
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ:
ΝΟΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ - ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ
ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ
ΕΛΛΑΔΑ**

ΣΟΦΙΑ ΚΟΣΜΙΔΗ

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2017

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ:
ΝΟΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ - ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ
ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ
ΕΛΛΑΔΑ**

ΣΟΦΙΑ ΚΟΣΜΙΔΗ, Α.Μ.: ΟΔΥ1510

Επιβλέπουσα: Κορνηλία Δελούκα – Ιγγλέση / Καθηγήτρια στο Τμήμα
Οργάνωσης και Διοίκησης Επιχειρήσεων / Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2017

UNIVERSITY of PIRAEUS



DEPARTMENT of ECONOMICS

M.Sc. in Health Economics and Management

**CLINICAL TRIALS: LEGAL FRAMEWORK -
ECONOMIC DIMENSIONS OF RESEARCH ACTIVITY
IN GREECE**

Sofia Kosmidi

Master Thesis submitted to the Department of Economics
of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements
for the degree of M.Sc. in Health Economics and Management

Piraeus, Greece, 2017

*Στον Γιωργή και τον Άγγελο,
την Ηλέκτρα και τον Γιώργο*

Ευχαριστίες

Επιθυμώ να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια κα Δελούκα - Ιγγλέση, για την ελευθερία στην επιλογή του θέματος και την αμέριστη συμπαράσταση κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Παράλληλα, θερμές ευχαριστίες αναλογούν στην καθηγήτρια κα Σταματίνα Χ. Χατζηδήμα, Επιστημονική Διευθύντρια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στα «Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας», για την προσήλωσή της στους στόχους του προγράμματος, την εύστοχη επιλογή των αξιόλογων καθηγητών και την καθοριστική συμβολή της στη δυνατότητα χάραξης νέων οριζόντων των φοιτητών.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ για την υποστήριξη και ενεργό συμπαράσταση στην οικογένειά μου, η οποία στάθηκε αρωγός καθ' όλη τη διάρκεια ολοκλήρωσης του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Κλινικές μελέτες:

Νομικό πλαίσιο - οικονομικές διαστάσεις της ερευνητικής δραστηριότητας στην Ελλάδα

Σημαντικοί Όροι: Δεοντολογία, Ηθική, Θεσμική προσέγγιση, Διάσταση Βιοηθικής, Οικονομικά της Υγείας

Περίληψη

«Έρευνα είναι οποιαδήποτε συστηματική και δημιουργική εργασία που αναλαμβάνεται με σκοπό την επαύξηση του αποθέματος της γνώσης, συμπεριλαμβανομένης της γνώσης γύρω από τον άνθρωπο, τον πολιτισμό και την κοινωνία»¹.

Η ιατρική έρευνα επικεντρώνεται στην επαύξηση του αποθέματος της γνώσης, γύρω από τον άνθρωπο. Έχει τις ρίζες της στο μακρινό παρελθόν, αφορά σε ένα ευρύτατο φάσμα πεδίων και αντικείμενό της είναι η προαγωγή, η διατήρηση, η προστασία και η αποκατάσταση της ανθρώπινης υγείας, μέσω της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας των νόσων.

Η κλινική δοκιμή ως έννοια συνίσταται σε προσεκτικά σχεδιασμένες ερευνητικές μελέτες που πραγματοποιούνται με τη βοήθεια ανθρώπων εθελοντών. Σκοπός των δοκιμών είναι η απάντηση σε συγκεκριμένες ερωτήσεις που αφορούν στην αποτελεσματικότητα παρεμβάσεων και διαγνωστικών μεθόδων. Πραγματοποιούνται ώστε να υιοθετηθεί μια νέα ιατρική αγωγή, ενώ τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα νέων φαρμάκων.

Η παρούσα μελέτη επιχειρεί να παρουσιάσει την έννοια της κλινικής δοκιμής και τη συμβολή της στην αξιοποίηση των ευρημάτων της στην κλινική πράξη. Σε αυτήν την

¹ Εγχειρίδιο Frascati του ΟΟΣΑ: «Frascati Manual - Proposed Standard Practice for Surveys on Research and Experimental Development», 6η έκδοση, 2002, σελ. 30.

κατεύθυνση, περιγράφεται το ισχύον νομοθετικό πλαίσιο που τις διέπει σε παγκόσμιο επίπεδο αλλά και με ιδιαίτερη εστίαση στην περίπτωση της Ελλάδας. Γίνεται αναφορά σε πρόσφατες αλλαγές οι οποίες έχουν θεσπιστεί και σύντομα πρόκειται να τεθούν σε ισχύ. Καταληκτικά, εμφανίζεται η σχέση της δραστηριότητας των κλινικών δοκιμών με τις οικονομικές διαστάσεις οι οποίες διαμορφώνονται στην Ελλάδα στις μέρες μας.

Για το σκοπό αυτό η εργασία διαρθρώνεται σε έξι κεφάλαια:

Στο πρώτο κεφάλαιο αποτυπώνεται ο ορισμός της κλινικής δοκιμής, προσδιορίζονται τα διαφορετικά είδη και αναφέρονται οι φάσεις εξέλιξής της. Καθοριστική στην εξέλιξη της διαδικασίας είναι η συμμετοχή του εθελοντή ασθενούς, η οποία αποτελεί έκφραση αυτονομίας, δικαίωμα αλλά και ταυτόχρονα ευθύνη και επισφραγίζεται με την ολοκλήρωση της διαδικασίας της απαραίτητης ενυπόγραφης συναίνεσης.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, μέσω μιας σύντομης ιστορικής αναδρομής των κυριότερων δεοντολογικών κωδίκων εντοπίζεται η σχέση δεοντολογίας και κλινικών δοκιμών. Αναπτύσσονται σημεία προβληματισμού και γίνεται επισκόπηση της ισχύουσας νομοθεσίας, τόσο παγκόσμια αλλά και στη χώρας μας.

Στο τρίτο κεφάλαιο, αναλύονται οι βασικές αρχές της βιοηθικής που καθορίζουν τις απαιτήσεις για τη διεξαγωγή ηθικά ορθών κλινικών δοκιμών.

Το περιεχόμενο του τέταρτου κεφαλαίου συνδέεται με τον νέο Κανονισμό 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Απριλίου 2014 για τις κλινικές δοκιμές που προορίζονται για τον άνθρωπο ως το πιο επικαιροποιημένο νομοθετικό εγχείρημα. Σκιαγραφείται η σχέση του με το προηγούμενο κανονιστικό πλαίσιο και αποσαφηνίζονται οι θεσμικές καινοτομίες που εισάγει.

Στο πέμπτο κεφάλαιο, σημειώνεται η συμβολή των κλινικών δοκιμών στην οικονομία και διαπιστώνεται το περιθώριο ανάπτυξης που προσφέρεται για τον κλάδο.

Το έκτο και τελευταίο κεφάλαιο αφιερώνεται στην καταγραφή προτάσεων και συμπερασμάτων.

Clinical trials: Legal framework - economic dimensions of research activity in Greece

Keywords: Deontology, Ethics, Institutional Approach, Bioethics Dimension, Health Economics

Abstract

"Research is any systematic and creative work that is undertaken in order to increase the knowledge pool, including knowledge about humanity, culture and society."

Medical research focuses on increasing the knowledge pool about human beings. Its origins are found in the distant past, it concerns a wide range of fields with scope the promotion, preservation, protection and restoration of human health through the early diagnosis and treatment of diseases.

Clinical trial as a concept consists of carefully designed research studies carried out with volunteers help. Tests purpose is to answer specific questions concerning the effectiveness of interventions and diagnostic methods. They are realized to adopt a new medical treatment, documenting the safety maintenance and efficacy of new drugs.

This study attempts to present the concept of clinical trial and the contribution to the use of trial findings in clinical practice. In this aspect, it describes the global current legislative framework, but also is focused particularly in Greece. Reference is made to recent changes that have been adopted and will soon come into force. Concluding, a relationship is "rising" between the clinical trial activity and the economic dimensions, which are shaped in Greece nowadays.

For this purpose, the thesis is structured in six chapters:

In the first chapter, the definition of the clinical trial is firstly clarified. Then, the different kinds and the stages of its development are mentioned and identified.

Volunteer patient's involvement during the development of the process is marked, which is an expression of autonomy, right and at the same time responsibility, and it is sealed with the completion of the necessary informed consent process.

In the second chapter, through a brief historical review of the main ethical codes, the relationship between ethics and clinical trials is identified. Points of reflections are developed and an overview of the current global and our country's legislation is realised.

The third chapter analyzes the basic principles of bioethics that define the requirements for conducting ethically wise clinical trials.

The content of the fourth chapter is linked to the new Regulation 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials for human beings as the most updated legislative proposal. It outlines its connection with the previous regulatory framework and clarifies the institutional innovations it introduces.

In the fifth chapter, highlights is noticed the contribution of clinical trials to the economy and the scope for growth that is available for the industry.

The sixth and final chapter is dedicated to suggestions and final conclusions.

Περιεχόμενα

Συντομογραφίες	xix
Κατάλογος Πινάκων	xxi
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Οι Κλινικές Δοκιμές στις μέρες μας	1
Εισαγωγή	1
1.1 Σύντομη περιγραφή των κλινικών δοκιμών	1
1.2.1 Ορισμός της κλινικής δοκιμής και αποτίμηση	3
1.2.2 Είδη Κλινικών Δοκιμών	5
1.2.3 Φάσεις των κλινικών δοκιμών.....	6
1.2.4. Συμμετοχή ασθενούς και Έντυπο Συγκατάθεσης.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Δεοντολογία	13
Εισαγωγή	13
2.1 Ιστορική αναδρομή.....	13
2.2 Ο Κώδικας της Νυρεμβέργης.....	14
2.3 Η Διακήρυξη του Ελσίνκι (Declaration of Helsinki)	16
2.4 Η Αναφορά του Μπελμόντ (Belmont Report)	18
2.5 Ηθική διεξαγωγή της ιατρικής κλινικής έρευνας και κατευθυντήριες οδηγίες.....	19
2.6 Κώδικες δεοντολογίας και προβληματική.....	21
2.7 Το νομικό πλαίσιο αναφορικά με τη διεξαγωγή δοκιμών	22
2.7.1 Το νομικό πλαίσιο αναφορικά με τη διεξαγωγή των ιατρικών ερευνών στην Ελλάδα	23
2.7.2 Νομοθεσία	24
2.8 Μέτρα για την εξασφάλιση ηθικής διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ζητήματα βιοηθικής στις κλινικές δοκιμές	33
Εισαγωγή	33
3.1 Αρχές Βιοηθικής για τις κλινικές δοκιμές.....	33
3.2 Οι τέσσερις αρχές της βιοηθικής	36

3.3 Αρχή του σεβασμού της αυτονομίας	37
3.4 Αρχή της αγαθοεργίας	39
3.5 Αρχή του μη βλάπτειν	41
3.6 Αρχή της δικαιοσύνης	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Κανονισμός 536/2014 της ΕΕ	45
Εισαγωγή.....	45
4.1 Περιγραφή του Κανονισμού (και κριτική αποτύπωση)	45
4.2 Σχέση με προηγούμενο κανονιστικό πλαίσιο	47
4.3 Εφαρμογή του κανονισμού στην Ελλάδα.....	53
4.3.1 Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (ΕΕΔ): Συγκρότηση και αρμοδιότητες	54
4.3.2 Δικαιολογητικά Αρχικής Κατάθεσης στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (ΕΕΔ) ..	56
4.3.3 Έντυπο Συγκατάθεσης μετά από Ενημέρωση	59
4.3.4 Περιεχόμενα Εντύπου Συγκατάθεσης μετά από Πληροφόρηση	59
4.3.5 Κανονισμός για ιατρικά εξαρτήματα	61
4.3.6 ISO 14155 / 14971	61
4.4 Διαχείριση γνώσης	62
4.4.1 Βάσεις δεδομένων	62
Βάση clinicaltrials	62
Βάση δεδομένων EUDRACT.....	64
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Ο ρόλος των κλινικών δοκιμών στην Ελληνική	
Οικονομία	69
Εισαγωγή.....	69
5.1 Μέγεθος του κλάδου	69
5.2 Οφέλη από τις κλινικές έρευνες	72
5.3 Προοπτικές του κλάδου.....	74
5.4 Η οικονομική δραστηριότητα του κλάδου και ο εποπτικός ρόλος του κράτους.....	82
6.1 Προτάσεις για δράσεις.....	88
6.2 Προτάσεις για την οικονομική ανάπτυξη του κλάδου	90

6.3 Συμπεράσματα.....	91
-----------------------	----

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	93
---------------------	-----------

Συντομογραφίες

CFR	Code of Federal Regulations
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CMS	Concerned Member State
COPE	Committee on Publication ethics
CRO	Contract Research Organization
	European Federation of Pharmaceutical Industries and
EFPIA	Associations
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S.Food and Drug Administration
FIH	First In Human
GCP	Good Clinical Practices
ICF	Informed Consent Form
IMP	Investigational Medicinal Products
IRB	Institutional Review Board
NCI	National Cancer Institute
NDA	New Drug Application
PAES	Post Authorization Efficacy Studies
PASS	Post Authorization Safety Studies
PIP	Paediatric Investigational Plan
RMS	Reporting Member State
SC	Study Coordinator
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
UAT	User Acceptance Testing
ΕΕΔ	Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας
Ε.Λ.Κ.Ε.	Ειδικός λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας
Ε.Λ.Κ.Ε.Α.	Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας & Ανάπτυξης
Ε.Μη.Β.Ε.	Εθνικό Μητρώο Βιοϊατρικής Έρευνας
ΕΟΦ	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
ΕΣ	Επιστημονικό Συμβούλιο
ΕΣΔΥ	Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας
ΕΣΥ	Εθνικό Σύστημα Υγείας
ΙΟΒΕ	Ίδρυμα Οικονομικών και Βιομηχανικών Ερευνών
ΜΜΠΜ	Ηλεκτρονικό Μητρώο Μη Παρεμβατικών Μελετών
ΠΧΠ	Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
ΣΦΕΕ	Συνδέσμου Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος
ΥΠΕ	Υγειονομική Περιφέρεια

Κατάλογος Πινάκων

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 : Η ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ	5
ΠΙΝΑΚΑΣ 2 : ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΤΑΣΕΩΝ ΤΟΥ 536/2014 ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ	53
ΠΙΝΑΚΑΣ 3 : SEGMENTS ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	71
ΠΙΝΑΚΑΣ 4 : ΕΛΑΧΙΣΤΟ ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟ ΠΡΟΣΘΕΤΟ ΟΦΕΛΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ	73
ΠΙΝΑΚΑΣ 5 : ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΚΟΣΤΟΛΟΓΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΝΟΣ ΝΕΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΜΕΣΩ ΜΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ	74
ΠΙΝΑΚΑΣ 6 : ΕΠΟΠΤΙΚΟΙ ΡΟΛΟΙ ΣΕ ΜΙΑ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ	85
ΠΙΝΑΚΑΣ 7 : ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΑΝΑ ΧΩΡΑ	87
ΠΙΝΑΚΑΣ 8 : ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΝΕΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ ΓΙΑ ΧΩΡΕΣ ΕΚΤΟΣ ΕΕ	88
ΠΙΝΑΚΑΣ 9 : ΑΠΟΤΥΠΩΣΗ ΧΡΟΝΟΥ ΥΠΟΓΡΑΦΗΣ ΣΥΜΒΑΣΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΣΦΕΕ	89

Κατάλογος Διαγραμμάτων

ΕΙΚΟΝΑ 1 : ΣΤΑΔΙΑ ΜΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ	7
ΕΙΚΟΝΑ 2 : ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΔΕΑ ΣΤΗΝ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ	8
ΕΙΚΟΝΑ 3 : ΟΙ ΤΕΣΣΕΡΕΙΣ ΦΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ	8
ΕΙΚΟΝΑ 4 : ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ	14
ΕΙΚΟΝΑ 5 : ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΡΟΗ ΤΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑΣ	31
ΕΙΚΟΝΑ 6 : ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ	49
ΕΙΚΟΝΑ 7 : ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΜΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ	50
ΕΙΚΟΝΑ 8 : ΛΗΨΗ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΕΡΓΟΥ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ	51
ΕΙΚΟΝΑ 9 : ΒΑΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ CLINICAL TRIALS	63
ΕΙΚΟΝΑ 10 : ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΘΘΟΝΗ ΤΗΣ ΒΑΣΗΣ EUDRACT	64
ΕΙΚΟΝΑ 11 : ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΝΑ ΦΑΣΗ ΣΤΗ ΒΑΣΗ EUDRACT	65
ΕΙΚΟΝΑ 12 : ΒΑΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΔΗΛΩΝ	66
ΕΙΚΟΝΑ 13 : ΕΠΕΝΔΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΡΕΥΝΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΚΛΑΔΟ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	69
ΕΙΚΟΝΑ 14 : ΠΛΗΘΟΣ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΟΥΜΕΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ	70
ΕΙΚΟΝΑ 15 : ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΟΥΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	71
ΕΙΚΟΝΑ 16 : ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ ΜΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΕΣ ΧΩΡΕΣ	76
ΕΙΚΟΝΑ 17 : ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΛΑΔΟΥ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΕΡΓΙΑ	79
ΕΙΚΟΝΑ 18 : ΑΠΟ ΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΩΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ	84

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Οι Κλινικές Δοκιμές στις μέρες μας

Εισαγωγή

Στο πρώτο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας, επιδιώκεται μια σύντομη περιγραφή της κλινικής έρευνας. Επισημαίνεται ο ορισμός της κλινικής δοκιμής με αναφορά στον άνθρωπο. Αναλύονται τα διαφορετικά είδη κλινικών δοκιμών και παρατίθενται τα στάδια ανάπτυξης και παρασκευής ενός νέου φαρμάκου. Παρουσιάζονται οι φάσεις των κλινικών δοκιμών με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους, έως την καθοριστική έγκριση του ερευνητικού σκευάσματος από τις αρχές ώστε να διατεθεί στην αγορά. Τέλος, ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται στη συμμετοχή του ασθενούς στη διαδικασία, η οποία αντικατοπτρίζεται θεσμικά με την έγκαιρη, έγκυρη και ουσιαστική ενημέρωσή του από τον ερευνητή ιατρό και τη συγκατάθεσή του μέσω της ενυπόγραφης δήλωσής του σε ειδικό Έντυπο Συγκατάθεσης.

1.1 Σύντομη περιγραφή των κλινικών δοκιμών

Η υγεία αποτελεί το ύψιστο ανθρώπινο αγαθό. Η επιλογή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται σε αποτελέσματα καλά σχεδιασμένα που έχουν ήδη δοκιμάσει και επιβεβαιώσει το ευεργετικό αποτέλεσμα της εν λόγω θεραπείας στον άνθρωπο.

Η ιατρική γεννήθηκε ως εμπειρική επιστήμη. Οι πρώτοι γιατροί ήταν είτε θεοί, είτε μάγοι. Πρώτος ο Ιπποκράτης άρχισε να ερμηνεύει τις αρρώστιες χωρίς τη χρήση υπερβατικής παρέμβασης, αλλά με την εφαρμογή βασικών επιδημιολογικών αρχών, διατυπώνοντας την αρχή της ανισορροπίας του σώματος και τα ευεργετικά οφέλη της μουσικής, της δίαιτας και της γυμναστικής.

Η εσωτερική ανατομία του ανθρώπινου σώματος ήταν αδύνατο να μελετηθεί εκείνη την εποχή, παρόλα αυτά παρουσιάστηκε η ανάγκη να καθιερωθούν οι ηθικοί κανόνες του ιατρικού λειτουργήματος. Δεν υπάρχουν μαρτυρίες, αλλά είναι εύλογο ότι για παράδειγμα, οι ακόλουθες αρχές του όρκου:

«δε θα χορηγήσω φάρμακο θανατηφόρο»

«θα χρησιμοποιήσω τη θεραπευτική δίαιτα μόνο για την ασφάλεια των αρρώστων»

«θα μπαίνω μόνο για το καλό των ανθρώπων»

ήταν συνέπεια παρατήρησης τρέχουσας ιατρικής πρακτικής και φαρμακολογίας.

Από τους ελληνιστικούς χρόνους άρχισε η εφαρμογή της εσωτερικής ανατομίας. Οι γνώσεις των Αιγύπτιων ταριχευτών και η θεωρία του Πλάτωνα ότι η ψυχή είναι ανεξάρτητη από το σώμα οδήγησαν στην πεποίθηση ότι το νεκρό σώμα δεν είναι ιερό και κατέστησαν επιτρεπτή την ανατομία. Μέχρι και τον 2^ο Παγκόσμιο πόλεμο η ιατρική ασκούσε έρευνα σε αρρώστους, με σημαντικό κόστος και με πολύ αργή πρόοδο. Για παράδειγμα, ο εμβολιασμός για την καταπολέμηση της ευλογιάς χρειάστηκε αιώνες για να τυποποιηθεί. Η εμπειρία των πολέμων του 19^{ου} και 20^{ου} αιώνα, του 1^{ου} Παγκόσμιου (χρήση αερίων κλπ) και του 2^{ου} Παγκόσμιου (στρατόπεδα συγκέντρωσης και πειράματα σε διδύμους) η οποία συνέπεσε με την αλματώδη εξέλιξη της τεχνολογίας και της επιστήμης, οδήγησαν στην ανάγκη του ελέγχου της μεθοδολογίας άσκησης της ιατρικής έρευνας.

Μερικά παραδείγματα κατά τη διάρκεια του 20ου αιώνα είναι τα ακόλουθα²:

1914 -1915 Πείραμα για πελάγρα στις φυλακές Ράνκιν με αντάλλαγμα την ελευθερία

1929 -1972 Η διάδοση σύφιλης στους μαύρους της Αλαμπάμα

1935 -1950 Το κολαστήριο της Μονάδας 731 βιολογικών όπλων από τους Ιάπωνες

1939 -1945 Η ευγονική θηριωδία μαζικών πειραμάτων από τους Ναζί

1952 Η περίπτωση Χάρολντ Μπλερ από τον αμερικάνικο στρατό, ένας από τους πολλούς ανθρώπους που χρησιμοποιήθηκαν εν αγνοία τους σε πειράματα

1960 -1972 Πειράματα με ραδιενέργεια στο Πανεπιστημίου του Σινσινάτι

Σε καμία από τις παραπάνω περιπτώσεις δεν υπήρχε πραγματική συναίνεση των ανθρώπων που συμμετείχαν στις δοκιμές, δεν υπήρχε ενημέρωση για το εύρος και τις συνέπειες των πειραμάτων, ενώ σε σχεδόν όλες τις περιπτώσεις δεν προέκυψαν χρήσιμα επιστημονικά στοιχεία.

Η ιατρική έρευνα σε ανθρώπους, έχει αποτέλεσμα την αξιολόγηση και βελτίωση της ήδη υπάρχουσας θεραπευτικής πρακτικής αλλά και την ανεύρεση νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η κλινική έρευνα, σχετίζεται με την evidence based practice, η οποία

²Μπάμπουρης,1999. «Η σκοτεινή πλευρά της επιστήμης»

ορίζεται ως «η χρήση με γενικευτική διάθεση αλλά και επιστημονικό κριτικό πνεύμα δεδομένων που έχουν προκύψει από την έρευνα, άρα αντικατοπτρίζουν την πραγματικότητα, με σκοπό την επιλογή του τρόπου ιατρικής αντιμετώπισης συγκεκριμένων περιστατικών. Είναι δηλαδή ο συνδυασμός της προσωπικής γνώσης και εν γένει ικανότητας του ιατρού με τα βέλτιστα δεδομένα όπως αυτά έχουν προκύψει από συστηματική έρευνα³».

Η επιλογή των παρεμβάσεων που θα πραγματοποιηθεί σε ασθενείς στα πλαίσια του θεραπευτικού πλάνου, πρέπει να βασίζεται στα αποτελέσματα (evidence) καλά σχεδιασμένων, έγκυρων πειραματικών μελετών, οι οποίες έχουν ήδη διεξαχθεί, και έχουν εξετάσει και επιβεβαιώσει το επιθυμητό αποτέλεσμα αυτών των παρεμβάσεων⁴.

1.2.1 Ορισμός της κλινικής δοκιμής και αποτίμηση

Οι κλινικές δοκιμές είναι ερευνητικές μελέτες για φαρμακευτικά προϊόντα που διεξάγονται σε εθελοντές για να βρεθεί μια λύση σε επιστημονικά ερωτήματα και να βρεθούν πιο γρήγοροι και καλύτεροι τρόποι για διάγνωση, θεραπεία και έγκαιρη πρόληψη⁵. Παράλληλα, οι ερευνητές με τη βοήθεια αυτών των μελετών κατανοούν σε βάθος τους μηχανισμούς της νόσου. Μια κλινική δοκιμή πραγματοποιείται με σκοπό να αποφασιστεί εάν ένα καινούργιο φάρμακο που πρόκειται να βγει στην αγορά είναι αποτελεσματικό και ασφαλές για τους ανθρώπους. Τα άτομα που συμμετέχουν είναι εθελοντές ασθενείς που λαμβάνουν ένα νέο φάρμακο ή ιατροτεχνολογικό βοήθημα ή θεραπεία ή συσκευή. Τα ερευνητικά φάρμακα στις περισσότερες περιπτώσεις δεν έχουν έγκριση κυκλοφορίας από τους οργανισμούς φαρμάκων, αλλά υπόκεινται σε ειδικές αξιολογήσεις από επιστημονικές, δεοντολογικές και εγκριτικές αρχές πριν από τη χρήση τους στο πλαίσιο των κλινικών ερευνών⁶.

Ο όρος "κλινική δοκιμή" σύμφωνα με τη ΔΥΓ3/89292/ ΦΕΚ 1973/31.12.03 καλύπτει κάθε έρευνα που διεξάγεται στον άνθρωπο η οποία αποβλέπει:

³ Miser, 2006. An Introduction to Evidence-Based Medicine. Primary Care: Clinics in Office Practice

⁴ Parahoo, 2006. Nursing Research. Principles, Process and Issues

⁵ Gedeck, 2011. Analysis of pharmaceutical scientists, trends in pharmacological sciences

⁶ Γιατζίδης. Τι είναι οι Κλινικές Μελέτες; Γιατί είναι πολύ σημαντικές για τους ασθενείς;

- στην ανακάλυψη ή την επαλήθευση των κλινικών φαρμακολογικών ή/και άλλων φαρμακοδυναμικών δράσεων
- ή/και στον εντοπισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών
- ή/και στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής του μεταβολισμού και της απέκκρισης
- με στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας ή/και της αποτελεσματικότητας ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων

Ο ενδεδειγμένος σχεδιασμός μια κλινικής δοκιμής σχετίζεται άμεσα με την αξιοπιστία της, άρα και με την γενίκευση των συμπερασμάτων στον αντίστοιχο πληθυσμό. Οι Muller-Heubach⁷ υιοθέτησαν μια αξιολόγηση της μεθοδολογίας που ξεκινά από τα πιο αξιόπιστα (level I) καταλήγοντας στα λιγότερο αξιόπιστα αποτελέσματα (level III). Βασιζόμενοι στη διαβάθμιση της ποιότητας των αποτελεσμάτων (level of evidence) οι ερευνητές προβαίνουν σε συστάσεις αναφορικά με την τροποποίηση της υπάρχουσας θεραπείας ή την υιοθέτηση νέας θεραπείας. Οι εν λόγω συστάσεις έχουν το αντίστοιχο κύρος και αξιοπιστία με την ποιότητα αυτών των αποτελεσμάτων.

Βαθμός αξιοπιστίας	Είδος έρευνας
Επίπεδο 1	Προσεκτικά Σχεδιασμένες Τυχαιοποιημένες Μελέτες με Ομάδα Ελέγχου (Randomized control trials) οι οποίες συγκρίνουν για παράδειγμα την αποτελεσματικότητα δυο παρόμοιων φαρμάκων ως προς μια κατάσταση συγκεκριμένη)
Επίπεδο 2 – 1	Μελέτες με Ομάδα Ελέγχου χωρίς Τυχαιοποίηση (Control trials without randomization)
Επίπεδο 2 – 2	Προσεκτικά σχεδιασμένες μελέτες που χρησιμοποιούν επιλεγμένες ομάδες ασθενών (Cohort studies) ή μελέτες που εξετάζουν πολύ αναλυτικά περιπτώσεις ασθενών κατά προτίμηση σε διαφορετικά ερευνητικά κέντρα, ή από διαφορετικές ερευνητικές ομάδες (case

⁷ Muller-Heubach, 2007. The pursuit of evidence. The American Journal of Obstetrics and Gynecology

	control analytic studies, preferably from more than one centre or research group)
Επίπεδο 2- 3	Μελέτες πολλαπλών χρονικών σειρών με ή χωρίς χρονικό διάλλειμα (κατά τις οποίες μελετάται η επίδραση ενός φαρμάκου για παράδειγμα πάνω σε μια παράμετρο που σχετίζεται με τον ασθενή, και αυτό γίνεται στη διάρκεια του χρόνου, με ή χωρίς χρονικό διάλλειμα) (Multiple time series with or without the intervention)
Επίπεδο 3	Γνώμες ειδικών, γνώμες που βασίζονται στην κλινική εμπειρία, περιγραφικές μελέτες (descriptive studies), αναφορές επιτροπών που απαρτίζονται από ειδικούς

Πίνακας 1 : Η ταξινόμηση της ποιότητας των αποτελεσμάτων των ερευνών⁸

Ο σχεδιασμός του στατιστικού τμήματος της έρευνας έχει σημαντική επίδραση στην αξιοπιστία και την εγκυρότητά της και άρα στην ισχύ της. Η συνεργασία με εξειδικευμένο προσωπικό στη βιοστατιστική και στον ποιοτικό έλεγχο, είναι απαραίτητο συστατικό κάθε μελέτης προκειμένου να εξασφαλίζεται η χρησιμότητα και εφαρμοσιμότητα των αποτελεσμάτων αυτής.

Η κλινική χρησιμότητα, εκφραζόμενη βέλτιστα ποσοτικά, μετράει το βαθμό που το αποτέλεσμα της κλινικής μελέτης βελτιώνει τις προσφερόμενες υπηρεσίες υγείας σε σχέση με τον καλύτερο εναλλακτικό υπάρχον τρόπο. Η πρόπυσα εφαρμογή της ανάλυσης ευαισθησίας και εξειδίκευσης (sensitivity and specificity) απαιτεί εξειδικευμένες γνώσεις επιχειρησιακής έρευνας προκειμένου να μπορούν να μετρηθούν τα βέλτιστα κριτικά σημεία της διαχωριστικής ανάλυσης⁹.

Οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται είτε σε ένα μόνο κέντρο είτε σε πολλά κέντρα ταυτόχρονα, σε ένα ή περισσότερα κράτη μέλη.

1.2.2 Είδη Κλινικών Δοκιμών

⁸ Meuller-Heubach, 2007. The pursuit of evidence. The American Journal of Obstetrics and Gynecology

⁹ Glynn et Weisbach, 2011. Clinical Prediction Rules: A Physical Therapy Reference Manual

Οι κλινικές δοκιμές κατηγοριοποιούνται σε δύο βασικούς τύπους:

- τις μη-παρεμβατικές και
- τις παρεμβατικές δοκιμές

Στις μη παρεμβατικές δοκιμές τα θεραπευτικά σχήματα συνταγογραφούνται από τον θεράποντα ιατρό σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται από την άδεια κυκλοφορίας τους αφού τα σκευάσματα έχουν ήδη κυκλοφορήσει στο εμπόριο. Εφαρμόζονται επιδημιολογικές μέθοδοι για την ανάλυση των δεδομένων συλλογής. Σκοπός είναι η καταγραφή της αποτελεσματικότητας, των παρενεργειών και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η περίοδος της παρατήρησης είναι μακρά, το κόστος πιο περιορισμένο από τις παρεμβατικές δοκιμές και η χρησιμότητά τους ιδιαίτερα σημαντική λόγω του εύρους του δείγματος.

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι μη-παρεμβατικές δοκιμές φάσης IV, οι Post Marketing Surveillance δοκιμές, τα Registries, οι Post Authorization Safety Studies (PASS), Post Authorization Efficacy Studies (PAES), οι επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης και τα προγράμματα συμμόρφωσης ασθενών Patient Compliance Programs.

Στις παρεμβατικές δοκιμές ο πληθυσμός των ασθενών επιλέγεται με αυστηρά κριτήρια από το πρωτόκολλο, το κόστος είναι σημαντικά υψηλότερο από των μη-παρεμβατικών δοκιμών και η περίοδος διεξαγωγής τους μικρή. Πρόκειται για δοκιμές συνήθως τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες συγκριτικές με ενεργό ή ανενεργό παράγοντα και περιλαμβάνουν δοκιμές φάσης I-III¹⁰.

1.2.3 Φάσεις των κλινικών δοκιμών

Η πλειοψηφία των κλινικών ερευνών αφορούν στην έρευνα και ανάπτυξη ενός νέου φαρμακευτικού σκευάσματος, ακολουθώντας συγκεκριμένα βήματα τα οποία ονομάζονται φάσεις. Η διαδικασία αυτή επιτρέπει στους ερευνητές να εκτελούν συγκεκριμένες διαδικασίες με σκοπό να προκύψουν αξιόπιστες πληροφορίες που σχετίζονται με την ασφάλεια, την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα του

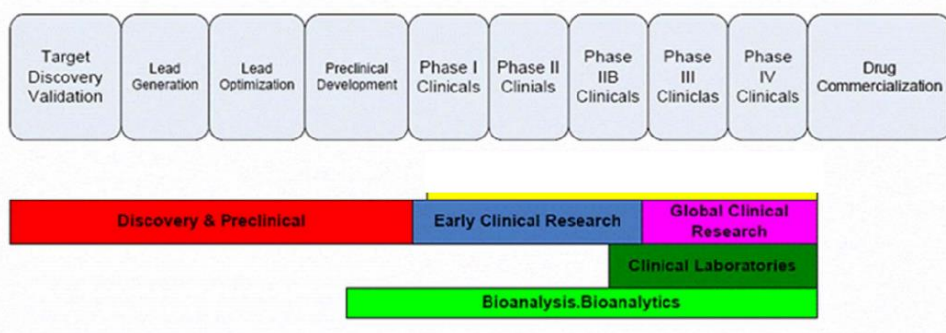
¹⁰ Μπαρούτσου & Μποσκόπουλος, 2006. Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Φάρμακα

φαρμακευτικού προϊόντος. Η κάθε φάση μιας κλινικής έρευνας βασίζεται και εξαρτάται στα ερευνητικά δεδομένα από την προηγούμενη φάση, έτσι ώστε η υπό μελέτη θεραπεία να προχωρήσει στην επόμενη μόνο όταν έχει αποδειχτεί ότι είναι ασφαλής όσο και η καθιερωμένη θεραπεία.

