
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

**ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ
ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

Ανδρονίκη Σολδάτου Α.Μ.: ΔΥ/1241

Επιβλέπων: Αθανάσιος Βοζίκης / Επίκουρος Καθηγητής / Πανεπιστήμιο Πειραιώς

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

Πειραιάς, 2014

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

M.Sc. in Health Management

**CLINICAL TRIALS AND THEIR ECONOMIC OUTCOMES
IN GREECE**

Androniki Soldatou

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 Management

Piraeus, Greece, 2014

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Σημαντικοί Όροι: κλινική έρευνα, ρυθμιστικό πλαίσιο, κοινωνικές/οικονομικές εκβάσεις, ανάπτυξη των κλινικών μελετών.

Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως σκοπό την περιγραφή της δραστηριότητας της κλινικής έρευνας στην Ελλάδα καθώς και των οικονομικών εκβάσεων που αυτή συνεπάγεται. Το *πρώτο μέρος* ξεκινά με μια σύντομη αναδρομή στην ιστορία των κλινικών μελετών. Συνεχίζει εισάγοντας βασικές έννοιες και ορισμούς και προχωρά με την τοποθέτησή τους σε κατηγορίες και την ανάλυση του τρόπου οργάνωσης και διεξαγωγής. Το *δεύτερο μέρος* έχει ως στόχο να περιγράψει το ρυθμιστικό, θεσμικό και νομοθετικό πλαίσιο μέσα στο οποίο δραστηριοποιείται η κλινική έρευνα σε παγκόσμιο, ευρωπαϊκό και εθνικό επίπεδο, παρέχοντας ταυτόχρονα ιστορικά στοιχεία της εξέλιξης του κώδικα ηθικής και δεοντολογίας μέσα στον 20^ο αιώνα. Το *τρίτο μέρος* επικεντρώνεται στις οικονομικές προεκτάσεις των κλινικών μελετών, όπως αυτές αντικατοπτρίζονται σε όλα τα εμπλεκόμενα μέρη, από μελέτες που διεξήχθησαν από το 2010 έως το 2012, ενώ επιχειρεί να περιγράψει τους τομείς που χρήζουν αναμόρφωσης προκειμένου να ανταποκριθούν στις μελλοντικές ανάγκες της κλινικής έρευνας. Το *τελικό μέρος* της παρούσας εργασίας αφορά στην έρευνα των κλινικών μελετών που ξεκίνησαν την διεξαγωγή τους στα έτη 2013-2014 και είναι αποκλειστικά χρηματοδοτούμενες από φαρμακευτικές εταιρείες, σε μια προσπάθεια αποτύπωσης της τωρινής εικόνας της κλινικής έρευνας στην Ελλάδα.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

CLINICAL TRIALS AND THEIR ECONOMIC OUTCOMES IN GREECE

Key Words: clinical research, regulatory framework, socio-economic outcomes, development of clinical trials.

Abstract

This Thesis' primary target is to describe the clinical research activity in Greece and its economic outcomes. The 1st chapter goes back to the history of clinical research and introduces us to the main categories of clinical trials as well as the concept of clinical study conduct. The 2nd chapter aims to describe the regulatory and legislative framework in which the clinical research is conducted in a global, a European and a national level. It also provides historical data of the Code of Ethics evolution throughout the 20th century. The 3rd chapter focuses on the economic outcomes of clinical trials, as they are reflected on all involved parties while citing the public sectors in need of a reform, equal to the rapid development of clinical research. The final chapter of this Thesis revolves around the clinical trials initiated in Greece from 2013 to 2014, solely funded by pharmaceutical companies, in an effort to capture the country's clinical research activity in real-time.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή μου κο Αθανάσιο Βοζίκη για τις χρήσιμες συμβουλές του και την πολύτιμη καθοδήγησή του καθ'όλη τη διάρκεια συγγραφής της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες

Περίληψη

Abstract

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I: Εισαγωγή στις Κλινικές Μελέτες

1.1 Ορισμός των κλινικών μελετών	1
1.2 Ιστορικά στοιχεία	2
1.3 Εισαγωγικές έννοιες των κλινικών μελετών	3
1.4 Τύποι κλινικών μελετών	6
1.5 Φάσεις κλινικών μελετών	9

