

# ΟΡΙΣΜΟΙ

Κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) ως φάρμακο ορίζεται : «Κάθε ουσία ή μίγμα διαφόρων ουσιών, που παράγεται, προσφέρεται προς πώληση ή χρησιμοποιείται στην διάγνωση, στη θεραπεία, στον μετριάσμό ή στην πρόληψη της νόσου, μη φυσιολογικής φυσικής κατάστασης, ή των συμπτωμάτων τους στον άνθρωπο ή στα ζώα, καθώς και για χρήση στην αποκατάσταση, την διόρθωση ή την μεταβολή οργανικών λειτουργιών στον άνθρωπο ή στα ζώα».

- Δραστική ουσία είναι κάθε ουσία ή μίγμα ουσιών που υπάρχει στο φάρμακο ως ενεργό συστατικό αυτού.
- Έκδοχο είναι οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου εκτός της δραστικής ουσίας
- Το Placebo είναι μία ουσία που δεν εμφανίζει θεραπευτική δράση

# Παραδοσιακός και νέος τρόπος ανακάλυψης φαρμάκων

Ο παραδοσιακός τρόπος ανακάλυψης των φαρμάκων ξεκινά από μια αρχική παρατήρηση θεραπευτικής δράσης ενός φυσικού προϊόντος.

Ακολουθούν

η απομόνωση της δραστικής ουσίας,

η σύνθεση της δραστικής ουσίας και τέλος

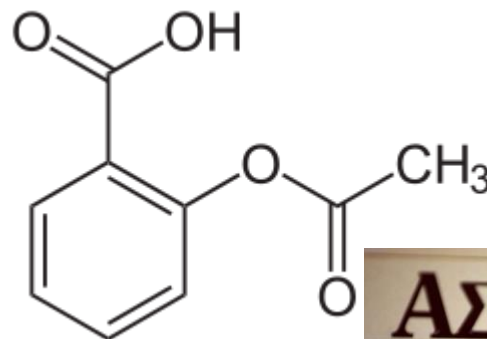
η τροποποίηση της χημικής δομής που στοχεύει είτε στην αύξηση της δραστικότητας ή στην μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών

# Παραδοσιακός και νέος τρόπος ανακάλυψης φαρμάκων

Παραδοσιακός τρόπος ανακάλυψης των φαρμάκων

Παράδειγμα 1.

Η χρήση φύλλων και φλοιού ιτιάς χρησιμοποιήθηκε από τον Ιπποκράτη το 200 π.Χ. για τον πυρετό και τους πόνους. Ο Γερμανός Johann Buchner, απομονώνει καθαρή σαλικίνη από φλοιό ιτιάς. Το όνομα salicin προήλθε από το salix που σημαίνει ιτιά στα λατινικά. Το 1897, ο Herman Kolbe κατορθώνει την σύνθεση σαλικυλικού οξέος από λιθανθρακόπισσα, με την μέθοδο που πήρε το όνομά του «Kolbe synthesis». Ωστόσο, η ουσία που παράγεται έχει σοβαρές παρενέργειες στο στομάχι. Τέλος, ο Felix Hoffmann, χημικός της Bayer συνθέτει καθαρό δείγμα ακετυλοσαλικυλικού οξέος και το **1915** η Bayer παρουσιάζει το πρώτο δισκίο ασπιρίνης. Το 1948, ο καλιφορνέζος γιατρός Lawrence Craven, παρατήρησε ότι κανείς από τους 400 ασθενείς του, στους οποίους είχε χορηγήσει ασπιρίνη, δεν είχε υποστεί καρδιακή προσβολή. Καταλήγει στο συμπέρασμα ότι «μια ασπιρίνη την ημέρα» μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιακής προσβολής



# Παραδοσιακός και νέος τρόπος ανακάλυψης φαρμάκων

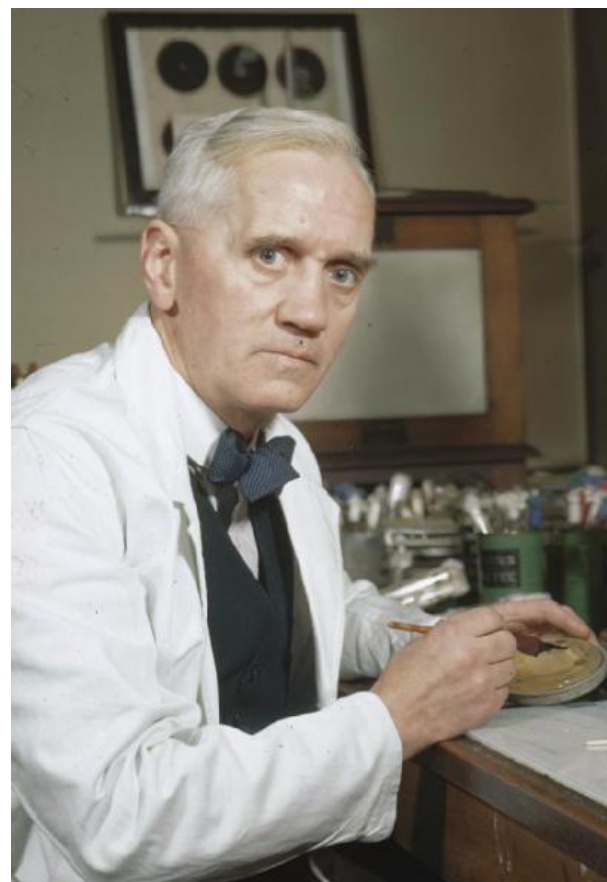
## Παραδοσιακός τρόπος ανακάλυψης των φαρμάκων Παράδειγμα 2.

Το 1928 ο Βρετανός βακτηριολόγος Dr Alexander Fleming (1881-1955) ανακαλύπτει τυχαία την πενικιλίνη με βάση την παρατήρηση ότι σε ένα τριβλίο καλλιέργειας σταφυλόκοκκου όπου αναπτύχθηκε πράσινη μούχλα, τα βακτήρια γύρω από τη μούχλα είχαν καταστραφεί. Η μούχλα ανήκε στο γένος *Penicillium notatum*.

Δυστυχώς, δεν προχώρησε τότε στην παρασκευή φαρμάκου καθώς δεν μπόρεσε να παρασκευάσει αρκετή ποσότητα για να έχει αξιόπιστα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς.

Δέκα χρόνια αργότερα ο παθολόγος Howard Florey και ο χημικός Ernst Chain κατάφεραν να παρασκευάσουν μεγαλύτερες ποσότητες και παρουσίασαν κλινικά αποτελέσματα.

Ο Fleming τιμήθηκε με το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής το 1945, μαζί με τους Florey and Chain.



Ναι, είναι ο σύζυγος της Ελληνίδας ιατρού και βακτηριολόγου δρ. Αμαλίας Φλέμινγκ (Αμαλία Κουτσουρή-Βουρέκα), συνάδελφό του στο νοσοκομείο Σαιν Μαίρυ.

# Παραδοσιακός και νέος τρόπος ανακάλυψης φαρμάκων

Ο νέος τρόπος ανακάλυψης των φαρμάκων είναι επαναστατικός καθώς η ανακάλυψη μιας φαρμακευτικής ουσίας γίνεται με **ορθολογικό τρόπο** (rational design) και όχι με την **τυχαία επιλογή** (random screening) όπως γινόταν αρχικά.

Η ανακάλυψη του φαρμάκου ξεκινά από την γνώση της παθοφυσιολογίας της ασθένειας και του μοριακού και βιοχημικού μηχανισμού που οδηγεί στην ασθένεια

Κατόπιν σχεδιάζονται μόρια τα οποία προβλέπεται να τροποποιήσουν τους μηχανισμούς αυτούς και να αντιμετωπίσουν την ασθένεια στην ρίζα της.

Έτσι σήμερα έχουμε μια νέα γενιά φαρμάκων, τα έξυπνα φάρμακα:

- νέα γενιά αντιυπερασικών: Σαρτάνες
- μιμητές πεπτιδίων στην αντιμετώπιση του διαβήτη, του καρκίνου, της σκλήρυνσης κατά πλάκας και του AIDS
- νέα βιοτεχνολογικά φάρμακα γνωστά ως traps (παγίδες)
- «έξυπνες βόμβες» κατά του καρκίνου (EGFR-epidermic growth factor receptor)

## Newsroom

[News Releases](#) | [Experts](#) | [Digital Library](#) | [Events](#) | [Contact Us](#) | [Reporter S](#)

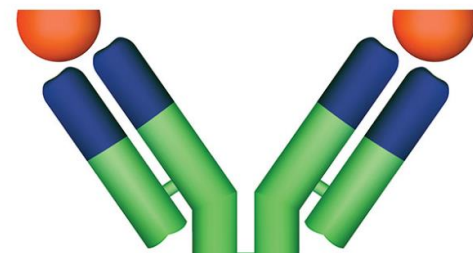
[Home](#) > [News and Publications](#) > [Newsroom](#) > [News Releases](#)

### Johns Hopkins Researchers Invent New Technology for Cancer Immunotherapy

03/01/2018

[f](#) [t](#) [e](#) [p](#) [+](#) [Español](#) | [中文](#)

Johns Hopkins researchers have invented a new class of cancer immunotherapy drugs that are more effective at harnessing the power of the immune...



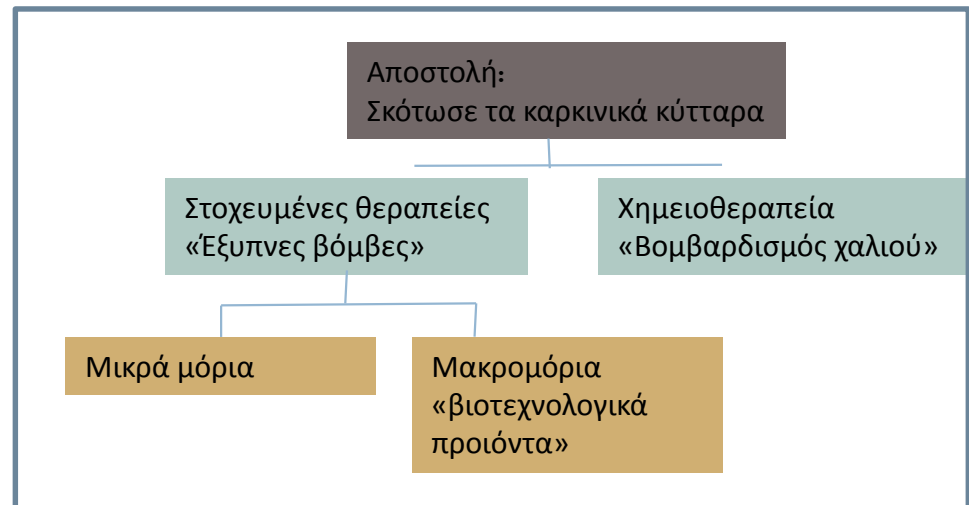
## «Στοχευμένες Θεραπείες» ή «Έξυπνες βόμβες»

Η νέα γενιά αντικαρκινικών φαρμάκων είναι σε θέση να στοχεύει μόνο τα καρκινικά κύτταρα του σώματος, εξ΄ου και ο όρος «στοχευμένες θεραπείες» ή «έξυπνες βόμβες».

Αυτό είναι μια πρόοδος από τη χημειοθεραπεία που σκοτώνει τόσο καρκινικά όσο και υγιή κύτταρα, και αυτό μερικές φορές ονομάζεται "βομβαρδισμός χαλιού" και οδηγεί σε πολλές παράπλευρες ζημιές επειδή όπως είπαμε σκοτώνει επίσης ορισμένους τύπους υγιών κυττάρων.

Τα βιοτεχνολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, παράγονται μέσα σε ζωντανούς οργανισμούς ή σε ειδικά κατασκευασμένα κύτταρα και έχουν πολύπλοκη χημική δομή

Βιοτεχνολογικό Προϊόν μπορεί να είναι: Ιός, θεραπευτικός ορός, τοξίνη, αντιτοξίνη, εμβόλιο, αίμα, συστατικό ή παράγωγο αίματος, πρωτεΐνη (εκτός από οποιοδήποτε χημικά συντιθέμενο πολυπεπτίδιο) ή κάποιο ανάλογο προϊόν, που εφαρμόζεται στην πρόληψη, θεραπεία ασθένειας ή κατάσταση





## «Εξυπνες βόμβες» κατά του καρκίνου

‘Στο ASCO (American Society of Clinical Oncology), ο Ιατρός ογκολόγος Charles Rudin παρουσίασε τα αποτελέσματα από μια κλινική δοκιμή πρώιμου σταδίου που αξιολόγησε μια πειραματική στοχευμένη θεραπεία που ονομάζεται Ronalpituzumab Teserine (αναφέρεται ως Rona-T). Η θεραπεία είναι συνδυασμός αντισώματος-φαρμάκου και αποτελείται από ένα αντίσωμα που στοχεύει τον καρκίνο και από το αντικαρκινικό φάρμακο’.

"Αυτός ο τύπος θεραπείας λειτουργεί σαν δούρειος ίππος", δήλωσε ο Δρ Rudin.

«Αφού το αντίσωμα αναζητήσει και συνδεθεί με το καρκινικό κύτταρο, μεταφέρει το αντικαρκινικό φάρμακο στο εσωτερικό του κυττάρου και το καρκινικό κύτταρο καταστρέφεται.

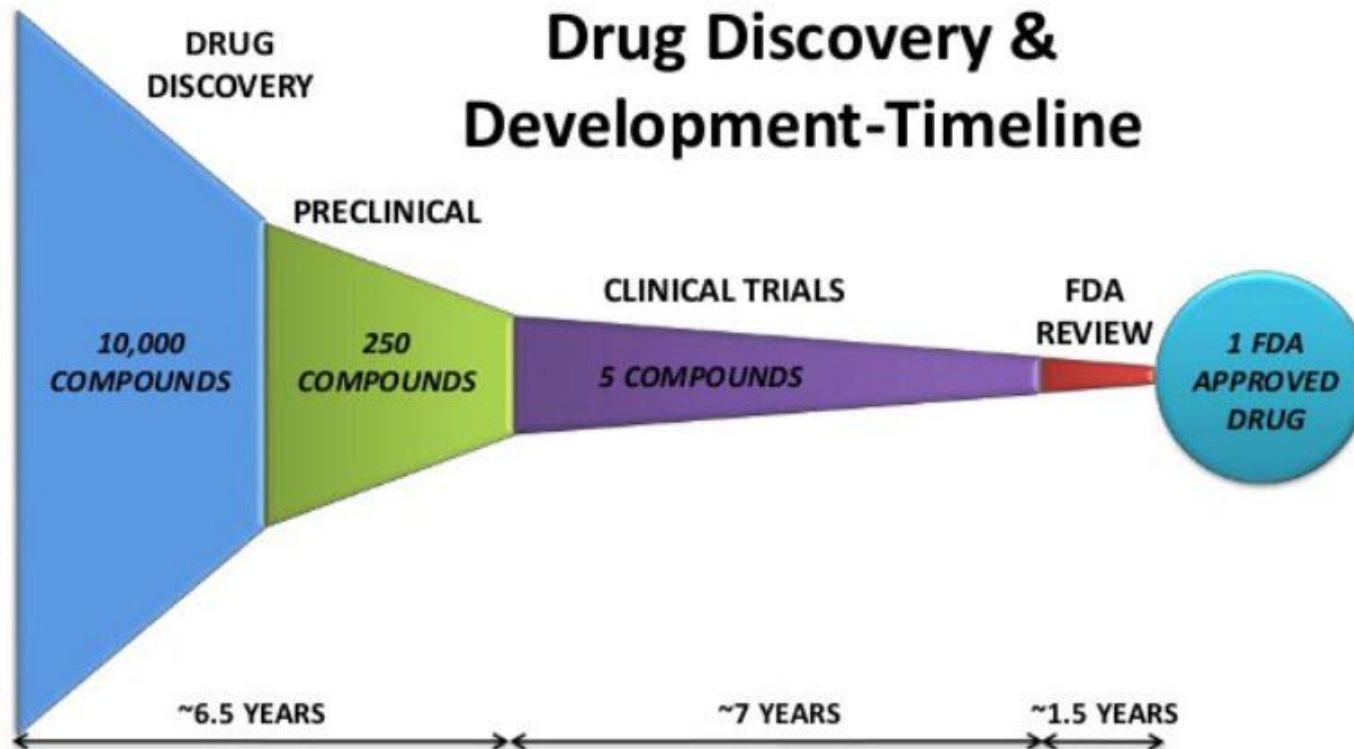
Το αντικαρκινικό φάρμακο είναι πολύ τοξικό και επικίνδυνο να χορηγηθεί από μόνο του. Αλλά όταν χορηγείται με έναν τόσο ακριβή τρόπο, μπορεί να γίνει καλά ανεκτό.



# Η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου

Η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου είτε με τον παραδοσιακό τρόπο είτε με τον νέο τρόπο απαιτεί

1. Χρήμα (από 500 εκ έως 2 δις ευρώ)
2. Χρόνο (περίπου 10-15 χρόνια)





Γιατί κοστίζει και γιατί καθυστερεί τόσο πολύ η ανάπτυξη και κυρίως η κυκλοφορία στην αγορά ενός νέου φαρμάκου;

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ

Όλα τα νέα φάρμακα θα πρέπει να ελέγχονται ως προς  
Τρία κύρια χαρακτηριστικά

- 1.Αποτελεσματικότητα (Efficacy)
- 2.Ασφάλεια (Safety)
- 3.Ποιότητα (Quality)

Για τον λόγο αυτό η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου περνάει από πολλά και διαφορετικά στάδια από την ανακάλυψη έως και την κυκλοφορία στο εμπόριο, όπως θα δούμε παρακάτω

# Στάδια ανάπτυξης ενός φαρμάκου

## Στάδιο 1<sup>ο</sup> Drug discovery Ανακάλυψη

Το πρώτο βήμα στην ανάπτυξη φαρμάκων είναι η ανακάλυψη μιας νέας ουσίας (φυσικής ή συνθετικής) που έχει φαρμακευτική δράση.