Οι κλινικές δοκιμές χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο ώστε να βεβαιωθεί ότι τα νέα αναπτυσσόμενα φάρμακα, πριν κυκλοφορήσουν στην αγορά, εγγυώνται αποτελεσματικότητα και ασφάλεια για τους ασθενείς. Σε γενικές γραμμές, οι κλινικές δοκιμές ακολουθούν συγκεκριμένες υποχρεωτικές φάσεις και στάδια¹¹.

Ο μέσος χρόνος παρασκευής ενός φαρμάκου είναι περίπου 12 χρόνια για να περάσει από το εργαστήριο στο φαρμακείο. Ένα πολύ μικρό ποσοστό ουσιών (5 από τις 5.000) που εισέρχονται στην προκλινική φάση καταλήγουν τελικά σε δοκιμή σε ανθρώπους. Μόνο 1 από τα 5 αυτά φάρμακα που δοκιμάζονται σε ανθρώπους εγκρίνεται από τις αρχές. Μια φαρμακευτική εταιρεία μπορεί να δαπανήσει από €250 εκ. έως €800 εκ. μέχρι να εγκριθεί ένα φάρμακο.

Όπως φαίνεται και στο ακόλουθο σχήμα, είναι μια μεγάλη και χρονοβόρα διαδικασία, στην οποία αλληλοεπιδρούν διαφορετικές ερευνητικές ομάδες.



Εικόνα 1 : Στάδια μιας κλινικής δοκιμής¹²

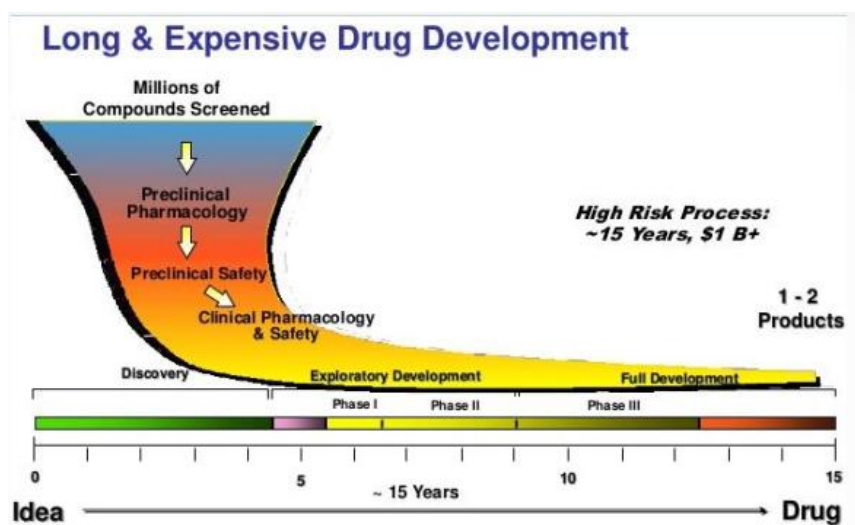
Τα στάδια παρασκευής ενός φαρμάκου αναφέρονται με λεπτομέρεια ακολούθως:

Προκλινική δοκιμή (για την ανάπτυξη των ιδιοτήτων του φαρμάκου): Η πρώτη δοκιμή πραγματοποιείται στο εργαστήριο για τη μελέτη των φυσικών και χημικών ιδιοτήτων, της διαλυτότητας της πτητικότητας, της σταθερότητας κα. Ακολουθούν οι δοκιμές σε πειραματόζωα για την αξιολόγηση φαρμακοδυναμικών (βιολογική ενέργεια) και

¹¹ GW Caldwell et al, 2001. The new pre-preclinical paradigm: compound optimization in early and late phase drug discovery

¹² Brutlag, 2015. Drug Development

φαρμακοκινητικών (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός και αποβολή) ιδιοτήτων στη δράση της ουσίας¹³. Στη συνέχεια αξιολογούνται τα αποτελέσματα με κριτήριο την ασφάλεια, ώστε να εξασφαλιστούν δόσεις χορήγησης μη τοξικές για τον άνθρωπο.



Εικόνα 2 : Από την ιδέα στην υλοποίηση¹⁴

Κλινικές δοκιμές – Φάση I, II και III

Μετά από την προ κλινική δοκιμή σειρά έχει η κλινική δομή στους ανθρώπους.



Εικόνα 3 : Οι τέσσερις φάσεις των κλινικών δοκιμών¹⁵

Φάση I: Η φάση αυτή διαρκεί συνήθως μερικούς μήνες και εκτιμάται η ανεκτικότητα του φαρμάκου στους ανθρώπους. Το νέο φάρμακο ή η θεραπεία χορηγείται από τους ερευνητές σε ένα μικρό αριθμό εθελοντών 20-80 άτομα περίπου, με σκοπό να

¹³ GW Caldwell et al, 2001. The new pre-preclinical paradigm: compound optimization in early and late phase drug discovery

¹⁴ Strovel, 2012. Early Drug Discovery and Development Guidelines: For Academic Researchers, Collaborators, and Start-up Companies

¹⁵ Goodarzynejad et Babamahmoodi, 2015. Project Management of Randomized Clinical Trials: A Narrative Review

εκτιμήσουν την ασφάλεια του σκευάσματος και να συλλέξουν δεδομένα για το εύρος της δοσολογίας έχοντας μια πρώτη εκτίμηση για τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις κλινικών ερευνών στη φάση 1 στις οποίες συμμετέχουν πάσχοντες όπως σε περιπτώσεις καρκίνου προχωρημένου σταδίου, όπου όλες οι προσπάθειες για θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν αποτύχει¹⁶.

Ένα ικανοποιητικό ποσοστό δεδομένων συλλέγεται κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, το οποίο προσδιορίζει τη διαδικασία απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης του φαρμάκου. Τα τελικά σημεία της έρευνας αφορούν στις ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μέγιστη ανεκτή δόση, την τιτλοποίηση της δοσολογίας αλλά και τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Κατά προσέγγιση το 70% των φαρμάκων περνούν στην επόμενη φάση¹⁷. Με τον όρο κλινική δοκιμή φάσης I ορίζεται μια κλινική δοκιμή που στοχεύει στη φαρμακολογική δοκιμή υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος όταν αυτό χορηγείται σε ανθρώπους και ο χορηγός και ο ερευνητής δεν έχουν γνώση κάποιας ένδειξης ότι το IMP (Investigational Medicinal Product) έχει δράσεις που μπορεί να είναι προς όφελος των συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή, περιλαμβάνονται και οι δοκιμές πρώτης χορήγησης φαρμάκων σε ανθρώπους (First In Human-FIH).

Φάση II: Στη φάση αυτή η διάρκεια είναι περίπου 2 χρόνια και διαπιστώνεται η αποτελεσματικότητα της σύνθεσης του φαρμάκου.

Ο πληθυσμός ανέρχεται σε 100-300 εθελοντές οι οποίοι είναι ασθενείς επιλεγμένοι με αυστηρά κριτήρια υπό στενή επιτήρηση με σκοπό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα. Σε αυτήν τη φάση πραγματοποιείται η επιβεβαίωση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων και της ασφάλειας του δοσολογικού σχήματος, η διεύρυνση του δοσολογικού σχήματος και η επιβεβαίωση των ενδείξεων για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε συγκεκριμένη θεραπευτική κατηγορία. Το νέο φάρμακο συγκρίνεται με εικονικό ή με κάποιο άλλο φάρμακο που κυκλοφορεί στην αγορά και ονομάζεται φάρμακο αναφοράς. Κατά προσέγγιση 35% των φαρμάκων περνούν στην επόμενη φάση.

¹⁶http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/07/WC500232186.pdf

¹⁷ Lovell-Badge, 2013. Nine out of ten Statistics are taken out of Context

Φάση III: Είναι το τελευταίο στάδιο για την αξιολόγηση του φαρμάκου πριν εγκριθεί από τον αρμόδιο κρατικό μηχανισμό, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση της Ελλάδας τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (FDA) . Διευκρινίζονται οι πλέον ευνοϊκές συνθήκες κάτω από τις οποίες τα φάρμακα λειτουργούν καλύτερα. Το υπό μελέτη φάρμακο χορηγείται σε πολυπληθείς ομάδες πασχόντων (300-3000 ασθενείς) με σκοπό να επιβεβαιωθεί η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και το θεραπευτικό όφελος σε σύγκριση με τις υπάρχουσες καθιερωμένες θεραπείες στη συγκεκριμένη ένδειξη και πληθυσμό. Αυτή η φάση διαρκεί περίπου 1-4 έτη. Κατά προσέγγιση 25-30% των φαρμάκων περνούν στην επόμενη φάση. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα που ολοκληρώνουν επιτυχώς τις κλινικές μελέτες Φάσης III, εφόσον αξιολογηθούν θετικά από τις Εγκριτικές Αρχές, λαμβάνουν στη συνέχεια την απαραίτητη έγκριση κυκλοφορίας¹⁸.

Στη συνέχεια η διαδικασία περιλαμβάνει την αίτηση για καινούργιο φάρμακο (NDA: New Drug Application). Αφού συμπληρωθούν με επιτυχία όλες οι παραπάνω κλινικές δοκιμές, η εταιρεία αναλύει τα δεδομένα που συλλέχθηκαν και καταθέτει αίτηση στον EMA. Η NDA αποτελεί μία αίτηση 100.000 σελίδων και περιέχει όλες τις απαραίτητες επιστημονικές πληροφορίες που έχει συγκεντρώσει η εταιρεία. Μετά την έγκριση της NDA από τον EMA, το καινούργιο φάρμακο διατίθεται στην αγορά. Ακολούθως, αποφασίζεται κατά πόσο το νέο φάρμακο θα συνταγογραφείται από τους γιατρούς καθώς επίσης και αν θα διατίθεται στα κρατικά νοσοκομεία. Αφού το φάρμακο διατεθεί στην αγορά, η φαρμακευτική εταιρεία δεσμεύεται να εξακολουθεί να στέλνει κατά καιρούς εκθέσεις στον EMA με σκοπό να συλλεχθούν πληροφορίες για ανεπιθύμητες ενέργειες και κατάλληλες αναφορές ελέγχου ποιότητας. Ο EMA αρκετές φορές επιτάσσει να γίνονται περαιτέρω μελέτες σε ορισμένα φάρμακα με σκοπό να αξιολογήσει σε μια μακροχρόνια κλίμακα την επίδρασή τους.

Δοκιμές Φάσης IV: Οι μελέτες αυτές αφορούν σε προϊόντα που έχουν αποκτήσει άδεια κυκλοφορίας, έχουν κυκλοφορήσει στην αγορά και έχουν ενταχθεί στην κλινική πράξη. Διεξάγεται σε χιλιάδες άτομα, αξιολογούνται τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα και οι

¹⁸ Σίβολαπένκο, 2014. Clinical Research Conference

σοβαρές (και επιπλέον) ανεπιθύμητες ενέργειες. Βελτιστοποιούν τη χρήση του φαρμάκου και προσφέρουν πρόσθετες πληροφορίες από την κλινική εφαρμογή τους.

Επίσης, με τις κλινικές δοκιμές που πραγματοποιούνται σε αυτήν τη φάση αξιολογούνται τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Οι έρευνες της φάσης IV δίνουν τη δυνατότητα διεύρυνσης του θεραπευτικού πεδίου του φαρμάκου, αφού μπορεί να παρατηρηθούν δράσεις για διαφορετικές ενδείξεις σε νέες θεραπευτικές κατηγορίες και ομάδες ασθενών. Σε αυτή την περίπτωση το σκεύασμα θα αξιολογηθεί για τη νέα ένδειξη σε μελέτες φάσης III. Επιπλέον, οι μελέτες φάσης IV είναι οι πιο στενά συνδεδεμένες με Market Access και το Marketing καθώς συμβάλλουν στη διείσδυση του σκευάσματος στη φαρμακευτική αγορά με σκοπό την αύξηση των πωλήσεών του.

1.2.4. Συμμετοχή ασθενούς και Έντυπο Συγκατάθεσης

Βασικός μοχλός στην επιτυχή διεξαγωγή των κλινικών ερευνών αποτελεί η ύπαρξη των εθελοντών ασθενών ή υγιών. Οι ασθενείς που συμμετέχουν στις κλινικές δοκιμές αποκτούν πρόσβαση σε νέες θεραπείες πριν αυτές γίνουν ευρέως γνωστές, έχουν ενεργό ρόλο στη φαρμακευτική τους περίθαλψη, και βοηθούν στην εξέλιξη της φαρμακευτικής έρευνας. Οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται σύμφωνα με τους κανόνες που διέπουν τις διεθνείς δεοντολογικές αρχές κλινικής πρακτικής και σύμφωνα με το νομοθετικό πλαίσιο της κάθε χώρας. Οι ερευνητές που απασχολούνται σε μια κλινική έρευνα δεσμεύονται να ακολουθούν τις ηθικές αρχές από τη φάση σχεδιασμού έως και τη δημοσιοποίηση των αποτελεσμάτων. Υπάρχουν πολλοί κανόνες ασφαλείας που πρέπει να τηρούνται, έτσι ώστε να προφυλάσσεται η υγεία των συμμετεχόντων σε μια κλινική έρευνα. Οι συμμετέχοντες πριν λάβουν μέρος στη δοκιμή συμπληρώνουν ένα έντυπο πληροφόρησης και συγκατάθεσης το οποίο τους παρέχει ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη πληροφόρηση για τα πλεονεκτήματα της θεραπείας αλλά και τους πιθανούς κινδύνους που ενδέχεται να προκύψουν από τη συμμετοχή τους στη δοκιμή¹⁹. Οι γιατροί – ερευνητές είναι υποχρεωμένοι να αναλύουν και να συζητούν διεξοδικά το περιεχόμενο του εντύπου με τους ασθενείς που εντάσσονται στην κλινική δοκιμή. Το

¹⁹http://www.eof.gr/c/document_library/get_file?uuid=5f398dcb-8cf5-4a91-983c-5fe0669d6c6b&groupId=12225

έντυπο αυτό εξηγεί λεπτομερώς το σκοπό της κλινικής έρευνας, τα προσδοκώμενα οφέλη, τους κινδύνους και τις υπευθυνότητες του συμμετέχοντα ασθενή. Όποιος ασθενής επιθυμεί να ενταχθεί σε μια κλινική έρευνα, πρέπει να μελετήσει προσεκτικά το έντυπο, σταθμίζοντας τα κρίσιμα δεδομένα και αφού λυθούν τυχόν απορίες με τον ερευνητή μπορεί να το υπογράψει δηλώνοντας τη συγκατάθεσή του. Η παραπάνω πράξη αποτελεί εκδήλωση του θεμελιώδους δικαιώματος της αυτονομίας, αυτοδιάθεσης και αυτοκαθορισμού του ατόμου και εντάσσεται στο πλαίσιο της συνταγματικά κατοχυρωμένης προστασίας της προσωπικότητας και αξίας του ανθρώπου²⁰. Η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (ΕΕΔ), αποτελούμενη κυρίως από γιατρούς, επιστήμονες άλλων ειδικοτήτων, μη ιατρικά μέλη (κληρικοί), στόχο έχει τη διασφάλιση της προστασίας των συμμετεχόντων στην έρευνα και την εξασφάλιση ότι η έρευνα πραγματοποιείται σύμφωνα με τους ηθικούς και νομικούς κανόνες που διέπουν τις ιατρικές πρακτικές της εκάστοτε χώρας.

²⁰ Μάλλιος, 2004. Το ανθρώπινο Γονιδίωμα: Γενετική έρευνα και προστασία των ανθρώπινων δικαιωμάτων

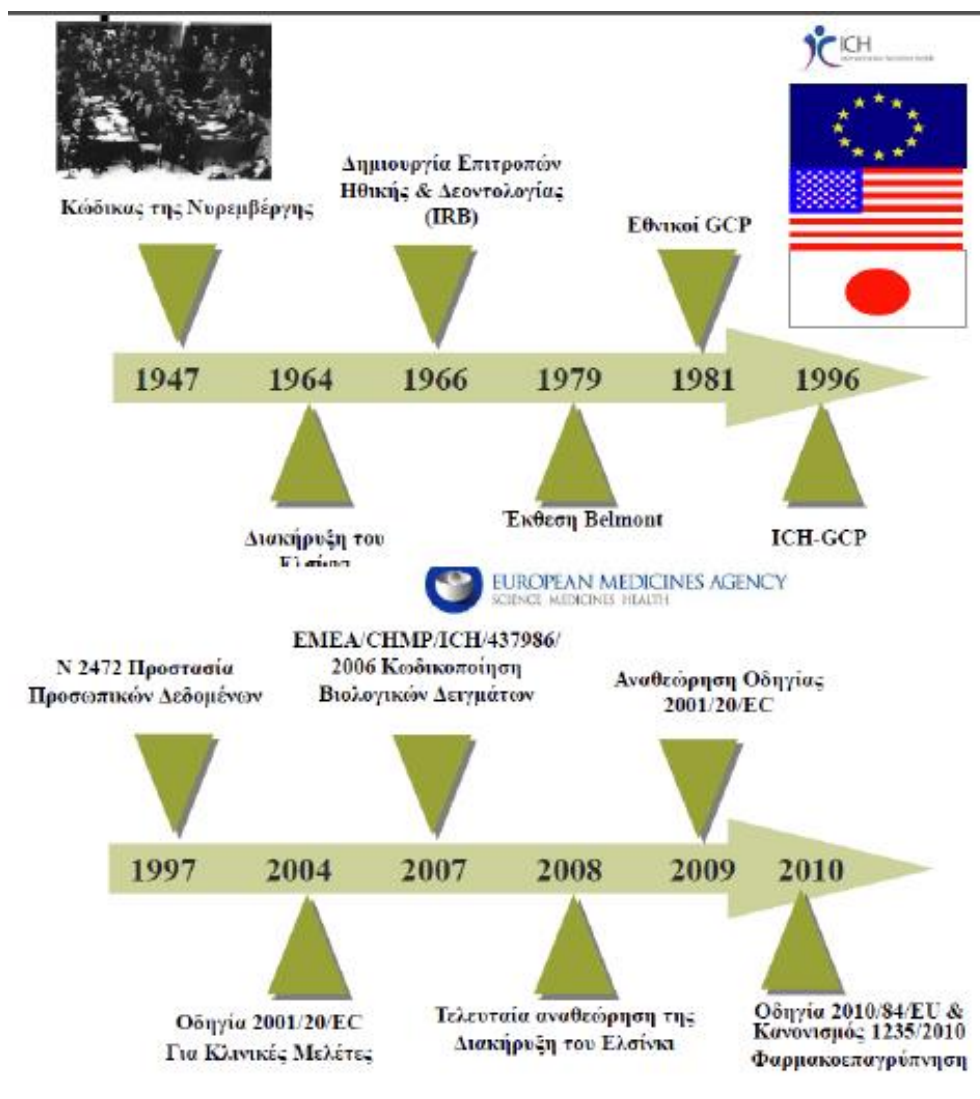
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Δεοντολογία

Εισαγωγή

Το αντικείμενο του δεύτερου κεφαλαίου έχει ως στόχο να επικεντρωθεί σε τρεις βασικούς κώδικες και την ενσωμάτωσή τους στη διεθνή νομοθεσία. Επιχειρείται μια αναδρομή και μια ανάλυση των βασικών σημείων τους. Αναπτύσσονται οι κατευθυντήριες οδηγίες οι οποίες βασίστηκαν στους εν λόγω κώδικες ηθικής και ισχύουν διεθνώς για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών. Στη συνέχεια, παρουσιάζεται η σχέση μεταξύ ηθικών κωδίκων και κανονισμών, ενώ περιγράφεται το νομικό πλαίσιο το οποίο ισχύει για τη διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών τόσο διεθνώς όσο και στην Ελλάδα.

2.1 Ιστορική αναδρομή

Οι σημαντικότεροι διεθνείς κώδικες δεοντολογίας αναφορικά με τη διεξαγωγή της ιατρικής έρευνας σήμερα, με βάση τη χρονολογική σειρά με την οποία εμφανίστηκαν, είναι ο Κώδικας της Νυρεμβέργης, η Διακήρυξη του Ελσίνκι και η Αναφορά του Μπελμόντ. Επηρέασαν καθοριστικά τη διαμόρφωση της σύγχρονης ηθικής στην έρευνα καθώς και τη διαμόρφωση άλλων κανόνων και κατευθυντήριων οδηγιών και σχετικών νομοθεσιών με εφαρμογή είτε σε τοπικό είτε σε διεθνές επίπεδο.



Εικόνα 4 : Ιστορικό πλαίσιο δεοντολογίας²¹

2.2 Ο Κώδικας της Νυρεμβέργης

Ο Κώδικας της Νυρεμβέργης (Nuremberg Code) που συντάχθηκε το 1947 αποτέλεσε τον πρώτο διεθνή κώδικα δεοντολογίας συμβουλευτικής φύσεως, αναφορικά με τον τρόπο διεξαγωγής των ιατρικών ερευνών οι οποίες χρησιμοποιούν ανθρώπους²². Η σύνταξή του υπήρξε καθοριστική, και επηρέασε την ιατρική έρευνα μακροπρόθεσμα. Ενσωμάτωσε τις βασικές αρχές του Δικαστηρίου της Νυρεμβέργης για τα εγκλήματα

²¹ History of research involving humans <http://slideplayer.com/slide/4237812/>

²² Doerner, 2003. What about the children? FDA's Response to Pediatric Drug Testing

που διαπράχθησαν σε φυλακισμένους της Ναζιστικής Γερμανίας κατά τη διάρκεια του Β' Παγκόσμιου Πολέμου.

Τα κύρια σημεία του Κώδικα της Νυρεμβέργης είναι τα παρακάτω²³:

1. Η εθελοντική συναίνεση του ατόμου προκειμένου να συμμετάσχει στην έρευνα είναι απολύτως ουσιώδης.
2. Τα πειράματα που πραγματοποιούνται σε ανθρώπους πρέπει να διεξάγονται για να ληφθούν αποτελέσματα τα οποία δεν μπορούν να ληφθούν με κανέναν άλλο τρόπο, και εφόσον το καλό που θα προκύψει για την ανθρωπότητα είναι σχεδόν βέβαιο.
3. Τα πειράματα πρέπει να διεξάγονται μόνο εφόσον έχει προηγηθεί αντίστοιχος πειραματισμός σε ζώα και τα αποτελέσματα αυτών υπονοούν πιθανά ωφέλιμα αποτελέσματα για τους ανθρώπους.
4. Τα πειράματα πρέπει να είναι σχεδιασμένα με τέτοιο τρόπο ώστε να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα εμφάνισης ζημιογόνου ενδεχόμενου για τους συμμετέχοντες.
5. Τα πειράματα δεν πρέπει να διεξάγονται αν υπάρχει η υπόνοια ότι κατά τη διάρκεια αυτών μπορεί να προκληθεί θάνατος ή τραυματισμός του συμμετέχοντος.
6. Ο βαθμός του κινδύνου που συνυπάρχει με το πείραμα δεν πρέπει να υπερβαίνει τα πιθανά οφέλη για την κοινωνία που συνεπάγεται η έρευνα.
7. Η σωστή προετοιμασία από την πλευρά των ερευνητών πρέπει να προηγείται του πειράματος προκειμένου να προστατευτούν οι συμμετέχοντες.
8. Τα πειράματα πρέπει να διεξάγονται μόνο από αρμόδιο και εξειδικευμένο επιστημονικό προσωπικό.
9. Οι συμμετέχοντες έχουν το δικαίωμα να αποσυρθούν από την έρευνα οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διεξαγωγή του πειράματος.
10. Οι ερευνητές πρέπει να τερματίζουν το πείραμα σε οποιαδήποτε φάση της διεξαγωγής του εάν έχουν βάσιμη υποψία ότι οι συμμετέχοντες τίθενται σε κίνδυνο θανάτου ή τραυματισμού.

²³ <https://ori.hhs.gov/chapter-3-The-Protection-of-Human-Subjects-nuremberg-code-directives-human-experimentation>

Ο Κώδικας αποτέλεσε τη βάση για τη διαμόρφωση της σύγχρονης θεωρίας βιοηθικής. Πράγματι, τα σημεία 1 και 9 αντικατοπτρίζουν την αρχή του σεβασμού στην αυτονομία του ατόμου, τα σημεία 2,3,6 και 10 παραπέμπουν στην αρχή της ωφελιμότητας, ενώ τα σημεία 4,5,6,7,8 και 10 αναφέρονται στην αρχή του μη βλάπτειν. Αυτές οι αρχές ωστόσο περιγράφονται με σαφήνεια πολύ αργότερα στην Αναφορά του Μπελμόντ, ενώ τόσο στον Κώδικα της Νυρεμβέργης όσο και στη Διακήρυξη του Ελσίνκι περιγράφονται περιφραστικά και υπονοούνται²⁴.

Ο Κώδικας της Νυρεμβέργης δεν είχε άμεση επίδραση στον τρόπο διεξαγωγής των ιατρικών ερευνών. Καθώς είχε συνταχθεί από δικηγόρους, δηλαδή άτομα χωρίς εξοικείωση στις απαιτήσεις του ιατρικού επαγγέλματος, και καθώς όριζε πολλαπλές υποχρεώσεις για τον ερευνητή, η εφαρμογή του θεωρήθηκε για πολλούς αδύνατη και ανελαστική²⁵. Κατά τον Henry Beecher²⁶ ο συγκεκριμένος κώδικας δεν αποτελούσε τίποτε άλλο παρά ‘a set of legalistic demands’. Εξάλλου λόγω του ότι η σύστασή του πραγματοποιήθηκε κατά τη Δίκη της Νυρεμβέργης πολλοί θεώρησαν ότι αφορούσε την ερευνητική δραστηριότητα στα στρατόπεδα συγκέντρωσης η οποία κατά πολλούς ήταν αδύνατο να πραγματοποιηθεί στα πλαίσια μιας μη αυταρχικής και μη οπισθοδρομικής κοινωνίας.

Από την άλλη πλευρά, ο Κώδικας της Νυρεμβέργης θεωρήθηκε ότι περιείχε πολλές ασάφειες και γενικότητες, ενώ οι αρχές του δημιουργούσαν πολλά ερωτηματικά αναφορικά με τη διεξαγωγή συγκεκριμένων κατηγοριών έρευνας, όπως εκείνη που πραγματοποιείται σε ευάλωτους πληθυσμούς. Ταυτόχρονα το γεγονός ότι ο Κώδικας δεν αποτελούσε νόμο, άμεσα μείωνε την πρακτική του ισχύ²⁷. Η εφαρμογή όμως περισσότερο αυστηρών κανονισμών κρίθηκε αναγκαία μετά την τραγωδία της θαλιδομίδης, η οποία ανακαλύφθηκε το 1956 και χορηγήθηκε ως ηρεμιστικό ακόμα και σε εγκυμονούσες γυναίκες με αποτέλεσμα να προκληθούν τερατογεννέσεις.

2.3 Η Διακήρυξη του Ελσίνκι (Declaration of Helsinki)

Η Διακήρυξη του Ελσίνκι συντάχθηκε για πρώτη φορά το 1964 από την Παγκόσμια Ιατρική Οργάνωση (World Medical Association). Αποτελεί έναν από τους πλέον

²⁴ Shuster, 1998. The Nuremberg Code: Hippocratic ethics and Human rights

²⁵ Shuster, 1998. The Nuremberg Code: Hippocratic ethics and Human rights

²⁶ Beecher, 1996 Ethics and Clinical Research. New England Journal of Medicine 274: 1354-1360

²⁷ Markman & Markman, 2008

σημαντικότερους κώδικες δεοντολογίας ο οποίος θεωρήθηκε πιο πλήρης και σαφής από τον κώδικα της Νυρεμβέργης, ‘a more broadly useful instrument’ παρά ‘a set of legalistic demands’ (Harkness et al, 2001). Η σύνταξή του επιμελήθηκε από ιατρούς με αποτέλεσμα το συγκεκριμένο καθορισμό των σταδίων που πρέπει να ακολουθούνται προκειμένου μια έρευνα να είναι ηθικά αποδεκτή.

Στο κείμενο των περίπου 5 σελίδων το οποίο διατίθεται στην ηλεκτρονική διεύθυνση της Παγκόσμιας Ιατρικής Οργάνωσης, τονίζονται οι παρακάτω βασικές προϋποθέσεις:

- η συμμετοχή του αρρώστου στην έρευνα, δεν πρέπει να τον εκθέτει σε μειονεκτική θέση σε σχέση με την θεραπεία του
- η ενυπόγραφα πληροφορημένη συναίνεση αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ηθικά αποδεκτή έρευνα
- η κατάθεση ερευνητικού πρωτοκόλλου, του οποίου η έγκριση από επιτροπή επιστημόνων ανεξάρτητη με την έρευνα είναι απαραίτητη για την έναρξή της

Ανάμεσα στα παραπάνω, συγκαταλέγονται η διαφοροποίηση της θεραπευτικής από τη μη θεραπευτική έρευνα και η υποχρέωση του ερευνητή να τηρεί την προβλεπόμενη μεταχείριση των ζώων που χρησιμοποιούνται στα πειράματα (Doerner, 2003).

Εντούτοις, το αρχικό κείμενο της Διακήρυξης του Ελσίνκι κρίθηκε ότι επιδεχόταν βελτιώσεις και στην κατεύθυνση αυτή, αναθεωρήθηκε στις παρακάτω Γενικές Συνελεύσεις:

1. 29η Γενική Συνέλευση της WMA, Tokyo, Japan, Οκτώβριος 1975
2. 35η Γενική Συνέλευση της WMA, Venice, Italy, Οκτώβριος 1983
3. 41η Γενική Συνέλευση της WMA, Hong Kong, Σεπτέμβριος 1989
4. 48η Γενική Συνέλευση της WMA, Rep. of South Africa, Οκτώβριος 1996
5. 52η Γενική Συνέλευση της WMA, Edinburgh, Scotland, October 2000
6. 53η Γενική Συνέλευση της WMA, Washington 2002 (προσετέθει επεξηγηματικό σχόλιο για την παράγραφο 29)
7. 55η Γενική Συνέλευση της WMA, Tokyo 2004 (προσετέθει επεξηγηματικό σχόλιο για την παράγραφο 30)
8. 59η Γενική Συνέλευση της WMA, Seoul, Οκτώβριος 2008

Η πολυδιάστατη συνεισφορά της Διακήρυξης του Ελσίνκι στην προστασία των ατόμων που συμμετέχουν στην έρευνα επιβεβαιώνεται από τον βαθμό επηρεασμού

του στη σύσταση σύγχρονων κατευθυντήριων οδηγιών παγκόσμιας αποδοχής και την ενσωμάτωση στοιχείων του στη νομοθεσία πολλών κρατών.

2.4 Η Αναφορά του Μπελμόντ (Belmont Report)

Η Αναφορά του Μπελμόντ είναι ο τρίτος σημαντικότερος διεθνής ηθικός κώδικας. Δημοσιεύθηκε το 1979 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), μετά από τη σύγκλιση και τις αντίστοιχες διαβουλεύσεις της Εθνικής Επιτροπής με την ονομασία National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research²⁸.

Η Επιτροπή είχε ως στόχο να εξετάσει:

- (i) τα όρια μεταξύ της έρευνας στον τομέα της βιοϊατρικής και της συμπεριφοράς και της αποδεκτής και συνήθους πρακτικής της ιατρικής,
- (ii) τον ρόλο της εκτίμησης των κριτηρίων κινδύνου-οφέλους για τον προσδιορισμό της καταλληλότητας
- (iii) κατάλληλες κατευθυντήριες γραμμές για την επιλογή των ανθρωπίνων ατόμων για συμμετοχή σε τέτοιου είδους έρευνα και
- (iv) τη φύση και τον ορισμό της συνειδητής συναίνεσης σε διάφορα ερευνητικά περιβάλλοντα.

Τα θεμελιώδη στοιχεία της έκθεσης Belmont συνοψίζονται στα εξής:

- ο σεβασμός των ατόμων έχει τουλάχιστον δύο ηθικούς λόγους: την αυτονομία του συμμετέχοντα στην έρευνα και την προστασία ευάλωτων κατηγοριών συμμετεχόντων όπως τα παιδιά ή εκείνοι που έχουν ψυχική διαταραχή, από τυχόν εξαναγκασμούς σε δραστηριότητες που τους βλάπτουν.
- η διασφάλιση της ωφελιμότητας της έρευνας «μεγιστοποιούνται τα πιθανά οφέλη και να ελαχιστοποιούνται οι πιθανές βλάβες».
- τα οφέλη και τα βάρη της έρευνας πρέπει να κατανέμονται δίκαια.

²⁸ <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>

Η Αναφορά του Μπελμόντ ορίζει τις τρεις ηθικές αρχές που πρέπει να διέπουν την ιατρική έρευνα (σεβασμός του ατόμου, ωφελείν, δικαιοσύνη) ενώ συγκριτικά με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι παρουσιάζει μεγαλύτερη σαφήνεια αναφορικά με τις υποχρεώσεις του ερευνητή και το περιεχόμενο του ερευνητικού πρωτοκόλλου (συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης-αξιολόγηση κινδύνων και ωφελειών- επιλογή συμμετεχόντων).

2.5 Ηθική διεξαγωγή της ιατρικής κλινικής έρευνας και κατευθυντήριες οδηγίες

Γενικές οδηγίες για συγκεκριμένους τύπους βιο-ιατρικής έρευνας, όπως για παράδειγμα έρευνες που αφορούν σε νέα φάρμακα ή περιλαμβάνουν άτομα διαφορετικών πολιτισμών, έχουν συνταχθεί από ποικίλους κυβερνητικούς, διεθνείς οργανισμούς, αλλά και από επιστημονικά συνέδρια.

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας σε συνεργασία με το Συμβούλιο για τους Διεθνείς Οργανισμούς των Ιατρικών Επιστημών (Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS) έχει εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες γνωστές ως International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans²⁹. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του CIOMS έχουν παγκόσμια, ανάλογη ή ίσως και μεγαλύτερη απήχηση από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και αναφέρουν ότι σκοπός τους είναι ‘indicate how the fundamental ethical principles...as set in the Declaration of Helsinki, could be applied effectively, particularly in developing countries, taking into account culture, socioeconomic circumstances, national laws and executive and administrative arrangements’.

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας επίσης, έχει εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με τη διεξαγωγή κλινικών μελετών³⁰. Οι κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι η Διακήρυξη του Ελσίνκι αποτελεί την αποδεκτή βάση για την ηθική διεξαγωγή των ερευνών γύρω από τα φάρμακα, πρέπει να γίνεται σεβαστή και να ακολουθείται πλήρως από όλους εκείνους που συμμετέχουν σε αυτές τις έρευνες ‘the current version of the Declaration is the accepted basis for clinical trials ethics, and

²⁹ <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>

³⁰ <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip13e/whozip13e.pdf>

must be fully followed and respected by all parties involved in the conduct of such trials’.

Συστάσεις εξάλλου έχουν γίνει από την Ευρωπαϊκή Ένωση οι οποίες είναι γνωστές ως Additional Protocol to the Convention for the Protection on Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine³¹.