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II: Νομοθετικό Πλαίσιο

2.1 Εξέλιξη του Δεοντολογικού και Ρυθμιστικού πλαισίου	13
2.2 Ο Κώδικας της Νυρεμβέργης	14
2.3 Η Διακήρυξη του Ελσίνκι	14
2.4 Ορθή Κλινική Πρακτική (Good Clinical Practice)	16
2.5 Η Νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης	16
2.6 Νομοθετικό πλαίσιο στην Ελλάδα	19
2.6.1 Τροποποιήσεις της Νομοθεσίας των κλινικών μελετών	19
2.6.2 Τροποποίηση Διεξαγωγής κλινικής μελέτης του 2013	21

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III: Οικονομικές Προεκτάσεις

3.1 Τα Οικονομικά της Υγείας στην ανάπτυξη φαρμάκου	25
3.2 Η επίδραση της Ευρωπαϊκής οικονομικής κρίσης	27
3.3 Η στρατηγική της Ευρώπης για το 2020	28
3.4 Η κλινική δραστηριότητα στην Ελλάδα	32
3.5 Η αναμόρφωση του επιχειρηματικού μοντέλου	41

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV: Καταγραφή της Κλινικής Δραστηριότητας
στην Ελλάδα 2013-2014**

4.1 Σκοπός - Μεθοδολογία	47
4.2 Το Clinicaltrials.gov	47
4.3 Ανάλυση παραμέτρων	51
4.4 Ερευνητικά ευρήματα	51
4.4.1 Αριθμός διεξαγόμενων μελετών	51
4.4.2 Εταιρείες – Χορηγοί	52
4.4.3 Τύπος και Φάση μελέτης	53
4.4.4 Θεραπευτικές κατηγορίες υπό έρευνα	56
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	59
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	63
Διαδικτυακές πηγές	79

Κατάλογος Πινάκων

3.1	Εγγώρια Δαπάνη στην Έρευνα & Ανάπτυξη ως ποσοστό του ΑΕΠ	32
3.2	Μέση τιμή αριθμού συμμετεχόντων ασθενών	36
3.3	Μέση τιμή αριθμού ασθενών ανάλογα με τη φάση της μελέτης	37
3.4	Μέση τιμή προϋπολογισμού κλινικής μελέτης	37
4.1	Χορηγοί των κλινικών μελετών	53

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Κατάλογος Διαγραμμάτων

3.1 Κατανομή της δαπάνης στην Έρευνα και Ανάπτυξη στην Ευρώπη	29
3.2 Θέσεις εργασίας στον Φαρμακευτικό Κλάδο στην Ευρώπη, 1990-2012	30
3.3 Αριθμός κλινικών δοκιμών που εγκρίθηκαν από την ΕΕΔ 2010-2012	43
4.1 Στάδια διεξαγωγής κλινικής μελέτης	61
4.2 Πορεία Παρεμβατικών μελετών Q1/2-13-Q3/2014	63
4.3 Τύπος Κλινικών Μελετών	65
4.4 Τύπος Κλινικών Μελετών/2013	65
4.5 Τύπος Κλινικών Μελετών/2014	65
4.6 Φάση Κλινικών Μελετών	66
4.7 Φάση Κλινικών Μελετών/2010-2014	66
4.8 Κατανομή μελετών ανά θεραπευτική κατηγορία	67

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Κατάλογος Εικόνων

2.1 Χρονοδιάγραμμα εγκρίσεων βάσει του νέου ΦΕΚ, 2013	35
3.1 Κατάταξη Ευρωπαϊκών χωρών που διεξάγουν πάνω από 100 μελέτες	51
4.1 Φόρμα αναζήτησης κλινικής μελέτης	60

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

1. Εισαγωγή στις Κλινικές Μελέτες

1.1. Ορισμός των κλινικών μελετών

Κλινική μελέτη ή δοκιμή ονομάζεται κάθε έρευνα που διεξάγεται στον άνθρωπο και αποβλέπει στην ανακάλυψη ή στην 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 δραστικών συστατικών/φαρμακευτικών σκευασμάτων¹.

Η κλινική μελέτη μπορεί να χαρακτηριστεί ως ένα «ένα προσεκτικά και ηθικά σχεδιασμένο πείραμα που ως σκοπό έχει την απάντηση συγκεκριμένων ερωτήσεων» (A. B. Hill, 1951), ενώ «η σημασία μίας καλής κλινικής μελέτης είναι ότι παρέχει αληθινές και συγκεκριμένες πληροφορίες που σχετίζονται με τη θεραπεία μελλοντικών ασθενών» (S.Pocock, 1983).