## Στάδιο 2<sup>ο</sup> PreClinical Προκλινικές μελέτες

Σε αυτή τη φάση περιλαμβάνονται η έρευνα για τις βιολογικές και χημικές ιδιότητες αυτής της ουσίας και η έρευνα για τον προσδιορισμό των επιπτώσεών της - πώς απορροφάται, κατανέμεται και απομακρύνεται από το σώμα - καθώς και για την ασφάλειά της.

Αυτές οι πρώτες μελέτες πραγματοποιούνται στο εργαστήριο χρησιμοποιώντας καλλιέργειες κυττάρων και ζώα.

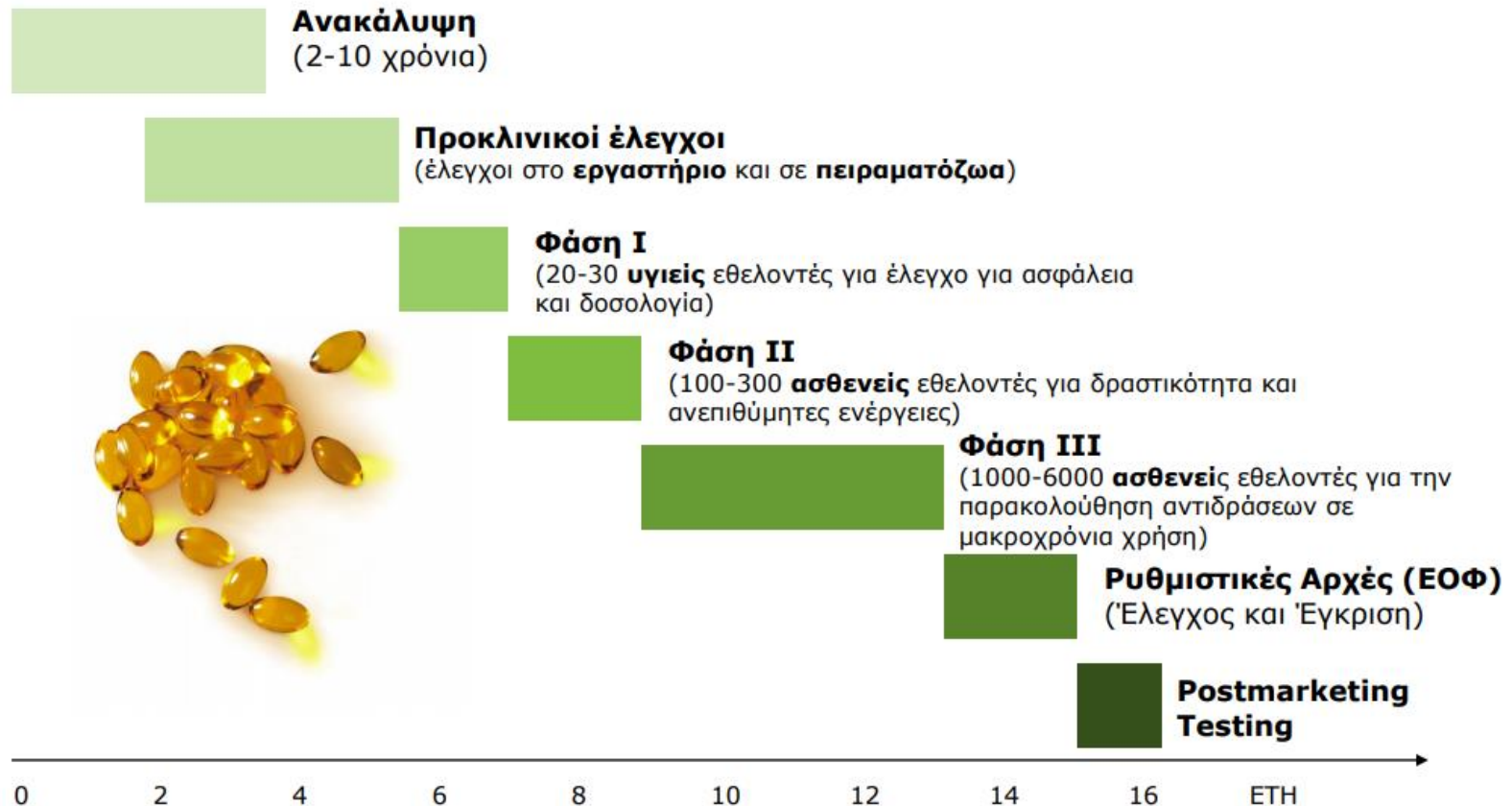
## Στάδιο 3<sup>ο</sup> Clinical Studies Κλινικές μελέτες

Εάν η νέα ουσία είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε ζώα, η επόμενη φάση πραγματοποιεί δοκιμές σε έναν μικρό αριθμό υγιών ανθρώπων εθελοντών για να επιβεβαιώσουν τις πληροφορίες από τις μελέτες σε ζώα και να αποκτήσουν περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τις επιπτώσεις της ουσίας. Τέλος, η νέα ένωση δοκιμάζεται σε ανθρώπους που έχουν την πάθηση για την οποία θα χρησιμοποιηθεί. Μόλις το συστατικό αποδειχθεί ασφαλές και αποτελεσματικό για την πάθηση, η εταιρεία υποβάλλει αίτηση στην Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για άδεια παρασκευής και πώλησης αυτού του φαρμάκου.

## Στάδιο 4<sup>ο</sup> Approval from Regulatory authorities Έγκριση και Αδειοδότηση από Ρυθμιστικές αρχές

EMA European Medicines Agency  
ΕΟΦ Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
FDA Food and Drug Administration

# Ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου και φάσεις κλινικών δοκιμών

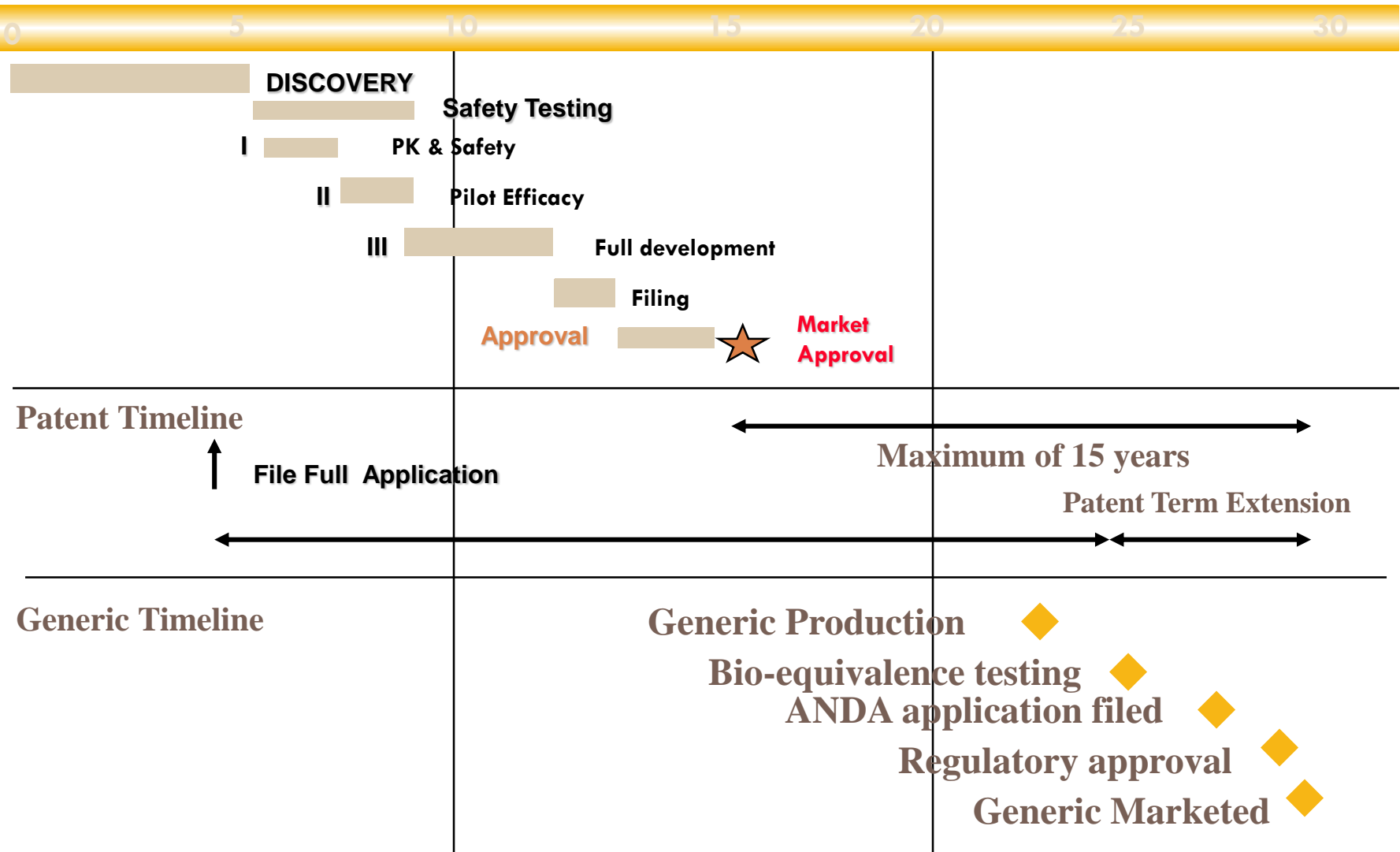


# Στάδια ανάπτυξης φαρμάκων



Η διαδικασία ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου στα τέλη της δεκαετίας του 1990 διαρκούσε 10-12 χρόνια και το κόστος έφτανε τα \$ 0.8 δις. Παράλληλα, οι διάφοροι Ρυθμιστικοί Οργανισμοί ζητούσαν συνεχώς αύξηση στους ελέγχους, τις απαιτήσεις και τις προδιαγραφές των υπό έγκριση φαρμάκων, με αποτέλεσμα οι επενδύσεις να γίνονται ασύμφορες και πολλές φαρμακευτικές εταιρείες με αποτυχημένα προϊόντα σε προχωρημένες φάσεις στην γραμμή παραγωγής (Φάση III και IV) να συρρικνώνονται. Το μεγαλύτερο ωστόσο κώλυμα στην ανάπτυξη της αγοράς φαρμάκων προήλθε από την συρρίκνωση των κονδυλίων της περιθάλψης υγείας από τα κρατικά συστήματα ασφάλειας.

# Years



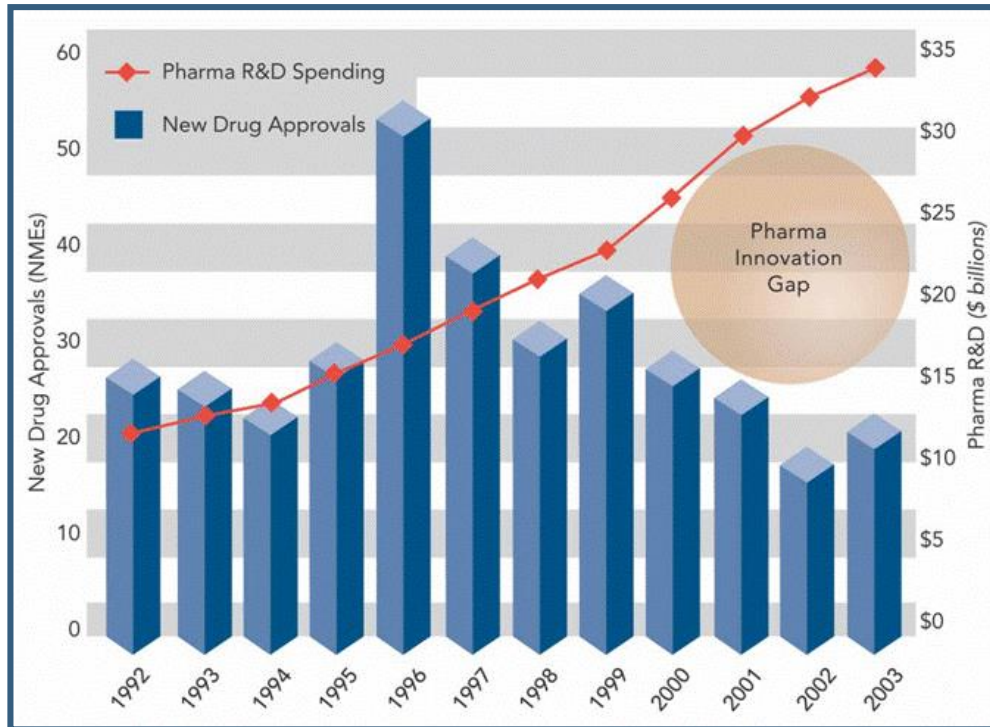
# Γιατί τα φάρμακα είναι τόσο ακριβά??

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

- Οι εταιρείες φαρμάκων, όπως και άλλες εταιρείες, κατασκευάζουν προϊόντα που πρέπει να πωλούνται με κέρδος, προκειμένου η εταιρεία να επιβιώσει και να αναπτυχθεί.
- Το ρίσκο που αναλαμβάνουν κατά την παραγωγή ενός νέου φαρμάκου είναι πολύ μεγάλο.
- Για παράδειγμα, μόνο μία από τις δέκα χιλιάδες ενώσεις που ανακαλύπτονται γίνεται πραγματικά ένα εγκεκριμένο φάρμακο προς πώληση. Μεγάλο κόστος πραγματοποιείται στις πρώτες φάσεις ανάπτυξης ουσιών που δεν θα γίνουν εγκεκριμένα φάρμακα. Επιπλέον, χρειάζονται περίπου 7 έως 10 χρόνια και ένα κόστος από 500 εκ έως 2 δις ευρώ για την ανάπτυξη κάθε νέου φαρμάκου. Αυτά τα χρήματα δαπανώνται προτού οι ρυθμιστικές αρχές εγκρίνουν το φάρμακο. Εάν το φάρμακο δεν εγκριθεί, η εταιρεία χάνει τα χρήματα. Αυτά τα έξοδα πρέπει να καλύπτονται από τα έσοδα από ενώσεις που γίνονται επιτυχώς εγκεκριμένα φάρμακα. Επιπλέον, μόνο 3 στα 20 εγκεκριμένα φάρμακα αποφέρουν επαρκή έσοδα για να καλύψουν το αναπτυξιακό τους κόστος και μόνο 1 στα 3 εγκεκριμένα φάρμακα δημιουργεί αρκετά χρήματα για να καλύψει το κόστος ανάπτυξης προηγούμενων αποτυχιών. Αυτό σημαίνει ότι για να επιβιώσει μια φαρμακευτική εταιρεία, πρέπει να ανακαλύπτει ένα blockbuster (φάρμακο δισεκατομμυρίων δολαρίων) κάθε λίγα χρόνια. Μετά την έγκριση ενός φαρμάκου, εκατομμύρια δολάρια δαπανώνται για μάρκετινγκ για την εκπαίδευση των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης και τη διεξαγωγή μελετών μετά την κυκλοφορία.
- Οι εταιρείες φαρμάκων επίσης ξοδεύουν πολλά χρήματα στο μάρκετινγκ λόγω του σκληρού ανταγωνισμού που αντιμετωπίζουν από άλλες εταιρείες φαρμάκων. Λαμβάνοντας υπόψη τις μικρές πιθανότητες να ανακαλυφθεί ένα άλλο επιτυχημένο φάρμακο, είναι πιο αποτελεσματικό να μεγιστοποιήσουν την απόδοση ενός φαρμάκου που είναι ήδη στην αγορά μέσω της διαφήμισης. Υπό αυτήν την έννοια, οι εταιρείες φαρμάκων δεν διαφέρουν από οποιονδήποτε άλλο τύπο εταιρείας. Εκτός από τη μεγιστοποίηση της απόδοσης της επένδυσής τους μέσω διαφήμισης, οι εταιρείες φαρμάκων ξοδεύουν επίσης χρήματα για να βρουν νέες χρήσεις για φάρμακα ή καλύτερους τρόπους χρήσης τους. Αυτές οι προσπάθειες αυξάνουν τη χρήση των εγκεκριμένων φαρμάκων και ωφελούν επίσης τους ασθενείς. Επιπλέον, οι εταιρείες φαρμάκων δωρίζουν εκατομμύρια δολάρια σε φιλανθρωπικά ιδρύματα και παρέχουν δωρεάν φάρμακα σε άτομα ή χώρες που δεν μπορούν να ανταπεξέλθουν οικονομικά.



## THE WEST NEEDS TO LOWER DRUG DEVELOPMENT COST



Ο μέσος όρος του κόστους ανάπτυξης ενός φαρμάκου στις Δυτικές χώρες έχει φτάσει περίπου στο 1 δις δολάρια

### “Valley of Death”

#### Η κοιλάδα του θανάτου





Με λίγα λόγια, η τιμή που καταβάλλει ένας ασθενής για ένα φάρμακο πρέπει να καλύπτει το κόστος ανάπτυξης νέων ενώσεων που θα γίνουν εγκεκριμένα φάρμακα και ενώσεων που δεν θα γίνουν φάρμακα, καθώς και το μάρκετινγκ, τις μελέτες μετά το μάρκετινγκ και το κέρδος. Το κέρδος διασφαλίζει ότι η εταιρεία παρέχει απόδοση στους επενδυτές. Το κέρδος είναι το κίνητρο για τον κίνδυνο που αναλαμβάνει η εταιρεία. Χωρίς την υπόσχεση εύλογου κέρδους, υπάρχει πολύ μικρό κίνητρο για οποιαδήποτε εταιρεία να αναπτύξει νέα φάρμακα.