Τέλος, σημαντική υπήρξε η συνεισφορά του Διεθνούς Συνεδρίου πάνω στην Εναρμόνιση των Τεχνικών Προδιαγραφών για την Εγγραφή Φαρμακευτικών Σκευασμάτων προς Ανθρώπινη Χρήση (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), όπου συμμετείχαν η Ευρωπαϊκή Ένωση οι ΗΠΑ και η Ιαπωνία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες, γνωστές ως Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice³², οι οποίες συστήθηκαν το 1996, τονίζουν ότι οι δοκιμές των φαρμάκων πρέπει να συμμορφώνονται με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Σύμφωνα με το συγκεκριμένο κείμενο ‘Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki’. Πράγματι λοιπόν, η συνεισφορά του εν λόγω ηθικού κώδικα στην προστασία των ατόμων που συμμετέχουν στις έρευνες υπήρξε σημαντική, καθώς αναγνωρίζει ποιοτικές απαιτήσεις που περιγράφουν τις υποχρεώσεις όλων όσων εμπλέκονται σε κλινική έρευνα: Επιτροπές Έρευνας, Ανεξάρτητες Επιτροπές Ηθικής και Δεοντολογίας, Ερευνητές, Χορηγούς. Επιπρόσθετα, αποτελεί διεθνές ηθικό, δεοντολογικό και επιστημονικό ποιοτικό πρότυπο που αφορά στο σχεδιασμό, στη διεξαγωγή, στην καταγραφή και στην ανακοίνωση δεδομένων κλινικών μελετών. Ενώ ταυτόχρονα εξασφαλίζει την προστασία των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ακεραιότητας ασθενών, αλλά και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

Από την άλλη πλευρά, οι κατευθυντήριες οδηγίες του CIOMS International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects ενσωματώνουν κύρια σημεία της Αναφοράς του Μπελμόντ και της σύγχρονης θεωρίας βιοηθικής³³.

³¹ <https://rm.coe.int/168007f2ca>

³² http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf

³³ <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>

Η επίδραση της Διακήρυξης του Ελσίνκι και η συνεισφορά της Αναφοράς του Μπελμόντ, όπως διαφαίνεται από τα παραπάνω, υπήρξαν καθοριστικές για τη σύσταση πολλών κατευθυντήριων οδηγιών παγκόσμιας απήχησης.

2.6 Κώδικες δεοντολογίας και προβληματική

Η πρακτική ισχύς και η δυνατότητα της επιβολής στην πράξη των εν λόγω κωδίκων αποτελεί αντικείμενο έντονου προβληματισμού. Παρά το γεγονός της ύπαρξης τόσο του Κώδικα της Νυρεμβέργης και της Διακήρυξης του Ελσίνκι όσο και της αναφοράς του Μπελμόντ, διαπιστώθηκε ότι κάποιες ιατρικές έρευνες παρέκκλιναν των διεθνών ηθικών κριτηρίων³⁴.

Οι ηθικοί κώδικες (ethical codes), στους οποίους εμπίπτουν ο Κώδικας της Νυρεμβέργης, η Διακήρυξη του Ελσίνκι και η Αναφορά του Belmont χαρακτηρίζονται ως κατευθυντήριοι κώδικες (codes of conduct) και συγκαταλέγονται στους επαγγελματικούς κώδικες (professional codes)³⁵.

Αποτελούν κανονισμούς που ρυθμίζουν την προσέγγιση και μεθοδολογία ενεργειών από την πλευρά ανθρώπων των οποίων οι επιλογές τους ενδέχεται να προκαλέσουν ηθικά διλλήματα. ακόμα και συγκρούσεις μεταξύ ηθικών κανόνων. Συγκεκριμένα, στόχος τους είναι η ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών σε συγκεκριμένα θέματα προβληματισμού, η διάκριση μεταξύ θεμιτού και αθέμιτου σκοπού, η έμπνευση αρχών και ιδανικών, η δημιουργία ιδανικού πλαισίου για την επίτευξη επιθυμητού αποτελέσματος, η χορήγηση κατευθυντήριων οδηγιών (guidelines)³⁶.

Σύμφωνα με τον Rappert (2004), η πρακτική χρησιμότητα ενός κώδικα που έχει σκοπό να εμπνεύσει, να εκπαιδεύσει και να κατευθύνει την πράξη παραμένει αμφιλεγόμενη λόγω του γεγονότος ότι:

³⁴ Bournot-Trites & Belanger, 2004. Historical Roots of Ethical Conduct in Research and Applications to Action Research. Language and Literacy Education

³⁵ Rappert, 2004. Towards a Life Sciences Code: Countering the threats from biological weapons.

³⁶ Rappert, 2004. Towards a Life Sciences Code: Countering the threats from biological weapons.

- προσφέρονται περιθώρια για πολλαπλές επεξηγήσεις του ίδιου θέματος λόγω περιεκτικότητας
- διακρίνονται συχνά από ασάφεια
- παρουσιάζουν δυσλειτουργία στην πρακτική τους εφαρμογή και την υπερίσχυση έναντι άλλων κανονισμών ή ρυθμίσεων

Στο βαθμό που ένας τέτοιος κώδικας λαμβάνει τη μορφή δεσμευτικού κανονισμού, τότε στην ουσία αντικείμενο εξέτασης πρέπει να είναι ο κανονισμός που ενσωματώνεται στον κώδικα, κι όχι καθαυτός ο κώδικας. Τα παραπάνω προβλήματα απεικονίζονται στους κώδικες δεοντολογίας που διέπουν σήμερα την ιατρική έρευνα. Γίνεται λοιπόν κατανοητό ότι ένας κώδικας ηθικής δεν αρκεί για να κατευθύνει την πράξη, χρειάζεται ωστόσο ένας κανονισμός με περισσότερο δεσμευτικό χαρακτήρα, όπως είναι για παράδειγμα ο νόμος.

2.7 Το νομικό πλαίσιο αναφορικά με τη διεξαγωγή δοκιμών

Η αναγκαιότητα ύπαρξης νομικού πλαισίου αναφορικά με τον τρόπο διεξαγωγής των ερευνών οδήγησε πολλές χώρες στη δημιουργία αντίστοιχου νομικού πλαισίου³⁷. Οι νόμοι αυτοί έχουν επηρεαστεί σε μεγάλο βαθμό από τη διακήρυξη του Ελσίνκι, παρόλο που η ίδια δεν αποτελεί έγγραφο με ισχύ νόμου (soft law). Στις ΗΠΑ, η αναφορά του Μπελμόντ και η Διακήρυξη του Ελσίνκι ενσωματώνονται στο νόμο 45 CFR/ 46 ή Common Rule³⁸ που διέπει τις ιατρικές έρευνες. Η συγκεκριμένη νομοθεσία όρισε την απαίτηση της σύστασης των Επιτροπών Ηθικής και Έρευνας (Internal Review Boards) οι οποίες λειτουργούν ως ανεξάρτητες δομές για την εξασφάλιση της ηθικής ακεραιότητας των ερευνών που λαμβάνουν κρατική χρηματοδότηση και την προστασία των ατόμων που συμμετέχουν σε αυτές. Το 1996, με βάση το διεθνές συνέδριο στο οποίο συμμετείχαν η Ευρωπαϊκή Ένωση οι ΗΠΑ και η Ιαπωνία, (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for

³⁷ Human & Fluss, 2001. The world Medical Association's Declaration of Helsinki: Historical and Contemporary Perspectives

³⁸ <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/45-cfr-46/index.html>

Registration of Pharmaceuticals for Human Use) τροποποιήθηκε περαιτέρω η εν λόγω νομοθεσία.

Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης η σχετική νομοθεσία ορίζεται από την Κοινοτική Οδηγία European Union Directive on Good Clinical Practice for Clinical Trials, η οποία αφορά τη διεξαγωγή των κλινικών ερευνών. Η συγκεκριμένη Οδηγία (2001/20/EC) δημοσιεύτηκε το Μάιο του 2001³⁹. Η σχετική νομοθεσία των κρατών-μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχει επηρεαστεί σημαντικά από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Αυτό φαίνεται μέσα από το παρακάτω εδάφιο το οποίο χαρακτηριστικά αναφέρει ότι ‘The accepted basis for the conduct of clinical trials in humans is founded in the protection of human rights and the dignity of the human being with regard to application of biology and medicine, as for instance reflected in the 1996 version of the Helsinki Declaration’⁴⁰.

2.7.1 Το νομικό πλαίσιο αναφορικά με τη διεξαγωγή των ιατρικών ερευνών στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα το συγκεκριμένο θεσμικό και νομικό πλαίσιο ορίζεται από την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής (www.bioethics.gr) και την Επιτροπή Βιοηθικής της Εκκλησίας της Ελλάδος (www.bioethics.org.gr), στις ιστοσελίδες των οποίων βρίσκονται συγκεντρωμένοι οι σημαντικότεροι νόμοι που σήμερα διέπουν τη διεξαγωγή ιατρικών ερευνών.

Το νομικό πλαίσιο καθορίζεται από:

- το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης (www.moh.gov.gr), και
- τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (www.eof.gr), ο οποίος επιτρέπει ελεύθερη πρόσβαση σε πληθώρα νόμων που σχετίζονται με τη διεξαγωγή εξειδικευμένων περιπτώσεων ερευνών (όπως για παράδειγμα παρεμβατικές και μη παρεμβατικές μελέτες φαρμάκων)

³⁹ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_el.pdf

⁴⁰ Human & Fluss, 2001. The world Medical Association’s Declaration of Helsinki: Historical and Contemporary Perspectives.

2.7.2 Νομοθεσία

Σύμφωνα με σχετικές αναρτήσεις της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής ζητήματα γενικά ιατρικής δεοντολογίας αναγράφονται:

- Στο άρθρο 47 του νόμου 2071, που περιγράφονται τα δικαιώματα των νοσοκομειακών ασθενών.

Επίσης, σύμφωνα με αναρτήσεις της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής και την Επιτροπή Βιοηθικής της Εκκλησίας της Ελλάδος, οι σημαντικότεροι νόμοι που σχετίζονται με τη διεξαγωγή βιοιατρικών ερευνών είναι:

- Ο νόμος 2619/1998 (ΦΕΚΑ'132) με τον οποίο γίνεται κύρωση της Σύμβασης του Συμβουλίου της Ευρώπης για την προστασία των ανθρωπίνων δικαιωμάτων και της αξιοπρέπειας του ατόμου σε σχέση με την εφαρμογή της Βιολογίας και της Ιατρικής, η οποία υπεγράφη στο Oviedo της Ισπανίας το 1997.
- Το πρωτόκολλο της Σύμβασης για τη Βιο-ιατρική Έρευνα (Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Bio edical Research) το οποίο υπεγράφη στο Στρασβούργο το 2005.
- Η Υπουργική Απόφαση Α6/10983/1/1984 (ΦΕΚ Β' 886), άρθρο 7 που διέπει τις μη παρεμβατικές μελέτες
- Η Οδηγία 2005/28/ΕΕ για τον καθορισμό αρχών και λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών για την ορθή κλινική πρακτική όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο, καθώς και των απαιτήσεων για την έγκριση της παρασκευής ή εισαγωγής τέτοιων προϊόντων (ΕΕ L91 της 9.4.2005) και
- Ο νόμος 2472/1997 ο οποίος προστατεύει τα προσωπικά δεδομένα των πολιτών καθώς και τα ιατρικά δεδομένα αφού αυτά αποτελούν «ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα» και, ως τέτοια, υπόκεινται σε πολύ αυστηρότερες προϋποθέσεις επεξεργασίας.

Η Ελληνική νομοθεσία (όπως και η νομοθεσία άλλων κρατών) περιλαμβάνει επίσης νόμους για την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται στα εργαστήρια για ερευνητικούς σκοπούς.

Σύμφωνα με την Επιτροπή Βιοηθικής της Εκκλησίας της Ελλάδος οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι:

- Ο Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας ο οποίος έχει ισχύ νόμου και βασίζεται στον νόμο 3418/2005 (ΦΕΚ287 Α΄ της 28-11-2005), σε αντικατάσταση του Βασιλικού Διατάγματος του 1955
- Ο νόμος 2015/1992 ΦΕΚΑ΄30, με τον οποίο γίνεται η κύρωση της Ευρωπαϊκής Σύμβασης για την προστασία των σπονδυλωτών ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς ή άλλου ερευνητικούς σκοπούς
- Το Προεδρικό Διάταγμα 160/1991 για την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς ή άλλους ερευνητικούς σκοπούς, σε συμμόρφωση με την Κοινοτική Οδηγία 86/609/ΕΟΚ της 12-4-1991.

Τα μη δεσμευτικά κείμενα που προτείνονται ως κατευθυντήρια για τους ερευνητές ή γενικά για τους ενδιαφερόμενους είναι:

- Η Διακήρυξη του Ελσίνκι,
- Η Οικουμενική Διακήρυξη της UNESCO για τη Βιοηθική και τα Δικαιώματα του ανθρώπου (33η Γενική Διάσκεψη της UNESCO την 19η Οκτωβρίου 2005, τα κράτη μέλη και δι' αυτών η διεθνής κοινότητα δεσμεύτηκαν να εφαρμόζουν τις «Θεμελιώδεις Αρχές της Βιοηθικής» που διατυπώθηκαν σε ένα ενιαίο κείμενο («οι Αρχές»)
- Η Διακήρυξη της UNESCO για το ανθρώπινο γονιδίωμα (Γενική Διάσκεψη της UNESCO την 11η Νοεμβρίου 1997) και
- Η Διακήρυξη της UNESCO για τα γενετικά δεδομένα (Γενική Διάσκεψη της UNESCO την 16η Οκτωβρίου 2003)

Ενδεικτικά παρουσιάζονται παρακάτω κάποιες από τις ρυθμίσεις της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292 και του Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας.

Η Υπουργική Απόφαση ΑΡ. ΔΥΓ.3/89292 ΦΕΚΒ΄1973/31-12-2003 με την οποία γίνεται εναρμόνιση της Ελληνικής νομοθεσίας με την Κοινοτική Οδηγία 2001/20/ΕΕ και αφορά στην εφαρμογή της ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις δοκιμές των φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο. Σύμφωνα με το άρθρο 2 της προαναφερθείσας Υπουργικής Απόφασης, ως μη παρεμβατικές μελέτες ορίζονται οι μελέτες που πραγματοποιούνται σε ασθενείς και αφορούν στη λήψη φαρμάκων,

ωστόσο πρέπει να ισχύουν οι παρακάτω προϋποθέσεις: το φάρμακο (ή τα φάρμακα) συνταγογραφούνται ως συνήθως, δηλαδή σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στην άδεια κυκλοφορίας του, η ένταξη του ασθενή σε συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από πρωτόκολλο μελέτης, αλλά καθορίζεται από την τρέχουσα ιατρική πρακτική, η απόφαση για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος διαχωρίζεται σαφώς από την απόφαση για τη συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη, στους ασθενείς δεν εφαρμόζονται επιπρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης και τέλος για την ανάλυση των υπό συλλογή δεδομένων εφαρμόζονται επιδημιολογικές μέθοδοι.

Στη συγκεκριμένη Υπουργική απόφαση σε γενικές γραμμές:

- Παρατίθενται ορισμοί εννοιών που σχετίζονται με την έρευνα, όπως εκείνοι της κλινικής μελέτης, της πολυκεντρικής κλινικής μελέτης, της μη παρεμβατικής κλινικής μελέτης, του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος, του χορηγού, του ερευνητή, του ερευνητικού πρωτοκόλλου, του συμμετέχοντος, του εγχειριδίου του ερευνητή, της πληροφορημένης συναίνεσης, της Επιτροπής Δεοντολογίας και άλλοι.
- Ορίζεται η απαίτηση της εξασφάλισης της συναίνεσης του αρρώστου, η οποία είναι πληροφορημένη, γραπτή και ενυπόγραφη
- Ορίζεται η Επιτροπή Δεοντολογίας ως το ανεξάρτητο όργανο το οποίο φέροντας την αρμοδιότητα της προστασίας των ατόμων που συμμετέχουν στις έρευνες, εξετάζει αν η έρευνα βάσει του ερευνητικού πρωτοκόλλου είναι σύμφωνη με τις προϋποθέσεις που ορίζει η νομοθεσία, ενώ σε συνεργασία με τον ΕΟΦ γνωμοδοτεί για την έναρξη της έρευνας
- Ορίζεται ο ΕΟΦ ως επίσημος ελεγκτικός φορέας της έρευνας αναφορικά με τα έγγραφα που τη συνοδεύουν, τις εγκαταστάσεις στις οποίες εκείνη διεξάγεται
- Ορίζονται οι απαραίτητες προϋποθέσεις για τη διεξαγωγή κλινικών ερευνών (πληροφορημένη συναίνεση, σεβασμός των προσώπων, ωφελιμότητα της έρευνας, στάθμιση οφέλους και κινδύνων, τήρηση ιατρικού απορρήτου, σύναψη ασφάλειας για τα ενεχόμενο πρόκλησης ζημίας στους συμμετέχοντες, και προστασία των ατόμων που δεν να παρέχουν ενυπόγραφη πληροφορημένη συναίνεση)
- Ορίζονται οι προϋποθέσεις της συμμετοχής ανηλίκων στην έρευνα

- Ορίζονται η σύσταση, ο τρόπος λειτουργίας και οι αρμοδιότητες της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας (ΕΕΔ)
- Παρατίθεται η νομοθεσία που προβλέπει κυρώσεις για τους ερευνητές που δεν συμμορφώνονται στις ισχύουσες νομοθετικές ρυθμίσεις.

Στον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας ο οποίος έχει ισχύ νόμου και βασίζεται στον νόμο 3418/2005 ΦΕΚ287 Α΄ της 28-11-2005 σε αντικατάσταση του Βασιλικού Διατάγματος του 1955, ορίζονται οι βασικές υποχρεώσεις του ιατρού κατά την άσκηση της ιατρικής πρακτικής και της ιατρικής έρευνας, οι οποίες αφορούν στον ασθενή, στους συναδέλφους ιατρούς και γενικά στο κοινωνικό σύνολο. Σύμφωνα με τον εν λόγω Κώδικα, ιατρική πράξη θεωρείται όχι μόνο η παρέμβαση που έχει ως αποκλειστικό σκοπό τη θεραπεία, αλλά και η παρέμβαση που πραγματοποιείται στο πλαίσιο της θεραπευτικής έρευνας (άρθρο 2, παρ. 2). Συγκεκριμένα στο άρθρο 24 (Ιατρική έρευνα), αναφέρεται ότι *«Το ερευνητικό πρόγραμμα έχει εγκριθεί από το αρμόδιο όργανο, μετά από σύμφωνη γνώμη του αρμόδιου Επιστημονικού Συμβουλίου και της αρμόδιας Επιτροπής Δεοντολογίας. Το Επιστημονικό Συμβούλιο ή η Επιτροπή Δεοντολογίας μπορεί, κατά τη διεξαγωγή της έρευνας, να προβεί σε επανεκτίμηση των όρων και συνθηκών διεξαγωγής αυτής»*.

Αναλυτικότερα, στον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας αντικατοπτρίζεται ευκρινώς στοιχεία της σύγχρονης θεωρίας της βιοηθικής που θα μας απασχολήσουν στο τρίτο κεφαλαίο. Για παράδειγμα:

- Η αρχή του σεβασμού στην ανθρώπινη αξιοπρέπεια ενσωματώνεται στο άρθρο 2 παράγραφος 3, στο άρθρο 8 παράγραφοι 2, 3 και 4, ενώ στο άρθρο 11 παράγραφος 1, τονίζεται η υποχρέωση του ιατρού για διαφάνεια και για την αποκάλυψη της αλήθειας προς τον άρρωστο αναφορικά με την κατάσταση της υγείας του. Επιπρόσθετα το άρθρο 13 τονίζει την υποχρέωση για την τήρηση του ιατρικού απορρήτου.
- Η αρχή της ωφελιμότητας η οποία πρέπει να διέπει τις ιατρικές πράξεις διαφαίνεται στο άρθρο 2, παράγραφος 1 και 3, ενώ
- Η αρχή του βλάπτειν ενσωματώνεται στο άρθρο 2 παράγραφος 2. Τέλος,
- Η αρχή της δικαιοσύνης ενσωματώνεται στο άρθρο 2, παράγραφος 3 και στο άρθρο 4 παράγραφος 1.

Επιπρόσθετα στον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας :

- Το άρθρο 12 ορίζει ότι ο ιατρός δεν πρέπει να προβεί σε ιατρικές πράξεις χωρίς τη συναίνεση του ασθενούς. Στο συγκεκριμένο άρθρο ορίζονται και οι προϋποθέσεις της πληροφορημένης συναίνεσης, ωστόσο δεν αναφέρεται ότι εκείνη πρέπει να είναι ενυπόγραφη. Ορίζεται επίσης η προστασία των ατόμων που δεν μπορούν να δώσουν έγκυρη πληροφορημένη συναίνεση. Η συγκεκριμένη απαίτηση όπως εξηγείται στο κεφάλαιο 5, εκφράζει το σεβασμό στην αυτονομία των προσώπων.
- Το άρθρο 24 αναφέρεται αποκλειστικά στην ιατρική έρευνα που οφείλει να διέπεται από την τήρηση των θεμελιωδών ηθικών αρχών του σεβασμού των προσώπων και της ανθρώπινης αξιοπρέπειας. Αυτό εκφράζεται και μέσα από την απαίτηση της πληροφορημένης συναίνεσης της οποίας οι προϋποθέσεις αναγράφονται στο άρθρο 12.
- Το άρθρο 24 παρ. 2δ αναφέρει ως προϋπόθεση την έγκριση του ερευνητικού προγράμματος από αρμόδια επιτροπή δεοντολογίας ή επιστημονικό συμβούλιο.
- Το άρθρο 25 σχετίζεται με την κλινική έρευνα με νέα φάρμακα ή νέες διαγνωστικές μεθόδους.
- Το άρθρο 26 αναφέρεται στη διεξαγωγή της μη θεραπευτικής βιοιατρικής έρευνας, όπου ύψιστο καθήκον είναι η προστασία της ζωής και της αξιοπρέπειας.
- Τέλος το άρθρο 27 αναφέρεται στην υποχρέωση δημοσίευσης των αποτελεσμάτων από τον ερευνητή.

2.8 Μέτρα για την εξασφάλιση ηθικής διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών

Τα μέτρα που ισχύουν σήμερα και σκοπεύουν στην εξασφάλιση της ηθικής διεξαγωγής των ερευνών, είναι πολλαπλά, και προέρχονται από διαφορετικές δομές και οργανισμούς. Σύμφωνα με τη νομοθεσία αλλά και τους διεθνείς κώδικες που διέπουν τη διεξαγωγή της ιατρικής έρευνας η ενυπόγραφη πληροφορημένη συναίνεση του ατόμου που καλείται να συμμετάσχει στις έρευνες είναι επιβεβλημένη και αποτελεί πρωταρχική προϋπόθεση για την εξασφάλιση της εθελοντικής συμμετοχής του⁴¹. Η σύσταση ανεξάρτητης από την έρευνα επιτροπής δεοντολογίας, της οποίας βασικό

⁴¹ Τζαβέλα, 2012. Δεοντολογικά προβλήματα στην κλινική έρευνα. Το Έντυπο Συγκατάθεσης

καθήκον είναι η εξέταση και η έγκριση του ερευνητικού πρωτοκόλλου, επίσης αποτελεί απαίτηση τόσο των νόμων, όσο και των διεθνών κανόνων δεοντολογίας, και έχει απώτερο σκοπό την προστασία των ατόμων που συμμετέχουν στις έρευνες.

Η σωστή ενημέρωση του ασθενούς από τον ιατρό είναι το πρώτο και βασικό μέτρο και περιλαμβάνει:

- 1) το σκοπό και τη φύση της έρευνας,
- 2) τη διάρκειά της,
- 3) τις διαδικασίες-παρεμβάσεις που θα πραγματοποιηθούν στο άτομο με σαφή διευκρίνιση αναφορικά με το περιεχόμενο των πειραματικών παρεμβάσεων,
- 4) τις υποχρεώσεις του ατόμου,
- 5) τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να προκύψουν κατά την ερευνητική διαδικασία,
- 6) τα πιθανά οφέλη για την κοινωνία και για το ίδιο το άτομο,
- 7) τις εναλλακτικές επιλογές του,
- 8) το δικαίωμά του να μη συμμετάσχει ή να αποχωρήσει από εκείνη οποιαδήποτε στιγμή κρίνει, χωρίς να υποστεί συνέπειες ή να χάσει προνόμια που έτσι κι αλλιώς δικαιούται να απολαμβάνει,
- 9) τα μέτρα που πρόκειται να λάβει ο ερευνητής προκειμένου να τηρήσει απόρρητα τα προσωπικά δεδομένα του,
- 10) τα έξοδα που μπορεί να επιβαρύνουν το άτομο,
- 11) την αποζημίωση ή τη διαθέσιμη θεραπεία για τραυματισμούς που μπορεί να προκύψουν,
- 12) την ταυτότητα του ερευνητή και τα στοιχεία του,
- 13) τις συνθήκες κάτω από τις οποίες θα τερματιστεί η συμμετοχή του ατόμου,
- 14) την διαβεβαίωση ότι αν προκύψουν νέες πληροφορίες που επηρεάζουν την επιθυμία του για συμμετοχή θα γνωστοποιηθούν,
- 15) τους πιθανούς χρηματοδότες και τέλος

16) την πιθανότητα τα αποτελέσματα να δημοσιευτούν. Μια τελευταία πρόταση υποστηρίζει ότι επιπρόσθετα ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για το αν υπάρχει οικονομικό όφελος για τον ιατρό από την έρευνα (financial conflict of interest).

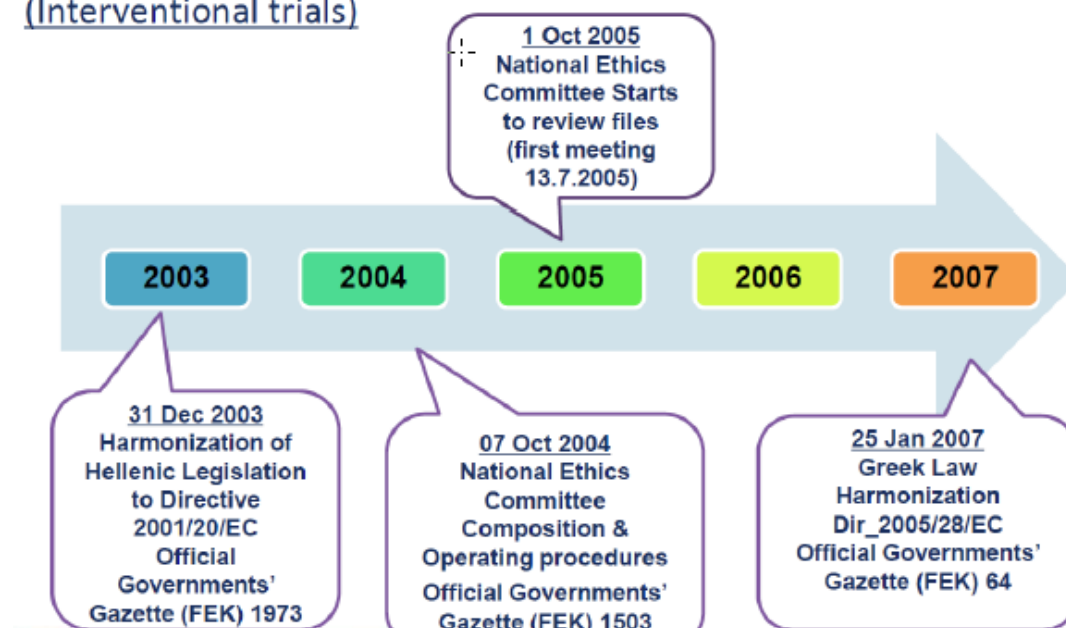
Οι συγκεκριμένες πληροφορίες περιλαμβάνονται σε ένα τυποποιημένο έντυπο, το έντυπο της συναίνεσης, το οποίο αποτελεί γραπτή απόδειξη νομικής ισχύος. Καταδεικνύει ότι από τη μία πλευρά ο ασθενής έχει λάβει αλλά και κατανοήσει την προβλεπόμενη πληροφόρηση ενώ από την άλλη πλευρά, προστατεύει νομικά το ίδρυμα στο οποίο διεξάγεται η έρευνα. Η υπογραφή του εν λόγω εντύπου από τον ασθενή, αποτελεί την επίσημη συναίνεσή του⁴².

Στο περιεχόμενο της πληροφορημένης συναίνεσης συμφωνεί η διεθνής νομοθεσία αλλά και η ελληνική. Στην ελληνική νομοθεσία η πληροφορημένη συναίνεση εντοπίζεται τόσο στην Υπουργική Απόφαση ΔΥΤ3/89292 (άρθρο 2ί, 3β, 3δ, 3ε, 4γ, 5β) όσο και στον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας (άρθρο 11, 12 και 24α).

Η σύσταση των επιτροπών ηθικής και έρευνας θεωρείται το δεύτερο μέτρο που ορίζει ο νόμος για την εξασφάλιση της ηθικής ακεραιότητας της έρευνας που διεξάγεται σε ανθρώπους. Παρατίθενται βασικοί σταθμοί κατά τους οποίους η ελληνική Νομοθεσία εναρμονίστηκε με τις ευρωπαϊκές διατάξεις.

⁴² Παράδειγμα τέτοιου εγγράφου, σύμφωνα με την επιτροπή δεοντολογίας και της εφαρμογής του 536 /2014 παρουσιάζεται για μια ογκολογική μελέτη. Το έγγραφο, δεν είναι μια απλή αποδοχή αλλά περιέχει πληροφορίες για τη μελέτη και την αποτίμησή της και χορηγείται εις διπλούν. http://www.crohnhellas.gr/files/IBD%20HPV_informed%20consent.pdf

How the Directive were indorsed by the Greek Legislation? (Interventional trials)



Εικόνα 5 : Χρονολογική Ροή των οδηγιών της Ευρωπαϊκής Επιτροπής και της Ελληνικής Νομοθεσίας⁴³

Στην Υπουργική Απόφαση ΑΡ. ΔΥΤ.3/89292 ΦΕΚΒ'1973/31-12-2003 με την οποία γίνεται εναρμόνιση της Ελληνικής νομοθεσίας με την Κοινοτική Οδηγία 2001/20/ΕΕ προσδιορίζεται Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (ΕΕΔ) ως «Ανεξάρτητο όργανο, το οποίο απαρτίζεται από επαγγελματίες υγείας και από μη ιατρικά μέλη, των οποίων καθήκον είναι να προστατεύουν τα δικαιώματα, την ασφάλεια και την υγεία των ανθρώπων που συμμετέχουν σε μια μελέτη και να παρέχουν δημόσια διασφάλιση αυτής της προστασίας, εκφέροντας, μεταξύ άλλων, γνώμη για το πρωτόκολλο της μελέτης, την καταλληλότητα των ερευνητών και την επάρκεια των εγκαταστάσεων, καθώς και για τις μεθόδους και τα έγγραφα που χρησιμοποιούνται για την ενημέρωση των συμμετεχόντων προκειμένου να ληφθεί η μετά από ενημέρωση συγκατάθεση τους.»

Σύμφωνα με το ΦΕΚ 1503/Β/7.10.2004, ορίζεται η σύσταση και ο κανονισμός λειτουργίας της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας για Κλινικές Μελέτες:

- Σύνθεση: 9 μέλη- 6 επιστήμονες υγείας, 1 νομικός, 1 θεολόγος, 1 εξειδικευμένος στη Βιοηθική
- Απαρτία: 5 μέλη
- Συμμόρφωση των μελετών με γενικές δεοντολογικές αρχές, διακήρυξη Ελσίνκι, αρχές και πρότυπα ορθής κλινικής πρακτικής

⁴³ European Network of Research Ethics Committees <http://www.eurecnet.org/legislation/eu.html>

➤ Προστασία ψυχικής, σωματικής υγείας, ακεραιότητας, ηθικών δικαιωμάτων, αξιοπρέπειας και διασφάλιση εμπιστευτικότητας των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων

Σύμφωνα με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3α 79602/07 (ΦΕΚ 64/Β/25.01.2007) η Ε.Ε.Δ φυλάσσει, τα βασικά έγγραφα που σχετίζονται με μια κλινική μελέτη, επί τρία τουλάχιστον έτη μετά την ολοκλήρωσή της. Επιπλέον, η γνωστοποίηση εγγράφων και η επικοινωνία μεταξύ της Ε.Ε.Δ. και του Ε.Ο.Φ. διενεργείται μέσω κατάλληλων και αποτελεσματικών συστημάτων, βάσει διατάξεων της κείμενης νομοθεσίας.

Καταληκτικά, ο πιο επίκαιρος σταθμός αντιπροσωπεύεται από την Υπουργική Απόφαση Γ5α/59676 (ΦΕΚ Β' 4131/22.12.2016) σύμφωνα με την οποία η ελληνική νομοθεσία εναρμονίζεται με τις διατάξεις για την εφαρμογή του Κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Απριλίου 2014 για τις κλινικές δοκιμές που προορίζονται για τον άνθρωπο και την κατάργηση της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ. Αναλυτική ανασκόπηση του κανονισμού και των διαφορών που προκύπτουν με την εφαρμογή του θα εξεταστούν σε επόμενο κεφάλαιο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ζητήματα βιοηθικής στις κλινικές δοκιμές

Εισαγωγή

Η βιοηθική για την ιατρική και τις κλινικές δοκιμές αποτελεί κλάδο εφαρμοσμένης ηθικής και πραγματεύεται τα φιλοσοφικά, κοινωνικά και νομικά ζητήματα που ανακύπτουν στις βιοϊατρικές επιστήμες. Εμφανίζεται ως χωριστός επιστημονικός κλάδος στις αρχές της δεκαετίας του '60 αρχικά στις ΗΠΑ. Ενώ η διεξαγωγή έρευνας έχει οφέλη για το κοινωνικό σύνολο, εμπεριέχει παράλληλα και σημαντικούς κινδύνους για τους ασθενείς/συμμετέχοντες. Συχνά η επιλογή μιας απόφασης σχετικά με ένα βιοηθικό ζήτημα απαιτεί τη δυνατότητα ισορροπίας μεταξύ των ηθικών αρχών, που τη διέπουν.

3.1 Αρχές Βιοηθικής για τις κλινικές δοκιμές

Κατά τα πρώτα χρόνια πραγματοποίησης των ιατρικής έρευνας, τα πειράματα στους ανθρώπους ήταν ευρύτατα δεδομένα, με αποκορύφωση την ερευνητική δραστηριότητα που πραγματοποιήθηκε κατά το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο από το Ναζιστικό καθεστώς.