1.2. Ιστορικά στοιχεία: Από την αρχαιότητα ως τον 18^ο αιώνα

Η εξέλιξη της κλινικής έρευνας αποτελεί ένα μακρύ και συναρπαστικό ταξίδι, με τις πρώτες καταγεγραμμένες κλινικές δοκιμές να καταγράφονται σε βιβλικές περιγραφές το 500 π.Χ. Ένα ταξίδι που ξεκινά από διαιτητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για να καταλήξει στα πρώτα φαρμακευτικά σκευάσματα.

Ένα από τα πρώτα στοιχεία των κλινικών μελετών είναι το Βιβλίο του Δανιήλ, το οποίο ακολούθησε ο «Κανόνας της Ιατρικής» της Avicenna το 1025 μ.Χ. όπου γίνονται οι πρώτες αναφορές στον συστηματικό πειραματισμό, την ποσοτική φυσιολογία, την

¹ Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/ ΦΕΚ 1973/31.12.03.

ανακάλυψη της μεταδοτικής φύσης των μολυσματικών ασθενειών αλλά και εισάγεται η έννοια της βασιζόμενης σε αποδεικτικά στοιχεία ιατρικής. Ο «Κανόνας της Ιατρικής» κάνει ακόμη λόγο για έννοιες όπως κλινικές δοκιμές, έλεγχος αποτελεσματικότητας και ανάλυση παραγόντων κινδύνου ενώ θέτει του πρώτους βασικούς κανόνες του ελέγχου φαρμάκων. Οι ιστορικές αναφορές συνεχίζονται με τον Ambroise Pare, Γάλλο χειρουργό, ανατόμο και εφευρέτη το 1545 και κορυφώνονται με τον James Lind το 18^ο αιώνα. Ο James Lind, Σκωτσέζος ιατρός και πρωτοπόρος στην ναυτική υγιεινή, διεξήγαγε την πρώτη κλινική μελέτη στην ιστορία στην προσπάθειά του να θεραπεύσει το σκορβούτο. Πραγματοποίησε συστηματικά πειράματα στο σε 12 ασθενείς ναύτες του πλοίου Salisbury, τους οποίους διαχώρισε σε 6 ομάδες. Διατηρώντας κοινή την βασική τους διατροφή, χορήγησε εναλλακτική θεραπεία στην κάθε ομάδα η οποία περιελάμβανε θαλασσινό νερό, ελιξήριο από βιτριόλι, μηλίτη, ξύδι, κίτρο και μπαχαρικά. Η μόνη ομάδα που σημείωσε βελτίωση ήταν αυτή που λάμβανε μηλίτη.

Πέρασε ένας ακόμη αιώνας μέχρι την επόμενη στιγμή-σταθμό στην ιστορία των σύγχρονων κλινικών μελετών: την έλευση placebo. Πρωτοεμφανίστηκε στην ιατρική βιβλιογραφία στις αρχές του 1800 και το Ιατρικό Λεξικό του Hooper το όρισε ως ένα «επίθετο που δίνεται σε οποιοδήποτε φάρμακο, περισσότερο για να ευχαριστήσει παρά για να ωφελήσει τον ασθενή». Η πρώτη κλινική μελέτη που συνέκρινε ενεργό θεραπεία με placebo, σχεδιάστηκε από τον αμερικανό γιατρό Austin Flint το 1863 για την αντιπετώπιση ασθενών που υπέφεραν από ρευματικές παθήσεις.

Το 1943 έρχεται η πρώτη διπλή-τυφλή ελεγχόμενη κλινική μελέτη για το κοινό κρυολόγημα, που συμπεριέλαβε πάνω από 1.000 ασθενείς από όλο το Ηνωμένο Βασίλειο, μία προσπάθεια που αποτέλεσε ιδιαίτερη πρόκληση αφού διεξήχθη στα μέσα του 2ου Παγκοσμίου Πολέμου. Το 1946 πραγματοποιείται η πρώτη τυχαιοποιημένη θεραπευτική κλινική μελέτη, με στρεπτομυκίνη για την θεραπεία της φυματίωσης. Η εν λόγω μελέτη αποτέλεσε υπόδειγμα προσεκτικού σχεδιασμού και εφαρμογής, με συστηματικά κριτήρια ένταξης ασθενών και συλλογής δεδομένων, συγκρινόμενη ακόμη και με τις πλέον σύγχρονες κλινικές μελέτες. Ο Sir Bradford Hill, στατιστικολόγος, καθιέρωσε την μέθοδο της τυχαιοποίησης, μίας νέας στατιστικής διαδικασίας η οποία περιγράφηκε με λεπτομέρεια στην δημοσίευση - ορόσημο στο British Medical Journal το 1948.