Why Does Medicine Cost So Much? Here's How Drug Prices Are Set | Time

Why Drugs Cost So Much (medicinenet.com)

- Το 75% του κόστους οφείλεται σε προηγούμενες αποτυχιές ανάπτυξης
- Πάνω από 90% των υποψηφίων φαρμάκων αποτυγχάνουν να φτάσουν στην αγορά

Ο σχολιασμός δικός σας!



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
National Organization for Medicines

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ιδρύθηκε το 1995 και έχει σκοπό την προστασία της δημόσιας υγείας και της υγείας των ζώων αξιολογώντας τα φάρμακα σύμφωνα με αυστηρά επιστημονικά πρότυπα και παρέχοντας στους εταίρους και τους ενδιαφερόμενους ανεξάρτητες, επιστημονικές πληροφορίες για τα φάρμακα.

Ο EMA έχει ιστορικό 25 ετών όσον αφορά τη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των ανθρώπινων και κτηνιατρικών φαρμάκων σε όλη την Ευρώπη και την προώθηση της έρευνας και της καινοτομίας στην ανάπτυξη φαρμάκων.

Η λειτουργία του EMA βασίζεται σε Επιστημονικές Επιτροπές

- **Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για ανθρώπινη χρήση**  
**Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)**
- **Επιτροπή φαρμακοεπαγρύπνισης**  
**Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)**
- **Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για χρήση σε ζώα**  
**Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CMVP)**
- **Επιτροπή για φαρμακευτικά προϊόντα ορφανών (σπάνιων) νόσων**  
**Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)**
- **Επιτροπή Φαρμακευτικών προϊόντων φυτικής προέλευσης**  
**Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)**
- **Επιτροπή για Προηγμένες Θεραπείες**  
**Committee for Advanced Therapies (CAT)**
- **Επιτροπή για παιδιατρικά φάρμακα**  
**Paediatric Committee (PDCO)**

<https://www.ema.europa.eu/en>

## Ποια φάρμακα ελέγχει και ποια δεν ελέγχει ο EMA??

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση υπάρχει κεντρικά ελεγχόμενη διαδικασία (μέσω EMA) υποχρεωτική για τις κατηγορίες φαρμάκων που θα χρησιμοποιηθούν για την θεραπεία

1. Του AIDS (HIV)
2. Του καρκίνου
3. Του διαβήτη
4. Των νευροεκφυλιστικών παθήσεων
5. Των αυτοάνοσων παθήσεων και άλλων δυσλειτουργιών του ανοσοποιητικού συστήματος
6. Των νόσων που προκαλούνται από ιούς
7. Νόσων με χρήση φαρμάκων που βασίζονται σε βιοτεχνολογικές τεχνολογίες όπως γενετική μηχανική, γονιδιακή θεραπεία, κυτταρική θεραπεία ή μηχανική ιστών
8. Σπανίων νόσων (orphan medicines)
9. Νόσων με την χρήση νέων καινοτόμων φαρμάκων

Η διαδικασία για τα υπόλοιπα φάρμακα είναι προαιρετική (μπορεί να περάσει από τις Ρυθμιστικές αρχές της κάθε χώρας)

Ενώ η πλειοψηφία των νέων, καινοτόμων φαρμάκων αξιολογούνται από τον EMA, τα περισσότερα γενόσημα φάρμακα και τα φάρμακα που διατίθενται χωρίς ιατρική συνταγή, αξιολογούνται και εγκρίνονται σε εθνικό επίπεδο στην ΕΕ.

Επιπλέον, πολλά παλαιότερα φάρμακα που είναι διαθέσιμα σήμερα αφού εγκρίθηκαν σε εθνικό επίπεδο και διατέθηκαν στην αγορά πριν από τη δημιουργία του EMA, θεωρείται ότι διατηρούν την παλαιότερη έγκριση. Τα Κράτη μέλη διαθέτουν μητρώα σε εθνικό επίπεδο για τα εγκεκριμένα φάρμακα που κυκλοφορούν σε αυτά.

Εθνικές αρμόδιες αρχές

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές (NCA), π.χ. ο ΕΟΦ για την Ελλάδα, που είναι υπεύθυνες για την αξιολόγηση και έγκριση των ανθρώπινων και κτηνιατρικών φαρμάκων σε κάθε Κράτος-Μέλος, συντονίζουν τις εργασίες τους σε ένα φόρουμ που ονομάζεται Heads of Medicines Agencies (HMA). Οι επικεφαλές των εθνικών ρυθμιστικών αρχών συνεργάζονται στενά με τον EMA και την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τη διασφάλιση της αποτελεσματικής λειτουργίας του ευρωπαϊκού ρυθμιστικού δικτύου φαρμάκων. Το HMA φόρουμ συνεδριάζει τέσσερις φορές το χρόνο για να αντιμετωπίσει βασικά στρατηγικά ζητήματα για το δίκτυο, όπως η ανταλλαγή πληροφοριών, οι εξελίξεις στον τομέα της πληροφορικής και η ανταλλαγή βέλτιστων πρακτικών, καθώς και ο εξορθολογισμός της αμοιβαίας αναγνώρισης των φαρμάκων που κυκλοφορούν στα Κράτη μέλη.

## Κατηγορίες Νομοθεσίας στην Ε.Ε.

Κανονισμός (Regulation) της ΕΕ: Είναι ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ και ισχύει αυτομάτως και για τα 27 Κράτη-Μέλη όπως ακριβώς είναι

Οδηγία (Directive) της ΕΕ: Είναι ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ αλλά για να ισχύσει θα πρέπει με ευθύνη των Κρατών-Μελών να ενσωματωθεί στη νομοθεσία κάθε Κράτους-Μέλους

Σύσταση (Recommendation) της Ε.Ε: Είναι ΜΗ ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ

Απόφαση (Decision) της Ε.Ε: Είναι ΥΠΟΧΡΩΤΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ αλλά στενού εύρους

Κατευθυντήρια Οδηγία (Guideline) της Ε.Ε: χωρίς νομικό καθεστώς



# Το ταξίδι ενός φαρμάκου από το Εργαστήριο στον ασθενή

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf)

## Τι συμβαίνει πριν από την αρχή της αξιολόγησης του φαρμάκου προς έγκριση?

Λίγους μήνες πριν από την έναρξη της αξιολόγησης, ο EMA παρέχει καθοδήγηση στις Εταιρείες Φαρμάκων έτσι ώστε να διασφαλιστεί ότι οι αιτήσεις τους για την αδειοδότηση συμμορφώνονται με νομικές και κανονιστικές διατάξεις της Ε.Ε.

## Ποιος αναλαμβάνει το κόστος της αξιολόγησης;

Η ευρωπαϊκή νομοθεσία απαιτεί από τις Φαρμακευτικές Εταιρείες να συμβάλλουν στο κόστος της αξιολόγησης των φαρμάκων. Καθώς οι εταιρείες θα έχουν έσοδα από τις πωλήσεις φαρμάκων, είναι δίκαιο να αναλάβουν το μεγαλύτερο μέρος του οικονομικού κόστους της αξιολόγησης. Αυτό σημαίνει ότι οι φορολογούμενοι της Ε.Ε δεν χρειάζεται να υποστηρίξουν όλο το κόστος διασφάλισης της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των φαρμάκων. Οι εταιρείες πληρώνουν προκαταβολικά ένα διοικητικό τέλος πριν ξεκινήσει η αξιολόγηση EMA που ορίζεται από την Ευρωπαϊκή νομοθεσία.

## Τι πληροφορίες χρειάζονται να υποβληθούν για την αξιολόγηση και αδειοδότηση του φαρμάκου;

Θα πρέπει να αναφέρονται ευκρινώς η ομάδα των ασθενών στην οποία απευθύνεται το φάρμακο, ο τρόπος παρασκευής και η ποιότητα του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της χημικής του δομής και φυσικών ιδιοτήτων, όπως η σταθερότητά του, του καθαρότητα και βιολογική δραστηριότητα. Θα πρέπει να αποδεικνύονται η συμμόρφωση με τις διεθνείς απαιτήσεις για τις εργαστηριακές δοκιμές, την παρασκευή των φαρμάκων και την διεξαγωγή κλινικών δοκιμών («καλή εργαστηριακή πρακτική», «καλή κατασκευαστική πρακτική» και «καλή κλινική πρακτική»).

Επίσης να αναφέρονται ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου, πώς διανέμεται και αποβάλλεται το φάρμακο από, το σώμα, τα οφέλη που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ασθενών στην οποία το φάρμακο στοχεύει, οι παρενέργειες του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των ειδικών πληθυσμών όπως τα παιδιά ή οι ηλικιωμένοι, ο τρόπος διαχείρισης και παρακολούθησης των κινδύνων μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, από ποιες πληροφορίες προορίζεται να συλλεχθούν μελέτες παρακολούθησης μετά την έγκριση καθώς και προτεινόμενες πληροφορίες για ασθενείς και γιατρούς. Πληροφορίες για οποιαδήποτε πιθανή (γνωστή ή πιθανή) ανησυχία για την ασφάλεια σχετικά με το φάρμακο, τον τρόπο με τους κινδύνους θα γίνεται διαχείριση και παρακολούθηση μόλις το φάρμακο εξουσιοδοτηθεί και ποιες πληροφορίες πρέπει να είναι συλλέγονται από τις μελέτες παρακολούθησης μετά την έγκριση περιγράφονται λεπτομερώς σε ένα έγγραφο που ονομάζεται «κίνδυνος και σχέδιο διαχείρισης» (RMP). Το RMP αξιολογείται και εγκρίνεται από την επιτροπή φαρμακοεπαγρύπνισης του EMA, PRAC.



Ποια είναι η βασική αρχή κατά την αξιολόγηση ενός φαρμάκου από την Επιτροπή?

Όλα τα φάρμακα έχουν οφέλη αλλά και κινδύνους.

Η ισορροπία μεταξύ του οφέλους και του κινδύνου από την κυκλοφορία ενός φαρμάκου είναι η βασική αρχή που καθοδηγεί την αξιολόγηση του φαρμάκου.

Ένα φάρμακο εγκρίνεται μόνο εάν τα οφέλη του υπερτερούν των κινδύνων.

Ο EMA λοιπόν καθορίζει εάν με βάση τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν τα οφέλη του φαρμάκου υπερτερούν των κινδύνων του στην ομάδα ασθενών για τους οποίους το φάρμακο προορίζεται.

Επιπλέον, αφού δεν είναι όλα γνωστά την ασφάλεια ενός φαρμάκου κατά τη στιγμή της αρχικής του έγκρισης, ο EMA ζητάει τον τρόπο με τον οποίο θα ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι, καθώς και τους τρόπους διαχείρισης και παρακολούθησης των ανεπιθύμητων συμβάντων, μόλις το φάρμακο γίνει ευρείας κυκλοφορίας. Αυτές οι πληροφορίες αποτελούν επίσης αναπόσπαστο μέρος της αξιολόγησης και συμφωνούνται κατά τη στιγμή της έγκρισης.

Ενώ η έγκριση ενός φαρμάκου βασίζεται σε ένα συνολική θετική ισορροπία μεταξύ οφέλους/κινδύνου σε επίπεδο πληθυσμού, κάθε ασθενής είναι διαφορετικός και πριν από τη χρήση ενός φαρμάκου, οι γιατροί θα πρέπει να κρίνουν αν αυτή είναι η σωστή θεραπευτική επιλογή για αυτόν με βάση τις διαθέσιμες πληροφορίες που υπάρχουν για το φάρμακο και την ειδική κατάσταση του ασθενούς τους



Ποιες πληροφορίες είναι δημόσια διαθέσιμες κατά την αξιολόγηση ενός νέου φαρμάκου;

Ο EMA παρέχει υψηλό επίπεδο διαφάνειας σχετικά με αξιολόγηση που γίνεται για τα φάρμακα καθώς δημοσιεύει τις ημερήσιες διατάξεις και πρακτικά από τις συναντήσεις, τις εκθέσεις που περιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο αξιολογήθηκε το φάρμακο και τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που υποβλήθηκαν από τις φαρμακευτικές Εταιρείες στις αιτήσεις τους.

Η λίστα των νέων φαρμάκων που αξιολογούνται από την CHMP είναι διαθέσιμη στον ιστότοπο του EMA και ενημερώνεται κάθε μήνα.

Ο EMA δημοσιεύει επίσης τις ημερήσιες διατάξεις και τα πρακτικά όλων των συνεδριάσεων των επιτροπών του.

Μόλις ληφθεί απόφαση για την έγκριση ή άρνηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, ο EMA δημοσιεύει ολοκληρωμένο το σύνολο των εγγράφων που ονομάζεται ευρωπαϊκή δημόσια έκθεση αξιολόγησης (EPAR). Αυτό περιλαμβάνει την δημόσια έκθεση αξιολόγησης της CHMP, η οποία περιγράφει λεπτομερώς τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν και γιατί η CHMP συνέστησε την έγκριση ή την απόρριψη της άδειας.

Για αιτήσεις που παρελήφθησαν μετά την 1η Ιανουαρίου 2015, ο EMA δημοσιεύει επίσης τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που υποβλήθηκαν από τις Φαρμακευτικές Εταιρείες για να υποστηρίξουν τις αιτήσεις αδειοδότησης που έκαναν. Για παλαιότερες ημερομηνίες, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών μπορεί να ληφθούν μέσω μίας αίτησης για πρόσβαση στα αντίστοιχα έγγραφα.

<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>

Για όποιον ενδιαφέρεται να βρει τον φάκελο αδειοδότησης του εμβολίου της Pfizer

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)

Πώς παρακολουθείται η ασφάλεια του φαρμάκου αφού αυτό έχει κυκλοφορήσει στην αγορά;

Μόλις ένα φάρμακο εγκριθεί για χρήση στην ΕΕ, ο EMA και τα κράτη μέλη της ΕΕ συνεχώς παρακολουθούν την ασφάλειά του και λαμβάνουν μέτρα εάν υπάρχουν νέες πληροφορίες που υποδηλώνουν ότι το φάρμακο δεν είναι πλέον τόσο ασφαλές και αποτελεσματικό όπως πιστευόταν προηγουμένως.

Η παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων περιλαμβάνει έναν αριθμό δραστηριοτήτων που περιλαμβάνουν: μεθοδολογία της αξιολόγησης και διαχείρισης των πιθανών κινδύνων που συνδέονται με ένα φάρμακο αφού αυτό εγκριθεί συνεχή παρακολούθηση των ύποπτων παρενεργειών που αναφέρονται από ασθενείς και επαγγελματίες υγείας, και οι οποίες είτε εντοπίστηκαν σε νέες κλινικές μελέτες ή αναφέρθηκαν σε επιστημονικές δημοσιεύσεις Τακτική αξιολόγηση των εκθέσεων που υποβάλλονται από την εταιρεία που πραγματοποιεί τους ελέγχους για τη σχέση οφέλους-κινδύνου κατά την ιατρική πράξη σε πραγματικές συνθήκες και αξιολόγηση του σχεδιασμού και των αποτελεσμάτων μελετών ασφάλειας μετά την αδειοδότηση που όπως είπαμε απαιτούνταν κατά τη στιγμή της έγκρισης.

Ο EMA μπορεί επίσης να πραγματοποιήσει επανεξέταση ενός φαρμάκου ή μιας κατηγορίας φαρμάκων κατόπιν αιτήματος κράτους μέλους ή της Ευρωπαϊκής Επιτροπής.

Αυτό λέγεται Διαδικασία παραπομπής και συνήθως πυροδοτείται από ανησυχίες που εκφράζονται σχετικά με την ασφάλεια ενός φαρμάκου, την αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου ή την σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμάκου. Ο EMA διαθέτει ειδική επιτροπή υπεύθυνη για την αξιολόγηση αυτή, που λέγεται Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC).

# Στάδια ανάπτυξης ενός φαρμάκου

## Στάδιο 1<sup>ο</sup> Drug discovery Ανακάλυψη

Το πρώτο βήμα στην ανάπτυξη φαρμάκων είναι η ανακάλυψη μιας νέας ουσίας (φυσικής ή συνθετικής) που έχει φαρμακευτική δράση.

## Στάδιο 2<sup>ο</sup> PreClinical Προκλινικές μελέτες

Σε αυτή τη φάση περιλαμβάνονται η έρευνα για τις βιολογικές και χημικές ιδιότητες αυτής της ουσίας και η έρευνα για τον προσδιορισμό των επιπτώσεών της - πώς απορροφάται, κατανέμεται και απομακρύνεται από το σώμα - καθώς και για την ασφάλειά της.

Αυτές οι πρώτες μελέτες πραγματοποιούνται στο εργαστήριο χρησιμοποιώντας καλλιέργειες κυττάρων και ζώα.

## Στάδιο 3<sup>ο</sup> Clinical Studies Κλινικές μελέτες

Εάν η νέα ουσία είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε ζώα, η επόμενη φάση πραγματοποιεί δοκιμές σε έναν μικρό αριθμό υγιών ανθρώπων εθελοντών για να επιβεβαιώσουν τις πληροφορίες από τις μελέτες σε ζώα και να αποκτήσουν περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τις επιπτώσεις της ουσίας. Τέλος, η νέα ένωση δοκιμάζεται σε ανθρώπους που έχουν την πάθηση για την οποία θα χρησιμοποιηθεί. Μόλις το συστατικό αποδειχθεί ασφαλές και αποτελεσματικό για την πάθηση, η εταιρεία υποβάλλει αίτηση στην Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για άδεια παρασκευής και πώλησης αυτού του φαρμάκου.

## Στάδιο 4<sup>ο</sup> Approval from Regulatory authorities Έγκριση και Αδειοδότηση από Ρυθμιστικές αρχές

EMA European Medicines Agency  
ΕΟΦ Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
FDA Food and Drug Administration

# Pre Clinical /Προκλινικές μελέτες

Όλες οι μελέτες που προηγούνται της πρώτης χορήγησης σε άνθρωπο (first in human) αποτελούν τις προκλινικές μελέτες.