Με την κοινωνική αλλά και τεχνολογική εξέλιξη προκύπτουν νέα, αχαρτογράφητα ζητήματα σε τομείς όπως :

=> Η γήρανση του πληθυσμού

=> Προθανάτια διλήμματα σε ασθενείς τελικού σταδίου και ευθανασία

=> Κλωνοποίηση, μεταμόσχευση οργάνων και βλαστοκύτταρα

=> Γενετική και προσωποποιημένη ιατρική

Η επιλογή των ηθικών αρχών που πρέπει να διέπουν την ιατρική και κατ' επέκταση την κλινική έρευνα είναι ένα περίπλοκο και ταυτόχρονα παγκόσμιο ζήτημα. Οι βασικές αρχές που διέπουν τη βιοηθική, για τη βελτίωση της φροντίδας του ασθενούς αλλά και

για την προστασία των ανθρώπων στους οποίους πραγματοποιούνται έρευνες είναι, όπως αποτυπώθηκαν και στον Ιπποκράτειο όρκο⁴⁴:

=> «Ωφελεέειν» (beneficence): όλες οι δράσεις πρέπει να είναι προς όφελος του ασθενούς.

=> «Μη-βλάπτειν» (nonmaleficence): Αποχή από ενέργειες που βλάπτουν τον ασθενή.

Επίσης:

=> Σεβασμός της αυτονομίας (respect for autonomy): Εγγυάται το δικαίωμα του ασθενούς να αποδεχθεί ή να αρνηθεί οποιαδήποτε θεραπεία. Η επιλογή του ασθενούς θεωρείται αυτόνομη όταν είναι σκόπιμη, αρκούντως ελεύθερη από επιρροές, και βασίζεται σε μία στοιχειώδη κατανόηση του προβλήματος που τίθεται προς μελέτη.

=> Δικαιοσύνη (justice): Ίση περίθαλψη όλων των ανθρώπων, ανεξαρτήτως φύλου, φυλής, εθνικότητας και κοινωνικής τάξης.

=> Δίκαιη κατανομή των διαθέσιμων πόρων (distributive justice, διανεμητική δικαιοσύνη): Όταν αυτοί είναι πεπερασμένοι, πρέπει να αξιοποιούνται, κατά προτεραιότητα, για τη θεραπεία των αρρώστων εκείνων που έχουν τη μεγαλύτερη πιθανότητα να ωφεληθούν από τη χρήση τους.

=> Η θεραπεία δεν πρέπει να είναι χειρότερη από την ασθένεια.”Doctors should not force people to die more than once”⁴⁵.

Η βασισμένη σε αρχές προσέγγιση (principle-based approach) οφείλει να δέχεται, κατ' ελάχιστο, την ύπαρξη ορισμένων κανονιστικών προτύπων ή κατευθυντήριων οδηγιών δράσης ως στοιχειώδες υπόβαθρο της ηθικής αιτιολόγησης⁴⁶. Μερικά κανονιστικά πρότυπα ή οδηγίες δράσης μπορεί να συνιστούν αρχές, ενώ άλλα μπορεί να συνιστούν κανόνες. Τόσο οι αρχές όσο και οι κανόνες αποτελούν «γενικές οδηγίες δράσης, που

⁴⁴ Jones, W. H. S., επιμ. (1868). Hippocrates Collected Works. I. Cambridge Harvard University Press, σελ. 130–131

⁴⁵ Prof. Burnet, Nobel prize - winner, Medicine

⁴⁶ Childress, 2005. A principle-based approach. In: Kuhse H, Singer P (eds). A Companion to Bioethics. Malden, MA: Blackwell Publishing, pp 61

επιτρέπουν τη διάκριση του εάν ένα είδος δράσης απαγορεύεται, απαιτείται ή επιτρέπεται σε συγκεκριμένες καταστάσεις»⁴⁷.

Στην κανονιστική ηθική περιλαμβάνεται η προσέγγιση του απόλυτου κανόνα και η ωφελμιστική προσέγγιση. Καίριο και σημαντικό αξίωμα αποτελεί ότι ο βασικός ηθικός κανόνας γίνεται αποδεκτός και εφαρμόζεται χωρίς εξαιρέσεις. Αξίζει βέβαια να επισημανθεί πως ενώ ο καθολικός ηθικός κανόνας ενδέχεται να έχει εξέχουσα σημασία εν συγκρίσει με άλλες αρχές, εντούτοις προϋποθέτει και απαιτεί την ύπαρξη μιας περιγραφής του είδους της δράσης του σε κανονιστικό επίπεδο⁴⁸.

Η ωφελμιστική προσέγγιση (utilitarian approach) σε αντιπαράβολή, λαμβάνει ως δεδομένο ότι το στοιχείο το οποίο καθορίζει και μετουσιώνει την ηθική ποιότητα μιας δράσης, (δηλαδή, τι είναι ορθό ή μη αποδεκτό), είναι οι ίδιες οι συνέπειές της. Ως κριτήριο σωστής/ορθής δράσης⁴⁹ λογίζεται η ολοκλήρωση *«της μεγαλύτερης ευτυχίας για το μεγαλύτερο αριθμό ανθρώπων»*. Επιπρόσθετα, μια ολοκληρωμένη και ορθώς εμπειρισταωμένη ηθική θεωρία προϋποθέτει και απαιτεί όμως την αξίωση και την απόδοση σημασίας στην βαρύτητα των συνεπειών των όποιων πράξεων, όπως και την απόδοση και τήρηση των κανόνων που στοιχειοθετεί.

Η προσέγγιση της ηθικής που βασίζεται στην αρετή (virtue-based approach) οριοθετείται από την αντίθεση που αφορά στην ωφελμιστική προσέγγιση αλλά και την καντιανή ηθική θεώρηση, οι οποίες εστιάζουν στην ηθική πλευρά των πράξεων των υποκειμένων αλλά όχι στην ηθική διάσταση τους σε συγκεκριμένες καταστάσεις και συνθήκες⁵⁰.

Η προσέγγιση της φροντίδας (care approach) αποτελεί ένα νέο τρόπο κατανόησης διαστάσεων της βιοηθικής, όχι όλων παρά μόνο των κυρίως ηθικών, ενώ παράλληλα προσφέρει ένα σημαντικό εργαλείο μελέτης, ανάλυσης, συζήτησης και πρακτικής σε ζητήματα βιοηθικής. Η προσέγγιση αυτή εμπεριέχει πέντε βασικές ιδέες, οι οποίες επιγραμματικά αποτελούν την ηθική προσοχή/φροντίδα, την κατανόηση με συμπάθεια,

⁴⁷ Solomon, 1978. Rules and Principles. In: Reich WT (ed). Encyclopedia of Bioethics. New York: Free Press. vol 1, pp 408

⁴⁸ Donagan, 1977. The Theory of Morality. Chicago: University of Chicago Press, pp 66-68.

⁴⁹ Mackie, 1990. Ethics. Inventing Right and Wrong. England: Penguin Books, pp 125

⁵⁰ Oakley, 2005. A virtue ethics approach. In: Kuhse H, Singer P (eds). A Companion to Bioethics. Malden, MA: Blackwell Publishing, pp 86

τη συναίσθηση της σχέσης, την υπηρετήση και την ενεργή δράση ως απάντηση στην ανθρώπινη ανάγκη⁵¹.

Η περιπτωσιολογία (casuistry) διατηρώντας μακρά και αμφιλεγόμενη ιστορική πορεία ως ηθική προσέγγιση (case approach), αναδύθηκε εκ νέου τα τελευταία χρόνια ως εναλλακτική μορφή εν συγκρίσει με την κυρίαρχη προσέγγιση της βιοηθικής, που δίνει έμφαση στη σημασία των ηθικών αρχών και την ευρεία εφαρμογή των ηθικών θεωριών⁵². Η προσέγγιση αυτή δίνει το περιθώριο εφαρμογής αρχών ή κανόνων σε συγκεκριμένες περιπτώσεις σε θεωρητικό επίπεδο.

3.2 Οι τέσσερις αρχές της βιοηθικής

Κατά τους αμερικανούς φιλοσόφους Beauchamp και Childress⁵³ οι τέσσερις αρχές που διέπουν τη βιοϊατρική ηθική είναι οι εξής:

=> η αρχή του σεβασμού της αυτονομίας,

=> η αρχή της αγαθοεργίας,

=> η αρχή του μη βλάπτειν και

=> η αρχή της δικαιοσύνης

Οι ηθικές αρχές αποτελούν δέσμευση. Στην περίπτωση που μια ηθική αρχή αντιπαρατίθεται με μια άλλη ηθική αρχή, αναγκαστικά επιλέγεται μια εξ' αυτών. Πρέπει να επισημανθεί, πως στο χώρο της υγείας το φαινόμενο αυτό αντιμετωπίζεται συχνά. Ο λόγος οφείλεται σε δύο σημαντικές παραμέτρους: το γεγονός ότι ο υγειονομικός χώρος παρουσιάζει πληθώρα και ποικιλομορφία κλινικών καταστάσεων και δεύτερον, ότι διαφορετικές ηθικές αρχές αξιοποιούνται σε διάφορες περιπτώσεις.

Επιπρόσθετα των τεσσάρων ηθικών αρχών έχουν καταγραφεί και άλλοι δευτερεύοντες κανόνες, οι οποίοι καθορίζουν την ιατρική ηθική, όπως⁵⁴:

⁵¹ Manning, 2005. A care approach. In: Kuhse H, Singer P (eds). A Companion to Bioethics. Malden, MA: Blackwell Publishing, pp 98

⁵² Arras, 2005. A case approach. In: Kuhse H, Singer P (eds). A Companion to Bioethics. Malden, MA: Blackwell Publishing, pp 106

⁵³ Beauchamp & Childress, 2001. Principles of Biomedical Ethics

⁵⁴ Childress, 2005. A principle-based approach. In: Kuhse H, Singer P (eds). A Companion to Bioethics. Malden, MA: Blackwell Publishing, pp 62

- => η υποχρέωση της παροχής αλήθειας στον ασθενή (tell the truth),
- => η προστασία της ιδιωτικότητας (protect the privacy),
- => η τήρηση του ιατρικού απορρήτου (confidentiality),
- => η πληροφορημένη συναίνεση (informed consent),
- => ο σεβασμός της σύμβασης μεταξύ ιατρού και ασθενούς,
- => η τιμιότητα και
- => η αποφυγή πρόκλησης θανάτωσης

Κάποιοι από τους παραπάνω κανόνες λογίζονται και ως απόρροια των αρχών της Βιοηθικής.

3.3 Αρχή του σεβασμού της αυτονομίας

Η αρχή του σεβασμού της αυτονομίας (principle of respect for autonomy), ορίζει πως κάθε υποκείμενο έχει το δικαίωμα και την ευχέρεια να ενημερώνεται αλλά και να δρα ελεύθερα, αυτοβούλως, χωρίς υποδείξεις και επιρροές, λαμβάνοντας τις απαραίτητες αποφάσεις για τον εαυτό του⁵⁵. Η αυτονομία ορίζει ένα άτομο ως υποκείμενο με ελεύθερη και ανεξάρτητη σκέψη η οποία το οδηγεί σε πράξεις αντίστοιχες. Στην περίπτωση της ιατρικής φροντίδας, ο σεβασμός στην αυτονομία του ασθενούς προσφέρει το περιθώριο για μια ελεύθερη και χωρίς καταναγκασμό λήψη αποφάσεων για την υγεία του, αφού πρώτα έχει προηγηθεί κατάλληλη ενημέρωση. Γεγονός που προϋποθέτει και στοιχειοθετεί την αναγνώριση του ασθενούς ως προσώπου με δικαιώματα, όπως δικαίωμα στην ενημέρωση, στην ιδιωτικότητα αλλά και στη λήψη φροντίδας και θεραπείας.

Αποτελεί μια έννοια η οποία συνδέεται άμεσα με το σεβασμό του προσώπου και την κατοχύρωση στα θεμελιώδη ανθρώπινα δικαιώματα⁵⁶. Έκφραση των παραπάνω στον τομέα της ιατρικής φροντίδας αποτελεί η πληροφορημένη συναίνεση (informed consent), η οποία εννοιολογείται ως, *«η διαδικασία εκείνη, κατά την οποία ένας πλήρως ενημερωμένος ασθενής μπορεί να συμμετέχει στη λήψη αποφάσεων, οι οποίοι αφορούν*

⁵⁵ McCabe, 1999. The ethical foundation of informed consent in clinical research

⁵⁶ O'Neill, 2002. Autonomy and Trust in Bioethics. Cambridge: Cambridge University Press, pp 17

στη φροντίδα της υγείας του και στη συνέχιση της πορείας της ζωής του». Στηρίζεται λοιπόν, στους ισχύοντες νόμους αλλά και το «ηθικό δίκαιο.

Η έννοια της πληροφορημένης συναίνεσης συναντάται βιβλιογραφικά σε ιατρικά ή άλλα κείμενα από αρχαιοτάτους χρόνους μέχρι σήμερα, με εξαίρεση τον Ιπποκράτειο Όρκο, όπου ο ιατρός φέρει το ηθικό καθήκον να αποφασίσει για την επιλογή του τρόπου φροντίδας του ασθενή.

Η ιατρική ηθική δύναται να καταταχθεί και να χαρακτηριστεί ως «παλαιά» και «νέα» σύμφωνα με τον τρόπο λήψης των ιατρικών αποφάσεων⁵⁷. Στην δεύτερη περίπτωση ο ασθενής συμμετέχει ενεργά στη λήψη της απόφασης αναφορικά με την επιλογή της αγωγής του.

Ο τρόπος αυτός λήψης των ιατρικών αποφάσεων έχει την αρχή του στην εφαρμογή της έννοιας της αυτονομίας, η οποία αναγορεύεται από τον Kant σε θεμελιώδες αξίωμα ηθικότητας. Σύμφωνα με τον Kant⁵⁸, για την επίτευξη της ηθικότητας απαιτείται μια καθ' εαυτή καλή θέληση ως αποτέλεσμα του αληθινού προορισμού της λογικής. Η καλή θέληση δεν είναι το μόνο αγαθό, είναι όμως το ανώτατο αγαθό για την ύπαρξη και επίτευξη οποιουδήποτε άλλου και κυρίως του καθήκοντος. Παράλληλα, ο φιλόσοφος Mill⁵⁹ υποστηρίζει ότι ο άνθρωπος έχει το δικαίωμα της ελεύθερης έκφρασης των απόψεών του, υπάρχει όμως περιορισμός της ελευθερίας κατά την επιτέλεση των πράξεων. Ο περιορισμός συνίσταται στην υποχρέωση του ανθρώπου να μην προκαλέσει βλάβη σε άλλους. Αυτή η αντίληψη αποτελεί τον κρίκο ανάμεσα στη φιλοσοφική θεώρηση της αυτονομίας και τη νομική αντίληψη για την ιδιωτικότητα⁶⁰. Χρησιμοποιείται επίσης κατά την επίλυση αντιπαραθέσεων, που αφορούν στη λήψη της τελικής απόφασης για την αποδοχή ή την άρνηση μιας ιατρικής θεραπείας.

Αντιπαράθεση αναδύεται επίσης κατά την εφαρμογή της αρχής της αυτονομίας σε σχέση με την αρχή της αγαθοεργίας, κυρίως στις περιπτώσεις εκείνες, όπου οι στόχοι του ασθενούς δε συνάδουν με τους στόχους της επιστήμης. Η αγαθοεργία και η αυτονομία φαίνεται ότι μπορεί να λειτουργούν αντίθετα, όταν η πρώτη αντιμετωπίζει τον ασθενή μόνο ως οργανισμό, αγνοώντας τα ιδιαίτερα γνωρίσματα και τις επιδιώξεις

⁵⁷ Brody H (1989). The physician-patient relationship. In: Veatch R (ed). Medical ethics. Boston and Prtola Valley: Jones and Bartlett, pp 65-91

⁵⁸ Kant, 1984. Τα θεμέλια της Μεταφυσικής των ηθών [1785]. Αθήνα – Γιάννινα: Δωδώνη, σελ. 86

⁵⁹ Mill, 2002. On Liberty [1859]. USA: Courier Dover Publications, pp 63-64

⁶⁰ Moran, 2006. Ethical Issues in Research with Human Subjects

του⁶¹. Μερικές φορές φαίνεται ότι η αρχή της αυτονομίας είναι πιο σημαντική από την αρχή της αγαθοεργίας στην ιατρική ηθική.

3.4 Αρχή της αγαθοεργίας

Σύμφωνα με την αρχή της αγαθοεργίας (principle of beneficence), κάθε άνθρωπος έχει ηθική υποχρέωση να παρέχει τη βοήθειά του στον πλησίον του με σκοπό την επίτευξη των σημαντικών και νόμιμων συμφερόντων του χωρίς να θέτει σε κίνδυνο τη δική του ασφάλεια και ζωή⁶². Στο χώρο της υγείας η αρχή της αγαθοεργίας σημαίνει το ηθικό καθήκον του ιατρού να προσφέρει τη βοήθειά του με σκοπό το όφελος του ασθενούς και την πρόληψη ή αποφυγή της βλάβης της υγείας του ή και της ζωής του. Η αρχή της αγαθοεργίας βρίσκει εφαρμογή τόσο σε ατομικό επίπεδο με την προσφορά βοήθειας σε κάθε πάσχοντα άνθρωπο όσο και σε επίπεδο γενικού πληθυσμού με τη λήψη ενεργειών προς αποφυγή της εξάπλωσης των διαφόρων νοσημάτων.

Η αρχή της αγαθοεργίας περιλαμβάνεται στον Ιπποκράτειο Όρκο «Συνταγές θα δίνω ιατρικές που θα ‘ναι –όσο από τη δύναμη και τη δική μου κρίση εξαρτάται- μόνο για το καλό του αρρώστου, και θα φυλάγομαι μη δώσω συνταγή για το κακό ή για να βλάψω» και περιλαμβάνεται επίσης ως πρώτο συστατικό στην Ιπποκρατική ρήση «ωφελέειν ή μη βλάπτειν».

Στο παρελθόν, η αγαθοεργία από υπερβάλλοντα ζήλο έδωσε τη δυνατότητα ανάπτυξης του ιατρικού πατερναλισμού (medical paternalism)⁶³. Δηλαδή της παρέμβασης ενός ατόμου στη θέληση και τις επιθυμίες ενός άλλου με σκοπό την επίτευξη του καλού αυτού του ατόμου. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες η τρέχουσα πρακτική έχει απορριφθεί, και η χρήση των ιατρικών μελετών προσφέρουν με την υπεροχή της επαγγελματικής γνώσης, των δεξιοτήτων και της εκπαίδευσης στους επαγγελματίες υγείας να γνωρίζουν τις προσδοκίες των ασθενών και να πράττουν προς όφελος αυτών⁶⁴.

⁶¹ Richman, 2004. Ethics and the Metaphysics of Medicine: Reflections on Health and Beneficence. Cambridge, USA: MIT Press, pp 113-114

⁶² Beauchamp & Childress, 2001. A History and Theory of Informed Consent

⁶³ Childress, 1979. In: Robison WL, Pritchard MS (eds). Medical Responsibility: Paternalism, Informed Consent and Euthanasia

⁶⁴ Bartter, 2001. Ethical Issues in Advanced Nursing Practice. UK: Elsevier Health Sciences, pp 8

Ασθενείς που βρίσκονται στην κατάσταση της σωματικής και ψυχικής έντασης που δημιουργεί η ασθένεια μπορεί να θεωρηθεί ότι δεν είναι αυτόνομοι και επομένως ικανοί για τη λήψη ορθολογικής απόφασης είτε αυτή αφορά μια ιατρική παρέμβαση είτε την ίδια τη ζωή. Αρκετοί θεωρούν ότι ο ήπιος πατερναλισμός δεν πρέπει να θεωρείται πατερναλισμός. Αντίθετα, ο ισχυρός πατερναλισμός (strong paternalism), δηλαδή η παραβίαση της ατομικής ελευθερίας ενός ανθρώπου λόγω του ότι αυτός λαμβάνει λανθασμένες αποφάσεις σχετικά με τον εαυτό του ή αποφάσεις που μπορεί να τον βλάψουν, δε θεωρείται ηθικά δικαιολογημένη, ώστε να αγνοηθεί η αυτονομία του ασθενούς⁶⁵.

Η αρχή της αγαθοεργίας έχει όρια, που προστατεύουν από άδικη, ανώφελη και ανεπανόρθωτη βλάβη και έρχεται σε αντίθεση κάποιες φορές σε αντίθεση με την αρχή του μη βλάπτειν, καθώς γίνεται φανερό ότι η εφαρμογή μιας δράσης μπορεί να επιφέρει διπλό αποτέλεσμα (double effect).

Τα όρια που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη είναι :

- => αυτός που δέχεται τη βοήθεια πρέπει να βρίσκεται σε σημαντικό κίνδυνο,
- => η παρεχόμενη βοήθεια πρέπει να σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο αυτό,
- => η παρεχόμενη βοήθεια μπορεί πραγματικά να αποτρέψει τον κίνδυνο και
- => το όφελος που λαμβάνει ο δέκτης πρέπει να είναι σημαντικά μεγαλύτερο της βλάβης του δότη και να μη συνεπάγεται σημαντικό κίνδυνο γι' αυτόν.

Επιπρόσθετα το φαινόμενο του διπλού αποτελέσματος πρέπει να ικανοποιεί τέσσερις προϋποθέσεις:

- => η δράση που επιφέρει το διπλό αποτέλεσμα πρέπει να είναι αγαθή ή τουλάχιστον ηθικά ουδέτερη,
- => το ηθικό υποκείμενο πρέπει να αποσκοπεί μόνο στην επίτευξη του καλού ή αγαθού αποτελέσματος,
- => το δυσμενές αποτέλεσμα δεν πρέπει να αποτελεί το μέσο επίτευξης του καλού αποτελέσματος και
- => το καλό και το κακό αποτέλεσμα πρέπει να μπορούν να σταθμιστούν⁶⁶.

⁶⁵ McCarthy, 2004. Health Care Ethics. In: McCarthy RL, Schafermeyer KW (eds). Introduction to Health Care Delivery: A Primer for Pharmacists. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers, pp 210

⁶⁶ Gillon, 1990. Philosophical Medical Ethics. Chichester: John Wiley and Sons, pp 133-139

3.5 Αρχή του μη βλάπτειν

Η αρχή του μη βλάπτειν (principle of nonmaleficence) συνίσταται στην υποχρέωση της αποφυγής της εκούσιας πρόκλησης βλάβης είτε στο πλαίσιο ιατρικής συνδρομής προς τον ασθενή είτε με τη μορφή παράλειψης. Στην τυπική της μορφή, η βλάβη μπορεί να είναι σωματική ή διανοητική. Ωστόσο, μπορεί επίσης να σχετίζεται με άλλες διαστάσεις της ανθρώπινης ζωής και ευημερίας, όπως με μια ιδιότητα ή ένα δικαίωμα που με άδικο τρόπο δεν αποδίδεται στον κάτοχό του ή με παρόμοιο τρόπο αφαιρείται από αυτόν⁶⁷. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αρχή του μη βλάπτειν φαίνεται να είναι απλά το αντίθετο της αρχής της αγαθοεργίας. Ωστόσο, η δεύτερη επενδύεται με ιδιαίτερη έμφαση, υπενθυμίζοντας στον επαγγελματία υγείας την ανάγκη αξιολόγησης του κινδύνου και εκτίμησης της σχέσης του κινδύνου έναντι του οφέλους⁶⁸.

Η ισορροπία οφέλους και βλάβης, που συνοδεύει τις ιατρικές πράξεις, ρυθμίζεται από μια αναλογική αιτιολόγηση (proportional reason), μια εξισορρόπηση δηλαδή της επιζητούμενης αξίας, που στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι η υγεία, των προθέσεων του δρώντος και του επιζητούμενου «καλού», που είναι η θεραπεία για μια ορισμένη ασθένεια. Η αναλογική ανάλυση πρέπει να περιλαμβάνει τρεις παράγοντες σε σχέση με την παρεχόμενη προσφορά:

- => πρέπει να αφορά μια αξία τουλάχιστον ισοδύναμη με τη θυσιαζόμενη,
- => να μην υπάρχει λιγότερο βλαπτικός τρόπος στο συγκεκριμένο χώρο και χρόνο για την προστασία του αγαθού που κινδυνεύει και
- => ο τρόπος εξασφάλισης μιας αξίας να μη διακινδυνεύει το μέλλον αυτής της αξίας⁶⁹.

Είναι γεγονός ότι η παροχή ιατρικής φροντίδας σύμφωνα με ορισμένα πρότυπα, όπως είναι οι κατευθυντήριες οδηγίες, αποτρέπει ή μειώνει την πιθανότητα πρόκλησης βλάβης στον ασθενή. Από την άλλη πλευρά, έχει υποστηριχθεί ότι η αύξηση του όγκου των κατευθυντήριων οδηγιών μπορεί να προκαλέσει τόση αβεβαιότητα και σύγχυση

⁶⁷ Shannon, 1993. Introduction. Thematic Ethical Issues. In: Shannon TA (ed). Bioethics: basic writings on the key ethical questions that surround the major, modern biological possibilities and problems (4th edn). New York: Paulist Press, pp 6

⁶⁸ Crellin & Ania, 2002. Professionalism and Ethics in Complementary and Alternative Medicine. Binghamton, New York: Haworth Press, pp 132

⁶⁹ McCormick, 1973. Drill biopsy of the breast—a critical analysis Royal Society of Medicine

όση και η απουσία τέτοιων οδηγιών⁷⁰. Ωστόσο, η αποφυγή πρόκλησης βλάβης δεν επιβάλλεται μόνο από τον ηθικό νόμο για την προστασία της ανθρώπινης ζωής, αλλά απαιτείται και από τους νόμους της πολιτείας.

Παραδείγματα εφαρμογής της αρχής του μη βλάπτειν αποτελούν η αποφυγή πρόκλησης θανάτωσης (do not kill) και η αποφυγή πρόκλησης πόνου σε άλλους (do not inflict suffering to others). Τυπικά, στον χώρο της υγείας, η αρχή του μη βλάπτειν σχετίζεται με ζητήματα, που αφορούν στην άμβλωση και την ευθανασία.

3.6 Αρχή της δικαιοσύνης

Η αρχή της δικαιοσύνης (principle of justice) αφορά κυρίως στην κατανομή των αγαθών και των υπηρεσιών προς τους ανθρώπους. Συχνά η εφαρμογή της αρχής της δικαιοσύνης βασίζεται σε κάποια κριτήρια. Ο καθορισμός της μορφής και του περιεχομένου των κριτηρίων αυτών έχει απασχολήσει τις κοινωνίες από αρχαιοτάτων εποχών. Σύμφωνα με τον Αριστοτέλη, η ιδιαίτερη σημασία της δικαιοσύνης έγκειται τόσο στη μη παράβαση του νόμου όσο και στην αποχή από την πλεονεξία, δηλαδή στην αποφυγή προσπορισμού ίδιου οφέλους είτε με τη μορφή της υφαρπαγής ενός αγαθού που ανήκει σε άλλο άτομο είτε με τη μορφή της άρνησης απόδοσης ενός αγαθού σε κάποιον, στον οποίο αυτό ανήκει⁷¹.

Για τον ωφελιμισμό (utilitarianism), το κριτήριο της δικαιοσύνης συνίσταται στην επίτευξη του μεγαλύτερου αγαθού για το μεγαλύτερο αριθμό ατόμων. Σύμφωνα με τον πρακτικό ωφελιμισμό (act utilitarianism), μια πράξη είναι δίκαιη αν και μόνο αν μεγιστοποιεί τη συνολική ευημερία στην κοινωνία.

Υπάρχουν δυο βασικοί τύποι δικαιοσύνης. Η συγκριτική δικαιοσύνη (comparative justice) υποστηρίζει ότι το μερίδιο που αναλογεί σε ένα άτομο ή μια ομάδα ατόμων εξαρτάται από το μερίδιο που αναλογεί σε άλλα άτομα ή ομάδες και την εξισορρόπηση των απαιτήσεων των διαφόρων μερών. Η μη συγκριτική δικαιοσύνη (noncomparative

⁷⁰ Sharpe & Faden, 1998. Medical Harm: Historical, Conceptual and Ethical Dimensions of Iatrogenic Illness

⁷¹ Λυπουρλής, 2006. Αριστοτέλης. Ηθικά Νικομάχεια

justice) πραγματοποιεί τη διανομή των αγαθών με κριτήρια ανεξάρτητα από τις ανάγκες και τις απαιτήσεις των ατόμων⁷². Στην περίπτωση αυτή, τα κριτήρια είναι αριθμητικά και η αναλογία καθορίζεται από τη νομική θεώρηση ότι όλοι είναι ίσοι στη διανομή του αγαθού έως αποδείξεως του εναντίου, δηλαδή η διανομή γίνεται με βάση τη θεώρηση και όχι με βάση την ανάγκη.

Το δικαίωμα στην υγεία περιλαμβάνει την ιατρική φροντίδα για τη σωματική υγεία, την ψυχική υγεία και την πρόληψη, τη διατροφή, την υγιεινή και την προστασία από τη ρύπανση του νερού και του αέρα, και την προστασία της υγείας κατά την άσκηση της επαγγελματικής δραστηριότητας⁷³. Η Παγκόσμια Διακήρυξη για τα Ανθρώπινα Δικαιώματα στο άρθρο 25 παρ. 1, ορίζει ότι κάθε άνθρωπος έχει δικαίωμα σε ένα ορισμένο επίπεδο υγείας και ευημερίας για τον εαυτό του και την οικογένειά του, το οποίο περιλαμβάνει την τροφή, την ένδυση, την κατοικία, την ιατρική φροντίδα και άλλα. Το δικαίωμα στην υγεία απορρέει επίσης έμμεσα από τα άρθρα του Ιατρικού Κώδικα Ηθικής της Διακήρυξης της Γενεύης. Ωστόσο, το μεγαλύτερο ίσως πρόβλημα στην παροχή υπηρεσιών υγείας είναι η διανομή και χρήση των πόρων, που διατίθενται για την υγεία. Το 1963, ο ερευνητής Arrow⁷⁴ έδειξε ότι η υγεία διαφοροποιείται από τα υπόλοιπα ιδιωτικά αγαθά και υποστήριξε ότι οι δυνάμεις της αγοράς αποτυγχάνουν στην προσπάθεια επίτευξης της δίκαιης κατανομής των πόρων στον τομέα της υγείας. Η ανισότητα στην κατανομή των πόρων της υγείας συνοδεύεται από άλλες ανισότητες που σχετίζονται με την υγεία.

Η κατανομή των συχνά περιορισμένων πόρων οδήγησε στην ανάγκη καθορισμού προτεραιοτήτων (priorities) στο χώρο της υγείας. Ωστόσο, το ερώτημα είναι εάν και κατά πόσο είναι δυνατό να γίνεται αναφορά σε προτεραιότητες στον τομέα της υγείας και εάν ναι με ποια κριτήρια. Τα δυο βασικά κριτήρια για τον καθορισμό προτεραιοτήτων είναι:

=> η νομιμότητα, δηλαδή το σύνολο των συνθηκών και των αρχών, κάτω από τις οποίες ένα κράτος, οργανισμός ή άτομο θα επιλέξει τις υπηρεσίες που θα προσφέρει και

=> η αμεροληψία, δηλαδή το πότε ένας ασθενής ή επαγγελματίας υγείας θα έχει επαρκή αιτιολόγηση, προκειμένου να αποδεχτεί ως δίκαιη την επιλογή μιας συγκεκριμένης προτεραιότητας

⁷² Rawls, 2010. Θεωρία της Δικαιοσύνης

⁷³ United Nations (1948). Universal Declaration for Human Rights

⁷⁴ Arrow, 1963. "Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care"

Παρά τη φιλοσοφική αντιπαράθεση, που φαίνεται να αναδύεται μεταξύ των αρχών της βιοηθικής, δεν παύουν να κατέχουν πλέον εξέχουσα θέση στην καθημερινή ιατρική πρακτική. Ενισχύουν την υπευθυνότητα από την πλευρά των ασθενών ως σύνολο αντιλήψεων απαραίτητων για τη λήψη ορθών αποφάσεων, αντικαθιστώντας σταδιακά τον ιατρικό πατερναλισμό⁷⁵.

Η κατανόηση της ηθικής που διέπει τις κλινικές έρευνες απαιτεί την κατανόηση των παρακάτω αρχών:

- Παρόλο που η ηθική διεξαγωγή της έρευνας και η προστασία των ατόμων που συμμετέχουν σε εκείνη είναι καθήκον του ερευνητή, είναι ένα καθήκον που διαμοιράζεται μεταξύ και της υπόλοιπης ερευνητικής ομάδας και του οργανισμού στο οποίο διεξάγεται η έρευνα
- Η δυνατότητα διεξαγωγής έρευνας αποτελεί προνόμιο κι όχι δικαίωμα
- Η συμμετοχή του ατόμου στην έρευνα είναι πέραν του καθήκοντος άρα κανένας δεν έχει την υποχρέωση να συμμετάσχει σε εκείνη
- Η έρευνα που πραγματοποιείται σε ανθρώπους προσφέρει την προοπτική οφέλους για όλους, ωστόσο μπορεί να επιφέρει κινδύνους μόνο για τα άτομα που συμμετέχουν σε αυτήν⁷⁶.

⁷⁵ Shakespeare, Iezzoni and Groce, 2009. Disability and the training of health professional Lancet 374(9704), 1815 - 6

⁷⁶ Η συναίνεση θεωρείται ελεύθερη, όταν δεν προκαλείται με (α) εξαναγκασμό ή, (β) ψυχική πίεση, ή (γ) απάτη ή (δ) πλάνη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Κανονισμός 536/2014 της ΕΕ

Εισαγωγή

Ο νέος Κανονισμός 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Απριλίου 2014 για τις κλινικές δοκιμές που προορίζονται για τον άνθρωπο (ΕΕ της 16.4.2014, L 158) αποτελεί το πιο επικαιροποιημένο νομοθετικό εγχείρημα και καταργεί την Οδηγία 2001/20/ΕΚ. Δημοσιεύτηκε στην επίσημη εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης στις 27 Μαΐου 2014 ορίζοντας ως ημερομηνία ισχύος του, χρονικό διάστημα μετά την 28η Μαΐου του 2016. Εντούτοις, όπως ορίζεται στο άρθρο 82, πρόκειται να εφαρμοσθεί όταν επιβεβαιωθεί η ολοκλήρωση των λειτουργικών προδιαγραφών της πύλης και της βάσης δεδομένων της ΕΕ. Για το σκοπό αυτό έχει πραγματοποιηθεί ένα σύνολο ειδικών δοκιμών τα λεγόμενα User Acceptance Testing (UAT). Τόσο η ανάγκη μεταστέγασης της έδρας του EMA (European Medicines Agency) όσο και διαπιστωμένη αστάθεια παραμέτρων της πύλης έχουν παρατείνει την έναρξη εφαρμογής του η οποία αναμένεται προς το 2019. Έως τότε καθώς ορίζεται από τον ίδιο τον κανονισμό, η οδηγία 2001/20/ΕΚ αποτελεί εφαρμοστέο δίκαιο για τις κλινικές δοκιμές οι οποίες λαμβάνουν χώρα στην ΕΕ.

