



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ**  
**ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ**  
**ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ**  
**ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**  
Μεσογείων 284 , 155 62 Χολαργός

ΜΕ ΑΠΟΔΕΙΞΗ

Αρ. Πρωτ.: 10301  
Χολαργός, 11-2-2010

**Διεύθυνση Φαρμ/κών Μελετών & Έρευνας**  
**Τμήμα Κλινικών Δοκιμών**  
**Τηλ :210 6507335, fax: 210 6549585**  
**e-mail: efouza@eof.gr**

**Προς:**  
**Πίνακα Αποδεκτών**

**ΘΕΜΑ: «Υποχρεώσεις των υπευθύνων κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων , σύμφωνα με τους κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής »**

Είναι γνωστό ότι κατά τα τελευταία έτη δρομολογήθηκαν σημαντικές εξελίξεις στον τομέα της διεξαγωγής των κλινικών μελετών, με την έκδοση σειράς Κοινοτικών Οδηγιών -και αντίστοιχων ΚΥΑ ενσωμάτωσής τους- από το 2003 και εντεύθεν, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας και της ασφάλειας διεξαγωγής των κλινικών μελετών και την εφαρμογή των Κανόνων Ορθής Κλινικής Πρακτικής. Οι επιθεωρητές του ΕΟΦ, μετά από ειδική εκπαίδευσή τους, διενήργησαν σειρά επιθεωρήσεων από την οποία αποκτήθηκε εμπειρία τόσο από τους ίδιους όσο και από τους ενδιαφερομένους.

Σε συνέχεια των παραπάνω, υπενθυμίζουμε με την παρούσα τα ακόλουθα:

\* Οι κλινικές δοκιμές φαρμάκων στην Ελλάδα διεξάγονται σύμφωνα με το νομοθετικό πλαίσιο που διαμορφώνεται από τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες και τις Κατευθυντήριες Γραμμές σχετικά με τους κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής.

Κλινική δοκιμή είναι κάθε **έρευνα** που διεξάγεται **στον άνθρωπο** και αποβλέπει:  
-στην ανακάλυψη ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών και/ ή άλλων φαρμακοδυναμικών δράσεων ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και/ ή  
-στον εντοπισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και/ ή

---

\*Σύμφωνα με την υπ' αριθμ. ΔΥΓ3/89292/31-12-03 Υπουργική Απόφαση , άρθρο 2 , δίδονται οι ορισμοί της “κλινικής μελέτης”(δοκιμής) καθώς και της “μη παρεμβατικής μελέτης”.

-στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων,

Κάθε τέτοια δοκιμή έχει στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας και/ ή της αποτελεσματικότητας των υπό δοκιμή φαρμάκων.

Κλινική δοκιμή είναι επίσης αυτή που διενεργείται για εγκεκριμένο φάρμακο αλλά ερευνάται η ασφάλεια και αποτελεσματικότητά του όταν χρησιμοποιείται ή παρασκευάζεται με τρόπο διαφορετικό από την εγκεκριμένη μορφή ή για μη εγκεκριμένη ένδειξη ή για «συλλογή περαιτέρω στοιχείων σχετικά με την εγκεκριμένη μορφή».

**Πρόκειται δηλαδή:**

A) για δοκιμή στον άνθρωπο

B) υπό έρευνα φαρμάκου

Γ) ερευνάται η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του υπό έρευνα φαρμάκου στον άνθρωπο.

**ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ**

***Υπουργικές Αποφάσεις***

- Με την υπ' αριθμ. ΔΥΓ3/89292/31-12-03 Υπουργική Απόφαση έγινε εναρμόνιση της Ελληνικής νομοθεσίας για τις κλινικές δοκιμές με την υπ' αριθμ. 2001/20/EK Κοινοτική Οδηγία.

Η παραπάνω Υπουργική Απόφαση ισχύει από 1/5/2004.