1.3. Εισαγωγικές έννοιες των κλινικών μελετών

Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να παρατεθούν μερικοί ορισμοί που συνδέονται άμεσα με την εκτέλεση/διεκπεραίωση των κλινικών μελετών και είναι οι ακόλουθοι:

Το **Υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν** (*Investigational product*) δηλαδή η φαρμακευτική μορφή της δραστικής ουσίας ή το **εικονικό σκεύασμα** (*Placebo*) που δοκιμάζεται ή χρησιμοποιείται ως συγκριτική αναφορά. Στο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν συμπεριλαμβάνονται και προϊόντα που έχουν ήδη άδεια κυκλοφορίας εφόσον χρησιμοποιούνται ή παρασκευάζονται (μορφή ή συσκευασία) κατά διαφορετικό τρόπο από την εγκεκριμένη μορφή, ή χρησιμοποιούνται για μη εγκεκριμένη ένδειξη ή για τη συλλογή περαιτέρω στοιχείων σχετικά με την εγκεκριμένη μορφή.

Ο **Χορηγός** (*Sponsor*) είναι το πρόσωπο, η φαρμακευτική εταιρεία, το ινστιτούτο ή ο οργανισμός που είναι υπεύθυνοι για την έναρξη, τον σχεδιασμό, την διαχείριση-υλοποίηση και τη χρηματοδότηση κλινικής μελέτης.

Ο **Ερευνητής** (*Investigator*) είναι ο Επιστημονικά Υπεύθυνος ιατρός ή επαγγελματίας υγείας. Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διεξαγωγή της μελέτης σε συγκεκριμένο ερευνητικό κέντρο (νοσοκομείο, κλινική, ιδιωτικό ιατρείο). Εάν η μελέτη στο συγκεκριμένο κέντρο διεξάγεται από ομάδα, ο ερευνητής είναι ο επικεφαλής της ομάδας και μπορεί να αποκαλείται κύριος ερευνητής (*Principal Investigator*) και να υπάρχουν συνερευνητές (*Sub - Investigators*).

Το **Εγχειρίδιο του ερευνητή** (*Investigator's Brochure*) αποτελεί τη συγκέντρωση όλων των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων που αφορούν στο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν και παρέχεται στον Κύριο Ερευνητή από την εταιρεία - παρασκευαστή του φαρμάκου.

Το **Πρωτόκολλο** (*Protocol*), αποτελεί το εγκεκριμένο κείμενο που περιγράφει τον ή τους στόχους, την αιτιολογία, το σχεδιασμό διεξαγωγής, τη μεθοδολογία, τις στατιστικές θεωρήσεις και την οργάνωση μιας μελέτης .

Το **Ερευνητικό Κέντρο** (*Investigational Site*) είναι το νοσηλευτικό ίδρυμα (Πανεπιστημιακό, Νοσοκομείο του ΕΣΥ, Ιδιωτικό) ή η κλινική (Δημόσια ή Ιδιωτική) ή

άλλο ερευνητικό ίδρυμα που έχει επιλεγεί με συγκεκριμένα κριτήρια που καθορίζονται από το πρωτόκολλο, για την εκπόνηση της κλινικής μελέτης.

Ο **Συμμετέχων** (*Participant*) είναι το πρόσωπο που συμμετέχει σε κλινική μελέτη, ασθενής ή υγιής, είτε επειδή λαμβάνει το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν, είτε επειδή χρησιμεύει ως μάρτυρας, είτε επειδή από αυτόν θα συλλεχθούν επιδημιολογικά δεδομένα σχετιζόμενα με μία πάθηση/θεραπεία κτλ.