4.1 Περιγραφή του Κανονισμού (και κριτική αποτύπωση)

Ο συγκεκριμένος Κανονισμός έχει ως στόχο την εναρμόνιση των διαδικασιών κατάθεσης / έγκρισης των κλινικών παρεμβατικών δοκιμών σε όλες τις χώρες της ΕΕ. Απώτερο ζητούμενο αποτελεί η δημιουργία ευνοϊκού περιβάλλοντος για τη διενέργεια κλινικών δοκιμών υψηλών προτύπων ασφαλείας και προστασίας του ασθενούς σε όλες τις εμπλεκόμενες χώρες. Υιοθετεί επίσης, περιοριστικά χρονοδιαγράμματα διαδικασιών στο πλαίσιο άσκησης μιας ανταγωνιστικής πολιτικής της Ευρωπαϊκής Ένωσης στην προσέλκυση νέων μελετών.

Αναλυτικότερα, προάγει συγκεκριμένες θεσμικές καινοτομίες καθώς:

Διασφαλίζει:

Τα δικαιώματα αξιοπρέπειας, ευδαιμονίας και ασφάλειας των συμμετεχόντων

Την αξιοπιστία και εγκυρότητα των πειραματικών και ερευνητικών δεδομένων που έχουν συλλεχθεί (άρθρα 17,23,25,29,46,51,55,57,73,76)

Συντονίζει και ομογενοποιεί τη διαδικασία δημιουργώντας:

Ενοποιημένο φάκελο (άρθρα 8,11)

Εναρμονισμένη γλώσσα εγγράφων (άρθρα 24, 26)

Απλουστεύει τη διαδικασία υποβολής και έγκρισης των δοκιμών:

Ένας μοναδικός φάκελος για όλα τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, σε κοινή διαδικτυακή πύλη με τυποποιημένα πεδία και λεξιλόγιο προκειμένου να ελέγχονται τα δεδομένα και τα βήματα (άρθρα 8,11)

Συμμετοχή των ενδιαφερόμενων κρατών μελών (concerned member states) στη διαδικασία, όχι μόνο του αναφερόμενου κράτους που αναλαμβάνει την κατάθεση του πρώτου μέρους του φακέλου της δοκιμής (reporting member state) (άρθρα 4,5,6,7)

Ορίζει:

Τη δημοσίευση της Τελικής Έκθεσης της κλινικής μελέτης (CSR) σε ευρωπαϊκή βάση δεδομένων, προσβάσιμη στο κοινό, σε όλη την ευρωπαϊκή ένωση, προσφέροντας διαφάνεια και ασφάλεια (άρθρο 39)

Τη διατήρηση του master file αρχείου με τα δεδομένα για τουλάχιστον 25 χρόνια μετά το τέλος της δοκιμής, προκειμένου να μπορούν να ανιχνεύονται συσχετίσεις και παράγοντες κινδύνου (άρθρο 58)

Επιτρέπει:

τη διεξαγωγή δοκιμών χαμηλής παρέμβασης, οι οποίες αφορούν φάρμακα ήδη εγκεκριμένα που έχουν ελάχιστο κίνδυνο σε σχέση με τη καθιερωμένη κλινική πρακτική (άρθρα 5,6,25,76)

ειδικές διαδικασίες σε καταστάσεις επείγουσας ανάγκης (άρθρο 35)

Εισάγει τη δυνατότητα συγχρηγίας⁷⁷ (άρθρο 72)

⁷⁷ Άρθρο 57 Στην πράξη, μπορεί να υπάρχουν χαλαρά, άτυπα δίκτυα ερευνητών ή ερευνητικών ιδρυμάτων που διεξάγουν από κοινού μια κλινική δοκιμή. Τα εν λόγω δίκτυα θα πρέπει να μπορούν να είναι συγχρηγικοί μιας κλινικής δοκιμής. Για να μην ατονήσει η έννοια της ευθύνης για μια κλινική δοκιμή, όταν αυτή έχει πολλούς χορηγούς, όλοι θα πρέπει να υπόκεινται στις υποχρεώσεις του χορηγού δυνάμει του παρόντος κανονισμού. ωστόσο, οι συγχρηγικοί θα πρέπει

Συνοπτικά, η λογική του τελευταίου Κανονισμού της Ευρωπαϊκής Ένωσης είναι να επωφεληθεί των νέων τεχνολογιών, των συνεργειών μεταξύ των μελών της Ένωσης και των διαφοροποιήσεων τους στα κόστη και τη παραγωγικότητα, προκειμένου να προσελκύσει επενδύσεις στο συγκεκριμένο νευραλγικό τομέα και να ανταγωνιστεί τις Ηνωμένες Πολιτείες και χώρες τις Ασίας όπου διεξάγεται μεγάλο μέρος των κλινικών δοκιμών. Σε αυτή τη προσπάθεια επιταχύνει σημαντικά το χρόνο διεξαγωγής τους, διασφαλίζει διαφάνεια και ακεραιότητα και θωρακίζει τα ατομικά δικαιώματα των συμμετεχόντων.

4.2 Σχέση με προηγούμενο κανονιστικό πλαίσιο

Οι ακολουθούμενες διαδικασίες για την προς κατάθεση έγκριση πολυκεντρικών κλινικών παρεμβατικών δοκιμών στα διαφορετικά κράτη μέλη της ΕΕ διαπιστώθηκε ότι απετέλεσαν: επιβάρυνση για την ακαδημαϊκή έρευνα. Παράλληλα, οι επιστημονικές εξελίξεις επιβάλλουν την ανάγκη συμμετοχής περισσότερων κρατών μελών στις πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές, ώστε να συλλέγονται δεδομένα από όσο το δυνατόν περισσότερους ασθενείς συμμετέχοντες. Αναφορικά με το οικονομικό πλαίσιο, η υπάρχουσα οδηγία 2001/20 / ΕΚ είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια ανταγωνιστικότητας της ΕΕ με μείωση των δοκιμών έως και 25% από το 2007⁷⁸. Οι παραπάνω λόγοι οδήγησαν στην ανάγκη ομογενοποίησης, εμφάνισης δηλαδή μιας γενικής εφαρμογής, δεσμευτικής στο σύνολό της, άμεσα εφαρμοστέας, συνοδευόμενης από υψηλά πρότυπα ασφαλείας και προστασίας του συμμετέχοντα ασθενούς σε όλα τα κράτη μέλη. Με τον τρόπο αυτό οποιεσδήποτε αποκλίσεις προσέγγισης των επιμέρους ρυθμίσεων μεταξύ των κρατών μελών ελαχιστοποιούνται.

Ο Κανονισμός 536/2014 αποτελείται από 99 άρθρα, 19 κεφάλαια, 7 παραρτήματα. Στη γενικές αρχές του οι οποίες παρουσιάζονται στο άρθρο 3, ορίζονται:

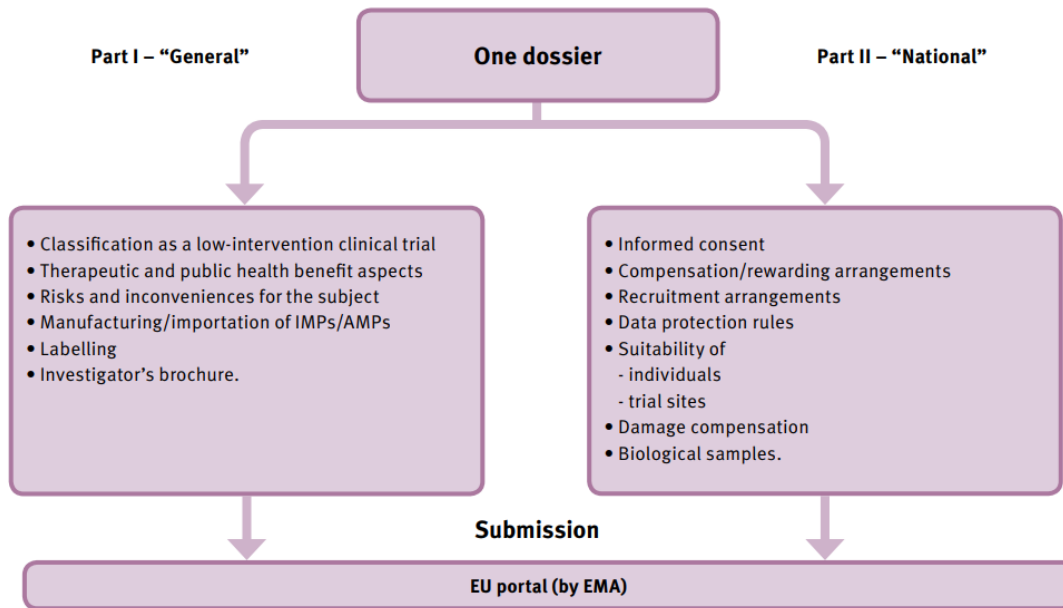
- Η προστασία, τα δικαιώματα, η ασφάλεια, η αξιοπρέπεια και η ευημερία των ασθενών
- Η αξιοπιστία των δεδομένων των δοκιμών

να μπορούν συμβατικώς να επιμερίσουν τις ευθύνες τους.
http://www.eof.gr/assets/CT_Regulation536_2014_GR.pdf

⁷⁸ Ευρωπαϊκή Επιτροπή ΔΔελτίο Τύπου Βρυξέλλες, 17 Ιουλίου 2012 Η ΕΕ καθίσταται πιο ελκυστική στον τομέα της κλινικής έρευνας: η Επιτροπή προτείνει την τροποποίηση των κανόνων που διέπουν τις δοκιμές φαρμάκων. europa.eu/rapid/press-release_IP-12-795_el.pdf

- Τα "συμφέροντα των συμμετεχόντων ασθενών πρέπει πάντα να έχουν προτεραιότητα έναντι όλων των άλλων συμφερόντων"

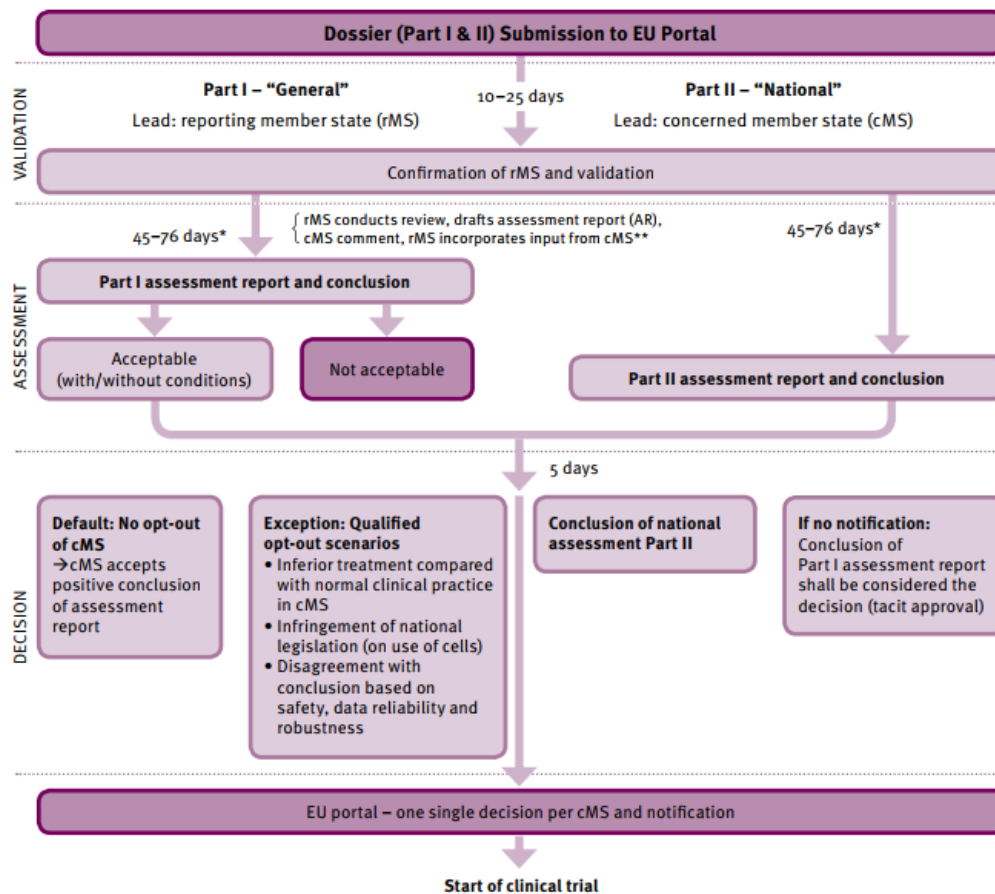
Η διαδικασία κατάθεσης μιας κλινικής δοκιμής αποτελείται από δύο μέρη. Το πρώτο αξιολογεί την επιστημονική τεκμηρίωση του φακέλου, ενώ το δεύτερο μέρος τα ηθικά και νομικά ζητήματα της δοκιμής όπως η συγκατάθεση και η αποζημίωση. Όπως διαφαίνεται και από την παρακάτω εικόνα, η κατάθεση του μοναδικού φακέλου προς έγκριση κατατίθεται ηλεκτρονικά στην ηλεκτρονική πύλη της ΕΕ, από το αναφέρον κράτος μέλος κατά την επιλογή του χορηγού. Η διαδικασία για την ολοκλήρωση του πρώτου μέρους της αξιολόγησης διαρκεί έως 45 μέρες (αντί για 60) με δυνατότητα παράτασης έως και 31 ημερών (συνολικά 76 ημέρες) σε περίπτωση που η αρμόδια αρχή ζητήσει επιπλέον πληροφορίες. Η αξιολόγηση για το πρώτο μέρος αφορά και ισχύει για όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και συντονίζεται από το αναφέρον κράτος μέλος. Το δεύτερο μέρος (εθνική αξιολόγηση) κινείται παράλληλα με το πρώτο (γενική αξιολόγηση). Κάθε ενδιαφερόμενο κράτος-μέλος ολοκληρώνει την αξιολόγησή του εντός 45 ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης (με δυνατότητα παράτασης 31 ημερών εάν ζητήσει επιπλέον πληροφορίες από το χορηγό) και υποβάλλει, μέσω της πύλης της ΕΕ, το δεύτερο μέρος της έκθεσης αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένου του συμπεράσματος, στον χορηγό.



Εικόνα 6 : Σχεδιασμός κατάθεσης αίτησης⁷⁹

Όπως εμφανίζεται, στο παραπάνω διάγραμμα ροής, η θεσμοθετημένη διαδικασία είναι δυναμική, προκειμένου γρήγορα και στοχευμένα να βελτιώνεται ο φάκελος του χορηγού και να επιτυγχάνεται η έγκριση της κλινικής δοκιμής. Στο πλαίσιο της αλληλεπιδράσεις μεταξύ αρχής και χορηγού αναπτύσσεται μια τεχνογνωσία, ορίζονται αυστηρά χρονικά πλαίσια δράσης και οι συνέπειες εφαρμογής ή παρέκκλισής τους και διασφαλίζεται η ακεραιότητα και διαφάνεια όλων των δεδομένων εξ αρχής.

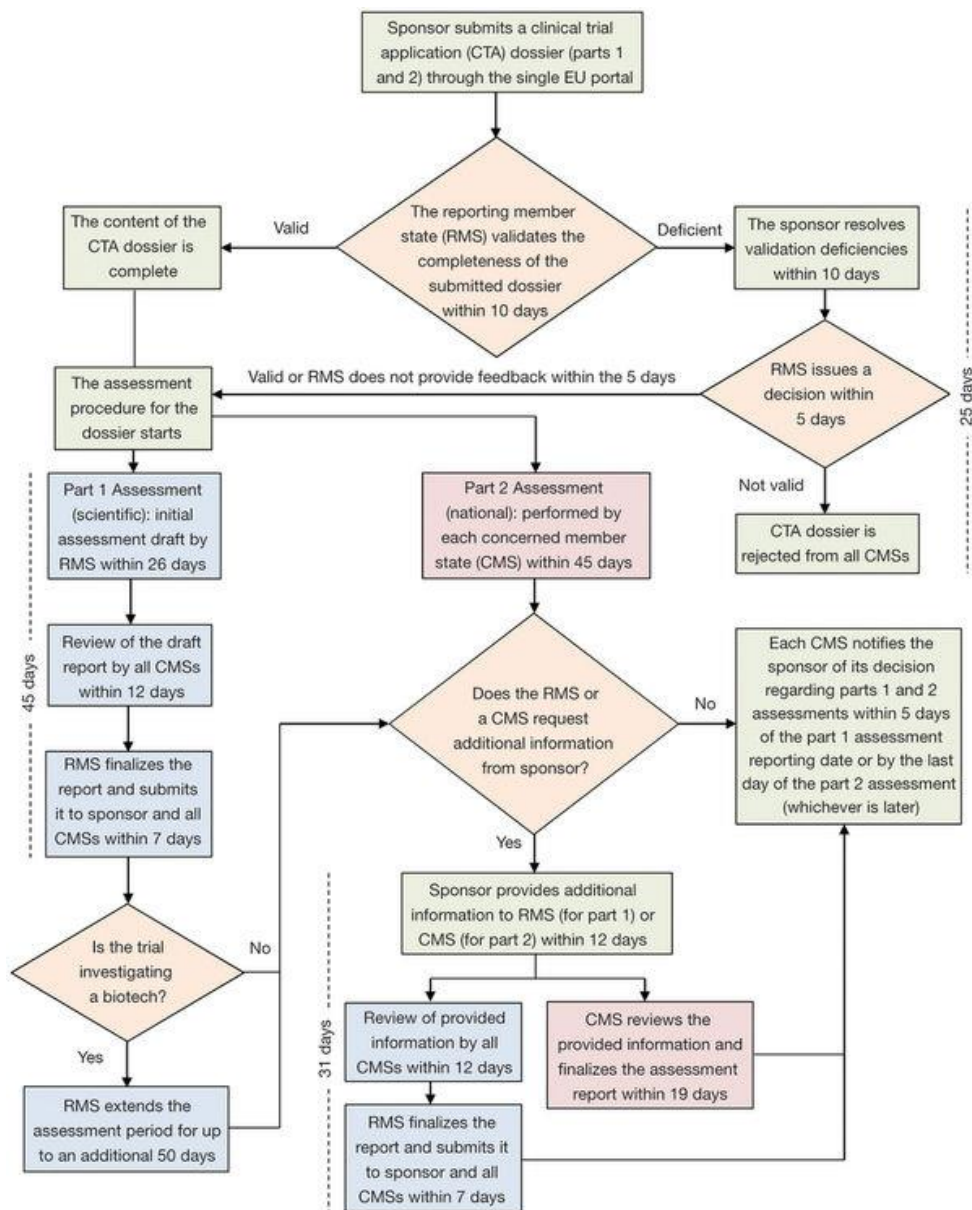
⁷⁹ Esteban Herrero-Martínez, 2014. The EU Clinical Trial Regulation: What’s on the horizon, and what can sponsors do to prepare? https://embed.topra.org/sites/default/files/regrapart/1/5925/10-14_regulatory-rapporteur-focus-eu-ctr.pdf



Εικόνα 7 : Διάγραμμα ροής για την έναρξη μιας κλινικής δοκιμής⁸⁰

Η διαδικασία λήψης αποφάσεων έχει αλλάξει σημαντικά σε σχέση με την προϊσχύσασα Οδηγία, επιτρέποντας τον έλεγχο και την αξιοπιστία του φακέλου σε κάθε βήμα.

⁸⁰ Herrero-Martínez, 2014. The EU Clinical Trial Regulation: What's on the horizon, and what can sponsors do to prepare?



Εικόνα 8 : Λήψη αποφάσεων και διάγραμμα έργου της αίτησης

Οι βασικές διαφορές σε σχέση με το προηγούμενο νόμο πλαίσιο είναι :

	Οδηγία 2001/20/EK	Κανονισμός 536/2014
Νομικό πλαίσιο	Κατάθεση φακέλου για κάθε κράτος σύμφωνα με τις προδιαγραφές του εθνικού του κανονιστικού πλαισίου	Κατάθεση φακέλου σύμφωνα με το εναρμονισμένο πρότυπο υποβάλλεται μέσω μιας ενιαίας διαδικτυακής πύλης (η πύλη της ΕΕ) και άμεσα εφαρμογή του για όλα τα ενδιαφέροντα κράτη μέλη

	Ακολουθούνται διαφορετικά χρονοδιαγράμματα έγκρισης, απορρέουν αποκλίνουσες αξιολογήσεις των κλινικών δοκιμών, λόγω του γεγονότος ότι οι αιτήσεις υποβάλλονται από χορηγούς σε διάφορα κράτη μέλη	Όλα τα κράτη μέλη θα πρέπει να ακολουθούν τα συγκεκριμένα χρονοδιαγράμματα και τις διαδικασίες για την αξιολόγηση του 1 ^{ου} και 2 ^{ου} μέρους της αίτησης προς έγκριση εφαρμογής των κλινικών δοκιμών σύμφωνα με τον κανονισμό.
Θέματα Ασφαλείας	Αναφορά όλων των εικαζόμενων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξάρτητα από αν προκαλούνται από το ελεγχόμενο φάρμακο ή από την υποκείμενη ασθένεια, χωριστά σε όλες τις αρμόδιες αρχές και τις επιτροπές δεοντολογίας	Οι χορηγοί πρέπει να υποβάλουν τις εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SUSAR), τις ετήσιες εκθέσεις και άλλες σχετικές πληροφορίες για ανεπιθύμητα συμβάντα που επηρεάζουν την ισορροπία οφέλους-κινδύνου της δοκιμής, απευθείας σε μια εκτεταμένη ενότητα του συστήματος EudraVigilance ⁸¹ .
Πηγές	Λειτουργεί υποστηρικτικά για τις επιτροπές δεοντολογίας ως προς: την αίτηση, τις αναφορές ασφάλειας και την ετικετοποίηση (labeling) του φαρμάκου	Παρέχονται παραρτήματα για: την αίτηση, τις αναφορές ασφάλειας, την ετικετοποίηση (labeling) του φαρμάκου και την περίληψη των αποτελεσμάτων
Εύρος	Παρεμβατικές κλινικές δοκιμές	Παρεμβατικές και χαμηλής παρεμβατικότητας κλινικές δοκιμές ⁸²
Χορηγία	Μοναδικός χορηγός	Πιθανότητα συγχορηγίας ⁸³

⁸¹ http://www.adrreports.eu/el/viewing_reports.html

⁸² Διακύμανση ως προς την αυστηρότητα των προϋποθέσεων για κλινικές δοκιμές χαμηλής παρέμβασης

⁸³ Ενίσχυση των μη εμπορικών χορηγών. Με βάση την αιτιολογική έκθεση του Κανονισμού, για να μεγιστοποιηθεί η πολύτιμη συνδρομή των μη εμπορικών χορηγών και να τονωθεί ακόμη περισσότερο

Ρήτρα αναθεώρησης	Καμία	Κάθε 5 χρόνια
-------------------	-------	---------------

Πίνακας 2 : Διαφοροποίηση των προτάσεων του 536/2014 από το προηγούμενο κανονιστικό πλαίσιο

4.3 Εφαρμογή του κανονισμού στην Ελλάδα

Για την εναρμόνιση της ελληνικής νομοθεσίας με την ευρωπαϊκή, εκδόθηκε η Υπουργική απόφαση Γ5α/59676 (ΦΕΚ Β' 4131/22.12.2016) η οποία περιγράφει τις προϋποθέσεις και συνθήκες που πρέπει να συντρέχουν για την υλοποίηση κλινικής δοκιμής.

Στον εν λόγω νόμο γίνεται ουσιαστικά μια περιγραφή της όλης οργάνωσης που θα πρέπει να υιοθετηθεί προκειμένου να υπάρχουν οφέλη για το ευρύτερο κοινωνικό σύνολο. Προσφέρει δηλαδή ένα διάγραμμα ροής των απαραίτητων βημάτων και των εναλλακτικών για την αντιμετώπιση προβλημάτων. Αποτελεί έτσι ταυτόχρονα και έναν οδηγό για όλους τους ενδιαφερόμενους και εμπλεκόμενους.

Συνοπτικά, ανά άρθρο, τα αντικείμενα της απόφασης είναι τα ακόλουθα:

Το άρθρο 1 περιλαμβάνει τον σκοπό, δηλαδή την εφαρμογή στη Χώρα του Κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου για τις κλινικές μελέτες που προορίζονται για τον άνθρωπο και την κατάργηση της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ και ορίζει ως αρμόδιες αρχές τον ΕΟΦ και την ΕΕΔ.

Στο άρθρο 2 δίνονται οι απαραίτητοι νομικοί ορισμοί

Το άρθρο 3 αναφέρεται στη διαδικασία έγκρισης διεξαγωγής κλινικής δοκιμής: υποβολή αίτησης, αξιολόγηση, απόφαση για την κλινική δοκιμή

Το άρθρο 4 στη διαδικασία έγκρισης ουσιαστικής τροποποίησης κλινικής δοκιμής

Το άρθρο 5 στις συνθήκες έναρξης διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής

η έρευνά τους χωρίς όμως διακρίσεις όσον αφορά στην ποιότητα των κλινικών δοκιμών, τα κράτη μέλη θα πρέπει να λάβουν μέτρα για να ενθαρρύνουν τις κλινικές δοκιμές που διεξάγονται από τους εν λόγω χορηγούς

Το άρθρο 6 οριοθετεί τη χρήση φαρμάκων που χορηγούνται στα πλαίσια κλινικής δοκιμής

Το άρθρο 7 προσδιορίζει παραμέτρους για τα ερευνητικά κέντρα κλινικών δοκιμών φάσης I

Το άρθρο 8 καθορίζει την προστασία των συμμετεχόντων

Το άρθρο 9 προσδιορίζει τη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση

Το άρθρο 10 καλύπτει ειδικές κατηγορίες συμμετεχόντων όπως ανήλικους ή ανίκανους προς δικαιοπραξία

Το άρθρο 11 αναφέρει κατηγορίες συμμετεχόντων που αποκλείονται από κλινικές δοκιμές

Το άρθρο 12 ορίζει τις συνθήκες των κλινικών δοκιμών σε καταστάσεις επείγουσας ανάγκης

Το άρθρο 13 αναφέρεται στον έλεγχο συμμόρφωσης με τον Κανονισμό (Ε.Ε.) 536/2014

Τα άρθρα 14 έως 16 καλύπτουν θέματα όπως η αστική και ποινική ευθύνη η αποζημίωση των συμμετεχόντων και οι κυρώσεις

Το άρθρο 17 ορίζει την αρχειοθέτηση του κύριου φακέλου της κλινικής δοκιμής

Το άρθρο 18 καθορίζει όρους για την εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (Ε.Ε.Δ.)

Τα άρθρα 19 έως 22 αναφέρονται στη συγκρότηση της Ε.Ε.Δ. τις αρμοδιότητες, τις ευθύνες, τη γραμματεία και την έδρα της Επιτροπής

Το άρθρο 23 προσδιορίζει τις συνθήκες για τις μετεγκριτικές μελέτες

Το άρθρο 24 εστιάζει στις απαιτήσεις για την λειτουργία των CRO

Τα άρθρα 25 έως 27 επικεντρώνονται στην οικονομική Διαχείριση, το πληροφοριακό Σύστημα και το Εθνικό Μητρώο Βιοιατρικής Έρευνας (Ε.Μη.Β.Ε.)

4.3.1 Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (ΕΕΔ): Συγκρότηση και αρμοδιότητες

Σύμφωνα με την Υπουργική απόφαση Γ5α/59676 (ΦΕΚ Β' 4131/22.12.2016) η ΕΕΔ συγκροτείται και στελεχώνεται με απόφαση του Υπουργού Υγείας μετά από πρόταση του Προέδρου του ΕΟΦ. Η ΕΕΔ είναι 10μελής και αποτελείται από έξι επιστήμονες του τομέα της υγείας, ένα νομικό, ένα θεολόγο, έναν επιστήμονα με εξειδίκευση στη βιοηθική και ένα μη ειδικό που εκπροσωπεί τα συμφέροντα των ασθενών, προερχόμενα από νόμιμα συσταθέν σωματείο διασφάλισης των δικαιωμάτων ασθενών. Μαζί με τα τακτικά, ορίζονται και ισάριθμα, αντίστοιχων ειδικοτήτων, αναπληρωματικά μέλη.

Ο Υπουργός Υγείας ορίζει τον Πρόεδρο και τον Αντιπρόεδρο της ΕΕΔ. Σε περίπτωση απουσίας ή κωλύματός του, ο Πρόεδρος αναπληρώνεται από τον Αντιπρόεδρο, σε όλα του τα καθήκοντα. Σε περίπτωση απουσίας ή κωλύματος και των δύο, αναπληρώνονται από το αρχαιότερο των εκ των επιστημόνων υγείας παριστάμενο μέλος.

Η σύνθεση της ΕΕΔ πρέπει να εξασφαλίζει την ανεξαρτησία των αποφάσεών της, καθώς και την επάρκεια και εμπειρία σχετικά με τη μεθοδολογία της κλινικής έρευνας, τις ηθικές και νομικές παραμέτρους, την φαρμακολογία και την ιατρική περίθαλψη.

Σύμφωνα με τον Κανονισμό (Ε.Ε.) 536/2014 οι αρμοδιότητες της ΕΕΔ ορίζονται ως εξής:

Η ΕΕΔ αξιολογεί το μέρος II της αρχικής αίτησης και συντάσσει έκθεση αξιολόγησης. Επίσης αξιολογεί τις ουσιαστικές τροποποιήσεις των εγκεκριμένων κλινικών δοκιμών.

Για να γνωμοδοτήσει, η ΕΕΔ λαμβάνει ειδικά υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία:

- α) τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής σύμφωνα με τις γενικότερα αποδεκτές δεοντολογικές αρχές, τη διακήρυξη του Helsinki, τις αρχές και τα πρότυπα της Ορθής Κλινικής Πρακτικής,
- β) τον τρόπο επιλογής των συμμετεχόντων,
- γ) κατά πόσον η αξιολόγηση της σχέσης προσδοκώμενης ωφέλειας προς τον ενδεχόμενο κίνδυνο είναι ικανοποιητική και κατά πόσο τα συμπεράσματα είναι αιτιολογημένα,
- δ) την επάρκεια του ερευνητή και των συνεργατών του και την καταλληλότητα των κέντρων διεξαγωγής κλινικών δοκιμών,

- ε) την ορθότητα και πληρότητα των γραπτών πληροφοριών που παρέχονται στους συμμετέχοντες, τη διαδικασία που εφαρμόζεται για τη λήψη της συγκατάθεσης και την αιτιολόγηση της έρευνας σε άτομα δικαιοπρακτικά ανίκανα να δώσουν την συγκατάθεσή τους,
- ζ) τα προβλεπόμενα μέτρα για την αποκατάσταση ή την αποζημίωση σε περίπτωση βλάβης της υγείας τους ή θανάτου που αποδίδεται στην κλινική δοκιμή,
- η) κάθε ασφάλιση ή αποζημίωση που καλύπτει την ευθύνη του ερευνητή και του χορηγού,
- θ) το ύψος και τον τρόπο καταβολής κάθε ενδεχόμενης αμοιβής ή αποζημίωσης των ερευνητών και των συμμετεχόντων και το περιεχόμενο οποιασδήποτε σύμβασης μεταξύ του χορηγού και του κέντρου,
- ι) τη συμμόρφωση με τους εφαρμοστέους κανόνες για τη συλλογή, τη φύλαξη και τη μελλοντική χρήση βιολογικών δειγμάτων του συμμετέχοντος,
- κ) αν διασφαλίζεται το δικαίωμα των συμμετεχόντων για σεβασμό της σωματικής και ψυχικής τους ακεραιότητας, το δικαίωμά τους για ιδιωτική ζωή, καθώς και για την προστασία των προσωπικών τους δεδομένων σύμφωνα με τα προβλεπόμενα στην οδηγία 95/46/EK

Τα παραπάνω εφαρμόζονται αναλόγως στις κλινικές έρευνες που αφορούν σε ιατροτεχνολογικά προϊόντα.

4.3.2 Δικαιολογητικά Αρχικής Κατάθεσης στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (ΕΕΔ)

Η ολομέλεια ΕΕΔ κατά την 5η συνεδρίαση στις 23/6/2017 εξέδωσε εγκύκλιο, σύμφωνα με την οποία προσφέρονται οδηγίες για την κατάρτιση των φακέλων κατάθεσης κλινικών δοκιμών τόσο για αρχικές καταθέσεις όσο και για ουσιώδεις τροποποιήσεις αυτών⁸⁴.