**Σύμφωνα με την παραπάνω Υπουργική Απόφαση πριν από την έναρξη οιασδήποτε κλινικής δοκιμής, ο χορηγός είναι υποχρεωμένος να υποβάλλει εγγράφως αίτηση και πλήρη φάκελο της υπό έγκριση δοκιμής στην αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ (Τμήμα Κλινικών Δοκιμών) και την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας.**

Για την έναρξη της κλινικής δοκιμής απαιτείται η απόφαση του ΕΟΦ και η θετική γνώμη της ΕΕΔ.

- Με την υπ' αριθμ. ΔΥΓ3α/79602/25-1-07 Υπουργική Απόφαση έγινε εναρμόνιση της Ελληνικής νομοθεσίας με την υπ' αριθμ. 2005/28/EK Κοινοτική Οδηγία. Αφορά τον καθορισμό των κανόνων Ορθής Κλινικής Πρακτικής κατά την διεξαγωγή κλινικών δοκιμών.

Η παραπάνω Υπουργική Απόφαση ισχύει από 25/1/2007.

- Συμπληρωματικά ισχύουν οι Υπουργικές Αποφάσεις Α6/10983/84(ΦΕΚ Β'886) , Υ6α/3462/2000(ΦΕΚ Β'966) και Υ6/86052/2003(ΦΕΚ Β'1363) , οι οποίες εξακολουθούν να ισχύουν στο μέτρο που δεν αντίκεινται στις διατάξεις της ΔΥΓ3/89292/31-12-03 Υπουργικής Απόφασης.

***Εγκύκλιοι***

Προκειμένου να εφαρμοσθεί το ισχύον νομοθετικό πλαίσιο και να διευκρινισθούν επί μέρους θέματα έχουν εκδοθεί οι ακόλουθες εγκύκλιοι:

-Απόφαση-Εγκύκλιος ΕΟΦ 12296/22-3-2001. Οδηγία για την διεξαγωγή μελετών βιοδιαθεσιμότητας/βιοισοδυναμίας.

-Εγκύκλιος-Ενημέρωση 47392/1-8-2005. Διαδικασία έγκρισης παρεμβατικών κλινικών δοκιμών

-Εγκύκλιος 9585/31-1-2006. Κλινικές και Ερευνητικές δοκιμές αρμοδιότητας ΕΟΦ. Φάρμακα για ανθρώπινη χρήση.

-Απόφαση – Εγκύκλιος 55974/29-8-2007. Ρυθμίσεις θεμάτων βιοισοδυναμίας.

-Εγκύκλιος 56054/3-9-2008. Ρυθμίσεις θεμάτων βιοισοδυναμίας.

### ***EU Legislation .Volume 10.Guidelines for Clinical Trials.***

Το τμήμα κλινικών Δοκιμών του ΕΟΦ ακολουθεί τις κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο Volume 10 από το "The rules governing medicinal products in the European Union".

([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm))

Επιπλέον πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ‘REFLECTION PAPER ON ADVICE TO APPLICANTS/SPONSORS/CROs OF BIOEQUIVALENCE STUDIES’ FROM GCP INSPECTORS WORKING GROUP.

-----

## **ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΕΩΝ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΟΦ**

### **Επιθεώρηση κλινικού μέρους**

#### **Επάρκεια και καταλληλότητα χώρων/εξοπλισμού**

- Καταλληλότητα χώρων (καθαροί, φωτεινοί, ευρύχωροι, κλιματιζόμενοι)
- Διαθεσιμότητα κλινών

#### **Έγγραφα Διαδικασίες Διασφάλισης Ποιότητας**

##### **Προσωπικό της Δοκιμής**

- Αρχείο με την τεκμηρίωση της εκπαίδευσης του ερευνητή και όλων των συνεργατών του (π.χ. νοσηλευτών, καταγραφών κλπ) τόσο στους Κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (ICH-GCPs) όσο και στο πρωτόκολλο και στα σχετικά με τη δοκιμή έγγραφα
- Έγγραφη ανάθεση καθηκόντων από τον ερευνητή στους συνεργαζόμενους της δοκιμής
- Αριθμός κλινικών δοκιμών που πραγματοποιούνται στο ερευνητικό κέντρο