Τελικός στόχος είναι η συγκέντρωση όλων των δεδομένων ώστε τα άτομα που θα συμμετέχουν στις δοκιμές να μην κινδυνεύσουν

Τοξικολόγοι

Επιμέρους στόχοι

1. Να καθορίσουν την αποτελεσματικότητα του νέου φαρμάκου
2. Να αποδείξουν την ποιότητα του φαρμάκου, που περιλαμβάνει την σταθερότητα του και την καθαρότητα σε κάθε παρτίδα παραγωγής.
3. **Να καθορίσουν την ασφάλεια του φαρμάκου για τους ανθρώπους καθώς και την δόση που θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για να μην προκαλεί τοξικότητα**
4. Να καθορίσουν την πιο σωστή οδό χορήγησης του φαρμάκου στον οργανισμό

Οι προκλινικές μελέτες μπορεί να είναι

1. In vitro
2. In vivo
3. In silico

**In vitro** (που σημαίνει μέσα στο γυαλί - δοκιμαστικό σωλήνα), είναι επιστημονικός όρος της Βιολογίας που αναφέρεται κυρίως στην τεχνική της πραγματοποίησης ενός δεδομένου πειράματος σε δοκιμαστικό σωλήνα ή γενικότερα για πειράματα που πραγματοποιούνται σε αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες έξω από τους ζωντανούς οργανισμούς.

**in vivo**, και που ελληνικά αποδίδεται "**εν ζωή**", αναφέρεται σε ότι λαμβάνει χώρα μέσα σε έναν έμβιο οργανισμό. Γενικά οι κλινικές δοκιμές και τα πειράματα με ζώα είναι μορφές έρευνας *in vivo*.

**In silico** είναι μία φράση που αναφέρεται σε ότι πραγματοποιείται με τη βοήθεια υπολογιστή ή μέσω προσομοίωσης σε υπολογιστή

# Μελέτες ασφάλειας

**Μελέτες που καθορίζουν την ασφάλεια του φαρμάκου για τους ανθρώπους καθώς και την δόση που θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για να μην προκαλεί τοξικότητα**

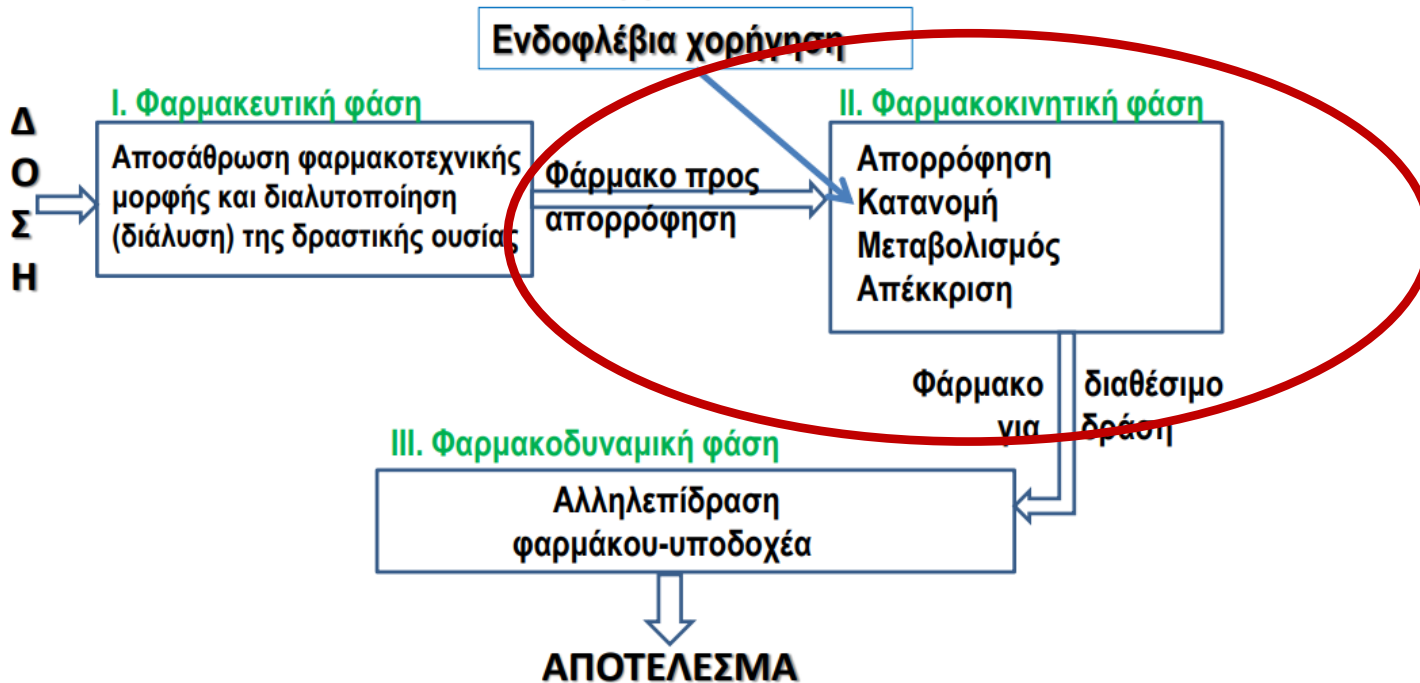
1. Μελέτες φαρμακοκινητικής (μπορεί να είναι *in vivo* ή *in silico*)
2. Μελέτες τοξικολογικές (μπορεί να είναι *in vitro*, *in vivo* και *in silico*)
3. Μελέτες φαρμακολογικές (είναι *in vivo*)



1<sup>η</sup>  
κατηγορία  
μελετών  
ασφάλειας  
για τα  
φάρμακα

## Μελέτες Φαρμακοκινητικής – Τι είναι η φαρμακοκινητική??

### Η διαδρομή του φαρμάκου στον οργανισμό



Οι πορείες απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απομάκρυνσης του φαρμάκου επηρεάζουν την ένταση και τη διάρκεια του βιολογικού αποτελέσματος, καθορίζοντας την ποσότητα και το ρυθμό προσέγγισης του φαρμάκου στον υποδοχέα. Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα σχετίζεται άμεσα με τις διαδικασίες της φαρμακοκινητικής φάσης.

## ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

### ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

«Τι κάνει το σώμα στο φάρμακο»

Absorption = Απορρόφηση

Distribution = Κατανομή

Metabolism = Μεταβολισμός

Elimination = Απέκκριση

Η διαδρομή του φαρμάκου μέσα στο σώμα

## ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

### ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

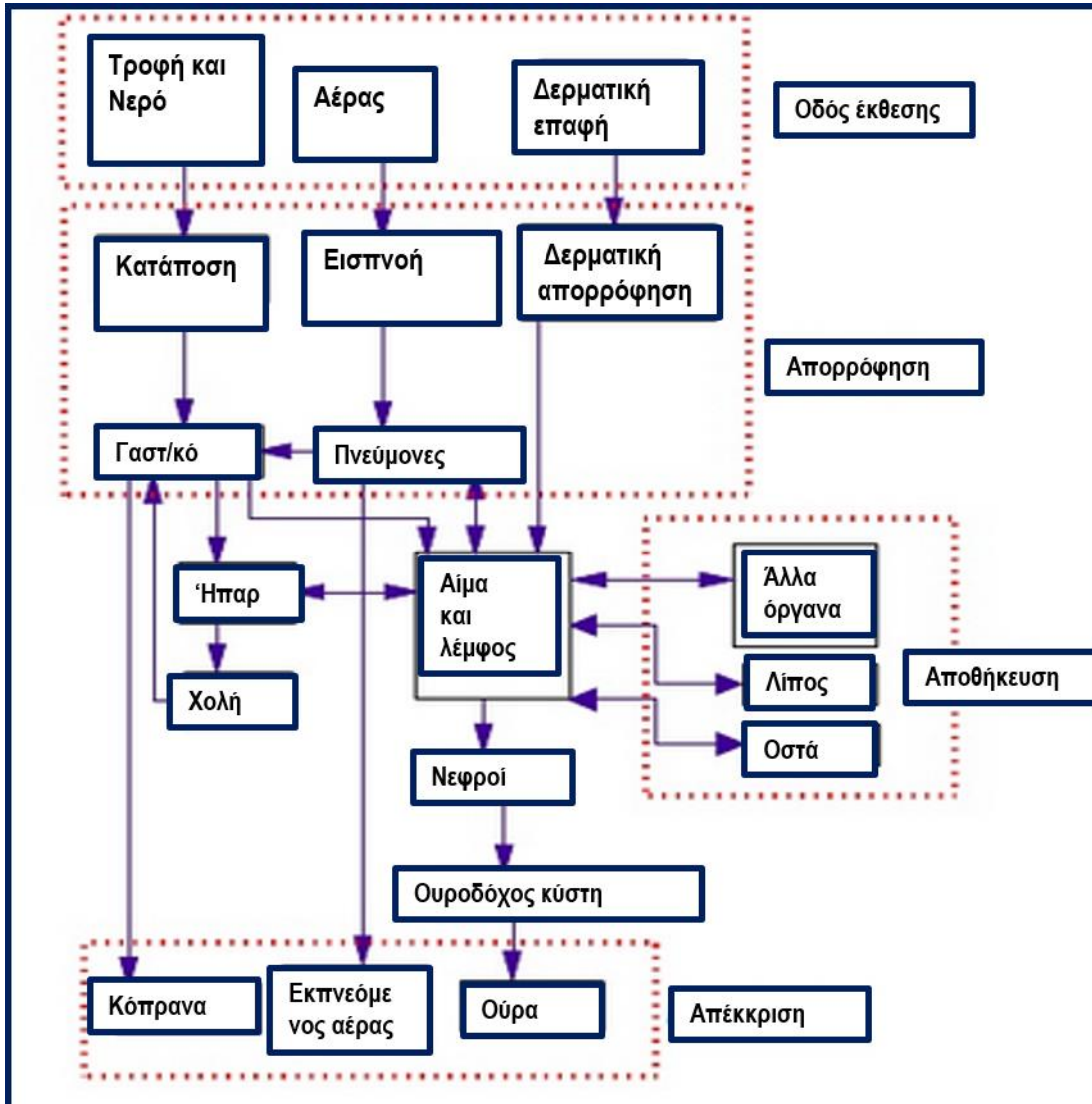
«Τι κάνει το φάρμακο στο σώμα»

Efficacy = Επιθυμητή δράση  
ή Αποτελεσματικότητα

Toxicity = Ανεπιθύμητη δράση  
ή Τοξικότητα

Η δράση του φαρμάκου όταν έχει φτάσει στο σημείο δράσης του

# Η διαδρομή του φαρμάκου ανάλογα με την οδό χορήγησης



Absorption = Απορρόφηση  
Distribution = Κατανομή  
Metabolism = Μεταβολισμός  
Elimination = Απέκκριση

Ο μεταβολισμός και η αποτοξίνωση των ουσιών γίνεται κυρίως στο ήπαρ. Αυτό γίνεται μέσω ειδικών ενζύμων που βρίσκονται στα ηπατοκύτταρα που τροποποιούν αναλόγως τα ξеноβιωτικά μόρια (αυτή η διαδικασία λέγεται «βιομετατροπή») ούτως ώστε να μπορέσουν αυτά να αποβληθούν από το σώμα, κυρίως μέσω των νεφρών και των ούρων.

Το πρόβλημα με την βιομετατροπή είναι ότι ορισμένες ουσίες αντί να αποτοξινωθούν μπορεί αντιθέτως να αποκτήσουν τοξικότητα (αυτό λέγεται «μεταβολική ενεργοποίηση»)

# Φαρμακοκινητική και ατομική απόκριση

Με ποιους τρόπους η φαρμακοκινητική επηρεάζει την ατομική απόκριση δηλαδή τις διαφορές που παρατηρούνται στην τοξικότητα μεταξύ των ατόμων του ίδιου είδους ή διαφορετικών ειδών??

Τα διαφορετικά είδη ζώων αλλά και μεταξύ των ζώων του ίδιου είδους παρατηρούνται διαφορές όσον αφορά στην φαρμακοκινητική (ADME)

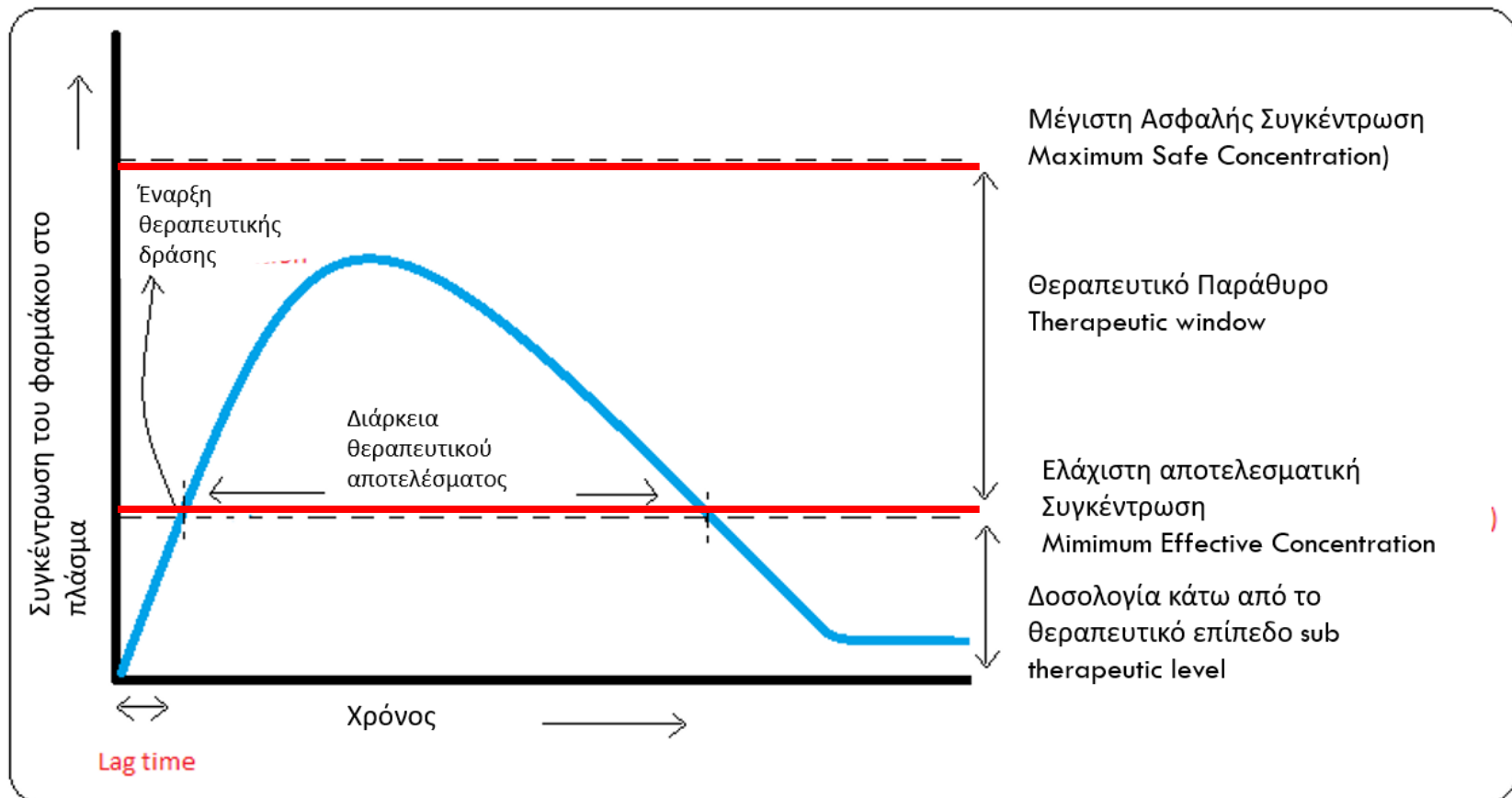
Absorption = Απορρόφηση  
Distribution = Κατανομή  
Metabolism = Μεταβολισμός  
Elimination = Απέκκριση

Παραδείγματα:

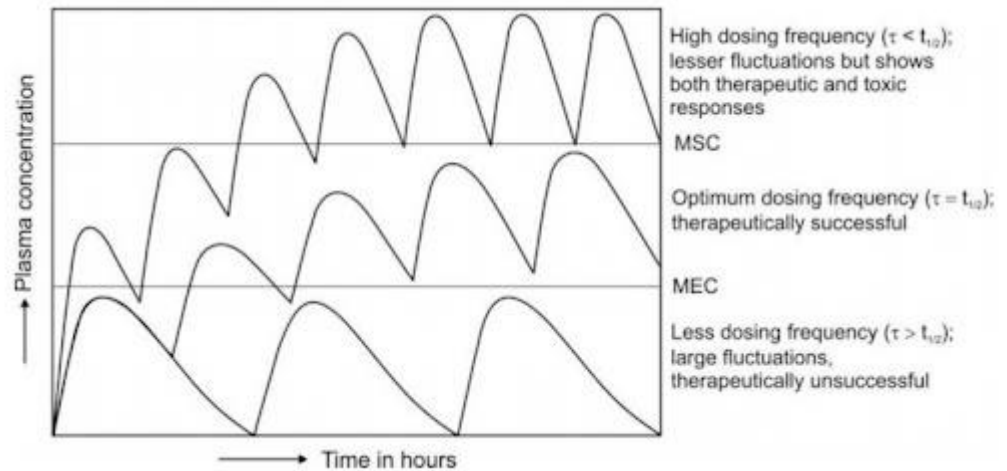
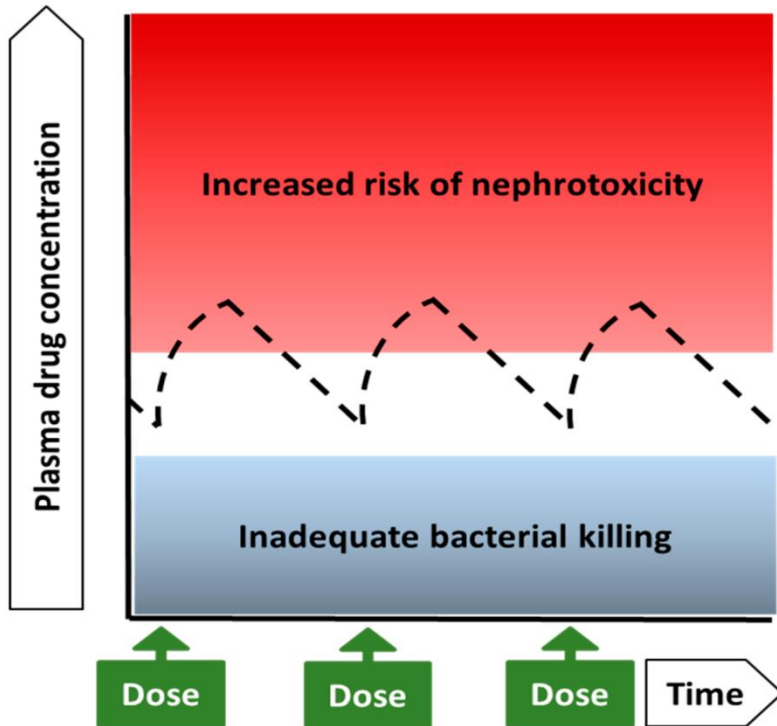
1. Ασθενείς με βεβαρυσμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία δεν μπορούν να μεταβολίσουν ή να οδηγήσουν σε απέκκριση τους τοξικούς παράγοντες με αποτέλεσμα την συσσώρευση αυτών και αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας
2. Για τον ίδιο λόγο, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σε ηλικιωμένα άτομα ή σε παιδιά (έχουμε ήδη πει το παράδειγμα για την χλωραμφενικόλη και το φαιό σύνδρομο των νεογνών)
3. Λόγω διαφορών στο γενετικό υλικό μεταξύ των ατόμων του ίδιου είδους ή μεταξύ των διαφόρων ειδών ζώων, η παραγωγή των ηπατικών ενζύμων μεταβολισμού είναι διαφορετική. Έτσι, μπορεί να υπάρχει ή να μην υπάρχει κάποιο ειδικό ένζυμο που έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα τοξικών επιδράσεων μιας τοξικής ουσίας που είναι υπόβαθρο για το ένζυμο αυτό (έχουμε ήδη πει το παράδειγμα της τοξικότητας της παρακεταμόλης στις γάτες)
4. Η συγχορήγηση πολλών φαρμάκων ή φαρμάκων και τροφών που μεταβολίζονται με τα ίδια ένζυμα, μπορεί να προκαλέσει παρεμβολή και μείωση ή αύξηση της δράσης κάποιου από αυτά.
5. Έχουμε ήδη πει την περίπτωση αιμόλυσης όταν ορισμένοι άνθρωποι που δεν έχουν το ένζυμο G6PD όταν έρθουν σε επαφή με κάποια συγκεκριμένα φάρμακα ή τροφές

# Δοσολογικό σχήμα - Φαρμακοκινητική και τοξικότητα

Η τοξικότητα π.χ. στα φάρμακα εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των δόσεων

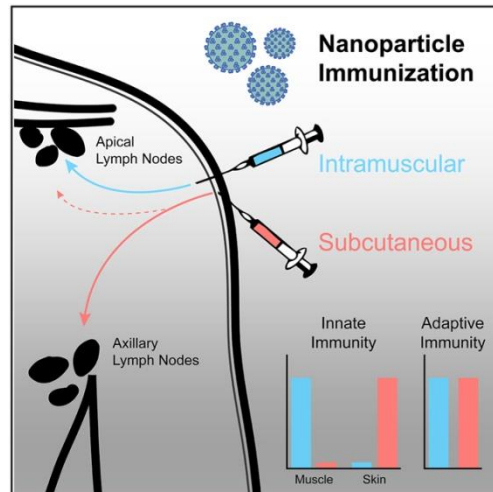


# Δοσολογικό σχήμα - Φαρμακοκινητική και τοξικότητα



## Φαρμακοκινητική του εμβολίου m-RNA

- Μελέτες για την τύχη του εμβολίου m RNA σε πιθήκους και ποντικούς: στις μελέτες αυτές, η πρωτεΐνη ακίδα που παράγεται παραμένει ως επί το πλείστον κοντά στο σημείο της ένεσης (στον μυ του βραχίονα) όπου αποδομείται γρήγορα σε κομμάτια και στους τοπικούς λεμφαδένες. Η εύρεση τμημάτων της πρωτεΐνης στους λεμφαδένες είναι η φυσιολογική πορεία του καθαρισμού και απομάκρυνσης βιολογικών απορριμμάτων από το σώμα.
- Μία άλλη μελέτη σε ποντικούς έδειξε ότι το m RNA βρέθηκε στον μυ της ένεσης και ελάχιστη ποσότητα στους επιχώριους λεμφαδένες περίπου 8 ώρες μετά την ένεση και απειροελάχιστη ποσότητα σε λεμφαδένες λίγο πιο μακριά. Το m RNA δεν διαχέεται στους ιστούς του ζώου





2<sup>η</sup>  
κατηγορία  
μελετών  
ασφάλειας  
για τα  
φάρμακα

## Μελέτες Τοξικολογικές - Κατηγορίες Τοξικολογικών μελετών

- **Μελέτες Οξείας τοξικότητας** (Acute Toxicity studies)
- **Μελέτες βραχείας διάρκειας** (Short term studies) **και μελέτες ανεύρεσης εύρους διακύμανσης** (Range finding studies)
- **Υποχρόνιες μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης** (Sub chronic repeated dose studies)
- **Μελέτες χρόνιας τοξικότητας** (Chronic toxicity studies)
- **Μελέτες καρκινογένεσης για ουσίες χρόνιας χρήσης** (Carcinogenicity studies)
- **Αναπτυξιακές και αναπαραγωγικές Τοξικολογικές Μελέτες** (Developmental and reproductive toxicology (DART) studies)
- **Γενοτοξικές μελέτες** (Genotoxicity studies)
- **Ειδικές τοξικολογικές μελέτες** χρησιμοποιούνται εφόσον είναι απαραίτητο στην βάση ειδικών αναγκών ή συστάσεων από κανονιστικούς οργανισμούς
  - Μελέτες Φωτοτοξικότητας (phototoxicity)
  - Μελέτες Ανοσοτοξικότητας (immunotoxicity)
  - Μελέτες Ευαισθητοποίησης του δέρματος (skin sensitisation)
  - Μελέτες ερεθισμού και διάβρωσης του δέρματος (skin irritation and corrosion)
  - Μελέτες ερεθισμού και διάβρωσης των οφθαλμών (eye irritation and corrosion)
  - Μελέτες απορρόφησης ουσιών από το δέρμα (skin absorption)

# Μελέτες Φαρμακολογικές – Κατηγορίες Φαρμακολογικών μελετών

1<sup>η</sup>  
κατηγορία  
μελετών  
ασφάλειας  
για τα  
φάρμακα

## ■ Μελέτες λειτουργίας του

- Αναπνευστικού συστήματος
- Καρδιαγγειακού συστήματος
- Νευρικού συστήματος

### Βασικές Φαρμακολογικές Μελέτες



#### Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Κινητική δραστηριότητα  
Συμπεριφορικές  
Συντονισμού  
αισθητηριακά κινητικά  
αντανακλαστικά  
Θερμοκρασία σώματος



#### Αναπνευστικό Σύστημα

Αναπνευστικός ρυθμός  
Κορεσμός O<sub>2</sub>



#### Καρδιαγγειακό Σύστημα

Πίεση και καρδιακός  
παλμός  
ECG  
Επαναπόλωση (APD)  
Αγωγιμότητα

# Καλή Εργαστηριακή Πρακτική (GLP)

Όλες οι παραπάνω μελέτες πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τους κανόνες της Καλής Εργαστηριακής Πρακτικής

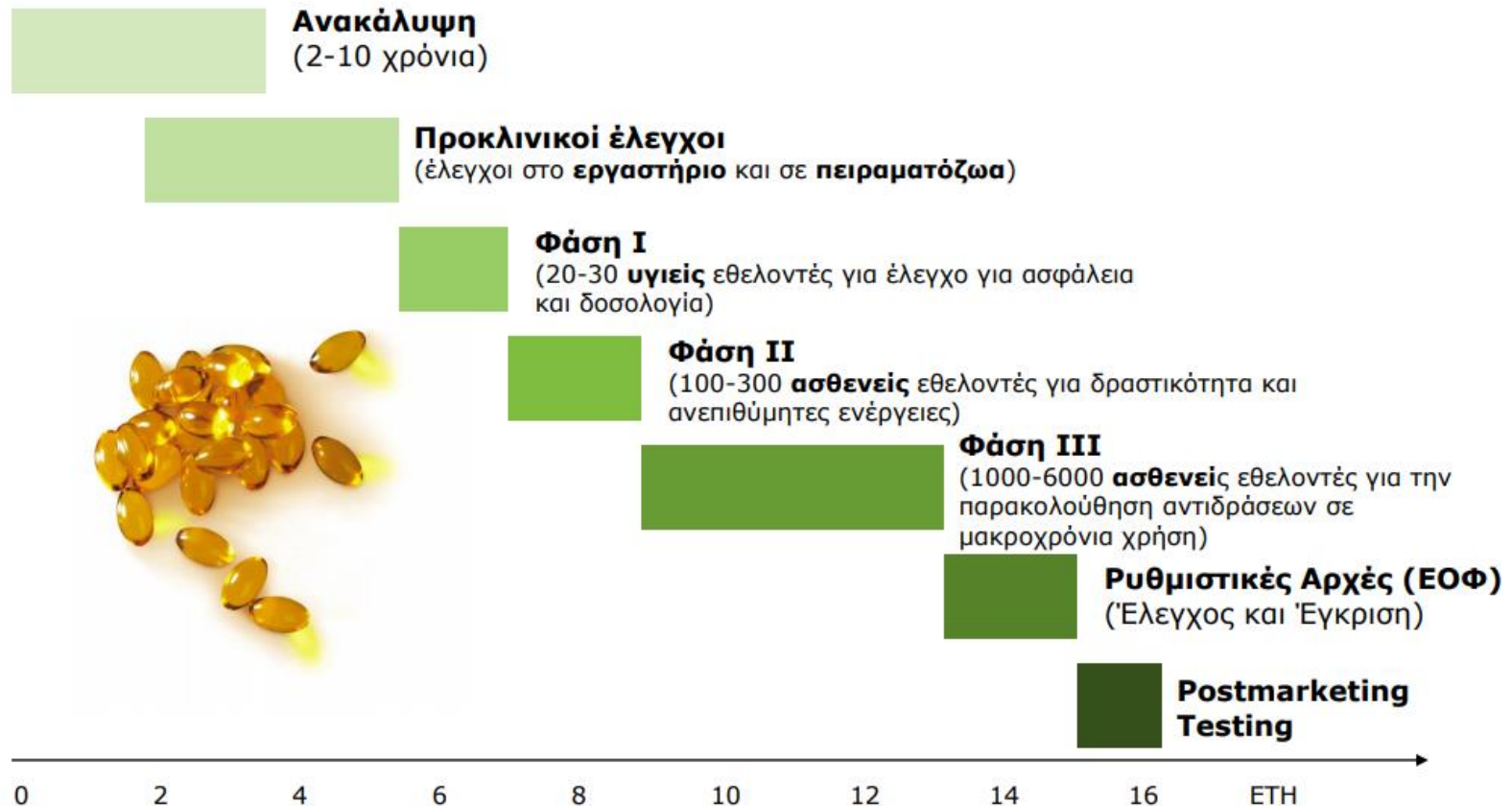
Η ορθή εργαστηριακή πρακτική (GLP) είναι ένα ποιοτικό σύστημα διαχειριστικών ελέγχων για ερευνητικά εργαστήρια και οργανισμούς, ούτως ώστε να διασφαλιστεί η ομοιομορφία, η συνέπεια, η αξιοπιστία, η αναπαραγωγικότητα, η ποιότητα και η ακεραιότητα των παραγομένων αποτελεσμάτων.

Οι κανονισμοί της GLP περιλαμβάνουν απαιτήσεις για

- 1.Την διεξαγωγή της μελέτης
- 2.Το προσωπικό που συμμετέχει
- 3.Τα μηχανήματα που θα χρησιμοποιηθούν
- 4.Τα ερευνητικά πρωτόκολλα
- 5.Τις διαδικασίες
- 6.Τις γραπτές εκθέσεις
- 7.Αποθήκευση των δεδομένων και υλικών



# Ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου και φάσεις κλινικών δοκιμών



# Κλινικές μελέτες

Κάθε νέο φάρμακο ή θεραπεία αναπτύσσεται μέσα από την κλινική έρευνα σε «εθελοντές». Είναι γενικώς αποδεκτό ότι χωρίς τη «δοκιμή» στον άνθρωπο, σε περιορισμένη κλίμακα αρχικώς, καμία χημική ουσία ή χειρουργική τεχνική ή υλικό βιοιατρικής τεχνολογίας δεν θα μπορούσε να εφαρμοστεί στον άνθρωπο

Κλινική μελέτη είναι κάθε πειραματική χορήγηση φαρμάκου που στοχεύει

1. στην επαλήθευση της αποτελεσματικότητας
2. στον προσδιορισμό των τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών και
3. στην μελέτη του ADME απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης του «εν δυνάμει» φαρμάκου.
4. Στον έλεγχο της ποιότητας του φαρμάκου με ελέγχους σε διαφορετικές παρτίδες παραγωγής του

Απαραιτήτως πριν την έναρξη οποιασδήποτε χορήγησης νέου φαρμάκου σε άνθρωπο θα πρέπει να έχουν προηγηθεί προκλινικές μελέτες ασφάλειας



# Προαπαιτούμενα για την διενέργεια Κλινικών Μελετών

Στην διενέργεια των Κλινικών Μελετών θα πρέπει οπωσδήποτε

1. να εξασφαλίζεται η ασφάλεια και η ευζωία των συμμετεχόντων και να επικρατεί η αρχή του σεβασμού της προσωπικότητας του ανθρώπου.
2. Να είναι καλά σχεδιασμένη ώστε να παράγει αξιόπιστα και έγκυρα δεδομένα

The image displays two web portals. The top one is ClinicalTrials.gov, showing a search interface with fields for Status (Recruiting and not yet recruiting studies, All studies), Condition or disease (e.g., breast cancer), Other terms (e.g., NCT number, drug name, investigator name), and Country. The bottom one is the European Medicines Agency's Clinical Data portal, featuring a bar chart with values 290, 390, 490, 410, 360, 470, 600. The chart is titled 'Online access to clinical data for medicinal products for human use'. Below the chart, there is a section for 'Data on this website' and 'Latest clinical data published', listing COVID-19 mRNA vaccine and Remdesivir. On the right, there is a login section for EMA account holders, with fields for Username and Password, and a 'Sign in' button.

ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world.

Explore 395,229 research studies in all 50 states and in 220 countries.

See listed clinical studies related to the coronavirus disease (COVID-19)

ClinicalTrials.gov is a resource provided by the U.S. National Library of Medicine.

**IMPORTANT** Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclosure](#) for details.

Before participating in a study, talk to your health care provider and learn about the risks and potential benefits.

Find a study (at least one)

Status **0**

Recruiting and not yet recruiting studies

All studies

Condition or disease **0** (For example, breast cancer)

Other terms **0** (For example, NCT number, drug name, investigator name)

Country **0**

Search Advanced Search

Home Find Clinical Data About

Help Login or register

Patients and Families Researchers Study Record Managers

Log in with an EMA account

EMA account holders should log in with their login credentials.

Username

Forgot username

Password

Forgot password

Not sure if you have an EMA account?

Remember Me

No EMA account?

Data on this website

This website contains clinical data published under the European Medicines Agency (EMA) policy on the publication of clinical data. The clinical data have been submitted by pharmaceutical companies to support

Latest clinical data published

COMIRNATY (COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)) EMEA/H/C/005735 /W/0030 published 3 November 2021

Veklury (Remdesivir) EMEA/H/C/005622 /W/0030 published 18 October 2021

να επικρατεί η αρχή του σεβασμού της προσωπικότητας του ανθρώπου.

## Κώδικες Βιοηθικής και δεοντολογίας

Πείραμα σύφιλης Tuskegee: Παρακολούθηση της πορείας της Σύφιλης χωρίς θεραπεία  
Αυτό ήταν το περιεχόμενο ενός πειράματος της Υπηρεσίας Δημόσιας Υγείας των ΗΠΑ που ξεκίνησε το 1939. Η μελέτη τερματίστηκε όταν ήρθε στην δημοσιότητα μέσω κάλυψης από τα μέσα ενημέρωσης, όπου έγινε δημόσια αποκάλυψη των ανήθικων αυτών πρακτικών. Ιστορικά αποτελεί κομβικό σημείο, γιατί οδήγησε σε αυστηρότερους κανόνες σχετικά με την αδειοδότηση μελετών σε ανθρώπους χωρίς προηγούμενη συναίνεση.  
<https://www.youtube.com/watch?v=-JP3Qa32IPw>

Με βάση τέτοια περιστατικά και τις φρικτές ιστορίες από τον 2<sup>ο</sup> Παγκόσμιο πόλεμο, έγινε οι πρώτες προσπάθειες να τεθούν οι ηθικοί κώδικες της Ιατρικής Έρευνας σε ανθρώπους

Οι πιο γνωστοί κώδικες ιατρικής συμπεριφοράς, είναι ο «Κώδικας της Νυρεμβέργης» του 1947,

η «Διακήρυξη της Γενεύης» που διατυπώθηκε από την Παγκόσμια Ιατρική Ένωση το 1964, και τροποποιήθηκε το 1975 και το 1978, και

η «Διακήρυξη του Ελσίνκι» του 1989.



