



# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

**Κ**άθε χρόνο συνταγογραφούνται δισεκατομμύρια φάρμακα που είναι γενόσημα πρωτότυπων φαρμακευτικών προϊόντων. Με δεδομένο το ενδιαφέρον της φαρμακευτικής αγοράς για θεραπευτικώς ισοδύναμες θεραπείες, η ανάπτυξη γενοσήμων φαρμάκων παραμένει μια μεγάλη πρόκληση.

Ο ορισμός των γενοσήμων φαρμάκων περιέχεται στην Οδηγία 2001/83/ΕΚ, άρθρο 10 (2) (β), σύμφωνα με την οποία γενόσημο φάρμακο είναι ένα προϊόν, το οποίο έχει την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστική ουσία και την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή με το φάρμακο αναφοράς και του οποίου η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς έχει αποδειχθεί με κατάλληλες συγκριτικές δοκιμές βιοδιαθεσιμότητας. Τα διάφορα άλατα, εστέρες, αιθέρες, ισομερή, μίγματα ισομερών, σύμπλοκα ή παράγωγα μιας δραστικής ουσίας θεωρούνται ως η ίδια δραστική ουσία, εκτός εάν οι ιδιότητές τους διαφέρουν σημαντικά σε ασφάλεια ή / και αποτελεσματικότητα. Οι διάφορες από του στόματος φαρμακοτεχνικές μορφές άμεσης αποδέσμευσης θεωρούνται επίσης ως η ίδια φαρμακοτεχνική μορφή.

Η χημική, η παρασκευαστική και η ελεγκτική φάση εφαρμόζονται ενιαία, τόσο στα προϊόντα αναφοράς όσο και στα γενόσημα φάρμακα. Οι απαιτήσεις επισήμανσης και ελέγχων είναι επίσης οι ίδιες. Οι επιθεωρητές αξιολογούν τις εγκαταστάσεις παραγωγής των πρωτότυπων και των γενοσήμων φαρμάκων χρησιμοποιώντας τα ίδια κριτήρια, για να διασφαλιστεί ότι ακολουθείται και από τις δύο κατηγορίες φαρμάκων η ορθή παρασκευαστική πρακτική (GMP). Τέλος, οι απαιτήσεις βιοϊσοδυναμίας για τα γενόσημα φάρμακα είναι επίσης αυστηρές και διασφαλίζουν ότι τα εγκεκριμένα γενόσημα φάρμακα είναι θεραπευτικώς ισοδύναμα με τα αντίστοιχα πρωτότυπα προϊόντα.

Η διαφορά μεταξύ γενοσήμων και πρωτότυπων φαρμάκων ως προς τη διαδικασία έγκρισης είναι ότι τα πειράματα σε ζώα και οι κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους για να διαπιστωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα διεξάγονται για τα πρωτότυπα φάρμακα, ενώ για την έγκριση των γενοσήμων φαρμάκων διεξάγονται δοκιμές

βιοϊσοδυναμίας αντί των κλασικών κλινικών δοκιμών. Τα γενόσημα φάρμακα είναι φθηνότερα από τα πρωτότυπα σε μεγάλο βαθμό επειδή οι παρασκευαστές τους δεν χρειάζεται να διεξάγουν κοστοβόρες κλινικές δοκιμές για τον έλεγχο της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της γενόσημης εκδοχής του φαρμάκου που χρησιμοποιείται πολλά χρόνια και έχει διαπιστωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του. Αντί αυτών, οι φαρμακευτικές εταιρίες παραγωγής γενοσήμων διεξάγουν μικρότερης κλίμακας δοκιμές βιοϊσοδυναμίας για να επιβεβαιώσουν τη θεραπευτική ισοδυναμία με τα πρωτότυπα φάρμακα.

Στις δοκιμές βιοϊσοδυναμίας, κατά κανόνα, χρησιμοποιείται η καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε συνάρτηση με τον χρόνο για την εκτίμηση του ρυθμού και της έκτασης της απορρόφησης του φαρμάκου [φαρμακοκινητικές (PK) μετρήσεις]. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα έχουν αναγνωριστεί ως τα μόνα κλινικά δεδομένα που τεκμηριώνουν τη βιοϊσοδυναμία φαρμάκων με συστηματική δράση. Η θεωρητική βάση των παραπάνω στηρίζεται στην υπόθεση / παραδοχή ότι το φάρμακο στη συστηματική κυκλοφορία είναι σε ισορροπία με το φάρμακο στη θέση δράσης. Ως εκ τούτου, όταν δύο εν συγκρίσει φάρμακα είναι ισοδύναμα ως προς το ρυθμό και την έκταση, με την οποία η θεραπευτική ουσία απορροφάται και γίνεται διαθέσιμη στη θέση δράσης, θεωρείται / αξιώνεται ότι υπάρχει θεραπευτική ισοδυναμία (TE). Με βάση αυτή τη θεμελιώδη παραδοχή, οι δοκιμές βιοϊσοδυναμίας χρησιμεύουν ως υποκατάστατα για την αξιολόγηση της θεραπευτικής ισοδυναμίας, ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, και κυρίως διεξάγονται ως μέρος της ανάπτυξης γενοσήμων φαρμάκων για να αποδειχθεί ότι αυτά είναι βιοϊσοδύναμα με ένα φάρμακο αναφοράς. Απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας απαιτείται και σε άλλες περιπτώσεις, όπως για την έγκριση τροποποιήσεων μιας άδειας κυκλοφορίας, επέκταση των ενδείξεων ενός φαρμάκου, κατάθεση υβριδικών φακέλων και επέκταση σειράς πρωτοτύπων φαρμάκων.

## ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Στο παρελθόν, προκειμένου να εγκριθεί ένα γενόσημο φάρμακο, έπρεπε να υποστεί τον ίδιο κλινικό έλεγχο για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του, όπως ένα πρωτότυπο φάρμακο. Τη δεκαετία του '60 στις Η.Π.Α. ξεκίνησε μια προσπάθεια με σκοπό να αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που είχαν παρασκευαστεί πριν από το 1962. Αυτό αποτέλεσε την αφετηρία για την ανάπτυξη της βιομηχανίας γενοσήμων φαρμάκων. Το 1962 ανατέθηκε στο Εθνικό Συμβούλιο Ερευνών της Εθνικής Ακαδημίας Επιστημών να αξιολογήσει όλα τα φάρμακα που είχαν εγκριθεί πριν από το έτος αυτό. Στο πλαίσιο του προγράμματος Δοκιμής Αποτελεσματικότητας των Φαρμάκων (DESI), το Εθνικό Συμβούλιο Ερευνών



εξετάσε πάνω από 3.000 προϊόντα. Ο κατάλογος που δημιουργήθηκε από αυτή την εξέταση περιέγραψε ποια φάρμακα ήταν αποτελεσματικά, ποια ήταν πιθανώς ή ενδεχομένως αποτελεσματικά, και ποια ήταν αναποτελεσματικά για τις ισχυριζόμενες ενδείξεις. Αποτέλεσμα της παραπάνω αξιολόγησης ήταν οι παρασκευάστριες εταιρίες γενοσήμων να έχουν τη δυνατότητα να υποβάλουν αίτηση για έγκριση παραγωγής φαρμάκων που είχαν κριθεί ως αποτελεσματικά από την αξιολόγηση, χωρίς την ανάγκη διεξαγωγής κλινικών δοκιμών. Με τον τρόπο αυτό, μια σειρά από φάρμακα που είχαν παραχθεί πριν από το 1962, εφόσον παρασκευάζονταν σύμφωνα με την εγκεκριμένη χημική σύνθεση, μπορούσαν να κυκλοφορούν στην αγορά χωρίς επιπλέον δοκιμές.

Το 1984, ο νόμος περί ανταγωνισμού στις τιμές των φαρμάκων και διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, γνωστός ως «νόμος Hatch-Waxman», άλλαξε τον ορισμό του γενοσήμου φαρμάκου και τον τρόπο έγκρισής του. Ο νόμος του 1984 εξάλειψε την ανάγκη διεξαγωγής συμπληρωματικών δοκιμών αποτελεσματικότητας και επιτάχυνε σε μεγάλο βαθμό την ανάπτυξη των γενοσήμων προϊόντων. Ο νόμος αυτός δημιούργησε τον ρυθμιστικό μηχανισμό για την έγκριση των γενοσήμων φαρμάκων από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA). Στο διάστημα 1984-1992, ο FDA δημοσίευσε μια σειρά από κατευθυντήριες γραμμές, ρυθμιστικές συστάσεις και στατιστικές προσεγγίσεις για την αξιολόγηση της βιοδιαθεσιμότητας / βιοϊσοδυναμίας.

Αντί αυστηρών κλινικών δοκιμών φάσης II / III, σήμερα οι χορηγοί μπορούν να διεξάγουν δοκιμές βιοϊσοδυναμίας για τα γενόσημα προϊόντα τους, προκειμένου να προχωρήσουν στην υποβολή αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές. Η βιομηχανία γενοσήμων αναπτύχθηκε εντυπωσιακά (συγκεκριμένα στις ΗΠΑ, τα ετήσια έσοδα έχουν αυξηθεί από 1 δις δολάρια σε περισσότερα από 65 δις δολάρια σήμερα). Αύξηση της συνταγογράφησης γενοσήμων φαρμάκων έχει παρατηρηθεί και στην Ευρώπη. Στις χώρες με ώριμη αγορά γενοσήμων φαρμάκων (όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, η Γερμανία, η Πολωνία, η Ολλανδία και η Σουηδία), το 2006, το μερίδιο αγοράς των γενοσήμων ήταν άνω του 40%, ενώ σήμερα έχει αυξηθεί περαιτέρω σε 50%.



# ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ

## ΓΕΝΙΚΑ

Οι απαιτήσεις βιοϊσοδυναμίας είναι αυστηρές και διασφαλίζουν ότι τα συγκεκριμένα γενόσημα φάρμακα είναι θεραπευτικώς ισοδύναμα με τα αντίστοιχα πρωτότυπά τους. Για παράδειγμα, η διαδικασία έγκρισης γενοσήμων φαρμάκων από τον FDA είναι εξίσου αυστηρή με τη διαδικασία που ακολουθείται για την έγκριση των πρωτότυπων φαρμάκων.

Ο ισχύων ορισμός για τα γενόσημα προϊόντα περιέχεται στην Οδηγία 2001/83/ΕΚ, άρθρο 10(2)(β). Αν και επιτρέπονται μικρές διαφορές μεταξύ του πρωτότυπου και του γενοσήμου φαρμάκου, οι δοκιμές βιοϊσοδυναμίας διασφαλίζουν ότι το γενόσημο φάρμακο θα έχει την ίδια ασφάλεια, αποτελεσματικότητα και θεραπευτική δράση με το πρωτότυπο προϊόν. Τα διάφορα άλατα, εστέρες, αιθέρες, ισομερή, μείγματα ισομερών, σύμπλοκα ή παράγωγα μιας δραστηρικής ουσίας θεωρούνται ως μία και η αυτή δραστηρική ουσία, εκτός εάν διαφέρουν σημαντικά στις ιδιότητες όσον αφορά στην ασφάλεια ή / και στην αποτελεσματικότητα. Οι διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές που λαμβάνονται από το στόμα και είναι άμεσης αποδέσμευσης θεωρούνται ως μία και η αυτή φαρμακοτεχνική μορφή.

## ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποδειχθεί ότι είναι θεραπευτικώς ισοδύναμα με τα πρωτότυπα, προκειμένου να θεωρούνται ως εναλλακτικές φαρμακευτικές θεραπείες. Συγκριτικές φαρμακοκινητικές δοκιμές σε ανθρώπους, στις οποίες μετρούνται το ενεργό φαρμακευτικό συστατικό (API) ή / και ο μεταβολίτης (-ες) ως συνάρτηση του χρόνου σε βιολογικά υγρά, όπως αίμα, πλάσμα, ορός ή ούρα για να ληφθούν φαρμακοκινητικές μετρήσεις, όπως η AUC και η  $C_{max}$  που αντανακλούν τη συστηματική έκθεση, είναι οι πιο κατάλληλες μέθοδοι δοκιμής για την αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας. Σε περίπτωση που η βιοϊσοδυναμία δεν μπορεί να αποδειχθεί με βάση τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου, μπορεί κατ' εξαίρεση να χρειαστούν φαρμακοδυναμικά ή κλινικά καταληκτικά σημεία.

## ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑ

Δύο φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία θεωρούνται βιοϊσοδύναμα όταν είναι φαρμακευτικώς ισοδύναμα ή φαρμακευτικώς εναλλακτικές λύσεις και η βιοδιαθεσιμότητά τους (ρυθμός και έκταση της απορρόφησης) μετά από χορήγηση στην ίδια μοριακή δόση βρίσκεται εντός αποδεκτών προκαθορισμένων ορίων. Τα όρια αυτά καθορίζονται προκειμένου να εξασφαλίζεται συγκρίσιμη in vivo απόδοση, δηλαδή ομοιότητα όσον αφορά στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι για την αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας. Η πιο κοινή μέθοδος είναι μέσω φαρμακοκινητικής δοκιμής, όπου τα φάρμακα χορηγούνται από το στόμα και με συλλογή δειγμάτων αίματος σε διαφορετικά χρονικά σημεία μετά τη χορήγηση μετρείται πόσο από το δραστικό συστατικό του φαρμάκου απορροφάται πραγματικά και μπορεί να ανιχνευθεί στην κυκλοφορία του αίματος.

Σε αυτούς τους τύπους δοκιμών, οι σημαντικές φαρμακοκινητικές παράμετροι για την αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας είναι:

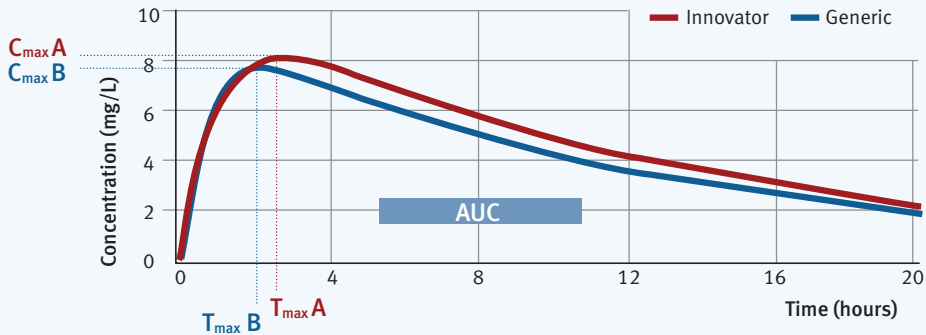
- ▶ AUC (που αντανακλά την έκταση της έκθεσης / απορρόφησης)
- ▶  $C_{max}$  (που αντανακλά τον ρυθμό απορρόφησης) και
- ▶  $T_{max}$

Για παράδειγμα, όταν χορηγηθεί ένα φάρμακο και μετρηθούν οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα στα 30 λεπτά, 45 λεπτά, 1 ώρα, 90 λεπτά κ.ο.κ., μπορεί να υπολογιστεί η λεγόμενη AUC, που είναι η έκταση της απορρόφησης. Η AUC είναι ένα σωρευτικό μέτρο της συγκέντρωσης του φαρμάκου σε συνάρτηση με τον χρόνο (Διάγραμμα 1). Ο ρυθμός απορρόφησης ορίζεται ως η υψηλότερη ή η μέγιστη συγκέντρωση που μπορεί να ανιχνευθεί και καλείται  $C_{max}$ .

Στις δοκιμές βιοϊσοδυναμίας, όπου ένα φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς συγκρίνεται με ένα γενόσημο, υπάρχουν ορισμένα πρότυπα για να καθοριστεί αν η  $C_{max}$  και η AUC είναι αρκετά παρόμοιες, ώστε τα δύο φάρμακα να χαρακτηριστούν βιοϊσοδύναμα. Η διαφορά μεταξύ των  $C_{max}$  και AUC του πρωτοτύπου έναντι του γενόσημου δεν πρέπει να υπερβαίνει το 20%. Αυτό βασίζεται στη διεθνή συναίνεση και στις κατευθυντήριες γραμμές που ορίζουν ότι διαφορές κάτω από αυτό το ποσοστό δεν είναι κλινικά σημαντικές.