##### **Κύρια Έγγραφα της Δοκιμής / Κύριος φάκελος της δοκιμής**

- Εγχειρίδιο του ερευνητή και τυχόν ανανεώσεις του
- Υπογεγραμμένο και χρονολογημένο πρωτόκολλο

- Υπογεγραμμένες και χρονολογημένες τυχόν τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου
- Υπόδειγμα φύλλου παρακολούθησης συμμετεχόντων και τυχόν τροποποιήσεις του
- Έντυπο πληροφόρησης και συγκατάθεσης συμμετεχόντων και τυχόν τροποποιήσεις του
- Οποιοσδήποτε άλλες έγγραφες πληροφορίες δίδονται στους συμμετέχοντες
- Ασφαλιστήριο συμβόλαιο
- Υπογεγραμμένα και χρονολογημένα συμφωνητικά μεταξύ των εμπλεκόμενων μερών (ερευνητού / ιδρύματος και χορηγού, ερευνητού/ιδρύματος και CRO, χορηγού και CRO)
- Χρονολογημένη έγκριση ή θετική εισήγηση των αρμόδιων επιτροπών/ΔΣ του νοσοκομείου και θετική γνωμοδότηση της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας καθώς και έγκριση ή αποδοχή του ΕΟΦ. Θα πρέπει να αναφέρονται τα έγγραφα της δοκιμής που ελήφθησαν υπόψη για την έγκριση, εισήγηση ή γνωμοδότηση και οι κωδικοί αριθμοί ταυτοποίησης/ημερομηνίες έκδοσής τους σύμφωνα με τις απαιτήσεις των ICH/GCP
- Αντίστοιχα χρονολογημένη έγκριση ή θετική εισήγηση των αρμόδιων επιτροπών/ΔΣ του νοσοκομείου και θετική γνωμοδότηση της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας καθώς και έγκριση ή αποδοχή του ΕΟΦ σε περιπτώσεις ουσιωδών τροποποιήσεων της δοκιμής. Θα πρέπει να αναφέρονται τα έγγραφα της δοκιμής που ελήφθησαν υπόψη για την έγκριση, εισήγηση ή γνωμοδότηση και οι κωδικοί αριθμοί ταυτοποίησης/ημερομηνίες έκδοσής τους σύμφωνα με τις απαιτήσεις των ICH/GCP
- Σύνθεση της συνεδρίασης των ανωτέρω επιτροπών
- Βιογραφικά σημειώματα του ερευνητή και όλων των συνεργατών της δοκιμής
- Εύρος φυσιολογικών τιμών για τις ιατρικές και εργαστηριακές εξετάσεις ή τεχνικές διαδικασίες που περιλαμβάνονται στο πρωτόκολλο και τυχόν ανανεώσεις τους
- Επίκαιρα πιστοποιητικά ποιοτικού ελέγχου καθώς και περιοδικής συντήρησης όσον αφορά στις ιατρικές και εργαστηριακές εξετάσεις ή τεχνικές διαδικασίες που περιλαμβάνονται στο πρωτόκολλο (π.χ. εξοπλισμός αναλυτικών εργαστηρίων, ηλεκτροκαρδιογράφος, πιεσόμετρα κλπ.)
- Υπόδειγμα της επισήμανσης που επικολλάται στις συσκευασίες των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων
- Οδηγίες για τη διαχείριση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και των άλλων σχετικών με τη δοκιμή υλικών (εάν δεν περιλαμβάνονται στο πρωτόκολλο ή στο εγχειρίδιο του ερευνητή)
- Πιστοποιητικά ανάλυσης (για όλες τις παρτίδες) των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων
- Έγγραφο τεκμηρίωση της διακίνησης των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων πριν από την έναρξη, κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της δοκιμής (Συσκευασία, Επισήμανση, Παραλαβή, Καταγραφή συνθηκών φύλαξης, Χορήγηση στους συμμετέχοντες, Καταμέτρηση, Επιστροφή στον χορηγό, Αποθήκευση στο αρχείο)
- Έγγραφο καταμέτρησης των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων στο ερευνητικό κέντρο ανά συμμετέχοντα και συνολικά
- Έγγραφο επιστροφής/καταστροφής των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων
- Έγγραφο διακίνησης άλλων σχετικών με τη δοκιμή υλικών πριν από την έναρξη, κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της δοκιμής (π.χ. ξηρού πάγου)