# Η «Διακήρυξη της Γενεύης»

Η Διακήρυξη της Γενεύης υιοθετήθηκε από τη Γενική Συνέλευση της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης (WMA) στη Γενεύη το 1948, τροποποιήθηκε το 1968, 1983, 1994, αναθεωρήθηκε συντακτικά το 2005 και το 2006 και τροποποιήθηκε το 2017.

Πρόκειται για μια δήλωση αφοσίωσης ενός γιατρού στους ανθρωπιστικούς στόχους της ιατρικής, μια δήλωση που ήταν ιδιαίτερα σημαντική ενόψει των ιατρικών εγκλημάτων που είχαν μόλις διαπραχθεί στη γερμανοκρατούμενη Ευρώπη.

Η Διακήρυξη της Γενεύης προοριζόταν ως αναθεώρηση του Όρκου του Ιπποκράτη σε μια διατύπωση των ηθικών αληθειών αυτού του όρκου που θα μπορούσαν να κατανοηθούν και να αναγνωριστούν με σύγχρονο τρόπο.

Η Διακήρυξη της Γενεύης της WMA δεσμεύει τον ιατρό με την φράση:

«Η υγεία του ασθενούς μου θα είναι το πρώτο μου μέλημα» ενώ ο Διεθνής Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας δηλώνει ότι

«Ο ιατρός ενεργεί προς το συμφέρον του ασθενούς όταν παρέχει ιατρική Φροντίδα."

Το καθήκον των γιατρών που ασχολούνται με την ιατρική πρακτική και έρευνα είναι να προστατεύσουν τη ζωή, την υγεία, την αξιοπρέπεια, την ακεραιότητα, το δικαίωμα στον αυτοπροσδιορισμό, την ιδιωτικότητα και την εμπιστευτικότητα των προσωπικών πληροφοριών των ερευνητικών υποκειμένων.

# Η Διακήρυξη του Ελσίνκι

Ο πιο γνωστός κώδικας Ιατρικής δεοντολογίας είναι η Η Διακήρυξη του Ελσίνκι, ένα σύνολο ηθικών αρχών σχετικά με τον ανθρώπινο πειραματισμό που αναπτύχθηκε αρχικά το 1964 για την ιατρική κοινότητα από την Παγκόσμια Ιατρική Ένωση (WMA). Θεωρείται ευρέως ως το ακρογωνιαίο έγγραφο για την ηθική της ανθρώπινης έρευνας αλλά δεν είναι νομικά δεσμευτικό μέσο σύμφωνα με το διεθνές δίκαιο

Η θεμελιώδης αρχή είναι ο σεβασμός του ατόμου, το δικαίωμά του στην αυτοδιάθεση και το δικαίωμα λήψης ενημερωμένων αποφάσεων σχετικά με τη συμμετοχή στην έρευνα, τόσο αρχικά όσο και κατά τη διάρκεια της έρευνας.

Το καθήκον του ερευνητή είναι αποκλειστικά για τον ασθενή ή τον εθελοντή, και ενώ υπάρχει πάντα ανάγκη για έρευνα, **η ευημερία του υποκειμένου πρέπει πάντα να υπερισχύει των συμφερόντων της επιστήμης και κοινωνίας, και οι ηθικές εκτιμήσεις πρέπει πάντα να υπερισχύουν των νόμων και κανονισμών.**

Η αναγνώριση των ευπαθών ατόμων και ομάδων απαιτεί ιδιαίτερη επαγρύπνηση. Αναγνωρίζεται ότι όταν ο συμμετέχων στην έρευνα είναι ανίκανος, σωματικά ή ψυχικά ανίκανος να δώσει τη συγκατάθεσή του ή είναι ανήλικος, τότε θα πρέπει να εξεταστεί η υποκατάστατη συγκατάθεση από άτομο που ενεργεί προς το συμφέρον του υποκειμένου, αν και ή θα πρέπει να εξακολουθεί να λαμβάνεται η συγκατάθεσή του, εάν είναι αυτό δυνατόν.

# Διακήρυξη του Ελσίνκι της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης

## Ηθικές Αρχές που Διέπουν την Ιατρική Έρευνα που Διεξάγεται σε Ανθρώπους

Υιοθετήθηκε από την 18η Γενική Συνέλευση της WMA, Ελσίνκι, Φινλανδία, Ιούνιος 1964

και τροποποιήθηκε από την:

29η Γενική Συνέλευση, Τόκιο, 1975

35η Γενική Συνέλευση, Βενετία, 1983

41η Γενική Συνέλευση, Χονγκ Κονγκ, 1989

48η Γενική Συνέλευση, Somerset West, 1996

52η Γενική Συνέλευση, Εδιμβούργο, Σκωτία, 2000

53η Γενική Συνέλευση, Washington 2002 (προσετέθη επεξηγηματικό σχόλιο για την παράγραφο 29)

55η Γενική Συνέλευση, Tokyo 2004 (προσετέθη επεξηγηματικό σχόλιο για την παράγραφο 30)

59η Γενική Συνέλευση, Seoul, 2008

64η Γενική Συνέλευση, Fortaleza, 2013

Σε κάθε Νοσοκομείο ή Ίδρυμα που αναλαμβάνει να εκπονήσει ερευνητικές εργασίες σε ανθρώπινα υποκείμενα, υπάρχει ένα ειδικό Συμβούλιο που λέγεται «Επιτροπή έγκρισης Ιδρύματος» (Institution Review Board IRB) που έχει ορισθεί επίσημα από το ίδρυμα για να εξετάσει, να εγκρίνει την έναρξη και να διεξάγει περιοδική ανασκόπηση της βιοϊατρικής έρευνας που περιλαμβάνει ανθρώπους. Άρα, πριν ξεκινήσει οποιαδήποτε Κλινική Μελέτη θα πρέπει να περάσει από έγκριση από το παραπάνω όργανο του Ιδρύματος

Ο πρωταρχικός σκοπός αυτής της εξέτασης είναι να διασφαλίσει την προστασία των δικαιωμάτων και την ευημερία των ανθρώπινων υποκειμένων. Η Επιτροπή φροντίζει

- a. Να λαμβάνεται γραπτή συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης και όλα τα έγγραφα να πληρούν τις κανονιστικές απαιτήσεις
- b. Να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος για τα άτομα που συμμετέχουν στην μελέτη
- c. Να εξασφαλίζεται ότι ο κίνδυνος για τα υποκείμενα είναι εύλογος σε σχέση με τα αναμενόμενα οφέλη
- d. Να υπάρχει επαρκής παρακολούθηση μελέτης σε θέματα ασφάλειας
- e. Να υπάρχει επαρκής προστασία του απορρήτου των υποκειμένων
- f. Να προστατεύονται τα δικαιώματα και η ευημερία των ευάλωτων ατόμων

## Καλή Κλινική Πρακτική (GCP)

Όλες οι Κλινικές μελέτες πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τους κανόνες της Καλής Κλινικής Πρακτικής

Η ορθή Κλινική πρακτική (GCP) παρέχει ένα πλαίσιο αρχών που στοχεύουν στη διασφάλιση της ασφάλειας των συμμετεχόντων στην έρευνα και της ακεραιότητας και εγκυρότητας των δεδομένων

Στην Αμερική ο FDA τον Απρίλιο του 2008 αντικατέστησε τους κανόνες της Διακήρυξης του Ελσίνκι με τις αρχές της Καλής Κλινικής Πρακτικής - Good Clinical Practice.

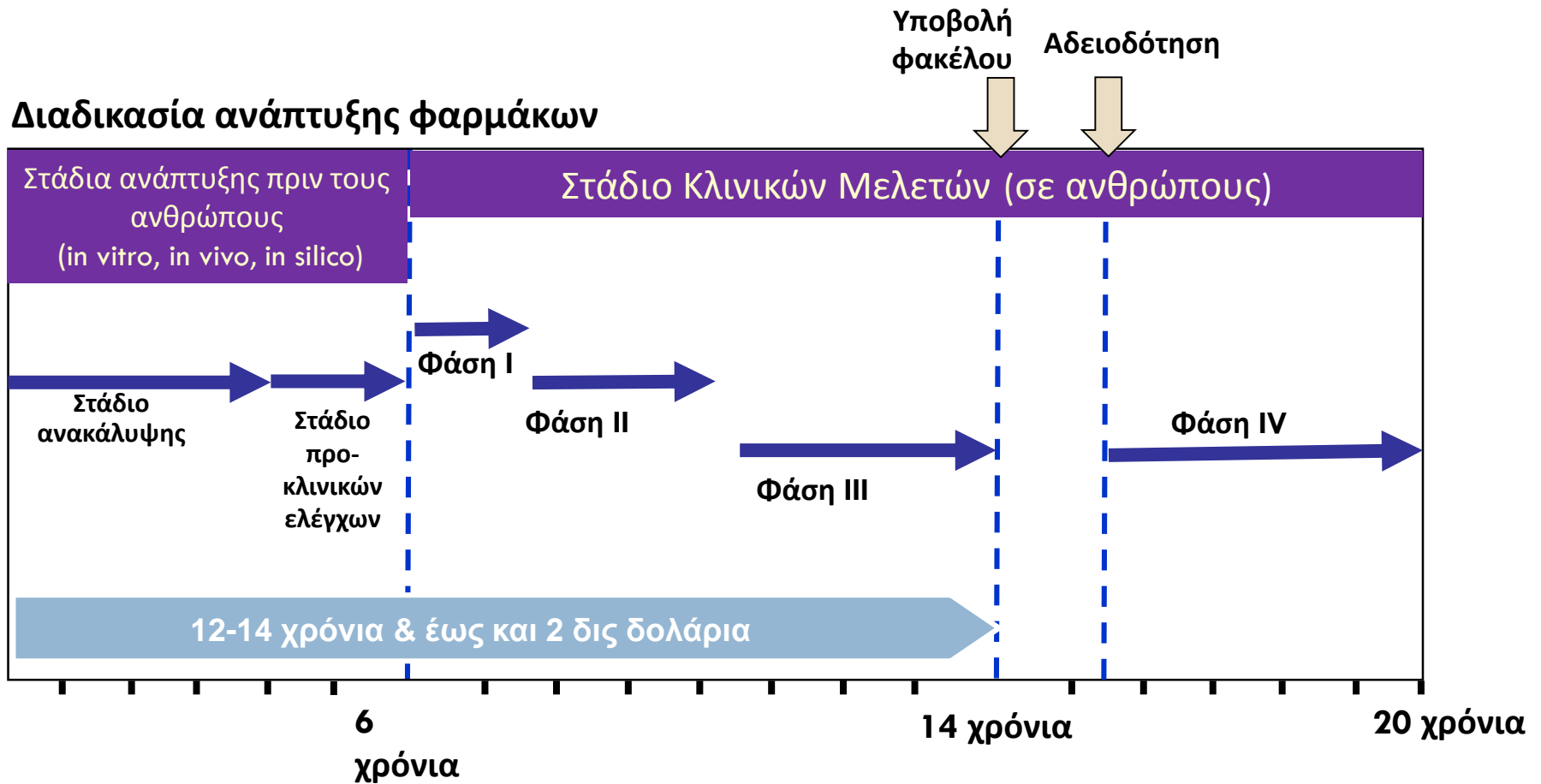
Ομοίως, η Ευρωπαϊκή Ένωση αντικατέστησε τους κανόνες της Διακήρυξης του Ελσίνκι με τις αρχές όπως περιγράφονται στην Directive των Κλινικών Δοκιμών το 2001

### European Clinical Trial Directive (Directive 2001/20/EC)

dr. Cees Smit (NPCF/EGAN)  
EPF Annual Meeting  
May 19, Brussels

# Τα 4 στάδια των κλινικών μελετών

## Διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων



# Φάση I

Η μελέτη Φάσης I, αφορά στην χορήγηση του φαρμάκου για πρώτη φορά σε άνθρωπο (first in human) και διεξάγεται σε μικρό αριθμό ατόμων (20 -80).

Σε αυτές ΔΕΝ γίνεται Εκτίμηση θεραπευτικού αποτελέσματος γι' αυτό γίνεται σε υγιείς εθελοντές

Ο στόχος των μελετών Φάσης I είναι η διερεύνηση της ασφάλειας της θεραπευτικής αγωγής, ο καθορισμός της μέγιστης ανεκτής δόσης (Maximum Tolerated Dose, MTD) και η εξέταση της φάρμακοκινητικής συμπεριφοράς του φαρμακευτικού σκευάσματος σε ανθρώπους.

Η συνεισφορά της μεθοδολογίας της έρευνας σε μία μελέτη Φάσης I, επικεντρώνεται στην επιλογή του καταλληλότερου σχήματος χορήγησης και αύξησης της δόσης και στη διασφάλιση της συμμετοχής του ελαχίστου αριθμού εθελοντών που είναι απαραίτητος για την ασφαλή διεξαγωγή συμπερασμάτων.

# Φάση II

Οι μελέτες Φάσης II, είναι μικρές μελέτες που έχουν στόχο την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου.

Αφορούν ομοιογενή ομάδα ασθενών που επιλέγεται με αυστηρά κριτήρια και βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση  
Αριθμός συμμετεχόντων μέτριος (100-300).

Ο στόχος των μελετών Φάσης II είναι ο καθορισμός της απάντησης στην χορηγούμενη δοσολογία, η εκτίμηση πιθανών τελικών σημείων και η αποτελεσματικότητα σε στοχευμένους πληθυσμούς (π.χ. με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νόσο)

Μία ψευδώς θετική απόφαση (false positive) όσον αφορά τη νέα θεραπευτική αγωγή είναι σημαντική γιατί το επόμενο βήμα είναι η διεξαγωγή μιας μεγάλης κλινικής δοκιμής Φάσης III με μεγάλο κόστος.

Από την άλλη μεριά, μία ψευδώς-αρνητική απόφαση (false-negative) μελέτης Φάσης II, οδηγεί στην άρση μιας πιθανά σωτήριας παρέμβασης στην θεραπευτική αγωγή μιας νόσου.

Αυτά τα προβλήματα αντιμετωπίζονται κατά ένα μέρος, με το σωστό στατιστικό σχεδιασμό των μελετών φάσης II.



# Φάση III

Οι μελέτες Φάσης III, είναι μεγάλου μεγέθους μελέτες που αποτελούν το τελευταίο βήμα για τη σχεδιασμένη αξιολόγηση νέων θεραπειών.

Έχουν ως στόχο τον καθορισμό αποτελεσματικότητας μιας νέας θεραπείας σε σχέση είτε με τη φυσική πορεία μιας ασθένειας (εάν δεν υπάρχει καλή αποδεκτή θεραπεία) ή σε σχέση με την καλύτερη αποδεκτή θεραπεία.

Συνήθως, στις μελέτες Φάσης III, στόχος είναι να δειχτεί ότι η νέα θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική (μελέτες υπεροχής, superiority trials).

Ο αριθμός συμμετεχόντων είναι πολύ μεγάλος 1000-3000

Πρέπει να καλύπτει τις απαιτήσεις του ρυθμιστικού οργανισμού για να πάρει άδεια κυκλοφορίας αργότερα

# Φάσεις Κλινικών μελετών - συγκεντρωτικά

Φάση I	Φάση II	Φάση III	Φάση IV
20-80 συμμετέχοντες	100-300 συμμετέχοντες	1.000-3.000 συμμετέχοντες	Χιλιάδες συμμετέχοντες
Αρκετοί μήνες	Αρκετοί μήνες έως χρόνια	Ένα έτος έως και 4 έτη	Περισσότερο από ένα έτος
Σκοπός της μελέτης η ασφάλεια και ορισμός δοσολογικού σχήματος	Σκοπός της μελέτης η αποτελεσματικότητα	Σκοπός της μελέτης η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και δοσολογικό σχήμα	Σκοπός της μελέτης η αποτελεσματικότητα σε συνθήκες πραγματικές, σχέση οφέλους-ρίσκου
Βαθμός επιτυχίας 70%	Βαθμός επιτυχίας 33%	Βαθμός επιτυχίας 25-30%	Βαθμός επιτυχίας 70-90%

# Ανάπτυξη εμβολίων – Τα εμβόλια ανήκουν στην κατηγορία των Βιοτεχνολογικών Προϊόντων

Προτού εγκριθεί ένα εμβόλιο στην ΕΕ, πρέπει να υποβληθεί σε αυστηρούς ελέγχους από την Φαρμακευτική Εταιρεία και στη συνέχεια να γίνει επιστημονική αξιολόγηση από τις ρυθμιστικές αρχές. Αυτές περιλαμβάνουν τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και άλλες ρυθμιστικές αρχές στις χώρες ΕΕ/ΕΟΧ.

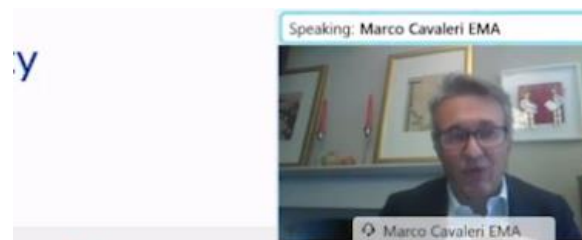
Ο έλεγχος περιλαμβάνει τον έλεγχο της ποιότητας του εμβολίου:

η καθαρότητά του? τα συστατικά του, συμπεριλαμβανομένων των ανενεργών συστατικών ή των «εκδόχων»? πώς κατασκευάζεται?

Στη συνέχεια, δοκιμάζονται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του εμβολίου.

Αυτό περιλαμβάνει δοκιμές στο εργαστήριο και σε ζώα. Ακολουθεί πρόγραμμα κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους.

Το εμβόλιο περνάει σε τρεις φάσεις κλινικών δοκιμών, με μεγαλύτερο αριθμό ατόμων σε κάθε φάση. Αυτό το πρόγραμμα πρέπει να ακολουθεί αυστηρά πρότυπα και τις διαδικασίες και τα πρωτόκολλα που καθορίζονται από τις ρυθμιστικές αρχές. Αυτό μπορεί να διαρκέσει περίπου δέκα χρόνια από την αρχική ιδέα έως την έγκριση.