Η βιοϊσοδυναμία βασίζεται σε σύγκριση των λόγων, όπου ο λόγος γενόσημου προς προϊόν αναφοράς για κάθε πρωτεύουσα φαρμακοκινητική μεταβλητή δεν υπερβαίνει το 8:10. Η κλίμακα για τα διαστήματα εμπιστοσύνης ορίζεται ως εξής:

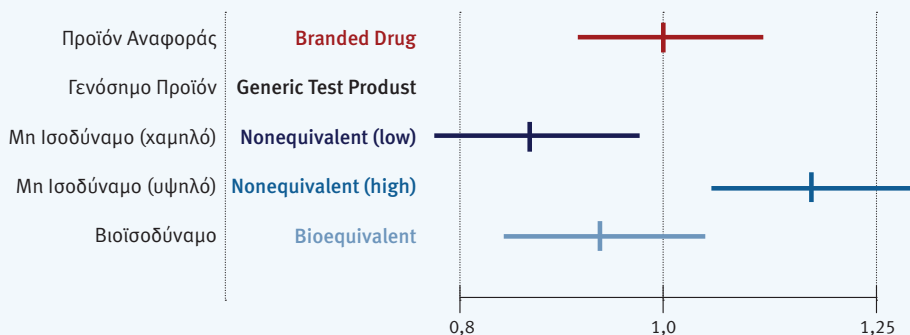
- ▶  $8/10 = 0,8$  (δίνει ως κάτω όριο το 80%)
- ▶  $10/8 = 1,25$  (δίνει ως άνω όριο το 125%).



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1:

AUC για τη μέτρηση της έκτασης της απορρόφησης

Για τον έλεγχο βιοϊσοδυναμίας μεταξύ του υπό έλεγχο ιδιοσκευάσματος και του προϊόντος αναφοράς, διεξάγεται ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους  $AUC_{0-t}$  και  $C_{max}$  που έχουν μετατραπεί σε λογαριθμική μορφή. Το 90% διάστημα εμπιστοσύνης για την αναλογία [προϊόν υπό έλεγχο / προϊόν αναφοράς] για τις παραμέτρους  $AUC_{0-t}$  και  $C_{max}$  πρέπει να είναι εντός των κανονιστικών ορίων δηλ. μεταξύ 0,8 και 1,25 (Διάγραμμα 2).



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2:

Έλεγχοι βιοϊσοδυναμίας

Έτσι, η βιοϊσοδυναμία βασίζεται σε λόγους, όπου η ονομαστική ισότητα είναι 1 (ή 100%). Στην πράξη, για να αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία ενός γενοσήμου προϊόντος, θα πρέπει ο λόγος των μέσων τιμών να είναι κοντά στο 100% ώστε το άνω και κάτω όριο να βρίσκονται εντός των αποδεκτών ορίων.

## ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να χρησιμοποιούνται σε μια χώρα μόνο εφόσον έχουν λάβει προηγούμενη έγκριση από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές. Οι αρχές απαιτούν η τεκμηρίωση του φαρμακευτικού προϊόντος να καλύπτει τα εξής:

- ▶ Ορθή παρασκευαστική πρακτική (GMP)
- ▶ Προδιαγραφές ελέγχου ποιότητας και
- ▶ Δυνατότητα εναλλακτικής χορήγησης.

Τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να συμμορφώνονται με τα ίδια κατάλληλα πρότυπα ποιότητας, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, όπως εκείνα που απαιτούνται για το πρωτότυπο προϊόν.

### ΕΦΑΡΜΟΣΤΕΟΙ ΝΟΜΟΙ / ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΙ / ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ: (Ο ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΕΞΑΝΤΛΗΤΙΚΟΣ)

- ▶ Οδηγία 2001/83/ΕΚ
- ▶ Κανονισμοί (ΕΚ) της Επιτροπής αριθ. 1084/2003 και 1085/2003
- ▶ Κατευθυντήριες γραμμές της ΕΕ και της ΙCH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αφορούν:
  - Γενικές Αρχές για τις Κλινικές Δοκιμές (ICH θέμα Ε8, CPMP/ICH/291/95)
  - Κατευθυντήρια γραμμή για την ορθή κλινική πρακτική, ΙCH Ε6 (R2)
  - Στατιστικές αρχές για τις Κλινικές Δοκιμές (ICH Ε9, CPMP/ICH/363/96)
  - Δομή και Περιεχόμενο εκθέσεων κλινικών δοκιμών (ICH Ε3, CPMP/ICH/137/95)
  - Οδηγίες της CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) για χρήστες της κεντρικής διαδικασίας για τα γενόσημα / υβριδικές εφαρμογές (ΕΜΕΑ/CHMP/225411/2006)
  - Φαρμακοκινητικές δοκιμές στον άνθρωπο (Eudralex, τόμος 3, 3CC3a)
  - Φαρμακοτεχνικές μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης χορηγούμενες από του στόματος και διαδερμικά: Τμήματα I και II (CPMP/QWP/604/96, CPMP/EWP/280/96)

- Φάρμακα Σταθερού Συνδυασμού (CPMP/EWP/240/95 Rev 1)
- Κατευθυντήριες γραμμές για την ποιότητα των φαρμάκων
- Κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τη διερεύνηση της βιοϊσοδυναμίας CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr\*\*

Τα υπό έλεγχο προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη δοκιμή βιοϊσοδυναμίας πρέπει να παρασκευάζονται σύμφωνα με τους κανονισμούς περί ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, συμπεριλαμβανομένου του τόμου 4 της EudraLex.

Οι δοκιμές βιοϊσοδυναμίας που πραγματοποιούνται στην ΕΕ / στον ΕΟΧ πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ και πρέπει να έχουν καταχωριστεί στο δημόσιο δικτυακό τόπο της EudraCT. Δοκιμές που διενεργούνται εκτός της Ένωσης και προορίζονται για χρήση σε Αίτηση Άδειας Κυκλοφορίας στην ΕΕ/ στον ΕΟΧ πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τα πρότυπα που ορίζονται στο Παράρτημα Ι του Κοινοτικού Κώδικα (Οδηγία 2001/83/ΕΚ), όπως τροποποιήθηκε και ισχύει.

#### ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

Οι περισσότερες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές δοκιμές ισοδυναμίας είναι μη θεραπευτικές δοκιμές, στις οποίες ο εθελοντής δεν αποκομίζει άμεσο κλινικό όφελος. Είναι σημαντικό να μελετώνται διεξοδικά οι ειδικοί στόχοι, τα προβλήματα, οι κίνδυνοι ή και τα οφέλη της προτεινόμενης δοκιμής και, τελικά, ο επιλεγείς σχεδιασμός να είναι επιστημονικά έγκυρος και ηθικά αιτιολογημένος.

Πληροφορίες σχετικά με τις διαδικασίες παρασκευής και στοιχεία από ελέγχους της παρτίδας του προϊόντος που θα χρησιμοποιηθεί στη δοκιμή πρέπει να αποδεικνύουν ότι το υπό εξέταση προϊόν είναι κατάλληλης ποιότητας. Κατά τεκμήριο, τα άτομα που μετέχουν στο σχεδιασμό μιας δοκιμής γνωρίζουν τις φαρμακοκινητικές θεωρίες, στις οποίες βασίζονται οι δοκιμές βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας. Ο συνολικός σχεδιασμός της δοκιμής βιοϊσοδυναμίας πρέπει να βασίζεται στη γνώση των φαρμακοκινητικών, φαρμακοδυναμικών και θεραπευτικών ιδιοτήτων του ενεργού φαρμακευτικού συστατικού.

Ο ορισμός της βιοϊσοδυναμίας, η οποία εκφράζεται ως ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης του δραστικού συστατικού ή τμήματος μορίου, δίνει έμφαση στη χρήση φαρμακοκινητικών μετρήσεων στα βιολογικά δείγματα, όπως αίμα, πλάσμα, ορός ή ούρα που μετρούν την αποδέσμευση της φαρμακευτικής ουσίας από το φαρμακευτικό προϊόν στη συστηματική κυκλοφορία. Οι αυξομειώσεις αυτών των συγκεντρώσεων σε συνάρτηση με το χρόνο σε κάθε συμμετέχοντα στη δοκιμή παρέχουν μία εκτίμηση του πώς η φαρμακευτική ουσία αποδεσμεύεται από το προϊόν δοκιμής και το προϊόν αναφοράς αντίστοιχα και απορροφάται από τον οργανισμό.

Για να γίνει η σύγκριση μεταξύ των δύο προϊόντων, οι καμπύλες συγκέντρωσης στο πλάσμα σε συνάρτηση με το χρόνο χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Αυτές οι παράμετροι υπολογίζονται για κάθε συμμετέχοντα και οι τιμές που προκύπτουν υποβάλλονται σε στατιστική σύγκριση.

#### ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

Οι κλινικές δοκιμές φαρμάκων πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις δεοντολογικές αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι που είναι, μεταξύ άλλων, ο σεβασμός για τον άνθρωπο, η αρχή του ευεργετικού αποτελέσματος (μεγιστοποίηση οφέλους και ελαχιστοποίηση βλάβης και σφαλμάτων) και η αρχή της μη πρόκλησης βλάβης (μη βλάπτειν), όπως ορίζεται από την τελευταία αναθεώρηση των Διεθνών Κατευθυντήριων Γραμμών Δεοντολογίας για τη Βιοϊατρική Έρευνα σε Ανθρώπους που εκδίδονται από το Συμβούλιο Διεθνών Οργανισμών Ιατρικών Επιστημών (CIOMS), ή σύμφωνα με το νομοθετικό και ρυθμιστικό πλαίσιο της χώρας διεξαγωγής της δοκιμής, όποιο εκ των δύο παρέχει μεγαλύτερη προστασία για τους συμμετέχοντες. Πρόσθετες οδηγίες για τους οργανισμούς που εκτελούν δοκιμές βιοϊσοδυναμίας είναι διαθέσιμες από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO).

#### ΕΛΕΓΧΟΣ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ

Όταν αναπτύσσεται ένα πρωτότυπο φάρμακο, απαιτούνται αποδεικτικά στοιχεία που τεκμηριώνουν τις φαρμακοκινητικές του ιδιότητες, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του σε υγιείς εθελοντές, καθώς και στον σκοπούμενο πληθυσμό ασθενών. Οι δοκιμές βιοϊσοδυναμίας όμως εκτελούνται κατά κανόνα σε υγιείς εθελοντές, ώστε να ελαχιστοποιούνται οι διαφοροποιήσεις που δεν οφείλονται σε διαφορές μεταξύ των προϊόντων.

Αυτό γεννά το ερώτημα κατά πόσον το γενόσημο φάρμακο θα συμπεριφερθεί διαφορετικά στον σκοπούμενο πληθυσμό ασθενών, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η συνοσηρότητα, η ταυτόχρονη συνταγογράφηση και φυσιολογικοί παράγοντες, π.χ. διαφορές στο μεταβολισμό πρώτης διόδου, το γαστρικό pH και τη βακτηριακή χλωρίδα.

Επιστημονικά δεν υπάρχει κανένας λόγος να υποτεθεί ότι οι διαφορές ως προς τον μεταβολισμό που μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση ενός δραστικού συστατικού στο πλάσμα από ένα πρωτότυπο φάρμακο δεν θα επηρεάσουν εξίσου και την απορρόφηση του ίδιου δραστικού συστατικού στο πλάσμα από ένα γενόσημο φάρμακο.



Στις δοκιμές βιοϊσοδυναμίας που είναι συνήθως διασταυρούμενου σχεδιασμού (crossover trials), κάθε συμμετέχων ελέγχεται σε σχέση με τον εαυτό του. Το μοντέλο αυτό θεωρείται επαρκές για την ανίχνευση των διαφορών μεταξύ των φαρμάκων. Τα λαμβανόμενα αποτελέσματα επιτρέπουν επέκταση στους πληθυσμούς, για τους οποίους έχει εγκριθεί το προϊόν αναφοράς (π.χ. ηλικιωμένοι, παιδιά, ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια).

## ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

Κάθε δοκιμή βιοϊσοδυναμίας πραγματοποιείται σύμφωνα με πρωτόκολλο που συμφωνούν και συνυπογράφουν ο ερευνητής και ο χορηγός. Και οι δύο είναι υπεύθυνοι για την αυστηρή τήρηση του πρωτοκόλλου.

Το πρωτόκολλο και τα συνημμένα παραρτήματα αυτού πρέπει να αναφέρουν το στόχο της δοκιμής και τις διαδικασίες που θα ακολουθηθούν, τους λόγους για τους οποίους προτείνεται να γίνει η δοκιμή σε ανθρώπους, τη φύση και το βαθμό τυχόν γνωστών κινδύνων, τη μεθοδολογία αξιολόγησης, τα κριτήρια αποδοχής της βιοϊσοδυναμίας, τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, τους χρόνους δειγματοληψίας, τις βιοαναλυτικές μεθόδους και τις δοκιμασίες για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης του φαρμάκου, τη στέγαση των συμμετεχόντων, την πρόσληψη τροφής και νερού από τους συμμετέχοντες, τις ομάδες από τις οποίες προτείνεται να επιλεγούν οι συμμετέχοντες, τα μέσα που διασφαλίζουν ότι οι συμμετέχοντες ενημερώνονται επαρκώς πριν δώσουν τη συγκατάθεσή τους, καθώς και την αμοιβή για τη συμμετοχή τους στη δοκιμή. Τυχόν αλλαγές που κρίνονται αναγκαίες πρέπει να συμφωνούνται και να υπογράφονται από τον ερευνητή και τον χορηγό και να επισυνάπτονται ως τροποποιήσεις, εκτός αν οι αλλαγές επιβάλλονται για λόγους αποτροπής προφανούς άμεσου κινδύνου για έναν συμμετέχοντα.

Το πρωτόκολλο και τα συνημμένα παραρτήματα αυτού αξιολογούνται επιστημονικά και δεοντολογικά από έναν ή, εάν απαιτείται από τους τοπικούς νόμους και κανονισμούς, περισσότερους οργανισμούς αξιολόγησης (π.χ. IRB, PRC, RA, EC) που έχουν συσταθεί καταλλήλως για τους σκοπούς αυτούς και ανεξάρτητα από τον ερευνητή και τον χορηγό. Σύμφωνα με το νόμο, προβλέπεται ασφάλιση των συμμετεχόντων έναντι του κινδύνου σοβαρού ανεπιθύμητου συμβάντος / θανάτου προκαλούμενου από τα υπό έλεγχο φάρμακα. Το υπογεγραμμένο και χρονολογημένο πρωτόκολλο της δοκιμής μαζί με την τελική έκθεση πρέπει να υποβληθεί στις αρμόδιες αρχές, προκειμένου να δοθεί άδεια κυκλοφορίας του γενοσήμου προϊόντος.

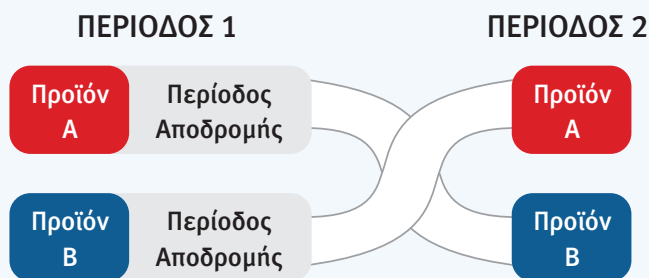
## ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

Γενικώς, για μια δοκιμή βιοϊσοδυναμίας που περιλαμβάνει ένα γενόσημο (προϊόν υπό έλεγχο) και ένα πρωτότυπο για τη σύγκριση (προϊόν αναφοράς), μια ανοικτή (όχι τυφλή) δοκιμή, δύο περιόδων, δύο ακολουθιών, εφάπαξ χορήγησης, διασταυρούμενου σχεδιασμού σε υγιείς εθελοντές είναι αρκετή. Σε αυτό το σχεδιασμό δοκιμής, σε κάθε συμμετέχοντα και σε κάθε περίοδο χορηγείται το προϊόν αναφοράς (Α) ή το γενόσημο προϊόν (Β) με τυχαία σειρά (Πίνακας 1, Διάγραμμα 3).