- Έγγραφες διαδικασίες αποκωδικοποίησης των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων όταν πρόκειται για τυφλές δοκιμές
- Κύριος κατάλογος τυχαιοποίησης
- Εκθέσεις από τις σχετικές επισκέψεις παρακολούθησης του επιτηρητή
  - ο πριν από την έναρξη της δοκιμής
  - ο κατά την ημέρα έναρξης της δοκιμής
  - ο κατά τη διάρκεια της δοκιμής καθώς και
  - ο τελικής επίσκεψης μετά το πέρας της δοκιμής
- Έγγραφο τεκμηρίωση για όλες τις άλλες (εκτός των επισκέψεων παρακολούθησης) επικοινωνίες μεταξύ των εμπλεκόμενων στη δοκιμή πλευρών (κοινές ή ηλεκτρονικές επιστολές, φαξ, πρακτικά συναντήσεων καθώς και σημειώσεις από τηλεφωνικές επικοινωνίες κλπ.)
- Υπογεγραμμένα και χρονολογημένα έντυπα πληροφόρησης και συγκατάθεσης των συμμετεχόντων καθώς και τυχόν τροποποιήσεών τους
- Πρωτότυπα έγγραφα της δοκιμής
- Συμπληρωμένα, υπογεγραμμένα και χρονολογημένα φύλλα παρακολούθησης των συμμετεχόντων
- Τεκμηρίωση τυχόν διορθώσεων στις καταχωρήσεις των φύλλων παρακολούθησης των συμμετεχόντων
- Κοινοποίηση του Ερευνητή προς το Χορηγό το συντομότερο δυνατό (εντός 24 ωρών) κάθε σοβαρού ανεπιθύμητου συμβάντος και των σχετικών συμπληρωματικών αναφορών
- Κοινοποίηση από τον Ερευνητή προς τις αρμόδιες επιτροπές/ΔΣ του νοσοκομείου των ύποπτων σοβαρών απροσδόκητων ανεπιθύμητων ενεργειών που είναι θανατηφόρες ή απειλητικές για τη ζωή των εθελοντών (το αργότερο εντός 7 ημερών) καθώς και όλων των άλλων ύποπτων σοβαρών απροσδόκητων ανεπιθύμητων ενεργειών (το αργότερο εντός 15 ημερών) όπως και κάθε σχετικής συμπληρωματικής πληροφορίας ασφάλειας
- Κοινοποίηση από το Χορηγό προς την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας και το Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ των ύποπτων σοβαρών απροσδόκητων ανεπιθύμητων ενεργειών που είναι θανατηφόρες ή απειλητικές για τη ζωή των εθελοντών (το αργότερο εντός 7 ημερών) καθώς και όλων των άλλων ύποπτων σοβαρών απροσδόκητων ανεπιθύμητων ενεργειών (το αργότερο εντός 15 ημερών) όπως και κάθε σχετικής συμπληρωματικής πληροφορίας ασφάλειας
- Κοινοποίηση από το Χορηγό προς τους Ερευνητές, τις αρμόδιες επιτροπές του νοσοκομείου, την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας και τα αρμόδια τμήματα του ΕΟΦ (Κλινικών Δοκιμών/Ανεπιθύμητων Ενεργειών) κάθε πληροφορίας σχετικής με την ασφάλεια των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων
- Κοινοποίηση από το Χορηγό προς το Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ και την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας ανά εξάμηνο και καθ'όλη τη διάρκεια της δοκιμής, καταλόγου όλων των Ύποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (SUSAR) που έχουν εμφανιστεί παγκοσμίως κατά το διάστημα αυτό σε σχέση με το Ερευνητικό προϊόν συμπεριλαμβανομένης και μιας σύνοψης της ασφάλειας του προϊόντος, όπως αυτή προκύπτει από τα δεδομένα της σχετικής περιόδου