Στα περιεχόμενα φακέλου κατάθεσης προς ΕΕΔ για αρχική Γνωμοδότηση Κλινικής Δοκιμής περιλαμβάνονται τα εξής:

- Συνοδευτική επιστολή (σύμφωνα με το πρότυπο ΕΕΔ Ιούνιος 2017)

⁸⁴ http://www.eof.gr/c/document_library/get_file?uuid=0941764e-992b-408d-9728-84ce8f3bb287&groupId=12225

- Φύλλο Παρακολούθησης Ερευνητικών Κέντρων (σύμφωνα με το ΦΕΚ 390/ 21-Φεβ-2013)
- CD με όλα τα περιεχόμενα του φακέλου + Συνοδευτική επιστολή σε Word
- Συμπληρωμένο έντυπο τυποποιημένης αίτησης στα Ελληνικά (προαιρετικά και στα Αγγλικά)
- Εάν ο χορηγός δεν είναι ο αιτών, επιστολή εξουσιοδότησης του χορηγού προς τον αιτούντα προς ΕΕΔ
- Επιβεβαίωση παραλαβής αριθμού Eudra CT (φαρμακευτικό προϊόν) ή EUDAMED CIV ID (ιατροτεχνολογικό)
- Περίληψη του Πρωτοκόλλου
- Αναλυτικό Πρωτόκολλο με όλες τις τρέχουσες τροποποιήσεις στα Ελληνικά (εκτυπωμένο) και στα Αγγλικά (στο CD) , αν η Ελληνική έκδοση είναι μετάφραση Παγκόσμιας έκδοσης
- Έντυπο Ενημέρωσης και Συγκατάθεσης των συμμετεχόντων (Informed Consent Form/ ICF), το οποίο υπάρχει σε έντυπη μορφή στην Ελληνική γλώσσα, ενώ στην Αγγλική σε οπτικό δίσκο (μαγνητικό μέσο αποθήκευσης – CD). Σημαντική παρατήρηση αποτελεί πως η Ελληνική έκδοση είναι μετάφραση της Παγκόσμιας έκδοσης (Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση)
- Ερωτηματολόγια και ημερολόγια ασθενών στα Ελληνικά
- Κάρτα ασθενούς
- Άλλα έγγραφα/υλικά προς τους ασθενείς και/ ή τους οικείους ή τους φροντιστές τους (ενημερωτικά/ εκπαιδευτικά φυλλάδια, οδηγίες, DVD, τσάντες για τα φάρμακα, συλλέκτες βιολογικών υλικών κλπ)
- Έγγραφα/ Υλικά για τους Ερευνητές (επιστολές προς Γενικό Ιατρό/ Προσωπικό Ιατρό του ασθενούς, αφίσες κλπ)
- Τελευταίο πλήρως ενημερωμένο Φυλλάδιο Ενημέρωσης του Ερευνητή για το ερευνητικό φάρμακο (Investigator's Brochure - δεκτό στην Αγγλική γλώσσα, δεκτό μόνο σε CD και εκτυπωμένη μόνο η 1η σελίδα) ή έγγραφο που αντικαθιστά το IB
- Κατάλογος Αρμοδίων Αρχών άλλων χωρών της ΕΕ και τρίτων χωρών που έχει υποβληθεί ή προγραμματίζεται να υποβληθεί η συγκεκριμένη αίτηση κλινικής δοκιμής (όπου να φαίνεται η πορεία έγκρισης) και αποφάσεις/

γνωμοδοτήσεις αν υπάρχουν στα Αγγλικά ή σε άλλες κύριες Ευρωπαϊκές γλώσσες

- Συμφωνητικό έγγραφο μεταξύ χορηγού και κύριου ερευνητή (υπογραφή για την τήρηση του πρωτοκόλλου)
- Σύντομο βιογραφικό σημείωμα (μέχρι 3 σελίδες) των Κυρίων Ερευνητών / Συντονιστών Ερευνητών στην Ελλάδα και για όλα τα Ερευνητικά Κέντρα. Τεκμηριωμένη γνώση GCPs (αναφορά σε προηγούμενες/ τρέχουσες παρεμβατικές κλινικές δοκιμές και/ ή πιστοποιητικό εκπαίδευσης).
- Οικονομική Σύμβαση, συμπεριλαμβανομένων των παραρτήματων της, για όλα τα Ερευνητικά Κέντρα, στα Ελληνικά, σύμφωνα με το ΦΕΚ 390, Τεύχος Β, 21-2-2013, υπογεγραμμένη από τον Χορηγό και τον Ερευνητή και κατατεθειμένη στο ΔΣ του Νοσοκομείου (αρ. πρωτ κατάθεσης)
- Κατάθεση προς έγκριση της δοκιμής από Επιστημονικό Συμβούλιο (ΕΣ) του κάθε Ερευνητικού Κέντρου στο οποίο πρόκειται να διεξαχθεί η δοκιμή (αντίγραφο πρωτοκολλημένης επιστολής προς ΕΣ)/ απόφαση του ΕΣ, αν είναι ήδη διαθέσιμη
- Αντίγραφο του αναλυτικού προϋπολογισμού του κόστους της κλινικής δοκιμής (Παράρτημα της οικονομικής σύμβασης) κατατεθειμένου στον αρμόδιο φορέα (αρ. πρωτοκόλλου ΥΠΕ/ ΕΛΚΕΑ, Πανεπιστήμια/ ΕΛΚΕ, ΔΣ Ιδιωτικών Νοσοκομείων)
- Σύμβαση ασφάλισης (Ασφαλιστική βεβαίωση) για όλους τους συμμετέχοντες για όλη τη διάρκεια της μελέτης
- Περιγραφή της διαδικασίας επιλογής των υποψηφίων συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή
- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για προϊόντα με άδεια κυκλοφορίας στην Ε.Ε. (εφόσον υπάρχει)
- Εάν είναι διαθέσιμο, αντίγραφο της περίληψης της επιστημονικής συμβουλής σχετικά με την κλινική δοκιμή, από οποιοδήποτε κράτος-μέλος της ΕΕ ή τον EMA.
- Εάν η κλινική δοκιμή αποτελεί τμήμα του PIP (Paediatric Investigational Plan), αντίγραφο της απόφασης του EMA όσον αφορά τη συμφωνία σχετικά με το PIP και τη γνωμοδότηση της Παιδιατρικής Επιτροπής ή τον σύνδεσμο στο διαδίκτυο

- Στοιχεία (διεύθυνση, σταθερό και κινητό τηλέφωνο) του υπεύθυνου επικοινωνίας της ερευνητικής ομάδας

Αναφορικά με την κατάρτιση του φακέλου για ουσιώδη τροποποίηση υπάρχει σχετική διαμόρφωση του φακέλου ανάλογα με τα έγγραφα που τροποποιούνται αντίστοιχα.

4.3.3 Έντυπο Συγκατάθεσης μετά από Ενημέρωση

Όσον αφορά στο έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση ορίζεται ότι θα πρέπει να είναι κοινό για όλα τα ελληνικά ερευνητικά κέντρα. Να έχει εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο των Νοσοκομείων, την ΕΕΔ και τον ΕΟΦ. Η γλώσσα του να είναι απλή και κατανοητή και να έχει ληφθεί πριν την έναρξη οποιασδήποτε διαδικασίας της μελέτης, μετά από ανάγνωση/κατανόηση από τον ασθενή, συζήτηση και επίλυση αποριών με τον Ερευνητή ή εξουσιοδοτημένο συν-ερευνητή. Να εμφανίζεται η υπογραφή του ασθενή με ιδιόχειρη ημερομηνία, ενώ στις περιπτώσεις παιδιατρικών μελετών να είναι υπογεγραμμένο και από τους δύο γονείς/κηδεμόνες. Ανάλογα με την ηλικία του παιδιού, να διατίθεται ξεχωριστό έντυπο συναίνεσης. Ενώ τέλος, θα πρέπει να φυλάσσεται το πρωτότυπο στο αρχείο του Ερευνητικού Κέντρου και υπογεγραμμένο αντίγραφο να λαμβάνει ο συμμετέχων προς διευκόλυνσή του.

4.3.4 Περιεχόμενα Εντύπου Συγκατάθεσης μετά από Πληροφόρηση

Παρατίθενται σημεία τα οποία θεωρούνται απαραίτητα να συμπεριλαμβάνονται σε ένα έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση

- Τίτλο και Χορηγό της Κλινικής Δοκιμής
- EudraCT (φαρμακευτικό προϊόν) ή EUDAMED CIV ID (ιατροτεχνολογικό)
- Ερευνητή/ Ερευνητικό Κέντρο (και στοιχεία επικοινωνίας)
- Περιγραφή της Δοκιμής (Φύση/ διευκρίνιση σχετικά με τα υπό έρευνα σημεία της δοκιμής- Σκοπός –Στόχοι-Κατά προσέγγιση αριθμός Ερευνητικών Κέντρων/αριθμός συμμετεχόντων παγκοσμίως)

- Εθελουσία και ελεύθερη συγκατάθεση με δυνατότητα ανάκλησης χωρίς αρνητικές συνέπειες στην περαιτέρω δικαιούμενη παροχή ιατρικής φροντίδας.
- Πληροφόρηση για τη νόσο/ ερευνητικό φάρμακο (ή ιατροτεχνολογικό προϊόν)
- Λόγος για τον οποίο προτείνεται η δοκιμή, ειδικά αν διακόπτεται προηγούμενη θεραπεία (πχ μη ανταπόκριση στη θεραπεία, ανεπιθύμητες ενέργειες κλπ)
- Θεραπευτικές αγωγές της δοκιμής (συγκριτικά φάρμακα/ εικονικό φάρμακο, τυχαιοποίηση- πιθανότητες αγωγής)/ θεραπείες διάσωσης/ υποστηρικτικές θεραπείες. Δοσολογία, οδηγίες χορήγησης. Εναλλακτικές θεραπείες εκτός δοκιμής
- Θεραπεία μετά την περάτωση της δοκιμής
- Διαδικασίες της μελέτης συμπεριλαμβανομένης και της συλλογής και φύλαξης βιολογικών δειγμάτων
- Διάρκεια της μελέτης (για τον συμμετέχοντα) και περιπτώσεις πρόωρης διακοπής
- Δικαιώματα και Υποχρεώσεις του συμμετέχοντα
- Πιθανοί Κίνδυνοι από θεραπείες ή διαδικασίες (Ανεπιθύμητες ενέργειες)
- Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή συμπληρώματα διατροφής, τρόφιμα.
- Αποφυγή συγκεκριμένων δραστηριοτήτων/ αλλαγές στο συνήθη τρόπο ζωής
- Προφυλάξεις σε σχέση με την κύηση (CTFG Guideline)- σε συμφωνία με το πρωτόκολλο (για ορισμένα φάρμακα και ξεχωριστό ειδικό έντυπο)
- Άλλες προφυλάξεις (πχ Οδήγηση/ Χειρισμός μηχανημάτων, Θηλασμός)
- Αναμενόμενες Ωφέλειες
- Κόστος συμμετοχής στη δοκιμή (δωρεάν φάρμακα, εξετάσεις, διαδικασίες)
- Δεν παρέχεται αμοιβή για τη συμμετοχή στη μελέτη (εξαίρεση υγιείς εθελοντές)
- Αποζημίωση εξόδων μετακίνησης για τις ανάγκες της κλινικής δοκιμής
- Αποζημίωση σε περίπτωση βλάβης της υγείας από τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή (ασφαλιστήριο συμβόλαιο)
- Προστασία των προσωπικών δεδομένων (Εχεμύθεια/ Πρόσβαση και Χρήση Προσωπικών Ιατρικών Αρχείων)

- Διαθεσιμότητα πληροφοριών της δομικής σε δημόσιες βάσεις δεδομένων (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>, www.clinicaltrials.gov)

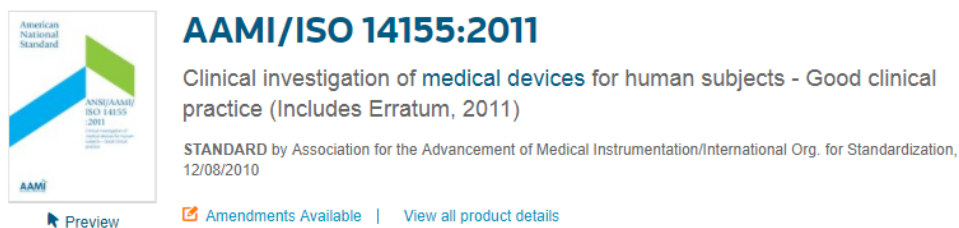
4.3.5 Κανονισμός για ιατρικά εξαρτήματα

Μια σειρά από μεταγενέστερα νομοθετικά κείμενα έχουν σκοπό την εναρμόνιση και ομογενοποίηση του κοινοτικού δίκαιου των χωρών μελών με τους παραπάνω κανονισμούς. Για παράδειγμα ένας σημαντικός κανονισμός δημοσιεύτηκε πρόσφατα (ΕΕ) 2017/745 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 5ης Απριλίου 2017 και αφορά στα νέα ιατροτεχνολογικά προϊόντα που μπορεί να είναι αποτέλεσμα των ιατρικών μελετών.

4.3.6 ISO 14155 / 14971

Ο διεθνής ορισμός πιστοποίησης, έχει θεσμοθετήσει ειδικό ISO με σκοπό να διαχειρίζονται κατάλληλα τα δεδομένα από τρίτες χώρες για κλινικές έρευνες στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρωπαϊκή Ένωση.

Η εφαρμογή αυτού του προτύπου διασφαλίζει την ποιότητα στα πρωτογενή κλινικά δεδομένα αυξάνοντας το εύρος τους και την ισχύ τους⁸⁵.



Σχετικά συνδεδεμένο εργαλείο είναι το ISO 14971:2007 για την εφαρμογή διαχείρισης κινδύνων σε ιατρικές συσκευές.

⁸⁵ <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/meetings/imdrf-meet-160913-brazil-iso14155-2011.pdf>

Αναφορικά με τη διερεύνηση ιατρικών συσκευών για κλινική χρήση σε ανθρώπους συμμετέχοντες σε δοκιμές σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική είναι το ISO 14155:2011.

4.4 Διαχείριση γνώσης

Για την κοινοποίηση στο κοινωνικό σύνολο των κλινικών ερευνών υπάρχουν στο διαδίκτυο παγκόσμιας χρήσης εργαλεία, απαραίτητα τόσο στους ερευνητές, όσο και στους μηχανισμούς ελέγχου και τις επιτροπές αξιολόγησης. Έτσι είναι εφικτό σε ασθενείς, επαγγελματίες υγείας, δημόσιους λειτουργούς αλλά και σε οποιονδήποτε άλλο ενδιαφερόμενο να έχει εύκολα στη διάθεσή του πληροφορίες σχετικά με κλινικές μελέτες ενός μεγάλου εύρους θεραπευτικών κατηγοριών.

Το πλεονέκτημα αυτών των εργαλείων είναι ότι :

- Δίνουν συγκριτική εικόνα στους ενδιαφερόμενους φορείς
- Προσφέρουν πληροφορίες σε όλους τους εμπλεκόμενους
- Ομογενοποιούν και συντονίζουν τη διαδικασία
- Ενισχύουν τη διαφάνεια

Παρακάτω παρουσιάζονται τα σημαντικότερα εργαλεία χρήσιμα για την παρακολούθηση των κλινικών ερευνών

4.4.1 Βάσεις δεδομένων

Βάση clinicaltrials

Στην ιστοσελίδα www.clinicaltrials.gov συντηρείται μια επίσημη διεθνής πλατφόρμα για την καταγραφή των σχεδιαζόμενων και υλοποιημένων κλινικών ερευνών. Ο κύριος στόχος ενός ενιαίου μητρώου είναι η αύξηση της διαφάνειας και της πρόσβασης του κοινωνικού συνόλου σε όσο το δυνατό περισσότερες μελέτες.

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1		Recruiting NEW	Ligation and Hemorrhoidectomy Technique Versus Ligation of Hemorrhoidal Arteries Using Ultrasound for Hemorrhoids	• Hemorrhoids	• Procedure: Ligation and Hemorrhoidectomy • Procedure: Ultrasound Guided Ligation of Hemorrhoidal Arteries	• Department of Surgery, University Hospital of Larissa, Larissa, Greece
2		Recruiting NEW	Bacillus Calmette-Guérin Vaccination to Prevent Infections of the Elderly	• Infection • Hospitalization • Mortality	• Biological: Vaccination • Biological: Placebo	• 4th Department of Internal Medicine, ATRIKON University Hospital, Athens, Attiki, Greece
3		Recruiting NEW	Study on Management Thrombosis in Greek Cancer Patients	• Thrombosis		• Hellenic Society of Medical Oncology, Athens, Greece
4		Recruiting NEW	Effects of Interleukin-6 Inhibition on Vascular Endothelial and Left Ventricular Function in Rheumatoid Arthritis	• Rheumatoid Arthritis • Inflammation	• Drug: Tocilizumab (Actemra®) • Drug: Other biological agent • Drug: Corticosteroid and non-biological agents	• Attikon Hospital, Athens, Haidari, Greece
5		Completed	Ergogenic and Antioxidant Effects of Coenzyme Q10	• Athletic Performance	• Dietary Supplement	• SEFAA

Εικόνα 9 : Βάση δεδομένων clinicaltrials

Η συγκεκριμένη διαδικτυακή βάση συντηρείται και διαχειρίζεται από την United States National Library of Medicine και ξεκίνησε την εισαγωγή εγγραφών το 2000. Τα πεδία που περιέχονται στη συγκεκριμένη βάση είναι, ανάμεσα στα άλλα είναι τα εξής:

- Πρωτόκολλο της μελέτης
- Σκοπός της μελέτης
- Διαδικασία ένταξης ασθενών
- Ασθένεια ή φαρμακευτικό προϊόν υπό έρευνα
- Σχεδιασμός της μελέτης
- Κριτήρια ένταξης
- Κέντρα διεξαγωγής και στοιχεία επικοινωνίας
- Αποτελέσματα της μελέτης
- Δεδομένα συμμετεχόντων (αριθμός ασθενών που συμμετείχαν και δημογραφικά τους στοιχεία)
- Τελικά σημεία της μελέτης
- Αναφορές Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Η αναζήτηση των κλινικών μελετών στο Clinicaltrials.gov μπορεί να πραγματοποιηθεί εισάγοντας ως κριτήρια στην φόρμα αναζήτησης:

- την πάθηση/ιατρική παρέμβαση,
- το όνομα/τον τύπο του Χορηγού,
- τη χώρα διεξαγωγής,
- τον τύπο της μελέτης,
- τη φάση της μελέτης,
- το ηλικιακό εύρος των ασθενών που είναι κατάλληλοι υποψήφιοι
- και τη χρονική περίοδο διεξαγωγής της μελέτης

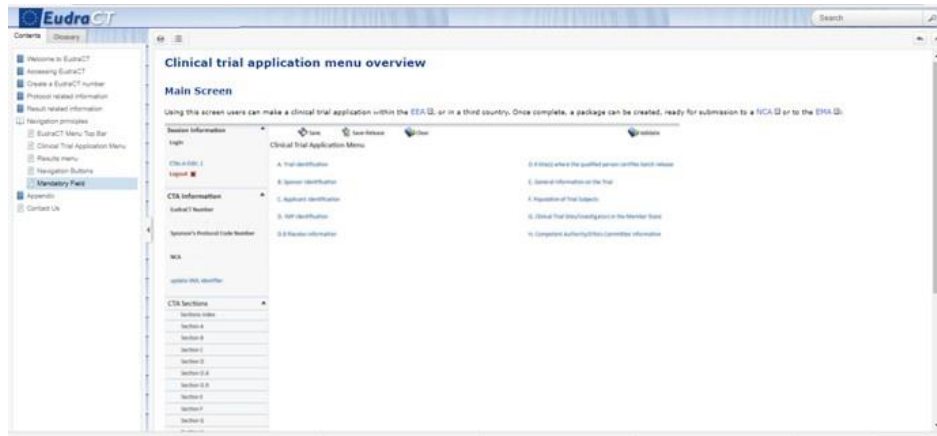
Βάση δεδομένων EUDRACT

Η βάση δεδομένων χρησιμοποιείται από τις αρμόδιες εθνικές αρχές για την εισαγωγή δεδομένων από τους χορηγούς κλινικών δοκιμών και τους αποδέκτες του προγράμματος.

Η εγγραφή και καταχώρηση στη συγκριμένη βάση είναι ενδεδειγμένη για τους οργανισμούς που δραστηριοποιούνται στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Λειτουργεί από τον Μάιο του 2004 και περιλαμβάνει επίσης κλινικές δοκιμές που συνδέονται με την ευρωπαϊκή παιδιατρική ανάπτυξη φαρμάκων.



Εικόνα 10 : Κεντρική οθόνη της βάσης EUDRACT



Εικόνα 11 : Εισαγωγή δεδομένων ανά φάση στη βάση EUDRACT

Μέσω της συγκεκριμένης σελίδας μπορούν να πραγματοποιηθούν οι παρακάτω εργασίες:

Δημιουργία: ενός αριθμού EudraCT, μιας μοναδικής αναφοράς δηλαδή για την κλινική δοκιμή, αρχείων XML / PDF των εφαρμογών κλινικών δοκιμών σε τοπικό επίπεδο, Αποθήκευση τοπικά εφαρμογών κλινικών δοκιμών προκειμένου να ολοκληρωθούν, επικυρωθούν, συγκριθούν ή να προετοιμαστεί ένα πακέτο για υποβολή της δοκιμής σε μια αρμόδια εθνική αρχή. Επιπρόσθετα, δίδονται ή συλλέγονται αντίστοιχα πληροφορίες σχετικές με το πρωτόκολλο αλλά και με τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής.

Βάση ΔΗΛΟΝ του ΣΦΕΕ

The screenshot shows a web browser window with the URL https://www.dilon.sfee.gr/studiesp_d.php?meleti_id=NIS-GEN-POM-001. The page header includes the logo of Διήλιον (Dilon) and ΣΦΕΕ (Συνδέσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος). A navigation menu contains links for Αρχική, Μελέτες, Βοήθεια, and Σύνδεση. The main content area is titled 'Εμφάνιση Μελέτης' and displays a table with the following data:

Κωδικός Μελέτης:	NIS-GEN-POM-001
Θεραπευτική κατηγορία:	Αιματολογία
Φάρμακο:	romalidomide
Μη εφαρμοσμένο:	Όχι
Επιλογή σε περίπτωση επιδημιολογικής μελέτης:	
Τύπος Μελέτης:	Μη παρεμβατική μελέτη με φάρμακο
Εταιρεία:	Genesis Pharma
Τίτλος Μελέτης:	A Retrospective Chart Review and a Prospective Study of the Pomalidomide plus Low Dose Dexamethasone Efficacy in Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Patients Under Real-Life conditions. The 'POWERFUL' Study
Ονομασία Μελέτης:	POWERFUL
Κατάσταση Μελέτης:	Εθνική - Μελέτη υπό προγραμματισμό (Planned)
Επιστημονικός Σκοπός:	Review the efficacy of treatment with pomalidomide plus low dose dexamethasone in Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Patients under real-life conditions
Έντυπο Συγκατάθεσης:	Ναι

Εικόνα 12 : Βάση δεδομένων ΔΗΛΙΟΝ

Η ιστοσελίδα www.dilon.sfee.gr αναφέρεται στο ηλεκτρονικό Μητρώο Μη Παρεμβατικών Μελετών (ΜΜΠΜ) και είναι αναρτημένη στον ιστότοπο του Συνδέσμου Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος (ΣΦΕΕ). Αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα του Κώδικα Δεοντολογίας του ΣΦΕΕ (Κώδικας) όπως αυτός τροποποιήθηκε από την Γενική Συνέλευση στις 8/3/2013 και είναι σε ισχύ από τότε.

Ο Κώδικας στοχεύει στην εναρμονισμένη πρακτική των δραστηριοτήτων της φαρμακοβιομηχανίας στα πλαίσια της διαφάνειας, της ηθικής και της δεοντολογίας.

Το Μητρώο περιλαμβάνει όλες τις εγγεγραμμένες Μη Παρεμβατικές Μελέτες (EMA annex March 2011), οι οποίες διεξάγονται από τις φαρμακευτικές εταιρίες – μέλη του ΣΦΕΕ και εντάσσουν ασθενείς από το 2013.

Στις μελέτες αυτές, το φαρμακευτικό προϊόν συνταγογραφείται σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική και την άδεια κυκλοφορίας του.

Επιπρόσθετα, το Μητρώο περιλαμβάνει και μία δεύτερη κατηγορία μελετών, η διεξαγωγή των οποίων δεν περιλαμβάνει φαρμακευτικό προϊόν (επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης νόσου).

Αναλυτικότερα, στο Μητρώο αναγράφονται και δημοσιοποιούνται τα παρακάτω:

- η γεωγραφική κατανομή των ερευνητικών κέντρων της μελέτης,
- ο προβλεπόμενος αριθμός συμμετεχόντων,

- η ερευνητική αποζημίωση ανά ολοκληρωμένη συμπλήρωση εντύπου καταγραφής ασθενούς,
- το χρονοδιάγραμμα διεξαγωγής της, καθώς και
- τα αποτελέσματα μετά την ολοκλήρωσή της.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Ο ρόλος των κλινικών δοκιμών στην Ελληνική Οικονομία

Εισαγωγή

Οι κλινικές δοκιμές ως θεμέλιος λίθος για το μέλλον της ιατρικής έρευνας αποτελούν ταυτόχρονα έναν από τους τομείς που μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη της εθνικής οικονομίας. Δεν παύουν να αποτελούν τομέα δύσκολο, ανταγωνιστικό έναντι χωρών που έχουν ήδη αναπτύξει πολύ νωρίτερα τις διαδικασίες και υποδομές για να τις υλοποιήσουν. Για τον λόγο αυτόν έχουν σημαντικό ρόλο στην Εθνική Στρατηγική Υγείας και στις δράσεις ΕΣΠΑ του τομέα υγείας για τη περίοδο: 2014-2020. Ήδη το ποσό των επενδύσεων του κλάδου στην Ελλάδα ανέρχεται σε πολλά εκατομμύρια ευρώ.

Demographic data ⁽¹⁰⁾	Life expectancy (2013) Dependency ratio (% population 0-14 years & 65+/ 15-64 years) (2014) % of Uninsured	81.4 years 51.7% 25.2%
Price Change ⁽¹¹⁾	Medicines Price Index 2009/2014	-26.5%
Generics ⁽¹²⁾	% of total sales (in value terms PPPs) % of total sales (in volume terms)	15.2% 28.6%
Generics and off-patent ⁽¹³⁾	% of total sales (in volume terms)	64.2%
OTC ⁽¹⁴⁾	Value (2014)	€331 mil.
Επενδύσεις R&D ⁽¹⁴⁾	Estimations (2014)	€100-120 mil.

(1) EL-STAT, EOPYY, Panhellenic Association of Pharmaceutical Wholesalers

(2) Eurostat 2015, PRODCOM

(3) Eurostat, Labour Force Survey, SBS, 2015

(4) Eurostat, International trade, EU Trade Since 1988 By CN8, 2015

(5) EOF, 2015

(6) System of Health Accounts (SHA) 2013, EOPYY 2012-2014, State Budget 2013-2014, data processing IOBE, SFEE, OECD Health Data 2015, Eurostat 2015

(7) SHA, 2013

(8) M.D 1907/B/15.7.2014, estimations IOBE & EFPIA 2014

(9) OECD Health Data 2015, Ministry of Labour, Atlas, 2014

(10) Eurostat, Harmonised Indices of Consumer Prices (HICP), 2015

(11) IMS 2014, Midas

(12) IMS 2014, Midas

(13) AESGP, IMS Hellas Data 2015

(14) EOF, 2014

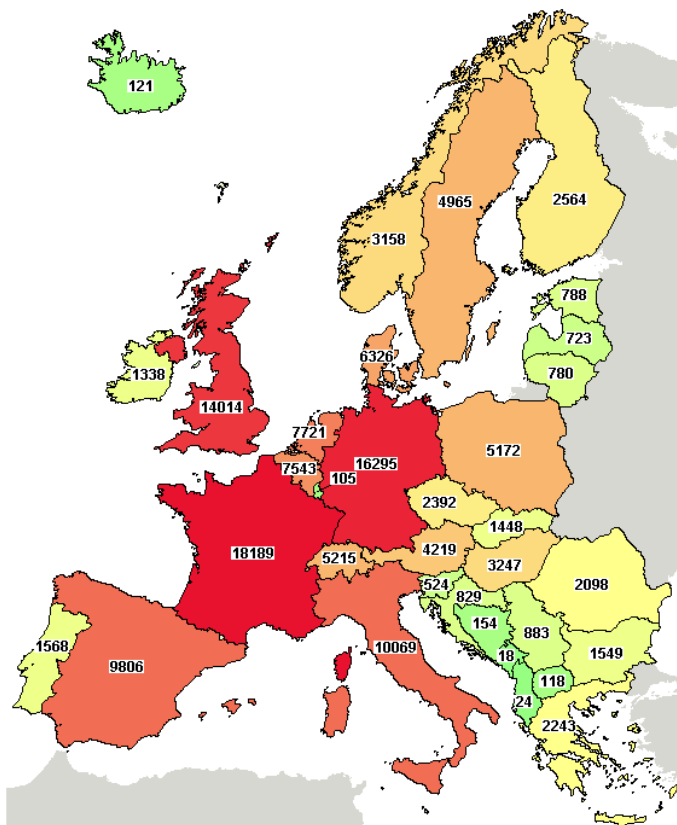
Εικόνα 13 : Επενδύσεις σε έρευνα από τον Φαρμακευτικό κλάδο στην Ελλάδα⁸⁶

5.1 Μέγεθος του κλάδου

Οι ιατρικές μελέτες και η ιατρική τεχνολογία είναι δύο βασικές οικονομικές δραστηριότητες σε κάθε χώρα με την οικονομική δομή της Ελλάδας.

⁸⁶ Τσακανίκας, 2016. Μελέτη στρατηγικής για τον κλάδο της Φαρμακοβιομηχανίας. Ίδρυμα Οικονομικών & Βιομηχανικών Ερευνών

Από την ιστοσελίδα clinicatrrials φαίνεται η ασθενής θέση της Ελλάδος στη διάχυση στην οικονομία της ιατρικών μελετών. Η πρόσφατη (τέλη Σεπτεμβρίου 2017) εικόνα της Ελλάδας σε σχέση με τους γείτονές της ως προς το πλήθος των πρόσφατων χρηματοδοτούμενων από τη φαρμακοβιομηχανία ιατρικών ερευνών.

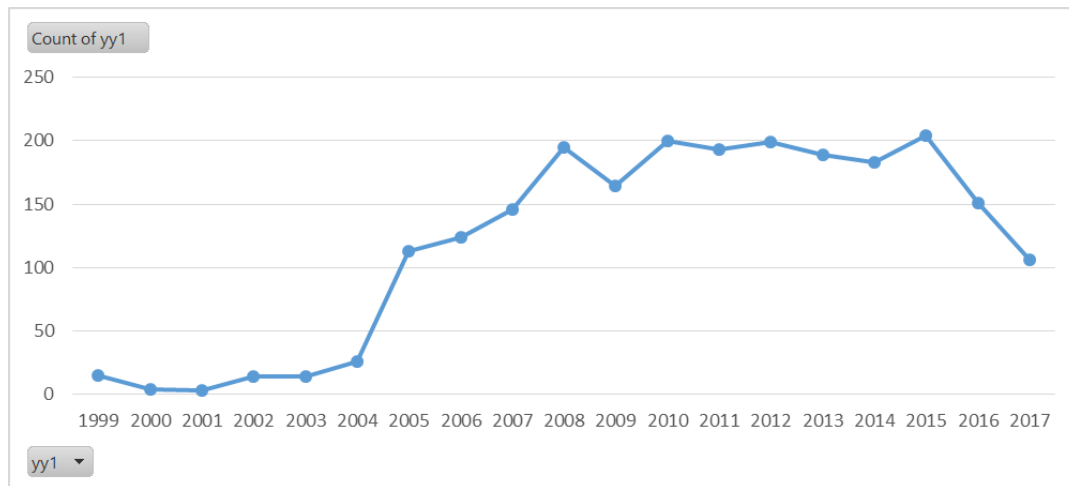


Εικόνα 14 : πλήθος χρηματοδοτούμενων ιατρικών ερευνών⁸⁷

Αναλύοντας τη βάση των ερευνών παρατηρείται ότι κάθε χρόνο, από το 2008 και μετά καταχωρούνταν περίπου 200 αιτήσεις για κλινικές μελέτες στην Ελλάδα.

Το 2016 ήταν μια ασθενής χρονιά, κάτι που αναμένεται να συμβεί και το 2017, λαμβάνοντας υπόψη τον περιορισμένο αριθμό των μελετών καταχωρημένων τους πρώτους εννιά μήνες του έτους.

⁸⁷ ιστοσελίδα clinicatrrials



Εικόνα 15 :Χρονολογική τάση όλων των χρηματοδοτούμενων κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα.⁸⁸

Η μεγάλη πλειοψηφία ήταν παρεμβατικές μελέτες,

Είδος	Πλήθος
Expanded Access	15
Interventional	1784
Observational	444

Πίνακας 3 : Segments των κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα.⁸⁹

Αυτό που είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι έχουν αυξηθεί σημαντικά οι κλινικές μελέτες που διεξάγονται από κοινοπραξία φορέων, ερευνητικών ιδρυμάτων της Ελλάδος αλλά και του Εξωτερικού.

Ενδεικτικά παραδείγματα είναι τα ακόλουθα :

Hellenic Oncology Research Group | University Hospital of Crete

San Antonio Military Medical Center|Antigen Express, Inc.|Norwell, Inc.

Royal Liverpool University Hospital | NCIC Clinical Trials Group |Australasian Gastro-Intestinal Trials Group | National Cancer Institute (NCI)

European Organisation for Research and Treatment of Cancer –EORTC⁹⁰

⁸⁸ Στατιστική επεξεργασία των δεδομένων από την <https://clinicaltrials.gov/>

⁸⁹ Στατιστική επεξεργασία των δεδομένων από την <https://clinicaltrials.gov/>

⁹⁰ Στατιστική επεξεργασία των δεδομένων από την https://clinicaltrials.gov

5.2 Οφέλη από τις κλινικές έρευνες

Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν “οξυγόνο” για το ανθρώπινο κεφάλαιο και την οικονομία της χώρας καθώς, σύμφωνα με τη μελέτη της ΕΣΔΥ κάθε φορά που εγκρίνεται μια κλινική δοκιμή “εισάγονται” στην Ελλάδα περίπου 250.000€ και προκαλείται, σύμφωνα με τους δημοσιευμένους δημοσιονομικούς πολλαπλασιαστές, καθαρή αύξηση στο ΑΕΠ της χώρας μας, η οποία υπερβαίνει κατά πολύ τις 500.000€ ανά κλινική δοκιμή.

Μέσω της σύνδεσης των πανεπιστημίων με την έρευνα μπορεί να αυξηθεί σημαντικά η δυνατότητα υλοποίησης μεγαλύτερου πλήθους ερευνών και να επιταχυνθεί η υλοποίηση της διαδικασίας. Οι ειδικοί λογαριασμοί έρευνας είναι σημαντικό εργαλείο μόχλευσης.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα κάθε πληθυσμού μεταβάλλονται σημαντικά μέσα στο χρόνο. Ειδικά στη χώρα μας υπάρχει σημαντική μεταβολή των πληθυσμιακών υποομάδων εξαιτίας εσωτερικής και διεθνούς μετανάστευσης. Επιπλέον, η αύξηση του προσδόκιμου ζωής, η επίδραση του αστικού τοπίου και των φυτοφαρμάκων στην ανθρώπινη υγεία, η μεταβολή καταναλωτικών συνηθειών, ακόμα και η αύξηση της θερμοκρασίας στον πλανήτη κατά ένα βαθμό κελσίου μπορούν να μεταβάλλουν σημαντικά τα επιδημιολογικά δεδομένα, δημιουργώντας νέες ανάγκες και κόστη. Ανάλογα θα πρέπει να μεταβάλλονται και τα οικονομικοτεχνικά δεδομένα, άρα θα πρέπει να αλλάζουν και τα υποδείγματα της πολιτικής οικονομίας. Η επικέντρωση της έρευνας στις νέες παθήσεις του πληθυσμού θα συμβάλει σημαντικά στην προαγωγή των υπηρεσιών υγείας και τη μείωση του κόστους νοσηλείας και περίθαλψης.

Η αύξηση της καινοτομίας και η εξατομίκευση της έρευνας θα μπορέσει να αποτελέσει το εφαλτήριο δημιουργίας πρωτογενούς βιομηχανικής παραγωγής, δευτερογενούς παροχής υπηρεσιών υγείας στο πληθυσμό και τριτογενούς παροχής συμβουλευτικών υπηρεσιών στον κλάδο.

Με ένα πρωτόλειο ιδιαίτερα συντηρητικό υπόδειγμα η παραγωγική εκμετάλλευση με την ανάπτυξη παραγωγής 50 φαρμάκων από τα ερευνητικά αποτελέσματα των κλινικών ερευνών μπορεί να αποφέρει σημαντικά επιπρόσθετα ετήσια οφέλη.