ΣΥΜΜΕΤΕΧΩΝ	ΠΕΡΙΟΔΟΣ 1	ΠΕΡΙΟΔΟΣ 2
1	A	B
2	B	A

ΠΙΝΑΚΑΣ 1:

Τυπικός  
διασταυρούμενος  
σχεδιασμός δοκιμής



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3:

Διασταυρούμενος  
σχεδιασμός δοκιμής  
δύο περιόδων

Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να υιοθετηθεί εναλλακτικός σχεδιασμός δοκιμής, εφόσον είναι επαρκώς τεκμηριωμένος και στατιστικά κατάλληλος. Παράδειγμα είναι ο σχεδιασμός επαναληπτικών διασταυρούμενων δοκιμών για τα φάρμακα υψηλής ενδοδειγματικής μεταβλητότητας (Πίνακας 2). Αυτά ορίζονται ως τα φάρμακα εκείνα, για τα οποία η διακύμανση της  $C_{max}$  και της AUC στο ίδιο άτομο υπερβαίνει το 30%. Παρά το γεγονός ότι τα φάρμακα υψηλής μεταβλητότητας είναι γενικώς ασφαλή και χωρίς απότομες καμπύλες ανταπόκρισης στη δόση, η βιοϊσοδυναμία των σκευασμάτων τους είναι ζήτημα, διότι η υψηλή μεταβλητότητα σημαίνει ότι απαιτείται μεγάλος αριθμός συμμετεχόντων για να υπάρχει στατιστική αξιοπιστία. Στα φάρμακα υψηλής μεταβλητότητας υπάρχει η δυνατότητα της κλιμακωτής προσέγγισης για την εκτίμηση της βιοϊσοδυναμίας. Τα όρια βιοϊσοδυναμίας επεκτείνονται σε συνάρτηση με τη διακύμανση του προϊόντος αναφοράς στο ίδιο άτομο.

ΣΥΜΜΕΤΕΧΩΝ	ΠΕΡΙΟΔΟΣ 1	ΠΕΡΙΟΔΟΣ 2	ΠΕΡΙΟΔΟΣ 3	ΠΕΡΙΟΔΟΣ 4
1	A	B	A	B
2	B	A	B	A

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 2:

Τυπικός σχεδιασμός επαναλαμβανόμενης διασταυρούμενης δοκιμής

Αυτός ο σχεδιασμός δοκιμής επιτρέπει να γίνονται συγκρίσεις των διακυμάνσεων στο ίδιο άτομο για το υπό έλεγχο προϊόν και το προϊόν αναφοράς, παρέχει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τους εγγενείς παράγοντες που ευθύνονται για την απόδοση του σκευάσματος και απαιτεί μικρότερο αριθμό εθελοντών που συμμετέχουν στη δοκιμή βιοϊσοδυναμίας.

### ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΑΠΟΔΡΟΜΗΣ (WASH-OUT)

Μετά τη χορήγηση κάθε προϊόντος πρέπει να ακολουθήσει επαρκής περίοδος αποδρομής (wash-out). Το διάστημα μεταξύ των δόσεων του κάθε φαρμάκου πρέπει να είναι αρκετά μακρό, ώστε να επιτρέπει την εξάλειψη ολόκληρης της προηγούμενης δόσης από το σώμα. Η περίοδος αποδρομής θα πρέπει να είναι η ίδια για όλους τους συμμετέχοντες και θα πρέπει κατά κανόνα να υπερβαίνει το 5πλάσιο του χρόνου ημιζωής ( $T_{1/2}$ ) του φαρμάκου.

### ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ Ή ΛΗΨΗΣ ΤΡΟΦΗΣ

Γενικώς, οι δοκιμές βιοϊσοδυναμίας πρέπει να διεξάγονται υπό συνθήκες νηστείας, διότι τότε υπάρχει η μέγιστη ευαισθησία για την ανίχνευση τυχόν διαφοράς μεταξύ των φαρμάκων. Για τα προϊόντα που η Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) συνιστά να λαμβάνονται με άδειο στομάχι ή ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής ή όχι, η δοκιμή βιοϊσοδυναμίας θα πρέπει να διεξάγεται υπό συνθήκες νηστείας. Για τα προϊόντα που η ΠΧΠ συνιστά χορήγηση του φαρμάκου αναφοράς μόνο μετά τη λήψη τροφής, η δοκιμή βιοϊσοδυναμίας πρέπει γενικώς να διεξάγεται μετά από τη λήψη τροφής.

Ωστόσο, για προϊόντα με συγκεκριμένα φαρμακοτεχνικά χαρακτηριστικά (π.χ. μικρογαλακτώματα, στερεά εναιωρήματα), οι δοκιμές βιοϊσοδυναμίας πρέπει να διεξάγονται τόσο υπό συνθήκες νηστείας όσο και υπό συνθήκες σίτισης, εκτός αν το προϊόν πρέπει να λαμβάνεται μόνο υπό συνθήκες νηστείας ή μόνο μετά από τη λήψη τροφής.

### ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Ο αριθμός συμμετεχόντων που απαιτείται για μια αξιόπιστη δοκιμή βιοϊσοδυναμίας εξαρτάται από:

- ▶ τη διακύμανση σφάλματος (συντελεστή διακύμανσης) που συνδέεται με τις κύριες παραμέτρους προς δοκιμή, όπως εκτιμάται από μια πιλοτική δοκιμή, από προηγούμενες δοκιμές ή από δημοσιευμένα στοιχεία
- ▶ το επιθυμητό επίπεδο σημαντικότητας (5%)
- ▶ την επιθυμητή στατιστική ισχύ (80%)
- ▶ τη μέση απόκλιση από το προϊόν αναφοράς που είναι συμβατή με βιοϊσοδυναμία και με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα
- ▶ την ανάγκη το 90% διάστημα εμπιστοσύνης γύρω από τον γεωμετρικό μέσο όρο των λόγων να είναι εντός των ορίων βιοϊσοδυναμίας (80% - 125%) για τα δεδομένα που έχουν μετατραπεί σε λογαριθμική μορφή.

Ο αριθμός των συμμετεχόντων που θα ενταχθούν πρέπει να υπολογίζεται με κατάλληλες μεθόδους, λαμβάνοντας υπόψη τις παραπάνω προδιαγραφές και πρέπει πάντοτε να δικαιολογείται από τον υπολογισμό μεγέθους δείγματος που προβλέπεται στο πρωτόκολλο της δοκιμής. Επίσης, είναι σκόπιμο να αυξάνεται το υπολογιζόμενο μέγεθος του δείγματος, ώστε να λαμβάνεται πρόνοια για διακοπή συμμετοχής ή / και αποχώρηση. Στις πιλοτικές δοκιμές απαιτείται ελάχιστος αριθμός 12 + 2 συμμετεχόντων.

#### ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ

Οι συμμετέχοντες (στις περισσότερες περιπτώσεις υγιείς εθελοντές) περνούν από έλεγχο καταλληλότητας, δηλαδή κλινικές εργαστηριακές εξετάσεις, λήψη ιατρικού ιστορικού και κλινική εξέταση. Ανάλογα με τη θεραπευτική κατηγορία και το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου, μπορεί να προηγηθούν ειδικές ιατρικές εξετάσεις και προληπτικά μέτρα, κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της δοκιμής. Οι συμμετέχοντες μπορούν να είναι οποιοδήποτε φύλου. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος για τις γυναίκες που είναι ικανές για τεκνοποίηση. Οι συμμετέχοντες πρέπει κατά προτίμηση να μην είναι καπνιστές και να μην έχουν ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή χρήσης ναρκωτικών. Φαινοτυπική ή / και γονοτυπική ανάλυση των συμμετεχόντων μπορεί να κριθεί σκόπιμη για λόγους ασφαλείας ή για φαρμακοκινητικούς λόγους.

#### ΔΙΑΚΟΠΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΧΩΡΗΣΗ (DROPOUT / WITHDRAWAL)

Πρέπει να επιλέγεται επαρκής αριθμός συμμετεχόντων στη δοκιμή, ώστε να λαμβάνεται πρόνοια για πιθανές περιπτώσεις διακοπής της συμμετοχής ή αποχώρησης. Αντικατάσταση των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της δοκιμής δεν επιτρέπεται, εκτός εάν η αποχώρηση πραγματοποιείται πριν από την πρώτη χορήγηση των υπό έρευνα φαρμάκων. Οι λόγοι αποχώρησης (π.χ. ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο ή προσωπικοί λόγοι) πρέπει να αναφέρονται στην τελική έκθεση.

#### ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΡΕΥΝΗΤΩΝ

Οι ερευνητές πρέπει να έχουν τις κατάλληλες γνώσεις, τα προσόντα και τις ικανότητες για να διεξαγάγουν την προτεινόμενη δοκιμή. Πριν από τη δοκιμή, ο ερευνητής και ο χορηγός καταρτίζουν συμφωνία σχετικά με το πρωτόκολλο, την παρακολούθηση, τον έλεγχο (auditing), τις τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας (SOP) και την κατανομή των αρμοδιοτήτων σε σχέση με τη δοκιμή. Πρέπει επίσης να οριστούν η ταυτότητα και τα καθήκοντα των υπευθύνων για τη δοκιμή και για την ασφάλεια

των συμμετεχόντων. Η υλικοτεχνική οργάνωση (logistics) και οι εγκαταστάσεις του κέντρου διεξαγωγής της δοκιμής πρέπει να συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις και τις κατευθυντήριες γραμμές για την ασφαλή και αποτελεσματική διεξαγωγή της δοκιμής. Η ομαλή εκτέλεση των δοκιμών βιοϊσοδυναμίας προϋποθέτει μια σειρά από συγκεκριμένους ρόλους, όπως: ο Διευθυντής της Κλινικής Μονάδας (γενικός υπεύθυνος), ο Κύριος Ερευνητής, ο υπεύθυνος βιοαναλύσεων, το προσωπικό διασφάλισης ποιότητας, το προσωπικό του εργαστηρίου κ.ά. Περισσότερες λεπτομέρειες παρουσιάζονται στην ειδική ενότητα του παρόντος εγχειριδίου.

## ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

Για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα πριν από την έναρξη της δοκιμής, αλλά και κατά τη διάρκεια αυτής, οι συμμετέχοντες απέχουν από τροφές και ποτά που μπορούν να αλληλεπιδράσουν με την κυκλοφορική, γαστρεντερική, ηπατική ή νεφρική λειτουργία (π.χ. οινοπνευματώδη ποτά ή ορισμένοι χυμοί φρούτων, όπως γκρέιπφρουτ). Επίσης, για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα πριν από την έναρξη της δοκιμής, αλλά και κατά τη διάρκεια αυτής, δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα οποιαδήποτε άλλη φαρμακευτική αγωγή (ούτε βότανα). Τα αντισυλληπτικά όμως επιτρέπονται.

Σε περίπτωση που η συγχορήγηση φαρμάκων είναι αναπόφευκτη και κάποιος συμμετέχων λαμβάνει και άλλα φάρμακα, π.χ. για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ο πονοκέφαλος, η χρήση (δόση και χρόνος χορήγησης) πρέπει να αναφέρεται στην έκθεση και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές επιπτώσεις της στο αποτέλεσμα της δοκιμής. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η συγχορήγηση φαρμάκων είναι απαραίτητη για όλους τους συμμετέχοντες για λόγους ασφαλείας ή ανοχής (π.χ. ανταγωνιστές οπιοειδών, αντιεμετικά). Σε μια τέτοια περίπτωση, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για τον κίνδυνο πιθανής αλληλεπίδρασης ή αλλοίωσης των βιοαναλυτικών ευρημάτων που επηρεάζει τα αποτελέσματα.

Κατά τη διεξαγωγή της δοκιμής γίνεται λεπτομερής καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αναφέρονται στην τελική έκθεση της κλινικής δοκιμής.

## ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΧΡΟΝΟΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ

Απαιτείται επαρκής συλλογή δειγμάτων. Υπό κανονικές συνθήκες χρησιμοποιείται αίμα και όχι ούρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το φάρμακο ή οι μεταβολίτες μετρούνται στον ορό ή στο πλάσμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, όμως, είναι καταλληλότερο για την ανάλυση το πλήρες αίμα. Τα δείγματα αίματος λαμβάνονται σε κατάλληλους χρόνους, ώστε να περιγράφονται οι φάσεις απορρόφησης,

κατανομής και απομάκρυνσης του φαρμάκου. Για τα περισσότερα φάρμακα, πρέπει να συλλέγονται ανά συμμετέχοντα και ανά δόση μέχρι 20 δείγματα, συμπεριλαμβανομένου του δείγματος πριν από την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου. Η δειγματοληψία πρέπει να συνεχίζεται επί διάστημα ίσο τουλάχιστον προς το τριπλάσιο του χρόνου ημιζωής του φαρμάκου.

Η ακριβής χρονική στιγμή της συλλογής του δείγματος εξαρτάται από τη φύση του φαρμάκου. Συνιστάται συχνή δειγματοληψία γύρω στο προβλεπόμενο σημείο  $T_{max}$ , ώστε να παρέχεται αξιόπιστη εκτίμηση της μέγιστης έκθεσης και να λαμβάνονται κατάλληλες φαρμακοκινητικές καμπύλες. Ειδικότερα, η δειγματοληψία θα πρέπει να προγραμματίζεται κατά τρόπο ώστε η  $C_{max}$  να μην είναι το πρώτο σημείο της καμπύλης συγκέντρωσης-χρόνου. Η  $AUC_{0-t}$  πρέπει να καλύπτει τουλάχιστον το 80% της  $AUC_{0-\infty}$ . Πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 3-4 σημεία κατά τη διάρκεια της τελικής γραμμικής λογαριθμικής φάσης (terminal log-linear phase). Η AUC περικομμένη στις 72 ώρες ( $AUC_{0-72h}$ ) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική της  $AUC_{0-t}$  ή ως συγκριτικό στοιχείο για την έκταση της έκθεσης στο φάρμακο.

#### ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΟΥΡΩΝ

Ο όγκος του δείγματος των ούρων πρέπει να μετρείται αμέσως μετά τη συλλογή και να περιλαμβάνεται στην έκθεση. Τα ούρα πρέπει να συλλέγονται επί μεγάλο διάστημα και γενικά όχι λιγότερο από το τριπλάσιο του τελικού χρόνου ημιζωής, ώστε να μπορεί να εκτιμηθεί η ποσότητα που απεκκρίνεται στο άπειρο. Πρέπει να λαμβάνονται επαρκή δείγματα, ώστε να είναι δυνατή η εκτίμηση του ρυθμού και της έκτασης της νεφρικής απέκκρισης.

#### Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΟΥΡΩΝ

Η αξιολόγηση δεδομένων από δείγματα ούρων ως υποκατάστατων παραμέτρων για την εκτίμηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα μπορεί να είναι αποδεκτή για τον προσδιορισμό της έκτασης της έκθεσης στο φάρμακο, σε περιπτώσεις όπου δεν είναι δυνατόν να μετρηθεί αξιόπιστα το προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου της μητρικής ένωσης (parent compound) στο πλάσμα. Ωστόσο, η χρήση δειγμάτων ούρων πρέπει να δικαιολογείται προσεκτικά, όταν χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της μέγιστης έκθεσης (peak exposure). Αν μπορεί να προσδιοριστεί μια αξιόπιστη  $C_{max}$  στο πλάσμα, αυτή πρέπει να συνεκτιμάται με δεδομένα από δείγματα ούρων που αφορούν την έκταση της έκθεσης στο φάρμακο για την αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας. Όταν χρησιμοποιούνται δεδομένα από δείγματα ούρων, ο αιτών θα πρέπει να υποβάλει διαθέσιμα στοιχεία που τεκμηριώνουν ότι η απέκκριση στα ούρα θα αντανakλά την έκθεση στο πλάσμα.

## ΑΛΛΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ

### ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΔΙΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΠΡΟΦΙΛ ΔΙΑΛΥΣΗΣ

Τα αποτελέσματα των *in vitro* δοκιμασιών διάλυσης σε τρία διαφορετικά ρυθμιστικά διαλύματα (κατά κανόνα με pH 1,2, 4,5 και 6,8) που λαμβάνονται από τις παρτίδες του εξεταζόμενου προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς που χρησιμοποιήθηκαν στη δοκιμή βιοϊσοδυναμίας πρέπει να αναγράφονται στην έκθεση της δοκιμής. Τα συγκριτικά *in vitro* πειράματα διάλυσης πρέπει να ακολουθούν τα ισχύοντα πρότυπα της φαρμακοποιίας. Για συγκεκριμένες φαρμακοτεχνικές μορφές μπορεί να απαιτείται διερεύνηση υπό διαφορετικές πειραματικές συνθήκες.

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ενός φαρμάκου, η δοκιμασία διάλυσης χρησιμοποιείται ως εργαλείο για την αναγνώριση των παραγόντων που επηρεάζουν και μπορεί να έχουν κρίσιμη επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητά του. Μόλις οριστούν η σύνθεση και η διαδικασία παρασκευής, ο έλεγχος διάλυσης χρησιμοποιείται στο πλαίσιο του ελέγχου ποιότητας της πιλοτικής παρτίδας και των παρτίδων παραγωγής, ώστε να εξασφαλίζεται η ομοιομορφία από παρτίδα σε παρτίδα και ότι οι ρυθμοί διάλυσης παραμένουν όμοιοι με εκείνους των παρτίδων που χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές δοκιμές. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις, η δοκιμασία διάλυσης μπορεί να χρησιμεύσει για την απαλλαγή από τη δοκιμή βιοϊσοδυναμίας.

### Η ΠΙΘΑΝΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ ΣΤΙΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ

Οι δοκιμές βιοϊσοδυναμίας περιλαμβάνουν συνήθως εφάπαξ δόσεις ενός φαρμάκου. Θεωρητικά, είναι δυνατόν τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται στο γενόσημο (συντηρητικά, ρυθμιστές οξύτητας, πηκτωματογόνα κ.λπ.) να επηρεάζουν την απορρόφηση και τον μεταβολισμό σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας (*steady state*), αλλά να μην παράγουν τις ίδιες αυτές διαφορές σε μία μόνο δόση. Αυτό όμως είναι εξαιρετικά απίθανο και κανονικά θα γινόταν εμφανές από τις διαφορές που παρατηρούνται στη δοκιμή βιοϊσοδυναμίας. Η τυχόν διαφορά είναι αμελητέα σε σύγκριση με τις διαφοροποιήσεις των συνθηκών στη γαστρεντερική οδό των ασθενών και την επίδρασή τους στην απορρόφηση.

### ΑΠΟΔΕΙΞΗ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ ΣΕ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΣΤΑΘΕΡΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΔΟΣΕΩΝ (FDC)

Η βιοϊσοδυναμία των FDC σε σχέση με φάρμακα μοναδικού συστατικού που λαμβάνονται ταυτόχρονα γενικώς απαιτείται να γεφυρώσει τα υπάρχοντα κλινικά δεδομένα που λαμβάνονται από τα συνδυασμένα φάρμακα μοναδικού συστατικού με εκείνα από το σκεύασμα FDC. Η βιοϊσοδυναμία θα πρέπει να αποδεικνύεται για όλες τις δραστικές ουσίες του FDC.



### ΑΛΛΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Η διαπίστωση της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ δύο προϊόντων εκτείνεται και σε διάφορες άλλες περιπτώσεις:

- ▶ Πρωτότυπα σκευάσματα κατά την αρχική φάση ανάπτυξης και βασικά σκευάσματα κλινικών δοκιμών
- ▶ Καινοτόμα σκευάσματα που διαφέρουν από την αίτηση έγκρισης νέου φαρμάκου (NDA), λόγω μεταφοράς στη βιομηχανική κλίμακα (scale up) και αλλαγών μετά την έγκριση (SUPAC)
- ▶ Εφαρμογή βελτιωμένων τεχνολογιών παραγωγής
- ▶ Επεκτάσεις σειράς καινοτόμων προϊόντων

### ΕΞΑΙΡΕΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΟΒΟΛΗ ΔΟΚΙΜΗΣ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ (BIOWAIVER)

Ο όρος *biowaiver* αναφέρεται στην περίπτωση όπου, κατά τη διαδικασία έγκρισης του φαρμάκου από τις αρμόδιες αρχές, το περί αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μέρος του φακέλου (αίτησης) εγκρίνεται με βάση άλλα αποδεικτικά στοιχεία που τεκμηριώνουν την ισοδυναμία και όχι με *in vivo* δοκιμές. Η απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την ποιότητα του προϊόντος σε όλο τον κύκλο ζωής του και αποτελεί τη βάση για εξαίρεση από τη διεξαγωγή δαπανηρών κλινικών δοκιμών, προκειμένου να αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα. Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη μοντέλων *in vitro* έχει οδηγήσει στην πρόβλεψη των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων και στην εφαρμογή της μεθόδου IIVC (*in-vitro in-vivo correlation*) για φαρμακοτεχνικές μορφές. Η προσέγγιση αυτή έχει προσελκύσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον από την πλευρά της φαρμακευτικής βιομηχανίας, της ακαδημαϊκής κοινότητας και των ρυθμιστικών αρχών. Ο κύριος λόγος για την υιοθέτηση της μεθόδου IIVC είναι να αποφεύγεται η περιττή έκθεση των ανθρώπων σε κίνδυνο.

Στον τίτλο 21 του αμερικανικού κώδικα τροφίμων και φαρμάκων του FDA αναφέρεται ότι *«Δεν θα πρέπει να γίνονται περιττές δοκιμές σε ανθρώπους»* και στη συνέχεια ότι *«Η βασική αρχή σε μια *in vivo* δοκιμή βιοϊσοδυναμίας είναι ότι δεν πρέπει να γίνεται καμία περιττή έρευνα σε ανθρώπους»*. Ένας άλλος παράγοντας που ενθάρρυνε την IIVC ήταν η μείωση του κόστους της ανάπτυξης φαρμάκων. Τα γενόσημα προϊόντα που εισέρχονται στην αγορά μειώνουν σημαντικά το κόστος θεραπείας, αλλά μια από τις πιο δαπανηρές και χρονοβόρες συνιστώσες της διαδικασίας έγκρισης ενός νέου γενοσήμου εξακολουθεί να είναι η διεξαγωγή δοκιμών βιοϊσοδυναμίας.

Ως αποτέλεσμα της IVVC, ένας μεγάλος αριθμός φαρμάκων εξαιρείται από την απόδειξη βιοϊσοδυναμίας, όπως επιτρέπεται από διάφορους ρυθμιστικούς φορείς. Αυτό επιτυγχάνεται με ένα σύστημα βιοφαρμακευτικής ταξινόμησης (BCS), που διαφοροποιεί τα φάρμακα με βάση τη διαλυτότητά τους και τη διαπερατότητά τους στις βιολογικές μεμβράνες. Μια άλλη περίπτωση εξαίρεσης από τη δοκιμή βιοϊσοδυναμίας αφορά στην επιλογή μόνο μιας συγκεκριμένης δόσης κατά την υποβολή προς έγκριση περισσότερων περιεκτικοτήτων, ώστε να μειωθεί το κόστος των δοκιμών. Εάν ένα φάρμακο δεν εμπίπτει στις κατηγορίες όπου μπορεί να χορηγηθεί απαλλαγή από την υποχρέωση, οι χορηγοί έχουν το δικαίωμα να αμφισβητήσουν το καθεστώς του και να ζητήσουν εξαίρεση με βάση πρόσθετες δοκιμές που αναπτύσσονται.

# ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ

## ΥΠΟΨΗΦΙΟΤΗΤΑ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ

**Ο**ι οργανισμοί ή τα ιδρύματα που εκπονούν δοκιμές βιοϊσοδυναμίας πρέπει ιδανικά να διαθέτουν μια ομάδα υποψηφίων υγιών εθελοντών, οι οποίοι έχουν ενημερωθεί γενικά σχετικά με αυτές τις δοκιμές και έχουν εκδηλώσει ενδιαφέρον να επικοινωνήσουν μαζί τους για να ενημερωθούν όταν πρόκειται να διεξαχθούν τέτοιες δοκιμές. Οι εν λόγω οργανισμοί ενθαρρύνονται να αναζητούν συνεχώς πιθανούς υγιείς εθελοντές, με σκοπό να δημιουργήσουν και να διατηρήσουν μια ομάδα υποψηφίων εθελοντών, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν τη γραπτή τους συγκατάθεση. Ενέργειες για τον εντοπισμό δυνητικών εθελοντών δεν συνιστάται να αναλαμβάνονται αμέσως πριν από τη δοκιμή, διότι συχνά γίνονται βεβιασμένα και θα ήταν πιθανό τα κριτήρια επιλογής, και ιδιαίτερα οι απαιτήσεις ασφαλείας, να μην αξιολογηθούν σωστά.

Οι δυνητικοί εθελοντές για δοκιμές βιοϊσοδυναμίας μπορούν να αναζητηθούν από έντυπες ή ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων ατόμων που έχουν εκδηλώσει την επιθυμία τους να συμμετάσχουν σε μια δοκιμή, ή με εκστρατείες ενημέρωσης του κοινού, συμπεριλαμβανομένων ανακοινώσεων στα μέσα ενημέρωσης (εφημερίδες, περιοδικά κ.λπ.), σε ιστοσελίδες (banners, ηλεκτρονικές ανακοινώσεις κ.λπ.) ή σε δημόσιους πίνακες ανακοινώσεων (σε πανεπιστήμια, νοσοκομεία κ.λπ.). Άλλες μέθοδοι μπορεί να είναι οι προφορικές συστάσεις ιατρών.

Όλες οι ανακοινώσεις / ενημερωτικές εκστρατείες για συγκεκριμένες δοκιμές πρέπει να τονίζουν ότι το περιεχόμενό τους έχει εγκριθεί από Επιτροπή Δεοντολογίας, ότι η δοκιμή γίνεται για ερευνητικούς σκοπούς και πρέπει να αναφέρουν όνομα και τηλέφωνο του προσώπου που είναι αρμόδιο για την επικοινωνία με τους εθελοντές, καθώς και ορισμένα από τα κριτήρια επιλογής. Επιπλέον, οι ανακοινώσεις μπορούν να αναφέρουν το σκοπό της δοκιμής, τον τόπο διεξαγωγής και το όνομα της εταιρίας ή του φορέα διεξαγωγής της. Ωστόσο, δεν πρέπει ποτέ να υπερτονίζουν την αμοιβή ή να κατονομάζουν και να προωθούν τον υπό διερεύνηση παράγοντα ή να ισχυρίζονται ότι είναι ασφαλής. Σε αντίθεση με τις ενημερωτικές εκστρατείες που αφορούν συγκεκριμένες δοκιμές, οι γενικές εκστρατείες ενημέρωσης του κοινού

και οι διαδικασίες επιλογής εθελοντών, κατά κανόνα, δεν χρειάζονται έγκριση από Επιτροπή Δεοντολογίας. Η γενική διαλογή συνίσταται σε μη επεμβατικές διαδικασίες που πραγματοποιούνται για την αξιολόγηση της καταλληλότητας ενός ατόμου για να ενταχθεί στην ομάδα εθελοντών μιας μονάδας διεξαγωγής δοκιμών. Σε κάθε περίπτωση, οι ενημερωτικές εκστρατείες θα πρέπει να είναι σύμφωνες με τους νόμους και κανονισμούς που ισχύουν στη συγκεκριμένη χώρα / γεωγραφική περιοχή. Όποια και αν είναι η μέθοδος της ένταξης των υποψηφίων συμμετεχόντων, αυτοί πρέπει να προσέρχονται με δική τους ελεύθερη βούληση. Δεν πρέπει να αισθάνονται υποχρεωμένοι να λάβουν μέρος σε μια δοκιμή, ούτε πρέπει να υποστούν δυσμενείς συνέπειες με οποιοδήποτε τρόπο, αν δεν λάβουν μέρος. Η ένταξη των εθελοντών σε μια συγκεκριμένη δοκιμή βιοϊσοδυναμίας επιτρέπεται μόνο μετά από γραπτή έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας και τη Ρυθμιστική Αρχή και μετά από ειδική για τη δοκιμή γραπτή συγκατάθεση των συμμετεχόντων.

Όλοι οι οργανισμοί / ιδρύματα που εκτελούν δοκιμές βιοϊσοδυναμίας πρέπει να τηρούν μητρώο συμμετεχόντων για τη αποφυγή υπερέκθεσης των ατόμων. Ο αριθμός των δοκιμών, στις οποίες μπορεί να λάβει μέρος ένα άτομο εντός ενός 12μήνου εξαρτάται από διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με την ασφάλεια και το «καλώς έχειν» του ατόμου (την καλή του κατάσταση). Το βέβαιο πάντως είναι ότι τα άτομα δεν πρέπει να συμμετέχουν σε περισσότερες από μία δοκιμές ταυτόχρονα.

## ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Ο πληθυσμός των εθελοντών στις δοκιμές βιοϊσοδυναμίας επιλέγεται με στόχο να ελαχιστοποιηθεί η μεταβλητότητα και να είναι δυνατή η ανίχνευση των διαφορών μεταξύ των φαρμακευτικών προϊόντων που εξετάζονται. Γι' αυτό και οι δοκιμές διεξάγονται με υγιείς εθελοντές. Οι εθελοντές πρέπει να ενημερώνονται λεπτομερώς για τη δοκιμή και λαμβάνεται η γραπτή συγκατάθεσή τους, σύμφωνα με τις απαιτήσεις της ορθής κλινικής πρακτικής της ICH και της ισχύουσας νομοθεσίας, πριν λάβει χώρα οποιαδήποτε από τις διαδικασίες. Πρέπει να παρέχεται ενημέρωση στους εθελοντές, τόσο προφορικά όσο και γραπτά, σε γλώσσα και σε επίπεδο πολυπλοκότητας που μπορεί να γίνει κατανοητή. Το έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση που παρέχεται στους εθελοντές προς υπογραφή, ώστε να τεκμηριώνεται η συγκατάθεσή τους, πρέπει να ελέγχεται και να εγκρίνεται εγγράφως από τις αρμόδιες αρχές και την Επιτροπή Δεοντολογίας.

Στους εθελοντές πρέπει να δίδεται ευχέρεια χρόνου και η ευκαιρία να αφομοιώσουν τις παρεχόμενες πληροφορίες με το δικό τους ρυθμό κατανόησης και να απευθύνουν ερωτήσεις σχετικά με τη δοκιμή, τις διαδικασίες που αυτή συνεπάγεται, τα δικαιώματά τους και οποιοδήποτε άλλο σημείο αισθάνονται ότι χρειάζεται διευκρίνιση. Στις

ερωτήσεις τους πρέπει να παρέχονται πλήρεις και ειλικρινείς απαντήσεις από ειδικώς επιφορτισμένο ιατρό - μέλος της ομάδας δοκιμής, ο οποίος θα πρέπει να μεριμνά, ώστε οι απαντήσεις να γίνονται κατανοητές. Οι εθελοντές πρέπει, σε όλες τις περιπτώσεις, να λαμβάνουν αντίγραφα των γραπτών πληροφοριών που παρέχονται ως μέρος της διαδικασίας συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και των εντύπων που υπογράφουν.