- Κοινοποίηση από το Χορηγό προς το Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ και την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας, 1 φορά κατ'έτος και καθ'όλη τη διάρκεια της δοκιμής, καταλόγου όλων των Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (συμπεριλαμβανομένων και των SUSAR) που συνέβησαν κατά το διάστημα αυτό παγκοσμίως σε σχέση με το ερευνητικό προϊόν, συμπεριλαμβανομένης και μιας σύνοψης της ασφάλειας του προϊόντος, όπως αυτή προκύπτει από τα δεδομένα της σχετικής περιόδου
- Κοινοποίηση από το Χορηγό προς το αρμόδιο τμήμα του ΕΟΦ όλων των ανανεωμένων πληροφοριών και περιοδικών εκθέσεων ασφάλειας
- Κοινοποίηση από τον ερευνητή προς τις αρμόδιες επιτροπές του νοσοκομείου και την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας περιληπτικών εκθέσεων για την πορεία της δοκιμής ετησίως
- Κατάλογος των προεπιλεγμένων, υποψηφίων για τη δοκιμή συμμετεχόντων (screening log)
- Πλήρης κατάλογος των συμμετεχόντων και των κωδικών αριθμών ένταξής τους στη δοκιμή (Completed Subject Identification Code List)
- Κατάλογος συμμετεχόντων που εισήχθησαν στη δοκιμή (Subjectr Enrollment Log)
- Έγγραφο με τα δείγματα υπογραφών του ερευνητή και των συνεργαζόμενων στη δοκιμή
- Αρχείο για τα φυλασσόμενα δείγματα βιολογικών υγρών και ιστών
- Βεβαιώσεις εσωτερικών επιθεωρήσεων (audits)
- Σχέδιο τυχαιοποίησης και έγγραφη τεκμηρίωση κάθε αποκωδικοποίησης (για τυφλές δοκιμές)
- Κοινοποίηση από τον χορηγό προς το Τμήμα Κλινικών Δοκιμών του ΕΟΦ και την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας της περάτωσης (εντός 90 ημερών) ή της πρόωρης διακοπής της κλινικής δοκιμής (εντός 15 ημερών)
- Κοινοποίηση από τον ερευνητή προς τις αρμόδιες Επιτροπές του Νοσοκομείου, την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας και το Τμήμα Κλινικών Δοκιμών του ΕΟΦ των τελικών αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής
- Κοινοποίηση από τον χορηγό προς τον Τμήμα Κλινικών Δοκιμών του ΕΟΦ έκθεσης των τελικών αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής
- Έκθεση των τελικών αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής ή περίληψή της στα αρχεία του χορηγού ή και του ερευνητή εάν χρειάζεται.

#### **Διεξαγωγή της Δοκιμής – Τεκμηρίωση και Αναφορά Δεδομένων**

- Έγγραφη τεκμηρίωση επιλογής – εισαγωγής συμμετεχόντων
- Τεκμηρίωση διεργασίας πληροφόρησης και συγκατάθεσης των συμμετεχόντων – υπογεγραμμένο και χρονολογημένο έντυπο πληροφόρησης και συγκατάθεσης
- Αποτελέσματα ιατρικών – εργαστηριακών εξετάσεων (π.χ. αναλύσεων αίματος, καρδιογραφημάτων κλπ.) και αντίστοιχη γνωμάτευσή τους από τον αρμόδιο ιατρό
- Πιστή εφαρμογή του πρωτοκόλλου και έγγραφη τεκμηρίωση συμμόρφωσης προς αυτό (όπως π.χ. καρτέλες όπου θα σημειώνουν οι συμμετέχοντες τη διατροφική τους συμμόρφωση\*)

- Συμπλήρωση φύλλων παρακολούθησης των συμμετεχόντων σύμφωνα με το πρωτόκολλο
- Τεκμηρίωση της χορήγησης των ερευνητικών φαρμάκων
- Έγγραφο τεκμηρίωση της τυχαιοποίησης των συμμετεχόντων
- Έγγραφο καταγραφής χρόνων αιμοληψιών
- Έγγραφο τεκμηρίωση εφαρμογής των διαδικασιών της συλλογής (π.χ. καταγραφής χρόνων αιμοληψιών) επεξεργασίας, μεταφοράς και φύλαξης των βιολογικών δειγμάτων
- Έγγραφο τεκμηρίωση της αναφοράς, συλλογής και καταγραφής των ανεπιθυμητών ενεργειών