Νέες γραμμές παραγωγής

50

Πωλήσεις από παραγωγή φαρμάκων	53,8 εκ €
Δευτερογενής υπηρεσίες υγείας	17,3 εκ €
Συμβουλευτικές υπηρεσίες σε οργανισμούς	1,6 εκ €
Σύνολο πρόσθετων ετήσιων εσόδων	72,6 εκ €

Πίνακας 4 : Ελάχιστο εκτιμώμενο πρόσθετο όφελος από την ανάπτυξη κλινικών δοκιμών

Το κόστος μιας μελέτης μπορεί να ανέβει σε σημαντικά ποσά, ποσά όμως που μένουν και διακινούνται στη χώρα διεξαγωγής της μελέτης.

Παρακάτω παρατίθεται το υπόδειγμα κόστους για μια μελέτη με 400 συμμετέχοντες ασθενείς

Direct Costs			
	# Units	Unit Cost	total Cost
medical history (cost to institution)	25	100,00 €	2.500,00 €
lab kits	25	15,00 €	375,00 €
Kits for subects	400	50,00 €	20.000,00 €
Total Procedural Costs			22.875,00 €

	# Hours	Hourly Rate	Total Cost
<i>Study Coordinator</i>	200	40,00 €	8.000,00 €
BioStatistics Consultant	40	120,00 €	4.800,00 €
Secretaty	300	20,00 €	6.000,00 €
Total Personnel Costs			18.800,00 €

Indirect Costs (Institutional Overhead)	
Total Costs that are subject to overhead (Personnel + Procedural)	41.675,00 €
Institutional Overhead	10%
Total Indirect Costs (Institutional Overhead)	4.167,50 €

Other Costs	
<i>IRB Reviews</i>	3.000,00 €
<i>CRO costs</i>	10.000,00 €

Patent	12.000,00 €
Total Other Costs	25.000,00 €

Cost Summary	
Total Procedural Costs	22.875,00 €
Total Personnel Costs	18.800,00 €
Total Indirect Costs (Institutional Overhead)	4.167,50 €
Total Other Costs	25.000,00 €
Total Funding Requested (Direct+Indirect+Other)	70.842,50 €

Πίνακας 5 : Υπόδειγμα κοστολόγησης για την ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου μέσω μιας κλινικής δοκιμής

Σε αυτό το κόστος δεν υπολογίζεται το σημαντικότερο κόστος παραγωγής του φαρμάκου, κόστος προφανώς πολύ μεγαλύτερο της αναπτυσσόμενης διαδικασίας.

Τα παραπάνω κόστη είναι τα ελάχιστα δυνατά για μια εταιρεία που συνεργάζεται συστηματικά με τη μητρική της και φορείς εκτός Ελλάδας. Επίσης, η αύξηση των συμμετεχόντων ασθενών και η δόκιμη στελέχωση της ερευνητικής ομάδας πολλαπλασιάζουν τα οφέλη για την εθνική οικονομία.

Το σημαντικό είναι ότι όλα αυτά τα έξοδα, αποτελούν έσοδα για άλλα μέλη της εθνικής οικονομίας, καθιστώντας αυτές τις επενδύσεις απόλυτα ωφέλιμες.

5.3 Προοπτικές του κλάδου

Είναι κοινά αναγνωρισμένο ότι ο τομέας της κλινικής δοκιμής είναι μια οικονομική δραστηριότητα με τεράστια περιθώρια εξέλιξης και βελτίωσης.

Η βελτίωση μπορεί να επέλθει με την αύξηση του αριθμού των μελετών που διεξάγονται στην Ελλάδα αλλά και με τη διεύρυνση των ερευνητικών κέντρων που αναλαμβάνουν την εκπόνησή τους.

Τα ανταγωνιστικά πλεονεκτήματα της Ελλάδος, συγκριτικά με τις λοιπές Ευρωπαϊκές χώρες είναι:

➔ Αξιόπιστο επιστημονικό προσωπικό

Σημαντική διαρροή εργαζόμενων στο εξωτερικό αντί να συνεισφέρουν στην εθνική οικονομία

➔ Σημαντικά χαμηλότερο κόστος διεξαγωγής.

Υπάρχουν πεδία που το κόστος μπορεί να είναι και μικρότερο του 50%, ειδικά εκεί όπου το βασικό κέντρο κόστους είναι η ανθρώπινη παρέμβαση.

➔ Διοικητική Αναδιοργάνωση

Παλαιότερα πολύπλοκες διοικητικές δομές καθυστερούσαν την λήψη εγκρίσεων και κατά συνέπεια τη διεξαγωγή μιας μελέτης. Η κοινή υπουργική απόφαση του Φεβρουαρίου 2013 έθεσε ανταγωνιστικά χρονοδιαγράμματα σε σύγκριση με τις άλλες Ευρωπαϊκές χώρες ορίζοντας ως μέγιστο τις 60 ημέρες για την ολοκλήρωση της αλληλουχίας των εγκρίσεων.

Με την εφαρμογή του Κανονισμού 536/2014 της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η κλινική έρευνα δημιουργεί πρόσθετες θέσεις εξειδικευμένης απασχόλησης. Εισάγει επιπλέον διεθνή τεχνογνωσία στο ελληνικό αναπτυξιακό πρότυπο, προσελκύοντας νέες επενδύσεις. Εμμέσως, πρόκειται να επηρεάσει την αναδιοργάνωση των νοσοκομείων και των ερευνητικών κλινικών. Η επέκταση του ηλεκτρονικού φακέλου και της μηχανογράφησης της υγείας οδηγεί σε αμεσότερη ένταξη ασθενών στις κλινικές μελέτες.

Διευκολύνεται η πρόσβαση ασθενών στα φάρμακα. Οι πολίτες θα μπορούν να έχουν άμεση πρόσβαση σε όλα τα καινοτόμα φάρμακα, χωρίς καθυστερήσεις, γεγονός που έχει άμεση και σημαντική επίδραση στα δημόσια οικονομικά υγείας.

Πέρα των παρεμβατικών ερευνών, υπάρχουν οι επιδημιολογικές και οι μελέτες παρατήρησης. Αυτές παρέχουν απαραίτητα στοιχεία στα στελέχη που προγραμματίζουν την πρόβλεψη των τάσεων του κόστους της υγείας στην Ελλάδα και τη λήψη αποτελεσματικών μέτρων για τη διαχείριση του κόστους αλλά και την επαρκή περίθαλψη των πολιτών. Επίσης θα μπορούν έτσι να διερευνούν την ύπαρξη διαθεσιμότητας (capacity) για παροχή αναβαθμισμένων υπηρεσιών υγείας σε πολίτες γειτονικών χωρών. Έτσι θα μπορούσε η Ελλάδα να αναπτυχθεί σε ένα κέντρο παροχών υπηρεσιών υγείας της ανατολικής μεσογείου και βαλκανικής.

If Ireland and Belgium can why not Greece? What does it take to attract Clinical Trials				
				
CLINICAL	Skilled workforce	↑	↑	↑
	Medical	↑	↑	↑
	Access of patients	↑	↑	↑
	Predictable environment	↓	↑	↑
	Clinical trial cost	↑	↑	↑
	Clinical trial quality	↑	↑	↑
	Time to approval	↓	↑	↑
COMMERCIAL	Tax breaks & Incentives for investment	↓	↑	↑
	Adoption of innovation & fair pricing	↓	↑	↑
	Public-Private partnership	↓	↑	↑

Εικόνα 16 : Σύγκριση της Ελλάδας με ανταγωνιστικές χώρες⁹¹

Χώρες, όπως το Ισραήλ και η Τουρκία έχουν καταφέρει να προσελκύσουν σημαντικότατο αριθμό επενδύσεων, σημαντικά περισσότερες από την Ελλάδα.

Όλες αυτές οι χώρες προσπαθούν και προετοιμάζονται να επωφεληθούν της διάχυσης της εμπορικής ανάπτυξης από τις αναπτυγμένες οικονομίες στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Παρόλα τα οφέλη από τις κλινικές μελέτες, φαίνεται ότι “δεν επιταχύνουμε”. Με ένα νέο θεσμικό πλαίσιο και με δεδομένη τη διάθεση των φαρμακευτικών εταιρειών και δηλωμένη την πρόθεση των αρχών να συνδράμουν να επενδύσουν σε έρευνα στην Ελλάδα, η απάντηση στο ερώτημα «Γιατί στην Ελλάδα δεν επιταχύνουμε;» είναι επιτακτική και μείζονος σημασίας για τη χώρα. Η αναζήτηση λύσεων αποτελεί εθνική προτεραιότητα, η οποία θα προσφέρει⁹²:

στους ασθενείς:

Γρήγορη και εύκολη πρόσβαση σε νέες θεραπείες ιδιαίτερα για θανατηφόρες νόσους

- Βελτιστοποίηση καταπολέμησης των παθήσεων

⁹¹ PhRMA Innovation Forum (PIF), Clinical Trials: A Potential Growth Engine For Greece Key Considerations To Attract Clinical Trial Investment Jim Sage President PhRMA Innovative Forum (PIF) President and Managing Director, Pfizer Hellas Innovation Forum Greece. Dec 31, 2016, <https://www.slideshare.net/EthosEvents/50-clinical-research-conference-jim-sage>

⁹² <https://www.sfee.gr/i-kliniki-erevna-tha-dosi-nea-pnoi-ke-othisi-sti-dimosia-igia-ke-tin-anaptixi-tis-xoras-mas/>

- Μεγαλύτερη ευελιξία στους τρόπους αντιμετώπισης και στην εύρεση θεραπευτικών επιλογών
- Αύξηση του προσδόκιμου ζωής
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής

στους επαγγελματίες της υγείας:

- Νέα φάρμακα για την αντιμετώπιση παθήσεων και την θεραπεία των ασθενών
- Δυνατότητα επιλογής της κατάλληλης θεραπείας με βάση το ιστορικό και την κλινική εικόνα του ασθενή
- Απαντήσεις σε συγκεκριμένα ιατρικά ερωτήματα
- Διεξοδική γνώση / κατανόηση των διαφόρων παθήσεων
- Αύξηση μέσα από την εμπειρία στη θεραπευτική αντιμετώπιση των παθήσεων

στους ερευνητές:

- Υψηλού κύρους δημοσιεύσεις
- Ανάδειξη Ελλήνων ερευνητών και των ομάδων τους
- Διεθνείς συνεργασίες
- Ενίσχυση χρηματοδότησης της ακαδημαϊκής έρευνας όπως και των σχετικών υποδομών – ερευνητικών εργαστηρίων & κέντρων αριστείας
- Ενίσχυση Ερευνητικών Λογαριασμών (ΕΛΚΕ) Πανεπιστημίων
- Ενίσχυση αποδοχών ερευνητών – ιατρών και μη διαρροή αυτών προς το εξωτερικό

στην Εθνική Οικονομία:

- Εισροή σημαντικών κεφαλαίων στην Ελλάδα
- Δυνατότητα επενδύσεων σε δομές υγείας

- Αύξηση της απασχόλησης και δημιουργία νέων θέσεων εργασίας
- Αξιοποίηση επιστημονικού ανθρώπινου δυναμικού σε εξειδικευμένους τομείς.

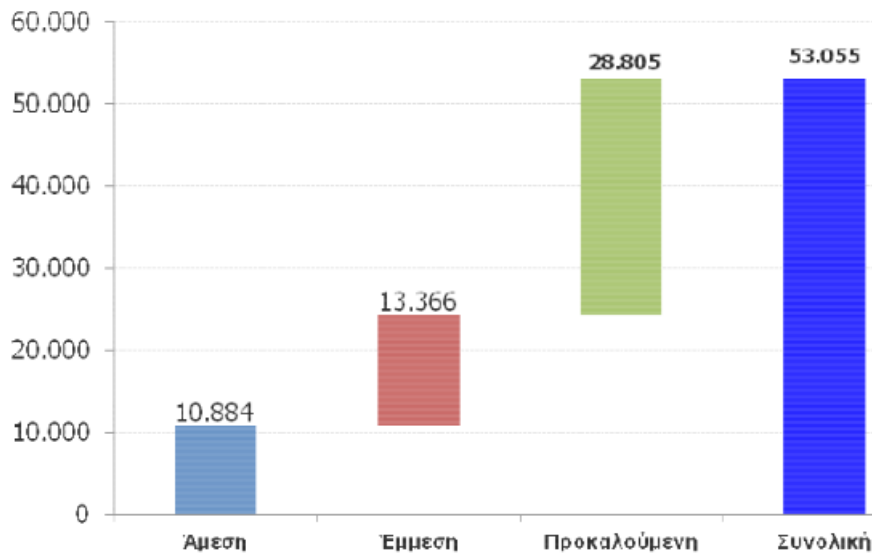
στο Εθνικό Σύστημα Υγείας:

- Απόκτηση ερευνητικού “know-how”
- Βελτίωση της οργάνωσης και του εξοπλισμού
- Εισροή εσόδων (15% του προϋπολογισμού των Κλινικών Μελετών στα Νοσοκομεία, 5% του προϋπολογισμού στις ΥΠΕ/ΕΛΚΕΑ) για την κάλυψη αναγκών ιδιαίτερα για ειδικευόμενο προσωπικό

Βάσει εκτίμησης IOBE, για κάθε επιπλέον επένδυση €10 εκ. υπάρχει συνολική αύξηση του ΑΕΠ κατά 22 εκ. €, επιπλέον αύξηση κατά 5,18 εκ. στα έσοδα του Κράτους από φόρους και εισφορές και δημιουργία 436 νέων θέσεων εργασίας⁹³. Η φαρμακευτική βιομηχανία έχει συνολική επίδραση στο ΑΕΠ κατά 7,5 δις € (3,4% ΕΠ) και 132.000 θέσεις εργασίας αλλά και 400 εκ.€ σε φοροεισφορές (IOBE), ενώ προτίθεται να επενδύσει περαιτέρω στην Κλινική Έρευνα ενισχύοντας την ανάπτυξη της ελληνικής οικονομίας, υπερτετραπλασιάζοντας τα ερευνητικά κονδύλια σε διάστημα 2-3 ετών. Βασική προϋπόθεση για την επιτυχία του σκοπού αυτού είναι η δημιουργία Εθνικής Στρατηγικής και Σχεδιασμού με κοινό στόχο την προσέλκυση και διατήρηση κλινικών μελετών στην Ελλάδα.

Σύμφωνα με το Παρατηρητήριο Κλινικών Μελετών, (εικόνα 22) είναι ιδιαίτερη σημαντική η έμμεση και προσκαλούμενη συμμετοχή στην απασχόληση του κλάδου του φαρμάκου, γεγονός που κάνει ακόμα επιτακτικότερη την ανάπτυξη του κλάδου μέσω νέων σκευασμάτων από κλινικές δοκιμές. Για κάθε άμεση θέσης απασχόλησης δημιουργούνται και άλλες τέσσερεις.

⁹³ Καραγιαννοπούλου, 2017. Στα αχαιογράφητα νερά των κλινικών μελετών
<http://www.iatronet.gr/eidiseis-nea/ygeia-business/news/39958/sta-axartografita-nera-twn-klinikwn-meletwn.html>



Εικόνα 17 : Επίδραση του κλάδου του φαρμάκου στην ανεργία⁹⁴

Μετά την έκδοση της κοινής Υπουργικής Απόφασης (ΚΥΑ) (ΔΥΓ3(α)/οικ.18910, ΦΕΚ Β' 390) επετεύχθη ένα πολύ σημαντικό βήμα. Εντούτοις, εξακολουθούν να παραμένουν δυσλειτουργίες, οι οποίες οφείλονται και προκύπτουν από τη μη πλήρη και καθολική εφαρμογή της από τους αρμόδιους εμπλεκόμενους φορείς και από υπερερμηνείες ή υποκειμενικές αξιολογήσεις των άρθρων της. Στα παραπάνω συμβάλλει και η απουσία ενιαίας τήρησης διαδικασιών σε Νοσοκομεία ΕΣΥ, ΥΠΕ-ΕΛΚΕΑ, Πανεπιστήμια-ΕΛΚΕ, όπως και ανεπαρκής εξειδικευμένη στελέχωση των θεσμών που είναι υπεύθυνοι για την αξιολόγηση και την έγκριση εφαρμογής τους.⁹⁵

Η κατάσταση αυτή δεν αποτελεί το μοναδικό «αγκάθι». Επικρατεί ιδιαίτερη καθυστέρηση της έγκρισης τιμολόγησης και αποζημίωσης νέων φαρμάκων τα τελευταία χρόνια, με αποτέλεσμα το γεγονός αυτό να αποτελεί σοβαρό και ουσιαστικό λόγο αποκλεισμού της Ελλάδας από τη δραστηριότητα διενέργειας κλινικών μελετών, καθώς η χώρα καθίσταται μια μη ανταγωνιστική επιλογή. Απόρροια τούτου είναι η μη αξιοποίηση του υψηλού επιστημονικού ιατρικού δυναμικού της χώρας και της

⁹⁴ http://iobe.gr/docs/research/RES_05_A_01022013REP_GR.pdf

⁹⁵ Δελτίο τύπου ΣΦΕΕ 22/05/2014 Η Κλινική Έρευνα θα δώσει νέα πνοή και ώθηση στη Δημόσια Υγεία και την Ανάπτυξη της χώρας μας. <https://www.sfee.gr/i-kliniki-erevna-tha-dosi-nea-pnoi-ke-othisi-sti-dimosia-igia-ke-tin-anaptixi-tis-choras-mas-km/>

αξιοπιστίας του για την προσέλκυση και τη διατήρηση των κλινικών μελετών στη χώρα.

Αντίθετα στο στόχο μας για αναπτυξιακή πολιτική στο χώρο, παρατηρείται μείωση των κλινικών μελετών κατά 18% των εταιρειών μελών ΣΦΕΕ (στο διάστημα 2016 έναντι 2010), παράλληλη αύξηση της ανεργίας στον κλάδο της έρευνας και φυσική απόρροια αυτού περιορισμός της εισροής σημαντικών πόρων από το εξωτερικό⁹⁶.

Η προσέλκυση επενδύσεων στην Κλινική Έρευνα αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά με τη μείωση της γραφειοκρατίας, την απλοποίηση των διαδικασιών και τη συστηματική τήρηση του χρονοδιαγράμματος έγκρισης των κλινικών μελετών σύμφωνα με την Κοινοτική και Εθνική Νομοθεσία. Αντίστοιχα θα πρέπει να αντιμετωπιστεί και η προσπάθεια ενημέρωσης τόσο του συνόλου της κοινωνίας όσο και των ασθενών για τα πολλαπλά οφέλη της Κλινικής Έρευνας, δεδομένου ότι η Ευρωπαϊκή Νομοθεσία υιοθετεί περισσότερο ελαστική πολιτική προς την κατεύθυνση αυτή. Τέλος, οι θεσμοί οι οποίοι συνεργάζονται για την υλοποίηση της δραστηριότητας των Κλινικών Δοκιμών όπως η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας, ο ΕΟΦ, οι ΥΠΕ, τα Πανεπιστήμια και τα Νοσοκομεία μαζί με τις ενώσεις ασθενών και τις εταιρείες που δραστηριοποιούνται στο χώρο θα πρέπει να θέσουν τις βάσεις μιας ενιαίας αντιμετώπισης για την προσέλκυση κλινικών μελετών.

Προτείνονται λοιπόν οι εξής δράσεις προκειμένου η κλινική έρευνα να ληφθεί ως σημαντική προτεραιότητα για την εθνική ανάπτυξη, οικονομία αλλά και δημόσια υγεία:

1. Θεσμοθέτηση Ειδικής Γραμματείας στο Υπουργείο Υγείας και Εθνικού Συμβουλίου για τις κλινικές μελέτες με τη συμμετοχή όλων των εμπλεκόμενων φορέων (Έρευνητές ΕΕΔ, ΕΟΦ, ΥΠΕ, Διοικήσεις Νοσοκομείων, Πανεπιστήμια, Υπουργείο Ανάπτυξης, Υπουργείο Οικονομικών και θεσμικών φορέων-συνδέσμων της Φαρμακευτικής Βιομηχανίας και εκπροσώπων ενώσεων ασθενών) και στόχο την κατάρτιση εθνικού σχεδιασμού και υλοποίησης Κλινικών μελετών στο Υπουργείο Υγείας υπό ειδικό γενικό γραμματέα (τεχνοκράτη 5ετούς θητείας)

⁹⁶ <https://www.sfee.gr/i-kliniki-erevna-tha-dosi-nea-pnoi-ke-othisi-sti-dimosia-igia-ke-tin-anaptixi-tis-choras-mas-km/>

2. Προσέλκυση & Αξιοποίηση των κονδυλίων έρευνας εντός των Πανεπιστημίων (ΕΛΚΕ), Νοσοκομείων, ΥΠΕ (ΕΛΚΕΑ) καθώς και χρηματοδότηση και στελέχωση των ερευνητικών ομάδων και υποδομών ΕΣΥ και Πανεπιστημιακών Ιδρυμάτων
3. Θεσμοθέτηση κινήτρων για τους ερευνητές όπως για παράδειγμα άρση των πλαφόν στις αμοιβές ερευνητών και ενίσχυση του εισοδήματος τους για την παραμονή τους στην Ελλάδα
4. Αξιοποίηση παραβόλων κλινικών μελετών από τις παρεμβατικές μελέτες (τα οποία ετησίως υπολογίζονται σε 5,4 εκατ. ευρώ) για την στελέχωση των τμημάτων έρευνας ΕΟΦ και ΕΕΔ και αναβάθμιση της λειτουργίας τους
5. Δημιουργία θεσμικού πλαισίου στην Ελλάδα για τη δεοντολογική επισκόπηση, έγκριση και διεξαγωγή μη παρεμβατικών μελετών ως αναπόσπαστο τμήμα της κλινικής έρευνας
6. Σύνταξη νομικού πλαισίου για τη διευκόλυνση της εκστρατείας ενημέρωσης ασθενών και κατάρτιση και υιοθέτηση ενός σχεδίου ενημέρωσης ασθενών, κοινωνίας και αρμόδιων φορέων για τα οφέλη στην οικονομία και την υγεία
7. Σχεδιασμός αποτελεσματικού συστήματος προσέλκυσης επενδύσεων – ενισχύσεων για την αξιοποίηση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών στην παραγωγή καινοτόμων προϊόντων και υπηρεσιών
8. Χρηματοδότηση από τον ιδιωτικό αλλά και ευρύτερο δημόσιο τομέα (πχ ΕΟΦ και από τους λογαριασμούς έρευνας των Υ.ΠΕ, ΕΛΚΕΑ και ΕΛΚΕ των Πανεπιστημίων) πρωτοκόλλων έρευνας εγχώριας έμπνευσης για την αναβάθμιση του ερευνητικού προφίλ της χώρας
9. Ένταξη των αρχών της κλινικής έρευνας στο προπτυχιακό και μεταπτυχιακό εκπαιδευτικό πρόγραμμα των φοιτητών στις σχολές Επιστημών Υγείας
10. Ανάπτυξη της δραστηριότητας στο πεδίο της Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (Health Technology Assessment), το οποίο είναι αναπόσπαστα συνδεδεμένο με τη δραστηριότητα στο επίπεδο των κλινικών δοκιμών⁹⁷.

⁹⁷ Παπασταματίου, 2017. Ποια είναι τα εμπόδια που υπάρχουν σήμερα στα νοσοκομεία στον τομέα των κλινικών μελετών;
<http://www.docmed.gr/pia-ine-ta-ebodia-pou-yparchoun-simera-sta-nosokomia-ston-tomea-ton-klinikon-meleton/>

Από το 2015 έχουν οριστεί τα βραβεία Prix Galien υπό την αιγίδα του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών, της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών, του Ελληνικού Ινστιτούτου Παστέρ, του Συνδέσμου Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδας, του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών και της Ελληνικής Ένωσης Τραπεζών, προκειμένου να αναγνωρίζονται και τιμώνται οι καλύτεροι στο συγκεκριμένο χώρο ανάπτυξης της ελληνικής οικονομίας.

5.4 Η οικονομική δραστηριότητα του κλάδου και ο εποπτικός ρόλος του κράτους

Η κλινική έρευνα αλλάζει ταχύτατα και διαρκώς, οπότε είναι αυτονόητο κάθε μία χώρα να οικοδομήσει διοικητικούς μηχανισμούς οι οποίοι να ευνοούν τη διεξαγωγή μελετών στο έδαφός της εξασφαλίζοντας έτσι δικαιώματα και για τους πολίτες της αλλά και δημιουργώντας ανταγωνιστικό πλεονέκτημα.

Από την άλλη πλευρά, παρατηρείται συχνά το φαινόμενο οι επιχειρήσεις να επωφελούνται τυχόν αδυναμιών του κράτους και των ελεγκτικών μηχανισμών του προκειμένου να δημιουργούν υπεραξίες από τις ερευνητικές και εμπορικές τους δραστηριότητες. Αυτό συμβαίνει σε χώρες όπου υπάρχει:

- Δυνατότητα συναλλαγής
- Αλληλεπίδραση του πολιτικού προσωπικού με τα στελέχη των επιχειρήσεων
- Ανεπαρκή στελέχωση των εκλεκτικών μηχανισμών του κράτους και
- Απουσία εξιδικευμένων συμβούλων διοίκησης υγείας

Η δαπάνη επιδοτήσεων σε μη επωφελείς δράσεις για το κοινωνικό σύνολο αποτελεί μερικές φορές πραγματικότητα. Η κατάλληλη επάνδρωση με καταρτισμένο επιστημονικά προσωπικό είναι απαραίτητη για τη σωστή και καταρτισμένη διαδικασία ελέγχων κατάλληλων για την αξιολόγηση των πραγματικά καινοτόμων ουσιών και σκευασμάτων. Αποτελεί την καλύτερη πρακτική ώστε να αποφεύγονται

αναποτελεσματικά φάρμακα με τεράστιο κόστος επένδυσης που θα επιβαρύνουν το εθνικό σύστημα υγείας σημαντικά περισσότερο από τα οφέλη τους.

Ο οργανισμός World Association of Medical Journals Editors (<http://www.wame.org>) υποστηρίζει ότι μια καλή έρευνα πρέπει πρώτα να είναι καλά σχεδιασμένη. Αυτό περιλαμβάνει :

Τη φαρμακολογική επίβλεψη των ιδιοτήτων της εξεταζόμενης δραστικής ουσίας

Τη στελέχωση των εργαστηρίων με τα κατάλληλα μηχανήματα

Τη στατιστική σχεδίαση της μελέτης και των σταδίων / φάσεων της έρευνας, και κατάλληλη αξιολόγηση των υποκειμένων

Τη διαχείριση έργου που θα επιτρέψει τη σωστή και εντός πλαισίων υλοποίηση των έργων

Τη διαχείριση ποιότητας που θα εξασφαλίζει την κλινική χρησιμότητα της μελέτης

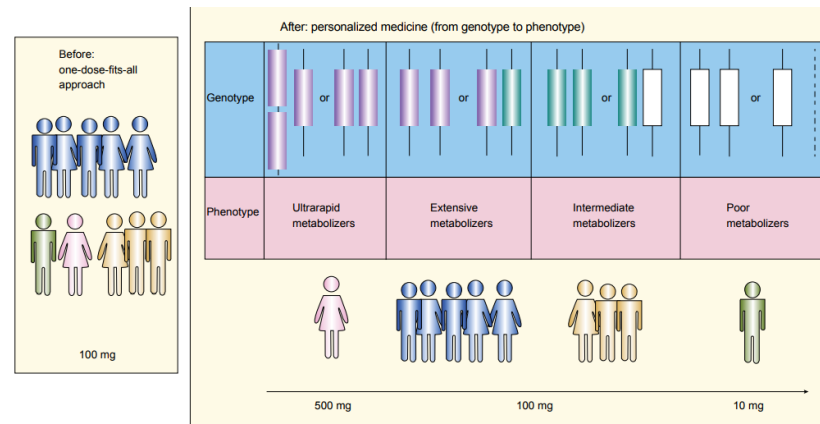
Την Ιατρική Παρακολούθηση του αντικείμενου της μελέτης

Την επικοινωνία με τους συμμετέχοντες προκειμένου να αποφευχθούν έγκαιρα οι οποιεσδήποτε παρενέργειες

Η διαχείριση της ανωνυμίας και η διαχείριση των προσωποποιημένων θεραπευτικών σκευασμάτων είναι ένας ακόμα σημαντικότερος παράγοντας όπου ο ρόλος των εποπτικών αρχών είναι ιδιαίτερα σημαντικός.

Η εξέλιξη της ιατρικής έρευνας σε βιοπληροφορική (bioinformatics) σε τομείς όπως οι βιολογικοί δείκτες, pathway analysis, predictive toxicology, patient stratification και genotype / DNA sequence data (Microarray Analysis), προσανατολίζεται στην ανίχνευση προσωποποιημένων θεραπειών.

Στην πρότερη κατάσταση, υπήρχε ένα φάρμακο και μια δόση «για όλους». Σήμερα ήδη έχουν αρχίσει να κυκλοφορούν θεραπείες που το ίδιο φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται σε διαφορετική δοσολογία και σύσταση ανάλογα με τα προσωποποιημένα χαρακτηριστικά του συμμετέχοντα όπως ο φαινότυπος.



Εικόνα 18 : Από τη γενική στην προσωποποιημένη ιατρική⁹⁸

Είναι προφανής ο βαθμός που η ιατρική χρειάζεται πλέον τα προσωπικά δεδομένα των πολιτών, τα οποία πρέπει να προστατεύονται και να διασφαλίζονται.

Συνοψίζοντας, ο ρόλος της επίβλεψης των κλινικών δοκιμών και της ομάδας στελεχών που τις φέρουν σε πέρας είναι πολυσχιδής και πρέπει να είναι συνεχής, σε όλα τα στάδια και φάσεις της μελέτης

Ρόλος στελέχους	Περιγραφή καθηκόντων	Σπουδαιότητα
Σχεδιασμός Μελέτης	Έλεγχος δραστικής ουσίας	***
Σχεδιασμός υποδομής	Απαραίτητη οργάνωση και υποδομές για την επιτυχή υλοποίηση	*
Στατιστικός σχεδιασμός	Ισχύ της μελέτης και εξασφάλιση αξιοπιστίας, εγκυρότητας και χρησιμότητας	*
Διαχείριση συμμετεχόντων	Ιατρική Παρακολούθηση	*****
Διαχειριστής έργου	Αξιοποίηση επένδυσης. Δυνατότητα να επισπεύδεται “priority review” και χρηματοδοτείται επιπλέον η μελέτη εφόσον	***

⁹⁸ Αμερικάνικη Εποπτική Επιτροπή FDA : Στο δρόμο για την προσωποποιημένη ιατρική Paving the Way for Personalized Medicine.FDA’s Role in a New Era of Medical Product Development <https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf>

	αναδεικνύεται αντίκτυπος για το κοινωνικό σύνολο	
Διαχείριση ποιότητας	Εξασφάλιση κλινικής ωφέλειας αποτελεσμάτων για το σύνολο	*****
Εξασφάλιση ανωνυμίας και προσωποποίησης	Διασφάλιση συμμετεχόντων, προώθηση των ρυθμίσεων για την υποστήριξη της εξατομικευμένης ιατρικής	****
Αξιολόγηση ισχύος θεραπείας	Ισχύ των προσπονημένων θεραπειών στο ευρύτερο κοινωνικό σύνολο	***
Πολιτικές υγείας	Εφαρμογή και υλοποίηση των ευρημάτων των κλινικών μελετών με ωφέλιμο τρόπο για το κοινωνικό σύνολο	**

Πίνακας 6 : Εποπτικοί ρόλοι σε μια σύγχρονη ιατρική δοκιμή⁹⁹

Ο οργανισμός Council of Science Editors (<http://www.councilscienceeditors.org/>) προσθέτει ότι η καλή έρευνα οφείλει επίσης να είναι τεκμηριωμένη και ταυτόχρονα να ακολουθεί συγκεκριμένους ηθικούς κανόνες σε όλα τα στάδιά της, από τη σχεδίαση και διεξαγωγή της, ως τη δημοσίευσή της. Έρευνα που για κάποιο λόγο δεν είναι σύμφωνη με κάποια αποδεκτά ηθικά κριτήρια, γεγονός που μπορεί να προκύψει είτε από άγνοια, είτε από αμέλεια, είτε από απλό λάθος, μπορεί να εμπίπτει στις περιπτώσεις απάτης, καθώς η βέλτιστη πρακτική (best practice) απαιτεί ειλικρίνεια και διαφάνεια.

Δυστυχώς η μη ηθικά αποδεκτή μεταχείριση των ατόμων είναι ένα φαινόμενο υπαρκτό ακόμα και σήμερα, όπως φαίνεται μέσα από τις περιπτώσεις που εξετάζει η επιτροπή Committee on Publication ethics (COPE) (στην ηλεκτρονική διεύθυνση (<http://www.publicationethics.org.uk>)).

Οι σκεπτικοί στην ιατρική έρευνα, κυρίως οικονομολόγοι κα πολιτικοί επιστήμονες, χαρακτηρίζουν «αλαζονικές και παραπλανητικές» τις ιατρικές μελέτες¹⁰⁰. Οι

⁹⁹ Αμερικάνικη Εποπτική Επιτροπή FDA : Στο δρόμο για την προσπονημένη ιατρική Paving the Way for Personalized Medicine.FDA's Role in a New Era of Medical Product Development <https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf>

¹⁰⁰ Γιαννοπούλου, 2014. "Ιατρική Ευθύνη και Βιοηθική II"

συγκεκριμένοι χαρακτηρισμοί οφείλονται εν μέρει στο γεγονός, ότι η ποιότητα των αποτελεσμάτων των ερευνών είναι συχνά αμφισβητήσιμη, εφόσον καθορίζεται από το είδος της μελέτης από την οποία εκείνα προέρχονται, από τον τρόπο σχεδίασης και διεξαγωγής της μελέτης και από το αν στην μελέτη ανιχνεύονται στοιχεία απάτης και μη σωστής επαγγελματικής συμπεριφοράς από την πλευρά του ερευνητή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Προτάσεις και Συμπεράσματα

Η Ελλάδα έχει σημαντικές ευκαιρίες ανάπτυξης σε αυτό τον ιδιαίτερα αναπτυσσόμενο τομέα της οικονομίας, μιας και υστερεί σημαντικά συγκριτικά με ανάλογες χώρες.