Οι εθελοντές δεν πρέπει να εξαναγκάζονται από τον ερευνητή ή οποιονδήποτε άλλον να λάβουν μέρος ή να συνεχίσουν τη συμμετοχή τους σε δοκιμή. Θα πρέπει πάντοτε να γίνεται σαφές στις πληροφορίες που τους παρέχονται, ότι η συμμετοχή τους είναι καθαρά εθελοντική και ότι έχουν το δικαίωμα να αποχωρήσουν από τη δοκιμή, ανά πάσα στιγμή, με δική τους πρωτοβουλία, χωρίς συνέπειες. Η αποζημίωση στον εθελοντή σε περίπτωση αποχώρησης πρέπει να αποδίδεται σύμφωνα με το χρόνο που έχει αφιερώσει μέχρι τη στιγμή που αποχωρεί. Δεν πρέπει να απαιτείται από τους εθελοντές να αιτιολογήσουν γιατί επέλεξαν να αποχωρήσουν, αλλά σε περίπτωση που εξηγούν τους λόγους που τους οδήγησαν στην απόφασή τους αυτή, οι λόγοι αυτοί πρέπει να περιλαμβάνονται στο φάκελο της δοκιμής.

Οποιαδήποτε νέα πληροφορία που καθίσταται διαθέσιμη κατά τη διάρκεια της δοκιμής και θα μπορούσε ενδεχομένως να επηρεάσει την απόφαση ενός εθελοντή να συνεχίσει να συμμετέχει στη δοκιμή πρέπει να δίδεται στους εθελοντές γραπτώς, αμέσως αφού εγκριθεί από τις αρμόδιες αρχές και την Επιτροπή Δεοντολογίας. Σημαντικές πληροφορίες για θέματα ασφάλειας που θα μπορούσαν ενδεχομένως να επηρεάσουν την απόφαση ενός εθελοντή να συνεχίσει να συμμετέχει στη δοκιμή πρέπει να δίδονται στους εθελοντές προφορικά μόλις ανακύπτουν, ενώ εκκρεμεί ο έλεγχος και η έγκριση των πληροφοριών από τις αρχές.

## ΕΠΙΛΟΓΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Ο ερευνητής πρέπει να αξιολογεί τους υποψήφιους συμμετέχοντες για δοκιμή βιοϊσοδυναμίας με βάση στοιχεία όπως:

- ▶ ιατρικό ιστορικό και φυσική εξέταση
- ▶ φάρμακα που έχουν λάβει σε μια καθορισμένη περίοδο πριν από την έναρξη της δοκιμής
- ▶ ΗΚΓ 12 απαγωγών
- ▶ έλεγχοι ρουτίνας για την ασφάλεια στο αίμα και στα ούρα
- ▶ εξετάσεις για χρήση ουσιών - όπως αλκοόλ, κανναβινοειδή, κοκαΐνη, μορφίνη, βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά και αμφεταμίνες

- ▶ εξετάσεις για ιό HIV, ηπατίτιδα Β και ηπατίτιδα C
- ▶ έλεγχος εγκυμοσύνης σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία
- ▶ ειδικές εξετάσεις, όταν απαιτείται, όπως 24ωρο περιπατητικό ΗΚΓ (holter), υπερηχοκαρδιογράφημα, σπιρομέτρηση, εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας και γενετικές εξετάσεις και άλλες
- ▶ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα: εξετάσεις για να αποκλειστεί ενεργός ή πρόσφατη λοίμωξη, όπως φυματίωση και λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος, και δήλωση του εθελοντή ότι είναι πρόθυμος να μην ταξιιδέψει σε χώρες, για τις οποίες απαιτείται εμβολιασμός ή που παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο μολυσματικών ασθενειών κατά τη διάρκεια της περιόδου, κατά την οποία μπορεί να είναι ενεργό το υπό δοκιμή φάρμακο
- ▶ ενημέρωση από τον οικογενειακό ιατρό και το ατομικό βιβλιάριο υγείας

Προτού οι συμμετέχοντες αποφασίσουν να εξεταστούν για ιούς και για εθιστικές ουσίες, ο ερευνητής πρέπει να τους εξηγήσει τι θα συμβεί εάν μία από τις εξετάσεις είναι θετική. Οι ερευνητές πρέπει να ρωτήσουν τους υποψήφιους συμμετέχοντες αν έχουν λάβει μέρος σε άλλη δοκιμή φαρμάκου κατά τους προηγούμενους μήνες. Επιπλέον, πρέπει να αναζητήσουν ενδείξεις, π.χ. σημάδια από ενέσεις στα χέρια και χαμηλό αιματοκρίτη, που μαρτυρούν ότι το άτομο πιθανόν έχει λάβει μέρος σε τέτοια δοκιμή πρόσφατα.

## ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

Οι ερευνητές πρέπει να είναι επιφυλακτικοί απέναντι στην ένταξη στη δοκιμή ευάλωτων ατόμων, όπως είναι οι άνεργοι, ή οι υπάλληλοι της εταιρίας ή φοιτητές του ιδρύματος που είναι χορηγός ή διεξάγει τη δοκιμή. Οι υπάλληλοι και οι φοιτητές είναι, ή μπορεί να αισθάνονται, ευάλωτοι σε πιέσεις από κάποιον που μπορεί να επηρεάσει τη σταδιοδρομία τους. Αν τέτοια άτομα αποφασίσουν να λάβουν μέρος στη δοκιμή, πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως και οι άλλοι συμμετέχοντες και να μην επιτρέπεται στην κανονική εργασία τους να επηρεάζει τη δοκιμή. Ο ερευνητής πρέπει να προειδοποιεί τους υπαλλήλους, με γραπτή συμφωνία, για τις πιθανές επιπτώσεις της επεξεργασίας των προσωπικών τους δεδομένων από συναδέλφους τους. Οι υπάλληλοι και οι φοιτητές μπορεί να χρειάζεται να ζητήσουν εκ των προτέρων την άδεια του εργοδότη ή του ιδρύματός τους.

Δοκιμές βιοϊσοδυναμίας σε υγιή παιδιά, θεωρητικά, μπορούν να διεξαχθούν μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις και εφόσον τηρούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες για τις δοκιμές σε παιδιά. Στην πράξη, δεν υπάρχει κατάσταση όπου θα πρέπει να διεξαχθεί δοκιμή βιοϊσοδυναμίας σε υγιή παιδιά.

Οι δοκιμές βιοϊσοδυναμίας σε ηλικιωμένους συμμετέχοντες δικαιολογούνται αν το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση σε ηλικιωμένους, και ιδίως αν οι επιδράσεις και ο μεταβολισμός τους μπορεί να διαφέρει από εκείνα σε νεότερα άτομα.

Γυναίκες ικανές προς τεκνοποίηση μπορούν να συμμετέχουν σε δοκιμές βιοϊσοδυναμίας, μόνο εφόσον:

- ▶ Δεν είναι έγκυοι, με βάση το ιστορικό έμμηνων ρύσεων και έλεγχο εγκυμοσύνης. Εξετάσεις εγκυμοσύνης γίνονται και κατά τη διάρκεια της δοκιμής, εφόσον κρίνεται σκόπιμο.
- ▶ Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονική αντισύλληψη, π.χ. αντισυλληπτικά χάπια, θα πρέπει να χρησιμοποιούν εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης αν δεν έχει αποκλειστεί η πιθανότητα αλληλεπίδρασης με τα φάρμακα της δοκιμής.





## ΠΛΗΡΩΜΗ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ

**Η** πληρωμή των εθελοντών που συμμετέχουν στην κλινική έρευνα είναι μια διαδεδομένη πρακτική που ισχύει εδώ και πολλά χρόνια. Ωστόσο, το σκεπτικό αυτών των πληρωμών δεν είναι πάντοτε το ίδιο. Η πληρωμή μπορεί να αφορά επιστροφή (reimbursement) των προσωπικών εξόδων που πραγματοποιούν τα άτομα κατά τη διάρκεια της συμμετοχής τους σε μια κλινική δοκιμή, π.χ. για μετακίνηση, διαμονή και στάθμευση. Μπορεί επίσης να αφορά αποζημίωση (compensation) των συμμετεχόντων για πιθανή βλάβη κατά τη διάρκεια της συμμετοχής τους. Μια τρίτη μορφή πληρωμής αφορά στην αμοιβή (remuneration) των εθελοντών για τον χρόνο που διαθέτουν ή την ταλαιπωρία που υφίστανται ενόσω συμμετέχουν σε μια δοκιμή. Τέλος, αμοιβή παρακίνησης (inducement) είναι η πληρωμή που αποβλέπει ρητώς να αποτελέσει κίνητρο για τους εθελοντές, ώστε να συμμετάσχουν.

Αν και υπάρχει κάποιος προβληματισμός σχετικά με το κατά πόσον οι δύο τελευταίες περιπτώσεις πληρωμής είναι ηθικώς αποδεκτές, οι πληρωμές αυτές είναι πολύ συχνές, ιδίως σε δοκιμές, στις οποίες συμμετέχουν υγιείς εθελοντές, όπως είναι οι δοκιμές φάσης 1 και βιοϊσοδυναμίας. Από την άλλη πλευρά, οι εθελοντές που συμμετέχουν σε αυτές τις δοκιμές ασφαρίζονται έναντι τυχόν σωματικής βλάβης ή ζημίας που μπορεί να υποστούν κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Αυτή η υποχρεωτική ασφάλιση, η οποία εισήχθη με την εφαρμογή της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ, είχε στόχο να καλύψει την αποζημίωση που οφείλουν να καταβάλουν στον συμμετέχοντα ο χορηγός και ο ερευνητής σε περίπτωση αστικής ευθύνης, λόγω σωματικής βλάβης ή θανάτου. Τα έξοδα ασφάλισης καλύπτονται από τους χορηγούς.

Για τους σκοπούς του παρόντος κειμένου, ως «πληρωμή» νοείται κάθε μεταβίβαση χρημάτων που παρέχονται είτε ως αποζημίωση για το χρόνο και την ταλαιπωρία του συμμετέχοντος είτε ως κίνητρο. Το ποσό της πληρωμής και η μέθοδος καταβολής πρέπει να είναι ρεαλιστικά και να αντικατοπτρίζουν τις εθνικές οικονομικές συνθήκες, έτσι ώστε να μην επηρεάζουν αθέμιτα την απόφαση του ατόμου να συμμετάσχει. Η πληρωμή θα πρέπει να είναι η ίδια για όλους τους συμμετέχοντες μιας συγκεκριμένης δοκιμής βιοϊσοδυναμίας και θα πρέπει να βασίζεται σε ορισμένα κριτήρια. Όλες οι λεπτομέρειες σχετικά με την πληρωμή προς τον συμμετέχοντα

πρέπει να αναγράφονται στο έντυπο συγκατάθεσης, ώστε να υπάρχει δυνατότητα ελέγχου και έγκρισης από την Επιτροπή Δεοντολογίας και τη ρυθμιστική αρχή.

Για τον υπολογισμό των πληρωμών, στις διάφορες διαδικασίες που ακολουθούνται κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής αποδίδονται «μονάδες όχλησης». Αυτές οι μονάδες στην ουσία αντιπροσωπεύουν το επίπεδο δυσχέρειας που προκαλείται στον εθελοντή για μια ορισμένη διαδικασία. Αυτή είναι μια πολύ γνωστή μέθοδος που προτείνεται στη βιβλιογραφία.

Στον Πίνακα 3 αναγράφονται τα προτεινόμενα ποσά των πληρωμών σε Ευρώ με βάση τις μονάδες όχλησης για κάθε μία από τις συνήθεις διαδικασίες της δοκιμής. Η μονάδα όχλησης αποτιμάται σε 7,50 Ευρώ. Σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα, ένας εθελοντής που συμμετέχει σε μια τυπική δοκιμή βιοϊσοδυναμίας διασταυρούμενου σχεδιασμού δύο περιόδων με 4 ημέρες παραμονής των εθελοντών, η οποία πραγματοποιείται στην Ελλάδα και περιλαμβάνει 22 διαδοχικές δειγματοληψίες αίματος για φαρμακοκινητικές μετρήσεις σε κάθε περίοδο (συνολικός όγκος αιμοληψίας ~ 300 mL), πρέπει να λάβει το ποσό των 285 ευρώ ως πληρωμή. Σ' αυτό το ποσό μπορεί να προστεθεί και ένα επιπλέον ποσό επιβράβευσης για την ολοκλήρωση της δοκιμής.

Ανακεφαλαιώνοντας, παρουσιάζουμε ενδεικτικά μια μέθοδο υπολογισμού πληρωμής με βάση τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ	ΜΟΝΑΔΕΣ ΟΧΛΗΣΗΣ	ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΠΟΣΟ (€)/ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ
Επίσκεψη και παραμονή στην κλινική	2	15,00
Φλεβικό καθετηριασμό	2	15,00
Αιμοληψίες	0,5	3,75
Δείγματα ούρων	1	7,50
Ακτινογραφία (εάν χρειάζεται)	2	15,00
Αλκοτέστ	0,5	3,75
Άλλες εξετάσεις	0,5	3,75
ΗΚΓ-12 απαγωγών	2	15,00
Ερωτηματολόγιο (χρόνος συμπλήρωσης 10')	1	7,50
Υπερηχογράφημα (εάν χρειάζεται)	2	15,00

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 3:

Εκτιμώμενα ποσά πληρωμών και μονάδες όχλησης για τις συνήθεις διαδικασίες μιας δοκιμής βιοϊσοδυναμίας. Η μονάδα όχλησης αποτιμάται σε 7,50 Ευρώ.



# ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ - ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ - ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ & ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Στις δοκιμές βιοϊσοδυναμίας διεξάγονται:

- ▶ Το κλινικό μέρος, κατά το οποίο χορηγούνται στους συμμετέχοντες το υπό δοκιμή προϊόν και το προϊόν αναφοράς και συλλέγονται βιολογικά δείγματα (πλάσμα ή ορός, ούρα ή οποιοδήποτε άλλο κατάλληλο υλικό) από αυτούς
- ▶ Το βιοαναλυτικό μέρος, κατά το οποίο μετρείται στα παραπάνω βιολογικά δείγματα η συγκέντρωση του δραστικού τμήματος του μορίου ή / και τα προϊόντα βιομετατροπής αυτού.
- ▶ Η φαρμακοκινητική ανάλυση, κατά την οποία υπολογίζονται οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που προκύπτουν.
- ▶ Η στατιστική σύγκριση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που υπολογίζονται για το υπό δοκιμή προϊόν και το προϊόν αναφοράς.

## ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Είναι σημαντικό να γίνει διάκριση μεταξύ του χώρου της κλινικής και του βιοαναλυτικού εργαστηρίου. Στην κλινική διεξάγεται το κλινικό μέρος της δοκιμής, ενώ η ανάλυση των βιολογικών δειγμάτων που συλλέγονται κατά τη διάρκεια του κλινικού μέρους πραγματοποιείται στο βιοαναλυτικό εργαστήριο. Το κλινικό εργαστήριο γενικώς χρησιμοποιεί δείγματα αίματος ή / και ούρων για τη διεξαγωγή ιατρικών βιοχημικών εξετάσεων, όπως αιματολογικές, ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας κ.λ.π. Τα κλινικά εργαστήρια είναι συνήθως πιστοποιημένα σύμφωνα με προγράμματα διασφάλισης της ποιότητας και δεν υπόκεινται σε επιθεώρηση ρουτίνας για την τήρηση της ορθής εργαστηριακής και κλινικής πρακτικής. Ένα κλινικό εργαστήριο μπορεί να δεχθεί επιτόπιο έλεγχο από επιθεωρητές κατά τη διάρκεια της επιθεώρησης της δοκιμής βιοϊσοδυναμίας για να διαπιστωθεί ότι όντως πραγματοποιήθηκαν οι αναφερόμενες εξετάσεις ή οι διαγνωστικές εργαστηριακές αναλύσεις.