## Efficacy levels

**Studies designed to show efficacy of 50% or more**

**50% efficacy** means the vaccine prevents half of the cases of symptomatic COVID-19 compared with placebo

**90% efficacy** means the vaccine prevents nine out of 10 cases of symptomatic COVID-19 compared with placebo

**50% αποτελεσματικότητα** σημαίνει ότι το εμβόλιο προλαβαίνει την συμπτωματική νόσο από COVID-19 σε σχέση με placebo  
**90% αποτελεσματικότητα** σημαίνει ότι το εμβόλιο προλαβαίνει 9 στις 10 περιπτώσεις συμπτωματικής νόσου από COVID-19 σε σχέση με placebo

# Η περίπτωση των εμβολίων γενικά

<https://www.youtube.com/watch?v=KJPu363cKhw>

STANDARD VACCINES COMPARED WITH COVID-19 VACCINES  
Indicative timeline

The diagram illustrates the development timeline for standard vaccines compared to COVID-19 vaccines. The stages are represented by blue bars of varying lengths, indicating the duration of each phase. The stages are: Pharmaceutical quality, Non-clinical research, Phase I, Phase II, Phase III, Scientific evaluation and authorisation, Large-scale production, and Studies after authorisation. A bracket groups Phases I, II, and III as 'Clinical trials'. A vertical line marks the point where the vaccine becomes available for use. The timeline shows that COVID-19 vaccines have significantly shortened the development process compared to standard vaccines.

Speaking: Marco Cavaleri EMA

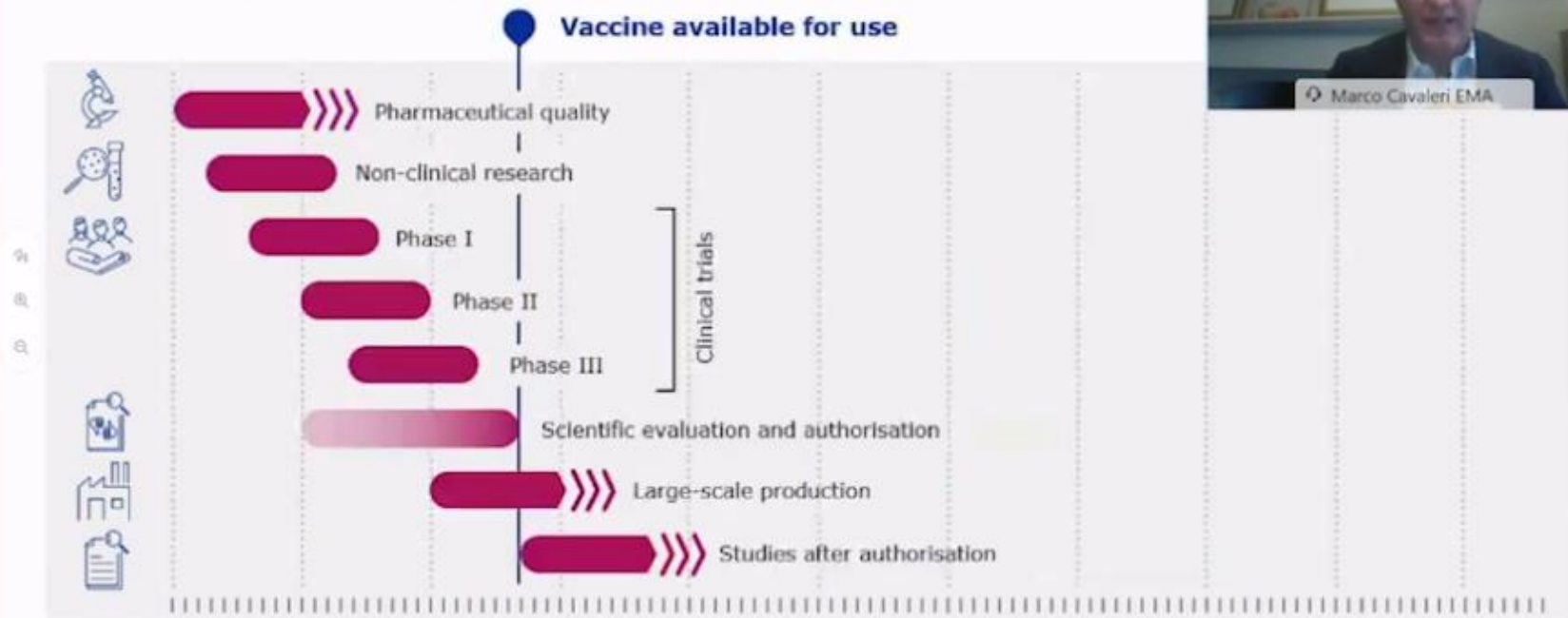
Marco Cavaleri EMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH.

Classified as public by the European Medicines Agency

# Η περίπτωση των εμβολίων COVID-19

## STANDARD VACCINES COMPARED WITH COVID-19 VACCINES Indicative timeline



Speaking: Marco Cavaleri EMA



# Συγκριτικός πίνακας

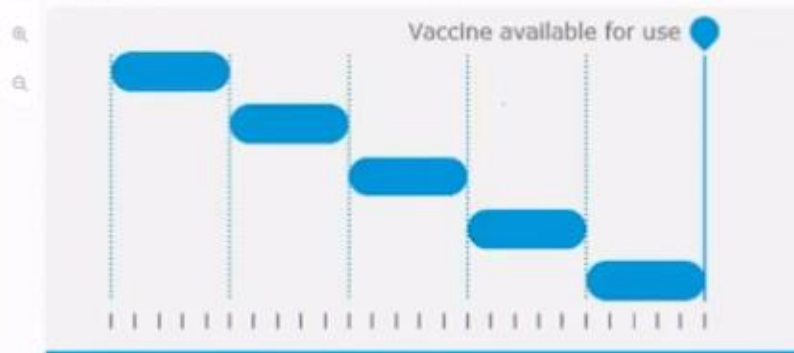
## STANDARD VACCINES COMPARED WITH COVID-19 VACCINES Timelines

COVID-19 vaccine development is **compressed in time**, applying the extensive **current knowledge** on vaccine development

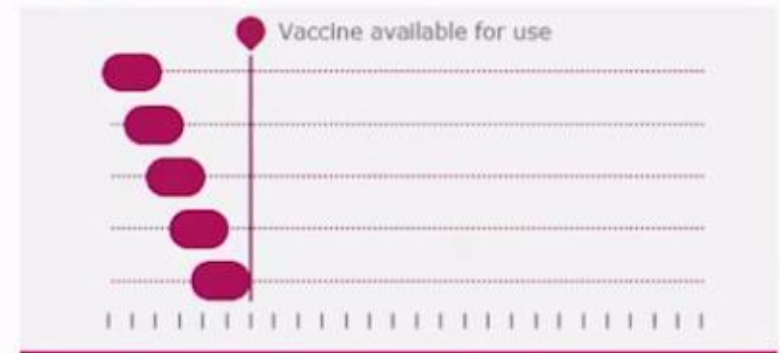
Speaking: Marco Cavaleri EMA



STANDARD



COVID-19



# Συγκριτική μελέτη

## STANDARD VACCINES COMPARED WITH COVID-19 VACCINES

### Expert Task Force & continuous dialogue

COVID-19 vaccine development is supported by early, continuous dialogue between developers and a dedicated group of regulatory experts **EMA COVID-19 Task Force**

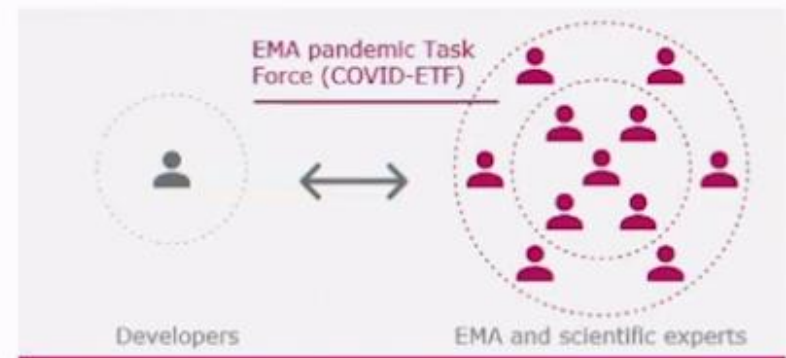
Speaking: Marco Cavaleri EMA



#### STANDARD



#### COVID-19





# Κλινικές Μελέτες για τα εμβόλια

## Clinical studies – efficacy and safety

Pharmaceutical  
quality

Non-clinical

Clinical trials

Evaluation &  
decision

Manufacturing

Safety  
monitoring

Speaking: Marco Cavaleri EMA



### Phase I trials

- **20 - 100** healthy volunteers
- Expected **immune response?**
- **Safe** to move into **larger studies?**
- Which **doses?**

### Phase II trials

- **Several hundred** volunteers
- Best **doses** to use?
- Most common **side effects?**
- Immune response in more people?

### Phase III trials

- **Thousands** of volunteers
- How the vaccine **protects against disease** compared with placebo (dummy) or with a non-COVID vaccine
- Less common **side effects?**

# Φάση IV

Αφορούν πληθυσμούς μετά την έγκριση του φαρμάκου / άδεια κυκλοφορίας

Διεξάγονται σε χιλιάδες άτομα

Αξιολογούν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα και τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

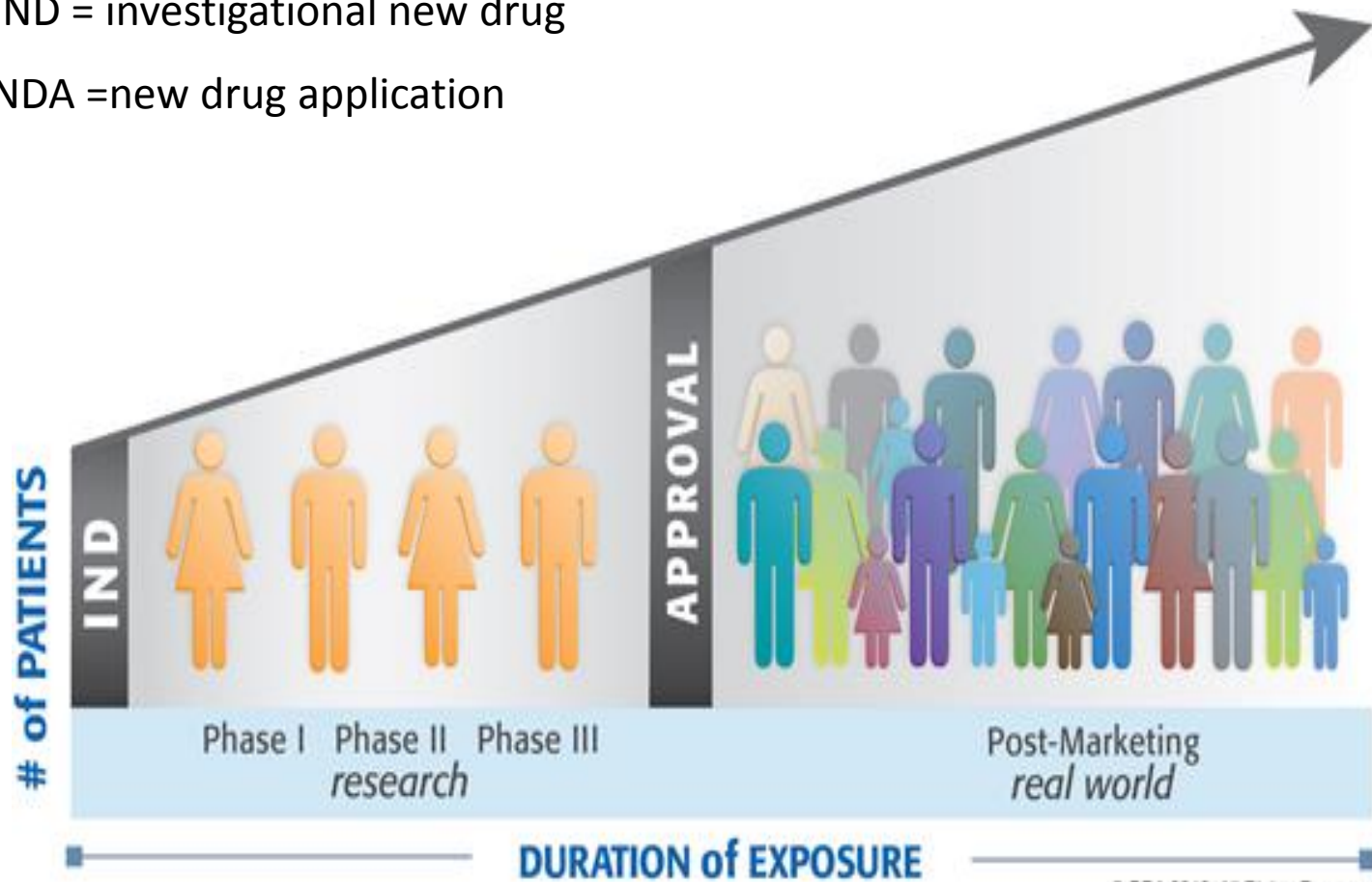
Βελτιστοποιούν την χρήση του φαρμάκου

Δίνουν πρόσθετες πληροφορίες από την κλινική εφαρμογή τους

NME = new molecular entity

IND = investigational new drug

NDA = new drug application



# Φαρμακοεπαγρύπνηση

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ως Φαρμακοεπαγρύπνηση ορίζεται η επιστήμη και οι αντίστοιχες δραστηριότητες που αφορούν στην **ανίχνευση, στην εκτίμηση, στην κατανόηση και στην πρόληψη των ανεπιθύμητων επιδράσεων των φαρμάκων** ή άλλων πιθανών προβλημάτων που σχετίζονται με την χορήγηση φαρμάκων.



## Ανεπιθύμητο συμβάν (Adverse event)

Κάθε ανεπιθύμητη από ιατρικής άποψης εκδήλωση σε ασθενή ή σε συμμετέχοντα σε κλινική μελέτη στον οποίο χορηγείται ένα φάρμακο, η οποία δεν παρουσιάζει απαραίτητα αιτιολογική συσχέτιση με τη χορηγούμενη αγωγή  
Η έλλειψη αποτελεσματικότητας / η αποτυχία ενός φαρμάκου να επιφέρει το επιθυμητό φαρμακολογικό αποτέλεσμα  
Οι επιπτώσεις της κατάχρησης (λήψης υψηλών δόσεων)

## Ανεπιθύμητη Ενέργεια (Adverse Reaction)

Ορίζεται ως το ανεπιθύμητο συμβάν το οποίο έχει αιτιολογική συσχέτιση με χορηγούμενο φάρμακο (θα μπορούσε δηλαδή να οφείλεται σε αυτό)

# Αναμενόμενο και μη αναμενόμενο ανεπιθύμητο συμβάν

## **Αναμενόμενο ανεπιθύμητο συμβάν**

### **Expected Adverse Event:**

Το ανεπιθύμητο συμβάν το οποίο περιγράφεται ήδη στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (SPC) ή προκειμένου για φάρμακα που βρίσκονται υπό κλινική ανάπτυξη στο εγχειρίδιο του ερευνητή

## **Μη αναμενόμενο ανεπιθύμητο συμβάν**

### **Unexpected Adverse Event:**

Το ανεπιθύμητο συμβάν το οποίο ΔΕΝ περιγράφεται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (SPC) ή προκειμένου για φάρμακα που βρίσκονται υπό κλινική ανάπτυξη στο εγχειρίδιο του ερευνητή

# Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (serious adverse event)

Ως Σοβαρό (serious) χαρακτηρίζεται το ανεπιθύμητο συμβάν το οποίο πληροί μία ή περισσότερες από τις παρακάτω προϋποθέσεις:

- Προκαλεί το θάνατο του ασθενούς
- Είναι άμεσα απειλητικό για τη ζωή
- Προκαλεί μόνιμη ή σημαντική σωματική αναπηρία ή ανικανότητα
- Συνεπάγεται τη νοσηλεία του ασθενούς ή την παράταση της ήδη υφιστάμενης νοσηλείας του ασθενούς
- Προκαλεί συγγενή διαμαρτία/ανωμαλία διαπλάσεως
- Χαρακτηρίζεται ως σοβαρό σύμφωνα με την κρίση του αναφέροντος επαγγελματία υγείας (medically significant)

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων (ADR) αντιπροσωπεύουν το 6,7% των φαρμακευτικών επιδράσεων, με το 0,32% από αυτές να είναι θανατηφόρες. Αποτελούν μείζον πρόβλημα στην κλινική πρακτική και στην ανάπτυξη φαρμάκων καθώς αντιπροσωπεύουν τον πιο συνηθισμένο λόγο για απόσυρση φαρμάκων και την αποτυχία νέων φαρμάκων να φτάσουν στην αγορά.



## Severe adverse drug reactions

Ying Xin Teo, junior clinical fellow<sup>A</sup> and Sarah Anne Walsh, consultant dermatologist<sup>B</sup>

• Author information • Copyright and License information • Disclaimer

This article has been cited by other articles in PMC.

### ABSTRACT

Go to: ☺

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) can present in a multitude of ways including Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, and acute generalised exanthematous pustulosis. While the prognosis and therapy for these conditions may vary, it is crucial that the culprit drug is identified and withheld early as this can influence patient outcome. Mainstay of management is by supportive therapy. In all SCARs, long-term sequelae which may not be apparent initially can be debilitating and cause lasting impact on the quality of life of survivors.

**KEYWORDS:** Severe adverse drug reactions, Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, acute generalised exanthematous pustulosis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

### Key points

- Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) include Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms and acute generalised exanthematous pustulosis.
- Possible genetic factors causing susceptibility to SCARs.
- Treatment involves removal of the causative drug, supportive care and infection prevention.
- Multi-system complications can impact quality of life of survivors.
- Education of patient on avoidance of re-exposure is crucial.