-----

### **ΣΥΝΗΘΗ ΠΕΔΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΒΙΟΑΝΑΛΥΤΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ ΜΕΛΕΤΩΝ ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΟΦ**

Τα κατωτέρω πεδία ελέγχου είναι ενδεικτικά και μπορεί να εξειδικευτούν – **διαφοροποιηθούν** κατά την πραγματοποίηση επιθεώρησης του βιοαναλυτικού μέρους δοκιμής βιοϊσοδυναμίας από τον ΕΟΦ, ανάλογα με το εύρος και το αντικείμενο της επιθεώρησης.

Κατά κανόνα ελέγχονται τα εξής πεδία (τόσο σε γενικό επίπεδο οργάνωσης και λειτουργίας του Εργαστηρίου όσο και στο επίπεδο της συγκεκριμένης ελεγχόμενης δοκιμής βιοϊσοδυναμίας):

#### **Γενική οργάνωση του φορέα υλοποίησης του βιοαναλυτικού μέρους της δοκιμής**

- Δραστηριότητα Εργαστηρίου (είδος δραστηριότητας, ποσοστιαία κατανομή μελετών βιοϊσοδυναμίας στη συνολική δραστηριότητα)
- Προσωπικό (οργανόγραμμα, αριθμός-κατηγορίες εργαζομένων, προσόντα, εκπαίδευση, εμπειρία, φόρτος εργασίας)
- Εφαρμογή συστήματος διασφάλισης ποιότητας (ύπαρξη συστήματος διασφάλισης ποιότητας , ύπαρξη-προσβασιμότητα-εγκυρότητα SOPs, λίστα SOPs που εφαρμόστηκαν στη δοκιμή)
- Εγκαταστάσεις και εργαστηριακός εξοπλισμός (καταλληλότητα, επάρκεια)
- Σύστημα αρχειοθέτησης εγγράφων-τεκμηρίωσης (φύση αρχείου, χωροθέτηση αρχείου, έλεγχος πρόσβασης, υπεύθυνος τήρησης, τεκμηρίωση κινήσεων αρχείου, χρόνος διατήρησης)

#### **1. Διαχείριση-ιχνηλασιμότητα δειγμάτων**

- Παραλαβή (ΓΕΝΙΚΑ: οργάνωση συστήματος παραλαβής, καταγραφή δειγμάτων, έλεγχοι κατά την παραλαβή δειγμάτων, ΕΙΔΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΟΚΙΜΗ: ημερομηνίες-χρόνοι παραλαβής δειγμάτων, τεκμηρίωση παραλαβής δειγμάτων, λίστα δειγμάτων ανά παραλαβή, συνθήκες-θερμοκρασία διακίνησης, κατάσταση δειγμάτων κατά την παραλαβή σε σχέση με τη σταθερότητά τους)
- Αποθήκευση (ΕΙΔΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΟΚΙΜΗ: συμμόρφωση προς το πρωτόκολλο της δοκιμής, εκτίμηση κινδύνου σύγχυσης δειγμάτων, ταυτοποίηση ψυγείων, αρχείο

καταγραφής θερμοκρασίας ψυγείων, βαθμονόμηση-διακρίβωση θερμομέτρων, συναγερμοί, επισήμανση εναπομεινάντων δειγμάτων, τεκμηρίωση κύκλων ψύξης/απόψυξης τους οποίους υπέστησαν τα δείγματα)

- Καταστροφή-επιστροφή δειγμάτων (ημερομηνίες).