Οι χώροι των εργαστηρίων πρέπει να είναι σχεδιασμένοι κατάλληλα για τις λειτουργίες που θα πραγματοποιηθούν σε αυτούς. Πρέπει να υπάρχει επαρκής χώρος για να αποφεύγονται σφάλματα και επιμολύνσεις.

Είναι σαφές ότι ο διευθυντής της μονάδας που πραγματοποιεί τη δοκιμή έχει τη γενική ευθύνη για την επιστημονική αρτιότητα και την καλή οργάνωση αυτής, συμπεριλαμβανομένης της συμμόρφωσης με την ορθή κλινική πρακτική.

#### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΙΟΤΗΤΑ (GOOD SCIENCE):**

- ▶ Προσεκτικός καθορισμός του σχεδιασμού και των παραμέτρων της δοκιμής.
- ▶ Διεξαγωγή με βάση έγκυρες επιστημονικές διαδικασίες.
- ▶ Έλεγχος και καταγραφή πειραματικών και περιβαλλοντικών μεταβλητών.
- ▶ Προσεκτική, πλήρης αξιολόγηση και αναφορά αποτελεσμάτων.
- ▶ Διασφάλιση ότι τα αποτελέσματα γίνονται μέρος της αποδεκτής επιστημονικής γνώσης.

#### **ΚΑΛΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗ:**

- ▶ Παροχή επαρκών εγκαταστάσεων και ειδικευμένου προσωπικού.
- ▶ Προγραμματισμός και κατανομή πόρων.
- ▶ Καθορισμός αρμοδιοτήτων και εκπαίδευση προσωπικού.
- ▶ Σωστή τήρηση φακέλων και οργανωμένη αρχειοθέτηση.
- ▶ Εφαρμογή διαδικασίας για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων.
- ▶ Συμμόρφωση με την ορθή κλινική πρακτική.

#### **ΚΤΙΡΙΑΚΕΣ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**

Οι εγκαταστάσεις πρέπει να έχουν κατάλληλο μέγεθος, κατασκευή και θέση, ώστε να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις της δοκιμής και να ελαχιστοποιούνται οι πιθανές οχλήσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη δοκιμή. Πρέπει να είναι σχεδιασμένες κατά τρόπο ώστε να επιτρέπουν επαρκή διαχωρισμό των διαφόρων συνιστωσών της δοκιμής. Η πρόσβαση πρέπει να είναι ελεγχόμενη. Ο σκοπός αυτών των απαιτήσεων είναι να διασφαλιστεί ότι η δοκιμή δεν τίθεται σε κίνδυνο λόγω ανεπαρκών εγκαταστάσεων. Δεν πρέπει να λησμονείται ότι η εκπλήρωση των απαιτήσεων της δοκιμής δεν σημαίνει απαραίτητα υπερσύγχρονες εγκαταστάσεις και κατασκευές, αλλά προσεκτική εκτίμηση της δυνατότητας να επιτευχθούν οι

στόχοι της δοκιμής χρησιμοποιώντας τις διαθέσιμες εγκαταστάσεις, σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής κλινικής πρακτικής.

Ο διαχωρισμός εξασφαλίζει ότι ελαχιστοποιούνται οι οκλήσεις και ότι οι διάφορες δραστηριότητες δεν παρακωλύουν η μία την άλλη, ούτε επηρεάζουν αρνητικά τη δοκιμή. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με:

- ▶ Φυσικό διαχωρισμό, π.χ. με τοίχους, πόρτες, φίλτρα ή χωριστά ερμάρια ή μονώσεις. Σε νέα ή πρόσφατα ανακαινισμένα κτίρια, ο διαχωρισμός εντάσσεται στον αρχιτεκτονικό σχεδιασμό.
- ▶ Οργανωτικό διαχωρισμό, π.χ. με τη διεξαγωγή διαφορετικών δραστηριοτήτων στην ίδια περιοχή, αλλά σε διαφορετικό χρόνο, ώστε οι χώροι να καθαρίζονται και να προετοιμάζονται για την επόμενη εργασία, με διαχωρισμό του προσωπικού ή με τον καθορισμό συγκεκριμένου χώρου για κάθε εργασία εντός του εργαστηρίου.

#### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ - ΡΟΛΟΙ, ΑΡΜΟΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

Στη διεξαγωγή των δοκιμών βιοϊσοδυναμίας εμπλέκονται οι ακόλουθοι επιστήμονες:

- ▶ Ιατρικός / Επιστημονικός Διευθυντής
- ▶ Κύριος Ερευνητής
- ▶ Υπεύθυνος Διασφάλισης Ποιότητας
- ▶ Τεχνικός Υπεύθυνος
- ▶ Υπεύθυνος Ποιοτικού Ελέγχου
- ▶ Βιοστατιστικολόγος

Το ίδιο άτομο είναι δυνατόν να εκτελεί περισσότερες από μία από τις προαναφερθείσες λειτουργίες. Ωστόσο, ο Υπεύθυνος Διασφάλισης Ποιότητας πρέπει να είναι ανεξάρτητος και να αναφέρεται μόνο στον διευθυντή του οργανισμού.

#### **ΠΡΟΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΑ / ΕΓΓΡΑΦΑ / ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΥΠΑΡΧΟΥΝ:**

- ▶ Πολιτικές / διαδικασίες για την εκπαίδευση του προσωπικού και για την επικαιροποίηση της περιγραφής των θέσεων εργασίας.
- ▶ Βιογραφικά σημειώματα και τεκμηρίωση κατάρτισης, ώστε να πιστοποιείται ότι τα άτομα διαθέτουν τα κατάλληλα προσόντα για να εκπληρώσουν συγκεκριμένα καθήκοντα / υποχρεώσεις.
- ▶ Η κατάρτιση μπορεί να περιλαμβάνει θέματα όπως ο χειρισμός του εξοπλισμού, η διαχείριση ποιότητας, τυποποιημένες διαδικασίες κ.λπ.

- ▶ Σεμινάρια ορθής πρακτικής (GXP), ανάλογα με τη θέση και τα καθήκοντα του υπαλλήλου.
- ▶ Στην περίπτωση έκτακτων υπαλλήλων, θα πρέπει να ληφθεί ειδική μέριμνα για την κατάρτισή τους.
- ▶ Εκπαιδευτικό πρόγραμμα για νέους υπαλλήλους.
- ▶ Σε περίπτωση ανάθεσης εργασιών σε εξωτερικούς συνεργάτες και συμβούλους, οι σχετικές συμβάσεις, τα Βιογραφικά Σημειώματα, περιγραφή των καθηκόντων και τεκμηρίωση κατάρτισης.

## ΚΛΙΝΙΚΗ

Ο τύπος διεξαγωγής της δοκιμής βιοδιαθεσιμότητας ή βιοϊσοδυναμίας μπορεί να είναι Κατ' Ανάθεση Οργανισμός (CRO), Πανεπιστήμιο, νοσοκομείο, ιδιωτική κλινική ή μονάδα κλινικών δοκιμών ενός χορηγού ή / και παρασκευάστριας εταιρίας, όπου γίνεται η χορήγηση των υπό έλεγχο φαρμάκων και η λήψη βιολογικών δειγμάτων (δηλαδή αίματος, ούρων κ.ά.). Τα διατηρούμενα δείγματα πρέπει επίσης να φυλάσσονται σε αυτές τις εγκαταστάσεις.

Οι κλινικές εγκαταστάσεις πρέπει να έχουν χώρους που να πληρούν όλες τις ειδικές απαιτήσεις.

- ▶ Πρέπει να υπάρχει αρκετός χώρος για τους συμμετέχοντες στη δοκιμή.
- ▶ Όπου ενδείκνυται, πρέπει να διατίθενται κλίνες για τους εθελοντές.
- ▶ Η αναγκαιότητα κλινών και διανυκτέρευσης εξαρτάται από το είδος της δοκιμής και από το υπό έλεγχο φάρμακο και πρέπει να προσδιορίζεται στο πρωτόκολλο της δοκιμής.
- ▶ Οι χώροι για την αλλαγή και φύλαξη ιματισμού, τα λουτρά και οι τουαλέτες πρέπει να είναι εύκολα προσβάσιμοι και κατάλληλοι για τον αριθμό των χρηστών.
- ▶ Πρέπει να υπάρχει πρόσβαση σε τηλέφωνο, e-mail και φαξ για να εξασφαλίζεται η καλή επικοινωνία. Οι χώροι πρέπει να διαθέτουν τον απαραίτητο εξοπλισμό γραφείου (π.χ. εκτυπωτή και φωτοτυπικό) για τις εκτελούμενες δραστηριότητες.

Η κλινική μονάδα πρέπει να διαθέτει τα εξής:

- (α) Δωμάτιο (χώρο) για την προκαταρκτική εξέταση των εθελοντών.
- (β) Δωμάτιο (χώρο) για τους εθελοντές.



- (γ) Βοηθητικούς χώρους για τους εθελοντές.
- (δ) Ένα χώρο περιορισμένης πρόσβασης για τις δραστηριότητες σχετικά με το φάρμακο (αποθήκευση, επανασυσκευασία, τεκμηρίωση κ.λπ.).
- (ε) Δωμάτιο (χώρο) για τη χορήγηση του υπό έλεγχο φαρμάκου (-ων) και τη συλλογή δειγμάτων.
- (στ) Δωμάτιο για την επεξεργασία των δειγμάτων (π.χ. διαχωρισμός πλάσματος) και την αποθήκευση (καταψύκτης).
- (ζ) Ελεγχόμενη πρόσβαση στις περιοχές φύλαξης των υλικών της δοκιμής, των φαρμάκων και των εγγράφων, στα οποία περιλαμβάνονται και τα έντυπα καταγραφής των στοιχείων των συμμετεχόντων (CRFs).
- (η) Δωμάτιο, στο οποίο παρασκευάζονται ή / και σερβίρονται τυποποιημένα γεύματα.
- (θ) Διαθεσιμότητα εξοπλισμού έκτακτης ανάγκης ή πρώτων βοηθειών και κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή διάσωσης για καταστάσεις έκτακτης ανάγκης.
- (ι) Επαρκείς εγκαταστάσεις για την παροχή κατάλληλης φροντίδας στους συμμετέχοντες που χρειάζονται επείγουσα ή άλλη ιατρική βοήθεια.
- Τέλος, η κλινική μονάδα πρέπει να λειτουργεί σύμφωνα με συγκεκριμένες τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας (SOP) με εκπαιδευμένο προσωπικό και με συγκεκριμένο οργάνογραμμα.

#### ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ο χορηγός είναι υπεύθυνος να παραδώσει τα υπό έρευνα φάρμακα στην κλινική σε επαρκείς ποσότητες. Στα φάρμακα τοποθετείται τελική επισήμανση στην κλινική, σύμφωνα με τη λίστα τυχαιοποίησης. Καταγράφεται η πλήρης διαδρομή ελέγχου (audit trail) των προμηθειών, της αποθήκευσης, της μεταφοράς, της χρήσης και της καταστροφής των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων, τόσο του υπό δοκιμή προϊόντος, όσο και του προϊόντος αναφοράς. Ο κλινικός ερευνητής είναι υπεύθυνος για την εφαρμογή των διαδικασιών ελέγχου διαχείρισης των φαρμάκων.

### ΛΗΨΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Τα διαγνωστικά εργαστηριακά σύνολα δειγματοληψίας (kits) περιλαμβάνουν σωλήνες, ετικέτες, κυττία κ.λπ. για την αποστολή των σωλήνων με τα δείγματα από τον κλινικό χώρο στο εργαστήριο.

Προαπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Διαδικασίες για τον έλεγχο και έγκριση των ετικετών, των περιεχομένων των kits κ.λπ.
- ▶ Οδηγίες για τη λήψη, το χειρισμό, την επεξεργασία (φυγοκέντρηση) και την αποστολή των δειγμάτων.
- ▶ Αναφορά ανεπαρκούς ποσότητας δείγματος.
- ▶ Συστήματα χειρισμού παραπόνων.
- ▶ Διαδικασία ποιοτικού ελέγχου για την προετοιμασία και τον έλεγχο των kits.

### ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

Η διεξαγωγή του κλινικού μέρους μιας δοκιμής βιοϊσοδυναμίας πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς από τον χορηγό, προκειμένου να διασφαλίζεται η αξιοπιστία και η ισχύς των αποτελεσμάτων.

### ΕΛΕΓΧΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΕΙΣ ΤΗΡΗΣΗΣ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Οι έλεγχοι και οι επιθεωρήσεις των κλινικών εγκαταστάσεων θα πρέπει να περιλαμβάνουν σύγκριση των πρακτικών και των διαδικασιών του κλινικού ερευνητή με όλες τις ισχύουσες απαιτήσεις. Οι επιτόπιες επιθεωρήσεις πρέπει να περιλαμβάνουν σύγκριση των πηγαίων δεδομένων στα αρχεία του κλινικού ερευνητή με τα στοιχεία που υποβλήθηκαν στις αρμόδιες αρχές. Εξετάζονται τα πρωτότυπα αρχεία, συμπεριλαμβανομένων των ιατρικών αρχείων, των εκθέσεων αναλύσεων του κλινικού εργαστηρίου, των αναφορών για ανεπιθύμητες αντιδράσεις, των αρχείων για συγχορηγούμενα φάρμακα και των σημειώσεων των νοσηλευτών.

## ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

Προαπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Διαπίστευση ή / και πιστοποίηση ή / και εξωτερικά συστήματα ποιοτικού ελέγχου.
- ▶ Ενημερωτικό φυλλάδιο του εργαστηρίου με περιγραφή των προσφερομένων υπηρεσιών.
- ▶ Συνεργασίες με τρίτους που παρέχουν υπηρεσίες για λογαριασμό του εργαστηρίου (π.χ. συναρμολόγηση kit, υπηρεσία ταχυμεταφορών, διαχείριση δεδομένων, πάροχοι υπηρεσιών για τον εξοπλισμό και την επικύρωση συστημάτων πληροφορικής).
- ▶ Διαγράμματα ροής της επεξεργασίας των δειγμάτων και της διαχείρισης των δεδομένων.
- ▶ Κατάλογος τυποποιημένων διαδικασιών λειτουργίας, κατευθυντήριων γραμμών, οδηγιών εργασίας και εγχειριδίων.
- ▶ Οργανόγραμμα (ένα ή περισσότερα).
- ▶ Συμβάσεις έργου και παραγγελίες εκτέλεσης έργου.
- ▶ Καθορισμός αρμοδιοτήτων και καθηκόντων στο χορηγό, καθώς και στο ερευνητικό κέντρο.
- ▶ Τυχόν εμπλεκόμενοι υπεργολάβοι (π.χ. συναρμολόγηση kit, ειδικές δοκιμασίες και αναλύσεις, υπηρεσίες ταχυμεταφορών κ.λπ.).
- ▶ Μακροχρόνια αποθήκευση δειγμάτων.
- ▶ Αρχαιοθέτηση ηλεκτρονικών δεδομένων και εγγράφων.
- ▶ Προδιαγραφές διαχείρισης και μεταβίβασης των δεδομένων [π.χ. ηλεκτρονικά, με κρυπτογράφηση, e-mail, φύλλο excel, online ανά δέσμη (batch mode) ή σε πραγματικό χρόνο].
- ▶ Διασυνδέσεις μεταξύ του εργαστηρίου, του χορηγού και τρίτων εταιριών που συμμετέχουν στη διαδικασία.

### ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ - ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ

Το εργαστήριο πρέπει να είναι μια μόνιμη και σταθερή οργανωτική δομή με αποδεδειγμένη εμπειρία και ικανότητα σε τοπικό ή / και παγκόσμιο επίπεδο.

Προαπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Ένα οργανόγραμμα που προσδιορίζει το βασικό προσωπικό (π.χ. διαχειριστές έργου / δοκιμής, προσωπικό εργαστηρίου, διαχειριστής δεδομένων, προσωπικό στον τομέα της πληροφορικής, της διασφάλισης ποιότητας κ.λ.π.).
- ▶ Καθεστώς / προσόντα μονίμων υπαλλήλων.
- ▶ Πολιτική πρόσληψης εξωτερικών συμβούλων ή / και εργαζομένων προσωρινής και μερικής απασχόλησης.
- ▶ Πολιτική για την αντικατάσταση / κάλυψη του βασικού προσωπικού, ώστε να εξασφαλίζεται επαρκής εποπτεία σε όλη τη διάρκεια της σύμβασης της δοκιμής.
- ▶ Διαδικασίες για καθήκοντα που εκτελούνται εκτός των κανονικών ωρών εργασίας.
- ▶ Τυχόν ειδικοί έλεγχοι που πραγματοποιούνται.
- ▶ Διαδικασίες για τις δραστηριότητες που εκτελούνται στο εργαστήριο (π.χ. διαχείριση αποτελεσμάτων των εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας και γνωστοποίηση των αποτελεσμάτων στον χορηγό).
- ▶ Διαδικασίες για τον χειρισμό και τη συντήρηση των οργάνων του εργαστηρίου.
- ▶ Πολιτικές / διαδικασίες για όλες τις δραστηριότητες που εκτελούνται από το εργαστήριο, όπως:
  - Διαδικασίες για το χειρισμό αποτελεσμάτων εξετάσεων εκτός ορίων, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων εκ νέου ανάλυσης των δειγμάτων και αναλύσεων που πραγματοποιούνται εκτός του προβλεπόμενου στο πρωτόκολλο χρονικού πλαισίου.
  - Προσδιορισμός και επικαιροποίηση των τιμών αναφοράς.
  - Συμβάσεις με ταχυδρομικούς μεταφορείς.
  - Διατήρηση και καταστροφή δειγμάτων.
  - Αρχαιοθέτηση εγγράφων και ηλεκτρονικών δεδομένων.
  - Συστήματα φυσικής ασφάλειας και πυροπροστασίας.
  - Επικύρωση συστημάτων Η/Υ.
  - Εάν οι εργασίες έχουν ανατεθεί σε άλλο εργαστήριο, οι τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας ή τα πρότυπα που θα χρησιμοποιηθούν.

## ΑΝΑΦΟΡΑ ΣΤΟΝ ΕΡΕΥΝΗΤΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΧΟΡΗΓΟ

Προσπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Διαδικασίες για την άμεση αναφορά των αποτελεσμάτων στον ερευνητή.
- ▶ Διαδικασίες για τη μεταβίβαση των δεδομένων στον χορηγό.
- ▶ Χρονοδιαγράμματα και μέθοδοι για την αναφορά των αποτελεσμάτων θα πρέπει να καθορίζονται στη σύμβαση μεταξύ του χορηγού και του εργαστηρίου.

## Η ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΚΑΛΥΠΤΟΥΝ:

- ▶ Το χρονικό πλαίσιο για αναφορές που αποστέλλονται με φαξ, όταν χρειάζονται τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων.
- ▶ Διαδικασίες και συστήματα διασφάλισης ποιότητας για να πιστοποιείται και να τεκμηριώνεται ότι τα αποτελέσματα γνωστοποιήθηκαν εγκαίρως στον ερευνητή και στο χορηγό.
- ▶ Διαδικασίες για την επισήμανση αποτελεσμάτων που βρίσκονται εκτός φυσιολογικών ορίων.
- ▶ Το εργαστήριο μπορεί να έχει δικό του ιατρό που θα κρίνει πότε πρέπει να ειδοποιηθούν οι ερευνητές.
- ▶ Διαδικασία για την επισήμανση αλλαγών στον ερευνητή ή / και στο χορηγό, όταν διαφέρουν τα τελικά και τα προσωρινά αποτελέσματα και για την παρακολούθηση αυτών των αναφορών.
- ▶ Επικύρωση ηλεκτρονικής μεταβίβασης.
- ▶ Διαδικασία και σύστημα για τη μεταβίβαση δεδομένων και εφεδρικά συστήματα (back-up).
- ▶ Βραχυχρόνια και μακροχρόνια αρχειοθέτηση ηλεκτρονικών δεδομένων.
- ▶ Συστήματα για την τήρηση στοιχείων ταυτοποίησης των συμμετεχόντων καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας.
- ▶ Διαδικασίες, ώστε κάθε έκθεση του εργαστηρίου να είναι ειδική ανά χορηγό, για να αποτρέπεται η εκ παραδρομής κοινοποίηση δεδομένων σε λάθος χορηγό.

## ΒΙΟΑΝΑΛΥΤΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

Με βάση τη γενική θεώρηση των δοκιμών βιοϊσοδυναμίας, η ανάλυση των βιολογικών δειγμάτων έπεται του κλινικού μέρους της δοκιμής και εκτελείται στο βιοαναλυτικό εργαστήριο, με αυστηρή τήρηση των προτύπων που απορρέουν από την ορθή εργαστηριακή πρακτική και τις ειδικές κανονιστικές απαιτήσεις. Τα βιοαναλυτικά εργαστήρια μπορεί να είναι ιδιωτικές, πανεπιστημιακές ή ακαδημαϊκές μονάδες και επιθεωρούνται ως προς την τήρηση της ορθής εργαστηριακής πρακτικής.

Βιοανάλυση είναι ο όρος που χρησιμοποιείται γενικά για να περιγράψει την ποσοτική μέτρηση ενός παράγοντα (φαρμάκου) ή του μεταβολίτη του σε βιολογικά υγρά, δηλαδή κατά βάση αίμα, πλάσμα, ορό, ούρα ή εκκλύσματα ιστών. Κατά κανόνα, αποτελείται από δύο σημαντικά βήματα:

- (1) Προετοιμασία και επεξεργασία δειγμάτων. Οι συνθετέστερες μέθοδοι επεξεργασίας του δείγματος είναι η εκκύλιση στερεάς φάσης και η εκκύλιση υγρής φάσης.
- (2) Προσδιορισμός της επιθυμητής ένωσης με επικυρωμένη αναλυτική μέθοδο. Ως καταλληλότερη θεωρείται η μέθοδος υγρής χρωματογραφίας με ανιχνευτή φασματογράφο μάζας. Η εφαρμογή επικυρωμένης μεθοδολογίας προϋποθέτει ότι μετρείται ο καταλληλότερος αναλύτης για τη διαπίστωση της βιοϊσοδυναμίας.

### ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ / ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ)

Προαπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Διαδικασίες Διαχείρισης Ποιότητας στο εργαστήριο.
- ▶ Πολιτική Ποιότητας ή / και Εγχειρίδιο Ποιότητας.
- ▶ Διαπίστευση / Πιστοποίηση.
- ▶ Επικύρωση συστήματος Η/Υ.

### ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Η μονάδα διασφάλισης ποιότητας έχει τις εξής αρμοδιότητες:

- (α) Επαληθεύει όλες τις δραστηριότητες που αναλαμβάνονται κατά τη διάρκεια της δοκιμής.
- (β) Μεριμνά ώστε τα συστήματα διασφάλισης ποιότητας, συμπεριλαμβανομένων των τυποποιημένων διαδικασιών λειτουργίας, τηρούνται και επικαιροποιούνται.
- (γ) Επαληθεύει όλα τα δεδομένα της δοκιμής ως προς την αξιοπιστία και την ικνηλασιμότητά τους.

(δ) Σχεδιάζει και διεξάγει αυτοεπιθεωρήσεις (εσωτερικούς ελέγχους) σε τακτά διαστήματα, σύμφωνα με την τυποποιημένη διαδικασία λειτουργίας.

(ε) Διασφαλίζει ότι όλες οι μονάδες που συνεργάζονται, όπως π.χ. αναλυτικά εργαστήρια, τηρούν την ορθή εργαστηριακή πρακτική. Αυτό περιλαμβάνει και έλεγχο των εν λόγω μονάδων.

Προαπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Τεκμηρίωση εξειδίκευσης / προσόντων του προσωπικού διασφάλισης ποιότητας, συμπεριλαμβανομένου του υπευθύνου διασφάλισης ποιότητας (π.χ. βιογραφικά σημειώματα, περιγραφή θέσεων εργασίας και τεκμηρίωση κατάρτισης).
- ▶ Ανεξαρτησία του τμήματος διασφάλισης ποιότητας (π.χ. ιεραρχικές γραμμές αναφοράς του προσωπικού).
- ▶ Διαδικασίες, μέσω των οποίων τυχόν παρατηρήσεις / ζητήματα μη συμμόρφωσης αναφέρονται στους ανωτέρους ή / και στον χορηγό.
- ▶ Διαδικασίες για την παρακολούθηση και αντιμετώπιση παρατηρήσεων σχετικά με ζητήματα μη συμμόρφωσης.
- ▶ Ο ρόλος της διασφάλισης ποιότητας στη διαχείριση και τον έλεγχο των τυποποιημένων διαδικασιών λειτουργίας.

#### **ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ**

Προαπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Κατόψεις ισογείου / ορόφων: χαρτογράφηση του εργαστηρίου. Μέγεθος του χώρου διεξαγωγής των δοκιμών.
- ▶ Πολιτική περιβαλλοντικού ελέγχου.
- ▶ Κατάλογος σημαντικού εξοπλισμού.
- ▶ Κατάλογος διαθέσιμων δοκιμασιών / αναλύσεων.
- ▶ Διαδικασίες για την προετοιμασία και αποστολή των kits στα κέντρα κλινικών δοκιμών και την παροχή πρόσθετων υλικών στον ερευνητή (π.χ. «Εγχειρίδιο προς τους ερευνητές σχετικά με τον χειρισμό και την αποστολή των δειγμάτων»).
- ▶ Χώροι παραλαβής, επεξεργασίας και αποθήκευσης σε περίπτωση νέας επισήμανσης των δειγμάτων, διαδικασίες ασφαλείας που χρησιμοποιούνται, έλεγχος της θερμοκρασίας των χώρων και κατά περίπτωση του εξοπλισμού της υγιεινής και της ασφαλείας.

- ▶ Συνθήκες του εργαστηρίου π.χ. καθαριότητα, απαγόρευση καπνίσματος και κατανάλωσης φαγητού, κλιματισμός, μέτρα ασφαλείας για το προσωπικό π.χ. λευκές μπλούζες, γάντια, προστατευτικά για τα μάτια.
- ▶ Διαδικασίες για τη διαχείριση και διάθεση εργαστηριακών αποβλήτων (ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για τη διάθεση επικίνδυνων αποβλήτων, όπως ραδιενεργά ή μολυσματικά υλικά).
- ▶ Διαδικασίες για την ανάλυση των δειγμάτων, τη διάθεση παρτίδων και την αναφορά των αποτελεσμάτων στους ερευνητές και στον χορηγό.
- ▶ Εγκαταστάσεις αρχειοθέτησης και διαδικασίες διατήρησης για βιολογικά δείγματα και για τα έγγραφα και ηλεκτρονικά αρχεία.
- ▶ Συστήματα ασφαλείας (η πρόσβαση στις εγκαταστάσεις είναι ελεγχόμενη).
- ▶ Περιορισμένη πρόσβαση σε εξειδικευμένες περιοχές. Πρόσθετα μέτρα ασφαλείας και ελέγχου πρόσβασης [π.χ. τμήματα που χειρίζονται ραδιενεργά υλικά, χώρος κεντρικού Η/Υ (server)].

#### ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

Προαπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Εφεδρικά συστήματα (πρόβλεψη για περίπτωση διακοπής ρεύματος, σχέδια έκτακτης ανάγκης σε περίπτωση μηχανικής βλάβης των συστημάτων ή διακοπής λειτουργίας ολόκληρων συστημάτων κ.λπ.).
- ▶ Εφεδρικός εξοπλισμός.
- ▶ Διαδικασίες για κάθε μηχανήμα σε περίπτωση βλάβης οργάνου (π.χ. αναλυτές, συσκευές επώασης, καταψύκτες, ψυγεία, συσκευές φυγοκέντρησης, σιφώνια διαφόρων τύπων).
- ▶ Διαδικασίες και εφαρμογή τους για τη βαθμονόμηση και τυποποίηση του εξοπλισμού.
- ▶ Τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας / μέθοδοι στο εργαστήριο.
- ▶ Γραπτές διαδικασίες και τεκμηρίωση για την επισκευή / συντήρηση του εξοπλισμού.
- ▶ Οδηγίες εγκατάστασης εξοπλισμού (απαιτήσεις εγκατάστασης).
- ▶ Γραπτές διαδικασίες για την επισήμανση και την αποθήκευση υλικών και αντιδραστηρίων.
- ▶ Παρακολούθηση της θερμοκρασίας των καταψυκτών, των ψυγείων και του χώρου εργασίας, όταν απαιτείται.
- ▶ Συστήματα συναγερμού.



## ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΤΟ ΒΙΟΑΝΑΛΥΤΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

Αν χρησιμοποιούνται ταχυμεταφορείς, πρέπει να περιγράφονται το είδος και η έκταση των εργασιών που τους ανατίθενται:

- ▶ Διαδικασίες του ταχυμεταφορέα για:
  - να καλείται από τους ερευνητές
  - να παραλαμβάνει τα δείγματα
  - να εκδίδει βεβαίωση παραλαβής των δειγμάτων
  - να αποθηκεύει τα κουτιά μεταφοράς (χρησιμοποιείται ξηρός πάγος)
  - να εκδίδει βεβαίωση παράδοσης των κουτιών μεταφοράς στο εργαστήριο και να καταγράφει τα προληπτικά μέτρα βιολογικής ασφάλειας (διαδικασίες του ταχυμεταφορέα ή / και απαιτήσεις του χορηγού).
- ▶ Παρακολούθηση της θερμοκρασίας κατά τη μεταφορά.
- ▶ Συνεργασία μεταξύ του εργαστηρίου και της ταχυμεταφορικής εταιρίας.

## ΠΑΡΑΛΑΒΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Προαπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Η παραλαβή των δειγμάτων είναι ένα κρίσιμο βήμα, διότι είναι δυνατόν να επισημαίνονται εκ νέου και να αποθηκεύονται μέχρι να εκτελεστεί η ανάλυση. Το άτομο που διεξάγει τις αναλύσεις δεν πρέπει να γνωρίζει σε ποια θεραπεία αντιστοιχούν τα δείγματα (συνθήκες τυφλότητας).
- ▶ Σύστημα για την καταχώρηση και, εφόσον συντρέχει περίπτωση, την επισήμανση των δειγμάτων και καταγραφή της ημερομηνίας της δειγματοληψίας, της παραλαβής και της ανάλυσης, καθώς και της ημερομηνίας και ώρας αναφοράς των αποτελεσμάτων.
- ▶ Διαδικασίες για την επιβεβαίωση προς τον ερευνητή ή / και τον επιτηρητή της δοκιμής της παραλαβής των δειγμάτων.
- ▶ Ενημέρωση της κλινικής σε περίπτωση που η ποιότητα των δειγμάτων ή / και η τεκμηρίωση είναι ανεπαρκής.
- ▶ Διαδικασίες για την αποσυσκευασία των δειγμάτων:
  - Διαδικασίες ατομικής προστασίας, όπως χρήση γαντιών, προστατευτικών γυαλιών κ.λπ.
  - Έλεγχος των ληφθέντων πακέτων, σωλήνων και διαβιβαστικών ως προς τη φυσική τους ακεραιότητα, πληρότητα και επάρκεια των πληροφοριών.
  - Τεκμηρίωση των σχετικών διαδικασιών ποιοτικού ελέγχου και για την αντιμετώπιση / παρακολούθηση σφαλμάτων / αποκλίσεων.

- Ωράριο λειτουργίας εργαστηρίου. Διαδικασίες για την παραλαβή δειγμάτων εκτός ωραρίου, πρόβλεψη για κάλυψη σε περίπτωση ασθένειας προσωπικού, αδείας και αργιών.
- Αποθήκευση των δειγμάτων μέχρι την ανάλυση.