### Introduction

Go to: ☺

'Drug reaction' is an umbrella term encompassing all adverse events related to administration of a drug, regardless of immunological or non-immunological aetiology.<sup>1</sup> The majority of reactions are not true

# Φαρμακοεπαγρύπνιση στην Ε.Ε.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Η νομοθεσία της ΕΕ απαιτεί από τους τρεις εμπλεκόμενους παράγοντες δηλαδή, τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας των φαρμάκων, τις εθνικές αρμόδιες αρχές και τον EMA, να λειτουργούν σύστημα φαρμακοεπαγρύπνισης.

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου

Η νομοθεσία της Ε.Ε. απαιτεί να υπάρχει ένα φυσικό πρόσωπο ως Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνισης στον Ευρωπαϊκό Χώρο (European Economic Area Qualified Person for Pharmacovigilance, EEA QPPV). Αυτό το πρόσωπο είναι υπεύθυνο για την ασφάλεια όλων των φαρμάκων του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας στον Ευρωπαϊκό Χώρο. Το άτομο αυτό που πρέπει να είναι εγκατεστημένο στην Ευρωπαϊκή Ένωση, είναι υπεύθυνο για την τήρηση των νομικών και κανονιστικών υποχρεώσεων του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας ως προς τη Φαρμακοεπαγρύπνιση, αποτελεί το σημείο επικοινωνίας για τις Αρχές επί 24ώρου βάσεως, πρέπει να αποτελεί μόνιμο υπάλληλο του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας και πρέπει να είναι επιστήμονας του χώρου της Υγείας ή συναφών επιστημών με εμπειρία στη Φαρμακοεπαγρύπνιση

Ο EMA διαθέτει όπως είπαμε ειδική επιτροπή, την **Επιτροπή φαρμακοεπαγρύπνισης, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)**, η οποία είναι υπεύθυνη για την αξιολόγηση και την παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση. Αποτελείται από εμπειρογνώμονες στην ασφάλεια των φαρμάκων από τις ρυθμιστικές αρχές των κρατών μελών, καθώς και από επιστημονικούς εμπειρογνώμονες και εκπροσώπους ασθενών και επαγγελματιών υγείας που ορίζονται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή. Η Επιτροπή συνεδριάζει κάθε μήνα και συζητάει τα θέματα που σχετίζονται με την ασφάλεια των φαρμάκων

Οι Εθνικές αρμόδιες αρχές, πχ ο ΕΟΦ για την Ελλάδα είναι αρμόδιες για να δεχθούν τις αναφορές από τους Επιστήμονες υγείας σχετικά με τα ανεπιθύμητα συμβάντα και λειτουργούν ως μέρος του συντονισμένου για την Ευρώπη συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνισης. Για την Ελλάδα βλέπε <https://www.eof.gr/web/guest/pharmacovigilance>

## ΘΥΜΑΜΑΙ.....

Πώς παρακολουθείται η ασφάλεια του φαρμάκου αφού αυτό έχει κυκλοφορήσει στην αγορά;

Μόλις ένα φάρμακο εγκριθεί για χρήση στην ΕΕ, ο EMA και τα κράτη μέλη της ΕΕ συνεχώς παρακολουθούν την ασφάλειά του και λαμβάνουν μέτρα εάν υπάρχουν νέες πληροφορίες που υποδηλώνουν ότι το φάρμακο δεν είναι πλέον τόσο ασφαλές και αποτελεσματικό όπως πιστευόταν προηγουμένως.

Η παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων περιλαμβάνει έναν αριθμό δραστηριοτήτων που περιλαμβάνουν: μεθοδολογία της αξιολόγησης και διαχείρισης των πιθανών κινδύνων που συνδέονται με ένα φάρμακο αφού αυτό εγκριθεί συνεχή παρακολούθηση των ύποπτων παρενεργειών που αναφέρονται από ασθενείς και επαγγελματίες υγείας, και οι οποίες είτε εντοπίστηκαν σε νέες κλινικές μελέτες ή αναφέρθηκαν σε επιστημονικές δημοσιεύσεις Τακτική αξιολόγηση των εκθέσεων που υποβάλλονται από την εταιρεία που πραγματοποιεί τους ελέγχους για τη σχέση οφέλους-κινδύνου κατά την ιατρική πράξη σε πραγματικές συνθήκες και αξιολόγηση του σχεδιασμού και των αποτελεσμάτων μελετών ασφάλειας μετά την αδειοδότηση που όπως είπαμε απαιτούνταν κατά τη στιγμή της έγκρισης.

Ο EMA μπορεί επίσης να πραγματοποιήσει επανεξέταση ενός φαρμάκου ή μιας κατηγορίας φαρμάκων κατόπιν αιτήματος κράτους μέλους ή της Ευρωπαϊκής Επιτροπής.

Αυτό λέγεται Διαδικασία παραπομπής και συνήθως πυροδοτείται από ανησυχίες που εκφράζονται σχετικά με την ασφάλεια ενός φαρμάκου, την αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου ή την σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμάκου. Ο EMA διαθέτει ειδική επιτροπή υπεύθυνη για την αξιολόγηση αυτή, που λέγεται Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC).

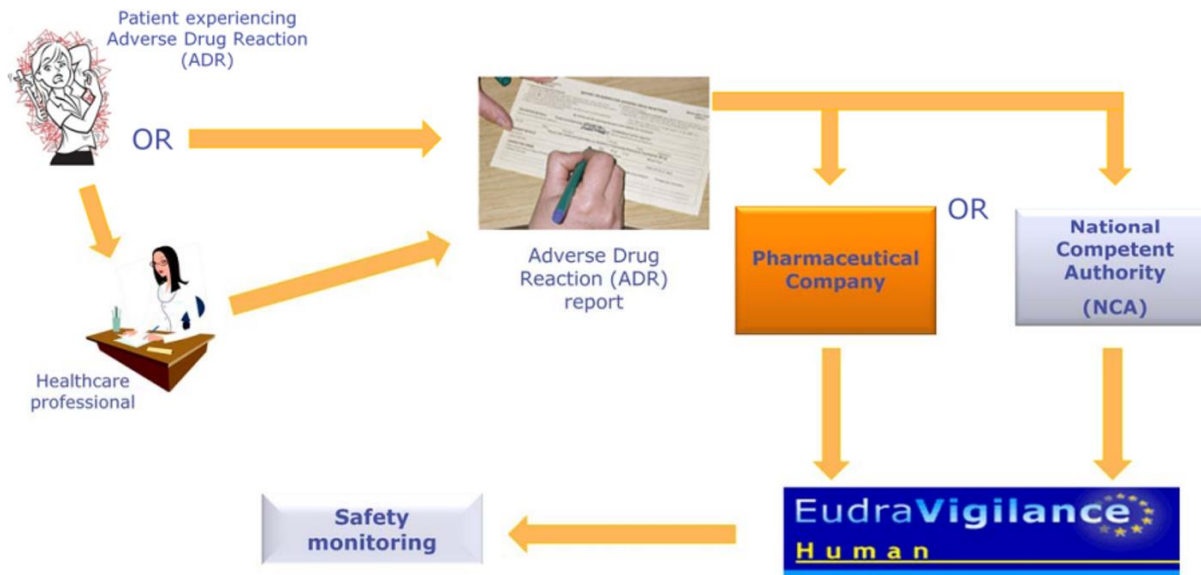


# Το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης στην Ευρώπη



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

## How do we monitor side effects?



# EudraVigilance

Το EudraVigilance, είναι ένα σύστημα διαχείρισης και ανάλυσης πληροφοριών σχετικά με εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε φάρμακα που έχουν εγκριθεί στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (ΕΟΧ). Υπεύθυνος για την ανάπτυξη και τη διατήρηση του EudraVigilance είναι ο EMA

Το EudraVigilance είναι δομημένο ως ένας ενιαίος χώρος αποθήκευσης για αναφορές ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε ιατρικές πρακτικές και κλινικές δοκιμές. Η PRAC αξιολογεί τα σήματα ασφαλείας από την EudraVigilance και ενδέχεται ως αποτέλεσμα να προτείνει ρυθμιστικά μέτρα.

Ο EMA δημοσιεύει τα δεδομένα από το EudraVigilance στην ευρωπαϊκή βάση δεδομένων με αναφορές ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων.

<https://www.adrreports.eu/>

Οι χρήστες μπορούν να δουν τον συνολικό αριθμό μεμονωμένων αναφορών ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών που υποβλήθηκαν στην EudraVigilance για κάθε κεντρικά εγκεκριμένο φάρμακο.

Αναφορές για φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σε εθνικά εγκεκριμένα φάρμακα είναι επίσης διαθέσιμες από τον Οκτώβριο του 2014.

<https://www.adrreports.eu/el/eudravigilance.html>

## EudraVigilance

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων είναι υπεύθυνος για την ανάπτυξη, τη συντήρηση και το συντονισμό του [EudraVigilance](#), ενός συστήματος που έχει σχεδιαστεί για την αναφορά των πιθανολογούμενων παρενεργειών.

Οι αναφορές που υποβάλλονται στο EudraVigilance περιλαμβάνουν **πιθανολογούμενες παρενέργειες φαρμάκων** που αναφέρονται κατά τη διάρκεια της **προεγκριτικής και μετεγκριτικής** φάσης. Το σύστημα επιτρέπει τον εντοπισμό ενδείξεων πιθανολογούμενων παρενεργειών που ήταν γνωστές στο παρελθόν και νέων πληροφοριών σχετικά με γνωστές παρενέργειες.

### **Δεδομένα που συλλέγονται στο EudraVigilance**

Ενότητα για τις κλινικές δοκιμές του EudraVigilance:

- πιθανολογούμενες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SUSAR) που αναφέρονται στους αναδόχους των επεμβατικών κλινικών δοκιμών.

Ενότητα για τη μετεγκριτική φάση του EudraVigilance: πιθανολογούμενες σοβαρές και μη σοβαρές παρενέργειες που αναφέρονται μέσα από:

- αυθόρμητες αναφορές επαγγελματιών του τομέα της υγείας και ασθενών
- μελέτες μετά τη χορήγηση της αδείας κυκλοφορίας (μη επεμβατικές).
- παγκόσμια επιστημονική βιβλιογραφία (αυθόρμητες αναφορές, μη επεμβατικές διαδικασίες)

# Πώς να αναφέρουμε μία παρενέργεια??

## Πώς να αναφέρετε μια παρενέργεια

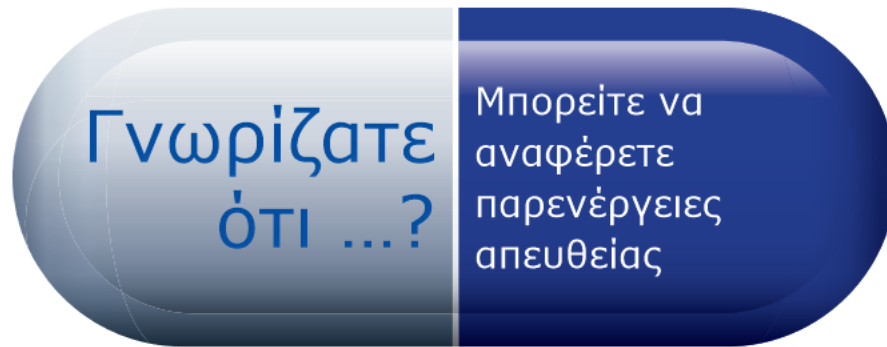
Η αναφορά παρενεργειών συνήθως εκτελείται από επαγγελματίες του τομέα της υγείας, επομένως συνιστάται να μιλήσετε με έναν επαγγελματία υγείας, όπως ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας. Οι ασθενείς μπορούν πλέον όλο και περισσότερο να αναφέρουν πιθανολογούμενες παρενέργειες απευθείας χρησιμοποιώντας διάφορες μεθόδους, όπως ηλεκτρονικά έντυπα αναφοράς ασθενών που διατίθενται στο διαδίκτυο από εθνικές ρυθμιστικές αρχές φαρμάκων ή το τηλέφωνο. Για πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο αναφοράς μιας παρενέργειας συμβουλευτείτε την αρμόδια αρχή από τον [κατάλογο εθνικών ρυθμιστικών αρχών φαρμάκων στον ΕΟΧ](#).

Εάν εμφανίζετε ή πιστεύετε ότι μπορεί να εμφανίζετε μια παρενέργεια, θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή ενός επαγγελματία υγείας. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων δεν μπορεί να δεχτεί αναφορές παρενεργειών απευθείας από ασθενείς ή καταναλωτές. Ο Οργανισμός δεν είναι επίσης σε θέση να παρέχει ατομικές ιατρικές συμβουλές ή να επιβεβαιώσει εάν τα συμπτώματά σας προκαλούνται από το φάρμακό σας.

Περισσότερες πληροφορίες: [Γνωρίζετε ότι μπορείτε και εσείς να αναφέρετε παρενέργειες](#)

# Γνωρίζετε ότι μπορείτε κι εσείς να αναφέρετε παρενέργειες??

[https://www.adrreports.eu/docs/ADR\\_reporting\\_FINAL\\_EL.pdf](https://www.adrreports.eu/docs/ADR_reporting_FINAL_EL.pdf)



Ως ασθενής έχετε το δικαίωμα να αναφέρετε τις παρενέργειες των φαρμάκων απευθείας στις αρχές. Επίσης, μπορείτε να αναφέρετε κάποια παρενέργεια για λογαριασμό ενός ατόμου που φροντίζετε, όπως ενός παιδιού ή κάποιου συγγενή.

*Εάν ανησυχείτε για κάποια πιθανολογούμενη παρενέργεια μπορείτε να απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας.*

## Για ποιο λόγο να αναφέρω μια παρενέργεια;

Οι γνώσεις μας για τα φάρμακα εμπλουτίζονται διαρκώς.

Παρά το γεγονός ότι πριν από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας τα φάρμακα υποβάλλονται σε

## Πώς μπορώ να αναφέρω μια παρενέργεια;

Εάν πιστεύετε ότι κάποιο φάρμακο προκάλεσε μια παρενέργεια, διαβάστε στο φύλλο οδηγιών χρήσης που συνοδεύει το φάρμακο τις πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο αναφοράς της παρενέργειας.

# ΕΟΦ ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ



**ΕΟΦ** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
National Organization for Medicines

Επιλογές

Αναζήτηση...

**Διαβάζουμε το φύλλο οδηγιών για το χρήστη** ΕΟΦ

Αρχική Οργανισμός Ανθρώπινα Κτηνιατρικά Καλλυντικά Ιατροτεχνολογικά Τρόφιμα-Βιοκόττα Επικοινωνία

## Τι είναι η κίτρινη κάρτα;

**Τι είναι η κίτρινη κάρτα;**

Η Κίτρινη Κάρτα είναι ένα μέσο για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με τις [ανεπιθύμητες ενέργειες](#) των φαρμάκων (και των εμβολίων).

Οι Επαγγελματίες Υγείας (ιατροί, φαρμακοποιοί, νοσηλεύτες) έχουν την υποχρέωση και οι Ασθενείς έχουν το δικαίωμα να συμπληρώνουν την Κίτρινη Κάρτα κάθε φορά που υποψιάζονται ότι ένα φάρμακο (ή ένα εμβόλιο) μπορεί να έχει προκαλέσει μία ανεπιθύμητη ενέργεια.

Επισημαίνεται ότι ο ΕΟΦ δεν παρέχει ιατρικές συμβουλές. Οι ασθενείς ή οι εμβολιαζόμενοι συνιστάται να επικοινωνούν με το ιατρό τους προκειμένου να τον συμβουλευτούν για κάθε ανησυχία σχετικά με την υγεία τους αλλά και για την αναφορά σε αυτόν πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων ή εμβολίων. Σε κάθε περίπτωση, οι πολίτες μπορούν να αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες και απευθείας στον ΕΟΦ.

Παρακαλούμε χρησιμοποιήστε έναν από τους ακόλουθους τρόπους για να αναφέρετε στον ΕΟΦ πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμακευτικού προϊόντος ανθρώπινης χρήσης(φαρμάκου ή εμβολίου), είτε είστε επαγγελματίας υγείας, είτε ασθενής/εμβολιαζόμενος.

Συμπληρώστε και υποβάλετε ηλεκτρονικά την αναφορά ανεπιθύμητης ενέργειας

Εκτυπώστε την Κίτρινη Κάρτα και αποστείλατε την με email στο [yellowcard@eof.gr](mailto:yellowcard@eof.gr)

**Ηλεκτρονική υποβολή** Η **Υποβολή μέσω email**

Αντίγραφο της Κίτρινης Κάρτας υπάρχει και στο Εθνικό Συναγώγιο. Εναλλακτικά μπορείτε να ζητήσετε την Κίτρινη Κάρτα σε έντυπη μορφή απευθυνόμενοι στον ΕΟΦ (Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, Μεσογείων 284, 155 62 ΑΘΗΝΑ ή στα τηλ. 213 2040380 και 213 2040337, [yellowcard@eof.gr](mailto:yellowcard@eof.gr)).

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την Κίτρινη Κάρτα και την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινης χρήσης, πατήστε [εδώ](#).

## Eudravigilance – Δικτυακός τόπος



EudraVigilance - European database  
of suspected adverse drug reaction reports

HUMAN

VETERINARY

Οι πληροφορίες στον παρόντα δικτυακό τόπο σχετίζονται με τις **πιθανολογούμενες παρενέργειες**, με άλλα λόγια, ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση ή τη θεραπεία με ένα φάρμακο. Ωστόσο, αυτές οι πιθανολογούμενες παρενέργειες μπορεί **να μην σχετίζονται ή να μην προκαλούνται από το φάρμακο**.