France	18248	Finland	2568
Germany	16322	Czech Republic	2376
United Kingdom	14045	Greece	2250
Italy	10094	Romania	2105
Spain	9831	Portugal	1573
Netherlands	7737	Bulgaria	1555
Belgium	7562	Slovakia	1452
Denmark	6338	Ireland	1343
Switzerland	5223	Serbia	891
Poland	5184	Croatia	835
Sweden	4973	Estonia	792
Austria	4227	Lithuania	786
Hungary	3258	Latvia	727
Norway	3162	Slovenia	525

Πίνακας 7 : Αριθμός κλινικών δοκιμών ανά χώρα ¹⁰¹

Για την ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου απαιτούνται: 2 δις € (1.926.000 €) και 12 – 13 χρόνια¹⁰²

- 80 εκ. € επενδύονται ετησίως (εκτίμηση με βάση τα στοιχεία ΣΦΕΕ/ΕΦΡΙΑ)
- 20% (16 εκ. €) αποδίδεται στο Ελληνικό Δημόσιο
- 15% (12 εκ. €) στα συμμετέχοντα Νοσοκομεία
- 5% (4 εκ. €) στους φορείς οικονομικής διαχείρισης ΕΛΚΕΑ/ΕΛΚΕ (Πηγή: ΣΦΕΕ, ΕΦΡΙΑ: Facts & Figures 2017)
- 30 ασθενείς ανά νέα κλινική δοκιμή έχουν τη δυνατότητα συμμετοχής. Περισσότεροι από 4.000 ασθενείς στο σύνολο των νέων κλινικών δοκιμών έχουν την πρόσβαση σε υψηλού επιπέδου ιατροφαρμακευτική περίθαλψη στην οποία φάρμακα, διαγνωστικές και απεικονιστικές εξετάσεις καλύπτονται από

¹⁰¹ <http://www.clinicaltrials.gov>

¹⁰² Di Masi et al, 2016. Journal of Health Economics

τον χορηγό, με συνεχή ιατρική παρακολούθηση καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής

6.1 Προτάσεις για δράσεις

Τρεις είναι οι καθοριστικοί παράγοντες για τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής:

A. Ταχύτητα. Η ταχύτητα καθορίζει το βαθμό ανταγωνιστικότητας και αποτελεί βασικό κριτήριο για την επιλογή μιας χώρας σε μια κλινική δοκιμή.

Criticality of maintaining competitive EU Timelines

Country	Regulator approval time	Ethics committee approval time	Regulatory/Ethics review relationship	Total Approval Time
USA	30 Days	*	In parallel	
Singapore	30 days	30 days	In parallel	30 days
Australia	50 days	10-50 days	In parallel	50 days
South Korea	60 days	8 weeks	In parallel	60 days
India	3 months	2 months	In parallel	90 days
Russia	55 days	60 days	EC approval first	115 days
Canada	30 days	120 days	In parallel	120 days
South Africa	120 days	45 days	HA approval first	165 days
Argentina	5 months	30 days	EC approval first	180 days
Brazil	4 months	2 months	EC approval first	180 days
China	11 months	60 days	HA approval	390 days

EU:

60 days
Note: ERB not included

↓

60 to 156 days with ERB

* In the US, timelines are not defined in legislation - Institutes determine timelines (e.g 13 days at Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, more than one month at Univ of California, 30 days at Duke University)

Πίνακας 8 : Σύγκριση διαδικασίας έγκρισης νέας κλινικής δοκιμής για χώρες εκτός ΕΕ ¹⁰³

Η ταχύτητα καθορίζεται από το χρόνο:

→ έγκρισης των αρμοδίων αρχών

¹⁰³ EFPIA – Clinical Trial Working Group – 2013

Fabienne Zeegers, PhD Global Clinical Trial Submission Unit & EU CT External Policies
Evolution of the European CT Regulatory Framework and its influence on competitiveness

Η κατάλληλη στελέχωση, οργάνωση και τεχνολογική υποστήριξη των αρμόδιων τμημάτων του ΕΟΦ όπως και της ΕΕΔ, θα βοηθήσει σημαντικά σε αυτόν το τομέα.

➔ υπογραφής της σύμβασης έργου από τις διοικήσεις των Νοσοκομείων και τους Φορείς Οικονομικής Διαχείρισης (Ε.Λ.Κ.Ε./Ε.Λ.Κ.Ε.Α.)

Η εναλλαγές στις διοικήσεις των Νοσοκομείων όπως και ο ρυθμός συνεδριάσεων των Συμβουλίων τους επιφέρουν ιδιαίτερες καθυστερήσεις ως προς την υπογραφή των συμβάσεων. Επιπρόσθετα, κρίνεται αναγκαία η ομογενοποίηση αναφορικά με τα δικαιολογητικά και τις απαιτήσεις των επτά Υγειονομικών Περιφερειών της Επικράτειας (Ε.Λ.Κ.Ε.Α). Οι Υγειονομικές Περιφέρειες όπως και οι Ε.Λ.Κ.Ε αποτελούν το τελευταίο στάδιο της ολοκλήρωσης των εγκρίσεων που απαιτούνται για την έναρξη μιας κλινικής δοκιμής σε ένα ερευνητικό κέντρο στην Ελλάδα.

Στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται οι αποκλείσεις που παρατηρούνται ανάμεσα στον προβλεπόμενο και τον πραγματικό χρόνο αναμονής για τη υπογραφή Συμβάσεων.

Χρόνος Υπογραφής Σύμβασης (Ημέρες)	Εύρος	Προβλεπόμενος χρόνος (Βάση ΦΕΚ 390)	Πραγματικός χρόνος (Διάμεση Τιμή)
Από Νοσοκομείο (από την κατάθεση στο Επιστημονικό)	(3-222)	35	64
ΕΛΚΕΑ/ΕΛΚΕ (από την υπογραφή Νοσοκομείου)	(4-119)	10	25
Πλήρης (από την κατάθεση στο Επιστημονικό)	(7-285)	45	95

Ο χρόνος υπογραφής μιας σύμβασης είναι υπερδιπλάσιος από τον προβλεπόμενο βάσει του ΦΕΚ 390

Πίνακας 9 : Αποτύπωση χρόνου υπογραφής σύμβασης Κλινικής Δοκιμής από το ΣΦΕΕ ¹⁰⁴

➔ εισαγωγής των συμμετεχόντων ασθενών στη δοκιμή

Η έγκαιρη προετοιμασία του κέντρου, ο έλεγχος και η τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων και των απαιτήσεων της διεξαγωγής της εκάστοτε δοκιμής από την πλευρά της ερευνητικής ομάδας, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην ετοιμότητά του να είναι σε θέση να εισάγει γρήγορα ασθενείς στο πρωτόκολλο. Τα παραπάνω συνεπάγονται όμως και την τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων από την πλευρά των αρχών. Η έκδοση των απαιτούμενων εγκρίσεων θα πρέπει να

¹⁰⁴ ΣΦΕΕ Ανάλυση στοιχείων (2015 – 2017) από Φαρμακευτικές Επιχειρήσεις με σημαντική δραστηριότητα στην Κλινική Έρευνα

συμβαδίζουν χρονικά με τον ως άνω προγραμματισμό έτσι ώστε να επιτευχθεί η ορθή και έγκυρη εισαγωγή ασθενών σε πρωτόκολλα.

Η νομοθεσία 4131 / 22-12-2016 αποτελεί μια συντονισμένη προσπάθεια καθορισμού χρονικού πλαισίου πλεύσης των δραστηριοτήτων από την πλευρά του συνόλου των εμπλεκόμενων μελών και περιορισμού της γραφειοκρατίας που επιβαρύνει την εύρυθμη διεξαγωγή τους.

Β. Ποσοτική απόδοση : Η Ελλάδα διαθέτει επαρκή αριθμό εξειδικευμένων στελεχών, εταιρειών και πληθυσμού ώστε να συμμετέχουν στις δοκιμές, όπως επίσης και σημαντικό αριθμό δημόσιων και ιδιωτικών ιδρυμάτων με τον κατάλληλο εξοπλισμό να υποστηρίζουν τη διεξαγωγή της έρευνας.

Γ. Ποιότητα : Η χώρα μας διαθέτει αξιόλογους επιστήμονες και αυτό αντικατοπτρίζεται στον δείκτη απήχησης των ελληνικών δημοσιεύσεων, ο οποίος είναι ιδιαίτερα υψηλός. Οι Έλληνες Επαγγελματίες Υγείας έχουν την επιστημονική κατάρτιση και την εμπειρία να αναλαμβάνουν, να διεξάγουν σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής κλινικής πρακτικής και να υποστηρίζουν επάξια τα αποτελέσματα της κλινικής έρευνας που λαμβάνει χώρα στην Ελλάδα.

6.2 Προτάσεις για την οικονομική ανάπτυξη του κλάδου

Σύμφωνα με τον Αθανασάκη (2012) και με βάση τα διεθνή δεδομένα (πλήθος, οικονομικά στοιχεία και ποιοτικά δεδομένα) η κατάσταση για το 2010, καταγράφει τον αριθμό των κλινικών δοκιμών που διεξάγονται στην Ελλάδα σημαντικά χαμηλό. Το γεγονός αυτό στοιχειοθετεί ένα μείζον πρόβλημα χαμένων ερευνητικών ευκαιριών και μη αξιοποίησης του υγειονομικού προσωπικού της χώρας, το οποίο όμως μπορεί να αναιρεθεί με την άρση των «γραφειοκρατικών» εμποδίων έγκρισης, κυρίως σε επίπεδο νοσοκομείων, και την αναγνώριση της υψηλής σημασίας των κλινικών δοκιμών ως ευκαιριών έρευνας και ανάπτυξης¹⁰⁵.

¹⁰⁵ Αθανασάκης et al, 2012. Η δραστηριότητα στο πεδίο των κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα: Μια ιστορία χαμένων ευκαιριών. Τομέας Οικονομικών της Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2012, 29(6):734–736

Προτείνεται λοιπόν, αύξηση χρηματοδότησης σε τάσεις και στρατηγικές κλινικής έρευνας που έχει ανάγκη η Ελλάδα, με σκοπό τη βελτίωση του δείκτη κόστους / ωφέλειας για τη παροχή υπηρεσιών υγείας. Έτσι θα μειωθεί και το κόστος της ασφαλιστικής αποζημίωσης από το κράτος.

Η Ελλάδα συγκεντρώνει αξιόπιστο και καταρτισμένο επιστημονικό δυναμικό αλλά και σημαντικά χαμηλό κόστος διεξαγωγής, στοιχείο που της προσφέρει ένα σημαντικό ανταγωνιστικό πλεονέκτημα, εφόσον καταφέρει να υπερ-κάμψει αναχρονιστικές και πολύπλοκες διοικητικές δομές οι οποίες της κοστίζουν σημαντικές καθυστερήσεις.

6.3 Συμπεράσματα

«Η κλινική έρευνα μαζί με τις ηλεκτρονικές υπηρεσίες, αποτελούν τους βασικούς πυλώνες του συστήματος υγείας στους οποίους μπορεί να στηριχθεί η αναπτυξιακή πολιτική»¹⁰⁶. Διαπιστώνονται περιθώρια βελτίωσης στον κλάδο. Η βελτίωση αυτή έρχεται να καλυφθεί εν μέρει με την εφαρμογή του νέου ευρωπαϊκού κανονισμού και της απόφασης 4131 / 22-12-2016 στην Ελλάδα. Το νέο αυτό ρυθμιστικό πλαίσιο προσφέρει τη δυνατότητα να καμφθούν χρονοτριβές και στρεβλώσεις στις καταθέσεις προς έγκριση κλινικών δοκιμών. Δημιουργεί μια τυποποίηση ευρωπαϊκής δομής με πρόθεση να περιοριστεί η γραφειοκρατία και οι καθυστερήσεις ενώ παράλληλα προσφέρει την ελευθερία να ορίζονται δεοντολογικοί όροι σε εθνικό επίπεδο. Αναπτύσσονται με αυτόν τον τρόπο σοβαρές προϋποθέσεις να μειωθεί το κόστος διεξαγωγής μιας μελέτης με αποτέλεσμα η χώρα να αναπτύξει ανταγωνιστικό πλεονέκτημα και να προσελκύσει αυξημένη ροή κλινικών δοκιμών. Άμεσο αποτέλεσμα αυτής της αύξησης αποτελεί η ολοένα και μεγαλύτερη εξοικείωση της ιατρικής κοινότητας με διαδικασίες, πρακτικές και δομές της κλινικής εφαρμογής στην πράξη. Αυτή η εξοικείωση αντίστοιχα φέρει ως αποτέλεσμα την ενημέρωση των ασθενών για το αντικείμενο. Η πρόσβαση αυτών σε καινοτόμες θεραπείες προφέρει διττό όφελος. Οι ασθενείς λαμβάνουν αγωγή την οποία ενδεχομένως να μην μπορούσαν να υποστηρίξουν οικονομικά, νιώθοντας παράλληλα την ιδιαίτερη φροντίδα μιας ομάδας έργου προς το πρόσωπό τους. Το κράτος πραγματοποιεί κοινωνικό έργο ενώ παράλληλα εισπράττει έσοδα από τις διάφορες παρακρατήσεις των

¹⁰⁶ Παπανικολάου, 2014. Clinical Research Conference

φορέων κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της έρευνας, αυξάνει θέσεις εξειδικευμένης απασχόλησης και ενσωματώνει στο ελληνικό αναπτυξιακό πρότυπο τη διεθνή τεχνογνωσία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνική

Αθανασάκης, Κ., Δέτσης, Μ., Μπαρούτσου, Β., Κυριόπουλος, Γ. (2012). Η δραστηριότητα στο πεδίο των κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα: Μια ιστορία χαμένων ευκαιριών. Τομέας Οικονομικών της Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2012, 29(6):734–736

Γεωργιακάκης, Π.Ε. (2007). Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας. Κώδικες Αντ. Ν.

Σακκούλα της Βιβλιοθήκης Νομικής Θεωρίας και Πράξεως, Εκδόσεις Αντ. Ν.

Σακκούλα, Αθήνα- Κομοτηνή

Γιατζίδης, Α. Τι είναι οι Κλινικές Μελέτες; Γιατί είναι πολύ σημαντικές για τους ασθενείς; <http://medlabgr.blogspot.com/2016/05/clinical-trials.html>

Γιαννοπούλου, Α. M.D, M.A., Phd ("Ιατρική Ευθύνη και Βιοηθική II"

Διεπιστημονικό Συνέδριο, Εφετείο Αθηνών 14 και 15 Μαρτίου 2014

Θεριανός, Χ. (2007). Κλινικές Μελέτες - Νομοθεσία. Ελληνική Εταιρεία

Φαρμακευτικού Μάρκετινγκ, Τριμηνιαία Ενημερωτική Έκδοση, Τεύχος 21, Ιούνιος 2007

Κανελλόπουλος, Π. (1999). Το δίκαιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης Εκδόσεις Αντ. Ν.

Σάκκουλα

Kant, I. (1984). Τα θεμέλια της Μεταφυσικής των ηθών [1785]. Αθήνα – Γιάννινα:

Δωδώνη

Καραγιαννοπούλου, Δ. (2017). Στα αχαρτογράφητα νερά των κλινικών μελετών

<http://www.iatronet.gr/eidiseis-nea/ygeia-business/news/39958/sta-axartografita-nera-twn-klinikwn-meletwn.html>

Κούκλη, Ι. General Manager, Pharmassist Ltd., Το Μέλλον των κλινικών Μελετών

στην Ελλάδα, Clinical Research Conference, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής

Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15 – 16 Ιανουαρίου 2014

- Λιντζέρης, Δ. Πρόεδρος ΕΟΦ, Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων στην Ελλάδα, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, Ιανουάριος 2014
- Λυπουρλής, Δ. (2000). Ιπποκράτης. Ιατρικά Θέματα. Θεσσαλονίκη: Ζήτρος
- Λυπουρλής, Δ. (2006). Αριστοτέλης. Ηθικά Νικομάχεια. Θεσσαλονίκη: Ζήτρος, том. 2.
- Μάλλιος, Ε. (2004). Το ανθρώπινο Γονιδίωμα: Γενετική έρευνα και προστασία των ανθρωπίνων δικαιωμάτων. Αθήνα-Κομοτινή: Αντ. Ν. Σάκκουλας
- Μανιαδάκης, Ν., Διευθυντής Τομέα Οργάνωσης και Διοίκησης Υπηρεσιών Υγείας - Αναπληρωτής Κοσμήτορας Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, Όφελος από τις κλινικές μελέτες Σκαλτσά - Διαμαντίδου Ε, Τσιτσά-Τζαρδή Ε. Σημειώσεις Ιστορίας της φαρμακευτικής 1993
- Μπάμπουρης, Β. 1999. «Η σκοτεινή πλευρά της επιστήμης»
<http://www.tovima.gr/culture/article/?aid=114267>
- Μπαρούτσου, Β., Μποσκόπουλος, Π. (2006). Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Φάρμακα. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη
- Rawls, T. (2010). Θεωρία της Δικαιοσύνης. Αθήνα: Πόλις
- Παπανικολάου, Χ., Γ.Γ. Δημόσιας Υγείας, Clinical Research Conference, Ιανουάριος 2014
- Παπασταματίου, Ι. (2017). Ποια είναι τα εμπόδια που υπάρχουν σήμερα στα νοσοκομεία στον τομέα των κλινικών μελετών; <http://www.docmed.gr/pia-ine-ta-ebodia-pou-yparchoun-simera-sta-nosokomia-ston-tomea-ton-klinikon-meleton/>
- Σιβολαπένκο, Γ. (2014). Clinical Research Conference, Συνεδριακό κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15-16 Ιανουαρίου 2014
- Τζαβέλα, Φ.Α. (2012). Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Σπάρτη. Δεοντολογικά προβλήματα στην κλινική έρευνα. Το Έντυπο Συγκατάθεσης Archives of hellenic medicine 2010, 27(2):230-238, <http://www.mednet.gr/archives/2010-2/pdf/230.pdf>
- Τσακανίκας, Α. (2016). Μελέτη στρατηγικής για τον κλάδο της Φαρμακοβιομηχανίας. Ίδρυμα Οικονομικών & Βιομηχανικών Ερευνών

Ξενόγλωσση

- Arras, JD. (2005). A case approach. In: Kuhse H, Singer P (eds). A Companion to Bioethics. Malden, MA: Blackwell Publishing
- Arrow, K. J. (1963): “Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care” The American Economic Review
- Bartter, K. (2001). Ethical Issues in Advanced Nursing Practice. UK: Elsevier Health Sciences, pp 8
- Beauchamp and Childress (2001). Principles of Biomedical Ethics (5th edn). New York: Oxford University Press
- Beauchamp, TL. (1986). A History and Theory of Informed Consent. New York: Oxford University Press
- Beecher, H. (1996). Ethics and Clinical Research. New England Journal of Medicine 274: 1354-1360
- Benatar, S. (2004). Linking moral progress to medical progress: New opportunities for the Declaration of Helsinki. The World Medical Journal
- Bennett, CL. Stinson, TJ. Vogel, V. et al. Evaluating the financial impact of clinical trials in oncology: Results from a pilot study from the Association of American Cancer Institutes/Northwestern University Clinical Trials Costs and Charges Project. J Clin Oncol 2000;18:2805-10
- Bjerrum, OJ. New safe medicines faster: A proposal for a key action within the European Union’s 6th framework program , Pharmacol Toxicol, 2000
- Blunt, J., Savulescu, J., Watson, A. (1998). Education and Debate. Meeting the challenges facing ethics research committees: some practical suggestions. BMJ
- Bournot-Trites, M., Belanger, J. (2004). Historical Roots of Ethical Conduct in Research and Applications to Action Research. Language and Literacy Education, St. Johns College, University of British Columbia
- Brody, H. (1989). The physician-patient relationship. In: Veatch R (ed). Medical ethics. Boston and Prtola Valley: Jones and Bartlett, pp 65-91

- Brown, J. (2006). The Spectrum of Informed Consent in Emergency Psychiatric Research. *Annals of Emergency Medicine*
- Brown, RF., Buttow, PN., Butt, DG., Moore, AR., Tattersall, MHN. (2004). Developing ethical strategies to assist oncologists in seeking informed consent to cancer clinical trials. *Social Science Medicine*
- Brutlag, D. 2015. Drug Development
<http://biochem158.stanford.edu/19%20Drug%20Development.pdf>
- Carandan, C., Santor, D., Gardner, D., Carrey, N., Kutcher, S. (2007). Data safety monitoring boards and other study methodologies that address subject safety in ‘high risk’ therapeutic trials in youths. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 46 (4)
- Chadwick, RF., Tadd, W. (1992). *Ethics in Nursing Practice*. Basingstoke: Mackmillan
- Dubois M., (2005). Ethical issues at the end of life. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*
- Childress (1979). In: Robison WL, Pritchard MS (eds). *Medical Responsibility: Paternalism, Informed Consent and Euthanasia*.
- Childress, J. (2005). A principle-based approach. In: Kuhse H, Singer P (eds). *A Companion to Bioethics*. Malden, MA: Blackwell Publishing
- Crawley, FP. The dilemmas involved in revising the Declaration of Helsinki, *Drug Dev.* 2001
- Crellin, JK., Ania, F. (2002). *Professionalism and Ethics in Complementary and Alternative Medicine*. Binghamton, New York: Haworth Press
- De Boer, M. (1995). *The Rotterdam Cancer Institute, Good Clinical Practice*
- Di Masi et al, *Journal of Health Economics*, January 2016
- Donagan, A. (1977). *The Theory of Morality*. Chicago: University of Chicago Press, pp 66-68
- Doerner, K. (2003). What about the children? FDA’s Response to Pediatric Drug Testing. (Paper submitted in satisfaction of the course requirement for

Food and Drug Law). Food and Drug Law: An Electronic Book of Students Papers.

Fallowfield, L.J., Jenkins, V., Attitudes of Patients to Randomized Clinical Trials of Cancer Therapy European Journal of Cancer, 1998

Flotte, T., Frentzen, B., Humphries, M., Robenbloom, A. (2006). Recent Developments in the Protection of Pediatric Research Subjects (Notes from the Association of Medical School Pediatric Department Chairs, IMC.) Journal of Pediatrics

Gedeck, P. Analysis of pharmaceutical scientists, trends in pharmacological sciences 2002. Germany Trade and Inves. Berlin, Germany: January 2011 BPI Pharma-data, 2011

Gillon, R. (1990). Philosophical Medical Ethics. Chichester: John Wiley and Sons

Glynn, P.E., Weisbach, C.P. (2011). Clinical Prediction Rules: A Physical Therapy Reference Manual

Goodarzynejad, H., Babamahmoodi, A. (2015). Project Management of Randomized Clinical Trials: A Narrative Review, Iran Red Crescent Med J. Aug; 17(8):

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586955/>

Gordijn, B., ten Have, H., (2001). Bioethics in a European Perspective. Dordrecht; Boston, MA: Kluwer Academic Publishers

Great Britain, Ministry of Health, Deformities caused by thalidomide, London, 1964

Greco, D.B., Revising the Declaration of Helsinki: ethics vs. economics or the fallacy of urgency, Can HIV, AIDS Policy Law Review 2000

GW Caldwell, DM Ritchie, JA Masucci, W Hageman, Z. Yan, The new pre-clinical paradigm: compound optimization in early and late phase drug discovery, Cur. Top. Med. Chem., 2001

Harkness, J., Lederer, S., Wikler, D. (2001). Laying ethical foundations for clinical research. Bulletin of the World Health Organization

Herrero-Martínez, E. (2014). The EU Clinical Trial Regulation: What's on the horizon, and what can sponsors do to prepare?

https://embed.topra.org/sites/default/files/regrapart/1/5925/10-14_regulatory-rapporteur-focus-eu-ctr.pdf

Human, D., Fluss, S. (2001). The world Medical Association's Declaration of Helsinki: Historical and Contemporary Perspectives. Article available on line at www.wma.net

Jones, W. H. S., επιμ. (1868). Hippocrates Collected Works. I. Cambridge Harvard University Press, σελ. 130–131

Kant, I. (1984). Τα θεμέλια της Μεταφυσικής των ηθών [1785]. Αθήνα – Γιάννινα: Δωδώνη
Katz, J. (1996). Human Sacrifice and Human Experimentation: Reflections at Nuremberg. Yale Law School Occasional Papers. Yale Law School

Klein, E., Malel, D., Zilberman, I., Lenox, RH., Subjective experience and Attitudes towards participation in clinical trials among patients with anxiety disorders , *Isr. J. Psychiatry Relat. Scin.*, 1997

Kokkonen, P. (2004). Medicine, the Law and Medical Ethics in a Changing Society. *The World Medical Journal*

Lewis, JA., Jonsson, B., Kreutz, G. Placebo – Controlled trials and the Declaration of Helsinki, *The Lancet* 2002

Mackie, JL. (1990). *Ethics. Inventing Right and Wrong*. England: Penguin Books, pp 125.

McCormick, 1973. Drill biopsy of the breast—a critical analysis *Royal Society of Medicine*, 21 Feb., 1973

Macklin, R. (1999). Understanding Informed Consent. *Acta Oncologica*

Madsen, S., Holm, S., Riis, P., Ethical aspects of clinical trials : Attitudes of the public and out-patients, *Journal of Internal Medicine* 1999

Maier – Lenz *Applied Clinical Trials* online, April 2011 O'Donnell, European Change is still in the air, *Applied Clinical Trials*, 2002

Manning, RC. (2005). A care approach. In: Kuhse H, Singer P (eds). *A Companion to Bioethics*. Malden, MA: Blackwell Publishing, pp 98

- Markman, J., Markman, M. (2008). Running an ethical trial 60 years after the Nuremberg Code. *The Lancet Oncology*
- Marshal, P. (1992). Anthropology and Bioethics. *Medical Anthropology Quarterly, New Series*
- McCabe, M. (1999). The ethical foundation of informed consent in clinical research. *Seminars in Oncology Nursing*
- McCarthy, RL. (2004). Health Care Ethics. In: McCarthy RL, Schafermeyer KW (eds). *Introduction to Health Care Delivery: A Primer for Pharmacists*. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers, pp 210
- Mill, JS. (2002). *On Liberty [1859]*. USA: Courier Dover Publications
- Miser, W. (2006). *An Introduction to Evidence-Based Medicine. Primary Care: Clinics in Office Practice*
- Moran, M. (2006). Ethical Issues in Research with Human Subjects. *Journal of the American Dietetic Association*
- Morris, M., Nelson, R. (2007). Randomized control trials as minimal risk: An ethical analysis (Brief Report). *Critical Care Medicine*
- Muller-Heubach, E.(2007). The pursuit of evidence. *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*
- Naarden, A., Cissik, J. (2006). *Informed Consent. The American Journal of Medicine*
- O'Neill, O. (2002). *Autonomy and Trust in Bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press
- Oakley, J. (2005). A virtue ethics approach. In: Kuhse H, Singer P (eds). *A Companion to Bioethics*. Malden, MA: Blackwell Publishing
- Parahoo, K. (2006). *Nursing Research. Principles, Process and Issues*. 2nd edition. Palgrave MacMillan LTD. USA
- Pateman, T., Bayliss, M. *Pharmacokinetic Optimization in drug research, Drug Discovery Today* 2001

- Perkins, A., Choi, J.M., Kimball, A. (2007). Reporting of ethical review of clinical research submitted to the Journal of the American Academy of Dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*
- Prendice, E., Gordon, B., Lin, M. (1997). Determining when a clinical activity should be classified as Research requiring Institutional Review Board. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*
- Ramsch, KD. Experiences with GCP in the pharmaceutical industry, *Methods Find.Exp Clin Pharmacol*, 1993
- Rappert, B. (2004). Towards a Life Sciences Code: Countering the threats from biological weapons. *Bradford Briefing Paper no 13 (second series)*.
- Richman, KA. (2004). *Ethics and the Metaphysics of Medicine: Reflections on Health and Beneficence*. Cambridge, USA: MIT Press
- Robin Lovell-Badge (2013). Nine out of ten Statistics are taken out of Context <https://speakingofresearch.com/tag/92-of-drugs/>
- Solomon, WD. (1978). Rules and Principles. In: Reich WT (ed). *Encyclopedia of Bioethics*. New York: Free Press. vol 1, pp 408
- Sackett, DL., Rosenberg, WMC., Muir Gray, JA., Haynes, RB, Richardson, WS. (1996). Evidence Based Medicine: What is it and what it isn't. *British Medical Journal* 312
- Safranyos , Sharon Understanding Clinical Trials Costs in eastern Europe, What's New at the CHLA. CHLA Canadian Healthcare Licensing Association, 14 Sep2011
- Seidman, S. (2007). Professional Misconduct and Ethics. *Clinics in Perinatology* 34
- Shahan J., Gabor D., Kelen D. (2006) Research Ethics. *Emergency Medicine Clinics of North America*
- Shakespeare, Iezzoni and Groce, (2009). Disability and the training of health professional *Lancet* 374(9704), 1815 – 6
- Shannon, TA. (1993). Introduction. Thematic Ethical Issues. In: Shannon TA (ed). *Bioethics: basic writings on the key ethical questions that surround the major, modern biological possibilities and problems (4th edn)*. New York: Paulist Press

- Sharma, RA., Symonds, RP. Involving Patients in Treatment Decisions: Can we learn from clinical trials? Clin. Oncol. 2001
- Sharpe ,V.A., Faden A.I. (1998). Medical Harm: Historical, Conceptual and Ethical Dimensions of Iatrogenic Illness. Cambridge: Cambridge University Press
- Shuster, E. (1998). The Nuremberg Code: Hippocratic ethics and Human rights. The Lancet 351
- Smart, J.J.C. & Williams, B. (1973). Utilitarianism for and against New York, Cambridge University Press
- Steinbrook, R. (2004). Public Registration of Clinical Trials. N.Eng.J.Med.
- Strove, J. (2012). Early Drug Discovery and Development Guidelines: For Academic Researchers, Collaborators, and Start-up Companies
- Truog, R., Robinson, W., Randolph, A., Morris, A. (1999). 340 (10): Is always informed consent necessary for randomized control trials? The New England Journal of Medicine
- Ungar,, D., Joffe S., Kodish, E. (2006). Children are not small adults: documentation of assent for research involving children. Journal of Pediatrics
- Vandoros, S. and Stargardt, T. (2013). Reforms in the Greek pharmaceutical market during the financial crisis, Health Policy
- Veatch, R. (1972). Medical Ethics: Professional or Universal? The Harvard Theological Review
- Wanke, LA., DuBose, RF., Designer drugs: the evolving science of drug discovery, Pharm. Pract. Manag. Q., 1998
- Watson, R., EU harmonizes rules for trials, BMJ, 2001
- White, A. (1995). Ethics committees: impediments to research or guardians of ethical standards? BMJ
- Zussman, R. (1997). Sociological perspectives on medical ethics and decision-making. Annual Review of Sociology

Διαδικτυακές Πηγές

http://www.adrreports.eu/el/viewing_reports.html

<http://www.appliedclinicaltrials.com/act/magazine>

<http://www.bioethics.gr/> Ελληνική δημοκρατία, Εθνική επιτροπή βιοηθικής

<http://www.cancer.gov/clinicaltrials> National Cancer Institute at the National Institutes of Health, Clinical Trials Information for Patients and Caregivers

<http://www.centerwatch.com> Clinical Trial Resources

<http://www.clinicaltrials.gov>

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

<http://www.councilscienceeditors.org> Council of Science Editors

http://www.crohnhellas.gr/files/IBD%20HPV_informed%20consent.pdf

[.http://www.docmed.gr/pia-ine-ta-ebodia-pou-yparchoun-simera-sta-nosokomia-ston-tomea-ton-klinikon-meleton/](http://www.docmed.gr/pia-ine-ta-ebodia-pou-yparchoun-simera-sta-nosokomia-ston-tomea-ton-klinikon-meleton/)

https://ec.europa.eu/health/human-use/clinicaltrials_en

https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en

<https://www.efpia.eu/> The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)

<http://www.elefi.gr> Ελληνική Εταιρεία Φαρμακευτικής Ιατρικής (ΕΛ.Ε.Φ.Ι.)

<http://www.ema.europa.eu> European Medicines Agency

<http://www.eof.gr/> Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

<https://eudract.ema.europa.eu/statistics.html>

<http://www.iatronet.gr/eidiseis-nea/ygeia-business/news/39958/sta-axartografita-nera-twn-klinikwn-meletwn.html>

<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/meetings/imdrf-meet-160913-brazil-iso14155-2011.pdf>

ISO 14155-2011

http://iobe.gr/docs/research/en/RES_05_A_18042016_REP_ENGpdf.pdf

[http://www.moh.gov.gr/ Υπουργείο Υγείας](http://www.moh.gov.gr/)

<http://www.oecd->

[ilibrary.org/docserver/download/9202081e.pdf?expires=1509402039&id=id&accname=guest&checksum=D5070C79FEA1FEEE05B29092C67383CA](http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9202081e.pdf?expires=1509402039&id=id&accname=guest&checksum=D5070C79FEA1FEEE05B29092C67383CA)

<http://www.publicationethics.org.uk> Committee on Publication ethics (COPE)

<https://rm.coe.int/168007f2ca> Additional Protocol to the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine, on the Prohibition of Cloning Human Beings

<http://www.sfee.gr> Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος

<https://www.sfee.gr/i-kliniki-erevna-tha-dosi-nea-pnoi-ke-othisi-sti-dimosia-igia-ke-tin-anaptixi-tis-choras-mas-km/> Δελτίο τύπου ΣΦΕΕ 22/05/2014 Η Κλινική Έρευνα θα δώσει νέα πνοή και ώθηση στη Δημόσια Υγεία και την Ανάπτυξη της χώρας μας.

<http://slideplayer.com/slide/4237812/> History of research involving humans

<https://www.slideshare.net/EthosEvents/5o-clinical-research-conference-jim-sage>

<http://www.wame.org> Medical Journals Editors

<http://www.wma.net> The World Medical Association

https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/HB-E_print_-2015-1.pdf

Handbook of WMA Policies

Νόμοι – Οδηγίες

<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip13e/whozip13e.pdf> Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products

<https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>

Κατευθυντήριες γραμμές

<http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/164/htm>

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_el.pdf

Οδηγία 2001/20/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 4ης Απριλίου 2001 για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/07/WC500232186.pdf Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products

http://www.eof.gr/assets/CT_Regulation536_2014_GR.pdf

Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 536/2014 Του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Απριλίου 2014 για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/20/EK

https://www.eof.gr/c/document_library/get_file?uuid=b055a729-2602-476e-9960-4594ae01b3ec&groupId=12225 ΦΕΚ Β' 4131/22.12.2016 σύμφωνα με το οποίο η ελληνική νομοθεσία εναρμονίζεται με τις διατάξεις για την εφαρμογή του Κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Απριλίου 2014 για τις κλινικές δοκιμές που προορίζονται για τον άνθρωπο και την κατάργηση της Οδηγίας 2001/20/EK

http://ethics.duth.gr/files/clinical_trials_directive_gr.pdf ΔΥΓ3/89292/ ΦΕΚ 1973/31.12.03

[http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:en:PDF)

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:en:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:en:PDF)

Οδηγία 2011/24/ ΕΕ Του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου Και Του Συμβουλίου της 9 ης Μαρτίου 2011 περί εφαρμογής των δικαιωμάτων των ασθενών στο πλαίσιο της διασυνοριακής υγειονομικής περίθαλψης

<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>

Αναφορά του Μπελμόντ

<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/45-cfr-46/index.html>

45 CFR 46 Code of Federal Regulations

https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf ICH harmonised tripartite guideline

<https://ori.hhs.gov/chapter-3-The-Protection-of-Human-Subjects-nuremberg-code-directives-human-experimentation> Nuremberg Code: Directives for Human Experimentation

<https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/83bdc18f-315d-11e7-9412-01aa75ed71a1/language-el/format-PDFA1A>

<http://www.un.org/en/universal-declaration-human-rights/> United Nations (1948). Universal Declaration for Human Rights

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> Διακήρυξη του Ελσίνκι