#### **ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ**

Οι δυνατότητες της μονάδας καθορίζουν το ρυθμό διεκπεραίωσης των δειγμάτων.

Προαπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Διαδικασίες για τη διατήρηση της αξιοπιστίας του εξοπλισμού και των μεθόδων, όπως απαιτήσεις για νέα επικύρωση σε περίπτωση αλλαγής της μεθοδολογίας ή του εξοπλισμού.
- ▶ Τεκμηρίωση και αποτελέσματα για τη σταθερότητα των δειγμάτων.
- ▶ Διαδικασίες για τη λειτουργία αυτοματοποιημένων συστημάτων.
- ▶ Καθορισμός και αναγνώριση πρωτογενών δεδομένων σε σύγκριση με τα επεξεργασμένα δεδομένα.
- ▶ Διαδικασίες για τη διαχείριση και τεκμηρίωση αποκλίσεων από τη συνήθη πρακτική.
- ▶ Χρόνος επεξεργασίας αναλύσεων σε σχέση με τις δυνατότητες της μονάδας, το φόρτο εργασίας και τη σταθερότητα των δειγμάτων.
- ▶ Ασφάλεια και αρχειοθέτηση ηλεκτρονικών δεδομένων από αυτόματους αναλυτές (χωρητικότητα της μνήμης, διαδικασίες δημιουργίας αντιγράφων ασφαλείας, διαδικασίες για τη μεταφορά των δεδομένων σε κεντρικό υπολογιστή).
- ▶ Συστήματα και διαδικασίες για την αποφυγή μόλυνσης / επιμόλυνσης των δειγμάτων.
- ▶ Διαδικασίες και κριτήρια για την απόρριψη των αποτελεσμάτων της ανάλυσης και εκ νέου ανάλυση των δειγμάτων.

#### **ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΟΙΟΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ**

Προαπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Αριθμός και συχνότητα δειγμάτων ποιοτικού ελέγχου για κάθε γύρο αναλύσεων.
- ▶ Κριτήρια αποδοχής για τα αποτελέσματα του δειγματοληπτικού ποιοτικού ελέγχου.
- ▶ Χειρισμός των εκτός προδιαγραφών αποτελεσμάτων.

### ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ / ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Προσπατούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Πολιτική / διαδικασία για την αποθήκευση των δειγμάτων μετά την ανάλυση (εφεδρικά δείγματα).
- ▶ Τελική καταστροφή των εφεδρικών δειγμάτων και ρόλοι και αρμοδιότητες του προσωπικού που εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία.
- ▶ Μέτρα υγιεινής και ασφάλειας κατά το χειρισμό μολυσματικών δειγμάτων (βιολογικοί κίνδυνοι) και δυνητικά μολυσματικών δειγμάτων (HIV, ηπατίτιδα κ.λπ.).

### ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Προσπατούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Διαδικασίες για τον έλεγχο και την διάθεση των αποτελεσμάτων πριν από την αποστολή των αναφορών του εργαστηρίου στον ερευνητή ή / και στο χορηγό.
- ▶ Οι διαδικασίες αυτές θα πρέπει να καλύπτουν τα εξής θέματα:
  - Καταγεγραμμένα συστήματα ποιοτικού ελέγχου σε όλα τα κρίσιμα στάδια της επεξεργασίας και της μεταβίβασης των δεδομένων.
  - Έλεγχος και διάθεση προσωρινών και τελικών αποτελεσμάτων πριν από την αποστολή στους ερευνητές και στον χορηγό.
  - Επακριβώς προσδιορισμένες αρμοδιότητες του συναφούς προσωπικού.

### ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ Η/Υ

Γενική τεκμηρίωση επικύρωσης

Προσπατούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Πολιτική επικύρωσης, σχέδιο επικύρωσης και σχετική τεκμηρίωση.
- ▶ Τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας για την ανάπτυξη και συντήρηση λογισμικού.
- ▶ Απόδειξη της επικύρωσης του κεντρικού υπολογιστή, των διακομιστών και των υποδομών πληροφορικής.
- ▶ Απόδειξη της επικύρωσης του κρίσιμου λογισμικού.
- ▶ Απόδειξη της επικύρωσης της επικοινωνίας μεταξύ συστημάτων, συμπεριλαμβανομένων των συστημάτων του εργαστηρίου και του χορηγού.
- ▶ Η πρόσβαση στο σύστημα πρέπει να ελέγχεται με κωδικό χρήστη και να προστατεύεται με κωδικό πρόσβασης (password).

**ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΑΝΤΙΓΡΑΦΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ (BACKUP) ΚΑΙ ΑΝΑΚΤΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

Προαπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Διαδικασίες χειρισμού εφεδρικών δεδομένων, ανάκτησης και σχέδια έκτακτης ανάγκης και αποκατάστασης λειτουργίας σε περίπτωση καταστροφής.
- ▶ Αποθήκευση εφεδρικών αρχείων (backups).

**ΑΣΦΑΛΕΙΑ**

Προαπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Το προσωπικό και οι εξωτερικοί συνεργάτες θα πρέπει να έχουν πρόσβαση στα διάφορα συστήματα και τα καθήκοντα που είναι εξουσιοδοτημένοι να εκτελούν.
- ▶ Περιοδικές εργασίες συντήρησης και διαχείρισης για τα δικαιώματα πρόσβασης.
- ▶ Διαχείριση λογαριασμών.
- ▶ Δικαιώματα πρόσβασης.

**ΔΩΜΑΤΙΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΗ**

Προαπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Πρόσβαση.
- ▶ Διαθεσιμότητα UPS.
- ▶ Καθαριότητα του χώρου και καλή οργάνωση του εξοπλισμού.
- ▶ Συναγερμοί.
- ▶ Μηχανισμοί πυρανίχνευσης / Πυροσβεστήρες.
- ▶ Προστασία από νερό και υγρασία.
- ▶ Διαθεσιμότητα πυράντοχου τοίχου.

**ΑΡΧΕΙΟ**

Προαπαιτούμενα / έγγραφα / διαδικασίες που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Η μονάδα θα πρέπει να είναι σε θέση να αρχειοθετεί και να ανακτά έγγραφα και ηλεκτρονικά δεδομένα.
- ▶ Διαθεσιμότητα ειδικού χώρου για τα αρχεία της κλινικής δοκιμής.
- ▶ Κατάλογος προσωπικού που απασχολείται στο αρχείο.
- ▶ Έλεγχος πρόσβασης και ασφάλεια.

- ▶ Πρόσβαση συγκεκριμένων υπαλλήλων στα αρχεία.
- ▶ Φυσική ασφάλεια, όπως:
  - Συναγερμοί.
  - Μηχανισμοί πυρανίχνευσης.
  - Πυροσβεστήρες.
  - Προστασία από το νερό και την υγρασία.
  - Προστασία από τρωκτικά και έντομα.
  - Προστασία από κλοπή.
  - Σχέδια έκτακτης ανάγκης για το αρχείο.
- ▶ Προβλέψεις για την αρχειοθέτηση ηλεκτρονικών δεδομένων (π.χ. προστασία από την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία).

#### ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΒΙΟΑΝΑΛΥΤΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

Το βιοαναλυτικό μέρος της δοκιμής βιοϊσοδυναμίας πρέπει να επιτηρείται επαρκώς από τον χορηγό, προκειμένου να εξασφαλίζεται η υψηλή απόδοση και η εγκυρότητα και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

#### ΕΛΕΓΧΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΕΙΣ ΟΡΘΗΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Τα βιοαναλυτικά εργαστήρια πρέπει να υπόκεινται σε ελέγχους και επιθεωρήσεις ως προς την τήρηση της ορθής εργαστηριακής πρακτικής.



## ΤΕΛΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ

Η τελική έκθεση της δοκιμής βιοϊσοδυναμίας καταρτίζεται σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή ICH E3. Αποτελείται από 16 ενότητες που καλύπτουν όλες τις πτυχές της δοκιμής βιοϊσοδυναμίας. Όλα τα πρωτογενή δεδομένα, οι φάκελοι των συμμετεχόντων και τουλάχιστον το 20% των χρωματογραφημάτων που έχουν ληφθεί κατά τη διάρκεια των αναλύσεων παρουσιάζονται στα αντίστοιχα τμήματα, μαζί με όλους τους υπολογισμούς και τις καμπύλες των φαρμακοκινητικών παραμέτρων, τη στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, την ερμηνεία και τα συμπεράσματα.

Προσ απαιτούμενα και άλλα έγγραφα που πρέπει να υπάρχουν:

- ▶ Η μονάδα διασφάλισης ποιότητας ελέγχει την τελική έκθεση (οι μέθοδοι, οι διαδικασίες και οι παρατηρήσεις περιγράφονται πλήρως και επακριβώς, τα αποτελέσματα αντικατοπτρίζουν πλήρως και επακριβώς τα πρωτογενή δεδομένα).
- ▶ Η τελική έκθεση περιέχει Πρακτικό Διασφάλισης Ποιότητας που αναγράφει όλους τους ελέγχους που πραγματοποιήθηκαν, τότε γνωστοποιήθηκαν στη διοίκηση και τι ενέργειες έλαβαν χώρα για την αντιμετώπιση και επίλυση τυχόν ευρημάτων και αποκλίσεων.
- ▶ Η τελική έκθεση υπογράφεται από τον κύριο ερευνητή και περιλαμβάνει δήλωση υπευθυνότητας και δηλώσεις για την τήρηση της ορθής εργαστηριακής και κλινικής πρακτικής.

Ειδικότερα, η τελική έκθεση πρέπει επίσης να περιλαμβάνει τα εξής:

- α) Το πρωτόκολλο
- β) Δήλωση που να αναφέρει την ανεξαρτησία της Επιτροπής Δεοντολογίας.
- γ) Τεκμηριωμένη απόδειξη της δεοντολογικής έγκρισης της δοκιμής.
- δ) Πλήρη κατάλογο των μελών της Επιτροπής Δεοντολογίας, προσόντα και φορείς / ιδρύματα με τα οποία συνδέονται.

- ε) Ονόματα και φορείς όλων των ερευνητών, τόπο και χρόνο διεξαγωγής της δοκιμής.
- στ) Ονομασίες και αριθμούς παρτίδας του υπό έλεγχο προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς.
- ζ) Όνομα και διεύθυνση του αιτούντος.
- η) Ημερομηνίες λήξης του υπό έλεγχο προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς και ημερομηνία παραγωγής του υπό έλεγχο προϊόντος.
- θ) Συγκριτικό έλεγχο του ρυθμού διάλυσης της δραστικής ουσίας στα προϊόντα ελέγχου και αναφοράς.
- ι) Πιστοποιητικό ανάλυσης του ενεργού φαρμακευτικού συστατικού που χρησιμοποιήθηκε στη βιοπαρτίδα του υπό έλεγχο προϊόντος.
- ια) Περίληψη των ανεπιθυμητών ενεργειών που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής.
- ιβ) Περίληψη των αποκλίσεων από το πρωτόκολλο, η οποία θα πρέπει να συνοδεύεται από παρουσίαση της επίδρασης αυτών των αποκλίσεων στην έκβαση της δοκιμής.
- ιγ) Πρέπει να αναφέρεται σαφώς ο αριθμός των εθελοντών που διέκοψαν τη συμμετοχή τους ή αποχώρησαν και οι λόγοι αποχώρησης ή διακοπής πρέπει να εξηγούνται πλήρως.



# ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ

Βασικά στοιχεία μιας δοκιμής βιοϊσοδυναμίας

Τα κύρια βήματα για την επιτυχή διεξαγωγή μιας δοκιμής βιοϊσοδυναμίας έχουν ως εξής:

- ▶ Επιλογή του Κατ' Ανάθεση Οργανισμού Έρευνας και ανάθεση του έργου.
- ▶ Υπογραφή της σύμβασης και της τεχνικής συμφωνίας μεταξύ του χορηγού και του Οργανισμού Έρευνας.
- ▶ Κατάρτιση του πρωτοκόλλου κλινικής δοκιμής.
- ▶ Έγκριση του πρωτοκόλλου από τον χορηγό.
- ▶ Υποβολή του πρωτοκόλλου και όλων των άλλων σχετικών δικαιολογητικών στη ρυθμιστική αρχή και στην ανεξάρτητη επιτροπή δεοντολογίας προς έγκριση.
- ▶ Έγκριση από τις αρχές.
- ▶ Προκαταρκτικός έλεγχος και επιλογή των εθελοντών.
- ▶ Διεξαγωγή του κλινικού μέρους.
- ▶ Διεξαγωγή του βιοαναλυτικού μέρους.
- ▶ Υπολογισμός φαρμακοκινητικών παραμέτρων.
- ▶ Στατιστική ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων.
- ▶ Κατάρτιση της τελικής έκθεσης της δοκιμής.
- ▶ Υποβολή της έκθεσης στις αρμόδιες αρχές προς έγκριση.



## ΠΗΓΕΣ - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/83/EK
- Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/20/EK
- Κανονισμοί της Επιτροπής (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 και 1085/2003
- General Considerations for Clinical Trials (ICH topic E8, CPMP/ICH/291/95)
- Guideline for Good Clinical Practice (ICH E6 (R1), CPMP/ICH/135/95)
- Statistical Principles for Clinical Trials (ICH E9, CPMP/ICH/363/96)
- Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH E3, CPMP/ICH/137/95)
- CHMP Guidance for Users of the Centralized Procedure for Generics/Hybrid Applications (EMA/CHMP/225411/2006)
- Eudralex –Vol. 3, 3CC3a, Pharmacokinetic Trials in Man
- Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Sections I and II (CPMP/QWP/604/96, CPMP/EWP/280/96)
- Fixed Combination Medicinal Products (CPMP/EWP/240/95 Rev 1)
- Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Products (EMA/CHMP/281825/2015)
- CHMP Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr\*\*
- Guideline on bioanalytical method validation (EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2\*\*)
- EFGCP Guideline for Auditing Clinical Laboratories, 2005
- WHO\_Technical Report Series No 937, 2006
- WHO\_ Paediatric clinical trials guidance for assessors
- EudraLex - Vol. 10, Clinical Trials Guidelines
- Eudralex - Vol. 4, Chapter 1, Pharmaceutical Quality System, Rev. 3
- Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects, Guidance document, Health Canada, 2012.
- Ευρωπαϊκός Κανονισμός για τις Κλινικές Δοκιμές αριθ. 536/2014
- Handling and Retention of BA and βιοϊσοδυναμίας Testing Samples, Center for Drug Evaluation and Research, May 2004
- Bio-analytical Methods Validation, Center for Drug Evaluation and Research, September 2013, Draft Rev.1
- Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, Center for Drug Evaluation and Research, Dec. 2002
- Submission of Summary of Bioequivalence Data for ANDAS, Center for Drug Evaluation and Research, May 2011
- Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies, Center for Drug Evaluation and Research, Sept. 2010
- Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies, 3rd edn, Chapman&Hall/CRC, 2009
- Sample Size Calculations in Clinical Research, 2nd edn, Chapman&Hall/CRC Biostatistics Series, 2008
- HPLC for Pharmaceutical Scientists, Wiley-Interscience, 2007
- J Empir Res Hum Res Ethics. 2010 September; 5(3): 57-65
- Journal of Medicine and Philosophy, 34: 68-90, 2009
- The Journal of Clinical Investigation. 2005 July;115(7), 1681-1687
- Contemp Clin Trials. 2012;33(5):860-868
- Perspect Clin Res. 2013;4(1): 70-74
- Clin Pharmacol Ther. 2010;87(3):286-293
- Market Trends IMS Health Consulting Analysis
- EMA/618604/2008 Rev. 13
- www.bebac.at
- www.ichgcp.net
- www.gcphelpdesk.com/bioequivalence-guidelinesregulations



ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ  
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Λ. Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3, 15232 Χαλάνδρι  
[sfee@sfee.gr](mailto:sfee@sfee.gr), [www.sfee.gr](http://www.sfee.gr)