## **2. Ανάλυση δειγμάτων**

- Βιοαναλυτική μέθοδος
- Περιγραφή μεθόδου (συμμόρφωση SOP προς το πρωτόκολλο της δοκιμής)
- Εργαστηριακός εξοπλισμός (ταυτότητα, διαθεσιμότητα, οδηγίες χρήσης, έλεγχοι καλής λειτουργίας, συντήρηση, διακρίβωση)
- Αντιδραστήρια (επισήμανση, ιχνηλασιμότητα, τήρηση κατάλληλων συνθηκών φύλαξης)
- Ουσίες αναφοράς (διαθεσιμότητα, πιστοποιητικά ανάλυσης, ημερομηνίες λήξεως, συνθήκες φύλαξης, συνθήκες πρόσβασης)
- Δείγματα βαθμονόμησης, δείγματα ελέγχου (ημερομηνίες παρασκευής μητρικών διαλυμάτων και διαλυμάτων εργασίας, αριθμός υποδειγμάτων ανά δ/μα, ακρίβεια υπολογισμών συγκεντρώσεων, συνθήκες και χρόνος φύλαξης, είδος matrix και αντιθρομβωτική ουσία, αριθμός δειγμάτων βαθμονόμησης για κάθε run, συνάρτηση απόκρισης –response function-, κριτήρια αποδοχής για καμπύλη βαθμονόμησης, κριτήρια εξαίρεσης δειγμάτων βαθμονόμησης)
- Ανάπτυξη της μεθόδου
- Επικύρωση της μεθόδου (πρωτόκολλο επικύρωσης, ημ/νίες επικύρωσης, τεκμηρίωση, συμφωνία αναφοράς επικύρωσης με πρωτογενή δεδομένα, τρόπος ολοκλήρωσης χρωματογραφημάτων, πληρότητα επικύρωσης: σταθερότητα, εξειδίκευση/εκλεκτικότητα, ακρίβεια, επαναληψιμότητα, όριο ποσοτικοποίησης, συνάρτηση απόκρισης, επιμόλυνση κλπ.)
- Ποσοτικοί προσδιορισμοί (φύση και πληρότητα τεκμηρίωσης, πληρότητα αναφοράς αναλυτικού μέρους, αριθμός, ημ/νία και σύνθεση run, ταυτοποίηση δειγμάτων, εκτίμηση κινδύνου σύγχυσης ή επιμόλυνσης των δειγμάτων, τρόπος ολοκλήρωσης χρωματογραφημάτων, υπολογισμός συγκεντρώσεων, συμμόρφωση προς προκαθορισμένα κριτήρια εξαίρεσης δειγμάτων βαθμονόμησης, συμμόρφωση προς προκαθορισμένα κριτήρια αποδοχής run, audit trail, κριτήρια επιλογής αποτελεσμάτων στην αναφορά, διατήρηση συνθηκών τυφλής ανάλυσης –blinding-, συμφωνία αναφοράς αναλυτικού μέρους με τα πρωτογενή δεδομένα)

**Η ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ Ε.Ο.Φ**

**ΔΗΜΗΤΡΑ ΠΑΤΑΡΓΙΑ**



## REFERENCES

1. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use (Official Journal L 159, 27/6/2003 p. 46 - 94)  
[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir\\_2003\\_63/dir\\_2003\\_63\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2003_63/dir_2003_63_en.pdf)
2. Directive 2001/20/EC OF the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (*Official Journal L 121, 1/5/2001 p. 34 - 44*).  
[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf)
3. CPMP/ICH/135/95 Note for guidance on Good Clinical Practice (ICH E6)  
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf>
4. CPMP/EWP/QWP/1401/98 revised 26 July 2001 Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence –<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>
5. Declaration of Helsinki - <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
6. Other CPMP/ICH-Guidelines
  - CPMP/ICH/381/95 Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology (ICH Q2(R1)) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/038195en.pdf>
  - CPMP/ICH/137/95 Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH E3)  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013795en.pdf>
7. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance  
[http://www.oecd.org/findDocument/0,3354,en\\_2649\\_34381\\_1\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/findDocument/0,3354,en_2649_34381_1_1_1_1_1,00.html)
8. Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances (codified version)  
(Official Journal L 050, 20/02/2004 P. 0044 – 0059)\_\_\_  
[http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2004/l\\_050/l\\_05020040220en00440059.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2004/l_050/l_05020040220en00440059.pdf)
9. EUDRALEX Volume 10 - Clinical trials  
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm>  
EMEA/INS/GCP/468975/2007 Page 8/8  
\_EMEA 2009
10. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006. Annex 9, “Additional guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies” (pages 439-461)  
[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_937\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf)
11. EMEA/P/24143/2004 Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework  
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/regaffair/2414304en.pdf>

### ***Πίνακας Αποδεκτών:***

1. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης
  - α) Διεύθυνση Φαρμάκων-Φαρμακείων
  - β) Διεύθυνση Δημόσιας Υγιεινής
  - γ) Διεύθυνση Βιοϊατρικής ΤεχνολογίαςΑριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. ΣΦΕΕ, Λ. Βασ. Γεωργίου 30 και Μικράς Ασίας, Χαλάνδρι 152 33  
(με την παράκληση ενημέρωσης των μελών )
3. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας  
Δεληγιώργη 12 104 37 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωσης των μελών )
4. Σύλλογος Αντιπροσώπων Φαρ/κών Ειδών και Ειδικοτήτων  
Σατωβριάνδου 19, 104 31 Αθήνα
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων  
Μιχαλακοπούλου 99, 11527 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωσης των μελών )
6. Πανελλήνιος Ιατρικός Σύλλογος  
Πλουτάρχου 3 , 106 75 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωσης των μελών)
7. ΕΛΕΦΙ  
Μαιάνδρου 23, TK 11528 Αθήνα

### **8. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ CRO,s**

#### QUINTILES ATHENS

Θεμιστοκλέους 25 Μαρούσι 15125 Αθήνα

#### ANTAEA Medical Services Ltd

Πεισιστράτους 68, 17675

#### ZEINCRO HELLAS AE

Αναπαύσεως 30 , Βριλήσσια 15235 Αθήνα

#### MEK CONSULTING ΕΛΛΑΣ

25<sup>ης</sup> Μαρτίου 32, TK 15127 Μελίσσια

#### SIRO CLINPHARM HELLAS AE

Βρανά 25, TK 11525 Ν.Ψυχικό

PHARMASSIST Ltd

Μεσογείων 262, ΤΚ 155 62 Χολαργός

QUALITIS

Ούλωφ Πάλμε 32, ΤΚ 15771 Ζωγράφου, Αθήνα

PRA INTERNATIONAL

Νεαπόλεως 60, ΤΚ 15341 Αγία Παρασκευή, Αθήνα

PPD INC.

Κτίριο REGUS, Λ.Κηφισίας 166Α και Σοφοκλέους 2, ΤΚ 15125 Μαρούσι

MEDWORK

Κύπρου 89, Αργυρούπολη, ΤΚ 16451

MENTOR LABORATOIREIS AE

Λ.Μαραθώνος 32, Πικέρμι 19009

NEOSCREEN BIOKINETICS

Βιθυνίας 34, Νεα Ιωνία, ΤΚ 14234 Αθήνα

ΙΦΕΤ ΑΕ (Βιοϊσοδυναμίες)

18<sup>ο</sup> χλμ. Λ.Μαραθώνος, Παλλήνη Αττικής 15351

SKYLAB

Αμυκλών 26, ΤΚ 15231 Χαλάνδρι, Αθήνα

BIO-DESIGN LABORATORIES A.ΑΥΓΕΡΙΝΟΥ & ΣΙΑ ΕΕ

Σαραντόγλου 3, Ν.Φιλαδέλφεια, 14342 Αθήνα

CROMA

Ζωοδόχου Πηγής 25, 151 27 Μελίσσια

CORONIS RESEARCH SA

Νικηταρά 2, Χαλάνδρι, ΤΚ 15232

NOVELLA CLINICAL

Πάτμου 6, Χολαργός 15 562

**ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ**

Γραφείο Αντιπροέδρου

Δ/νση Αξιολόγησης

Δ/νση ΕΠΚΠ

Δ/νση Εργαστηρίων

Δ/νση ΔΥΕΠ

Δ/νση Δημοσίων Σχέσεων