Η **Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση** (*Informed Consent*) είναι η απόφαση του συμμετέχοντα για τη συμμετοχή στην κλινική μελέτη, η οποία λαμβάνεται ελεύθερα μετά από λεπτομερή ενημέρωση από τον θεράποντα ιατρό. Η συγκατάθεση πρέπει να είναι γραπτή (εγκεκριμένο από τις αρχές Έντυπο Συγκατάθεσης Ασθενούς) και να φέρει ημερομηνία και υπογραφή από τον συμμετέχοντα. «Εάν πρόκειται για συμμετέχοντα που δεν δύναται να δώσει γραπτή συγκατάθεση, τότε αυτή δίνεται από το νόμιμο εκπρόσωπό του. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αν ο συμμετέχων δεν είναι σε θέση να γράψει, μπορεί να δοθεί προφορική συγκατάθεση παρουσία δύο (2) μαρτύρων που θα υπογράψουν το σχετικό έντυπο, στο οποίο θα πρέπει να αναφέρονται και τα πλήρη στοιχεία τους»².

Ανεπιθύμητη Ενέργεια (*Adverse Event*) «χαρακτηρίζεται κάθε δυσάρεστη και μη επιδιωκόμενη αντίδραση σε υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν, σχετιζόμενη με οποιαδήποτε χορηγηθείσα δόση και τέλος το σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν ή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δηλ. την κάθε ανεπιθύμητη από ιατρική άποψη εκδήλωση ή ανεπιθύμητη αντίδραση που, ανεξάρτητα από τη δόση, επιφέρει το θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή, απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο ή την απροσδόκητη ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η φύση ή η σοβαρότητα δεν συμφωνεί με τις υπάρχουσες πληροφορίες για το προϊόν (παραδείγματος χάρη, το εγχειρίδιο του ερευνητή σχετικά με ένα μη εγκεκριμένο προϊόν υπό έρευνα ή την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος στην περίπτωση εγκεκριμένου προϊόντος υπό έρευνα)»².

Τοποθετώντας τις παραπάνω έννοιες σε μία χρονική σειρά σύμφωνα με την οποία πραγματοποιείται η εκπόνηση μιας κλινικής μελέτης, θα βοηθήσει στην κατανόηση των κεφαλαίων που ακολουθούν αλλά και στην αντίληψη των σχέσεων μεταξύ των εμπλεκόμενων μερών. Συνοπτικά:

² Οι παραπάνω ορισμοί περιγράφησαν στην Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ 1973/31-12-03.

Η συγγραφή του πρωτοκόλλου της μελέτης μπορεί να πραγματοποιείται από την εταιρεία/χορηγό ή από έναν εξειδικευμένο ιατρό ερευνητή. Για τις παρεμβατικές μελέτες το κείμενο του Πρωτοκόλλου καθώς και του Έντυπου Συγκατάθεσης Ασθενούς κατατίθεται προς έγκριση στις Αρμόδιες Αρχές (ΕΟΦ, ΕΕΔ) και στη συνέχεια προς έγκριση στο Επιστημονικό Συμβούλιο του Ερευνητικού κέντρου (νοσοκομείο, κλινική) που έχει επιλεγεί για την εκπόνηση της μελέτης. Για τις μη παρεμβατικές μελέτες δεν απαιτείται έγκριση από τον ΕΟΦ, ΕΕΔ αλλά αρκεί η έγκριση του Επιστημονικού Συμβουλίου του ερευνητικού κέντρου. Ταυτόχρονα με το πρωτόκολλο και το έντυπο συγκατάθεσης ασθενούς, κατατίθεται και η Σύμβαση Διεξαγωγής Κλινικής Μελέτης ανάμεσα εμπλεκόμενα μέρη (Χορηγός, Νοσοκομείο, Ιατρός, Φορέας Οικονομικής Διαχείρισης). Αφού έχουν ληφθεί όλες οι απαραίτητες εγκρίσεις, ο φάκελος της μελέτης κατατίθεται στον Φορέα Οικονομικής Διαχείρισης (ΕΛΚΕ, ΕΛΚΕΑ), προς ανασκόπηση της σύμβασης, έγκριση του προϋπολογισμού και τελική υπογραφή. Ακολουθεί η έναρξη της μελέτης (Initiation) στο ερευνητικό κέντρο, όπου ο κύριος ερευνητής εντοπίζει τους κατάλληλους σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης ασθενείς προκειμένους να ενταχθούν στη μελέτη (Recruitment). Πριν την ένταξή τους, οι ασθενείς ενημερώνονται διεξοδικά για τη φύση και τις απαιτήσεις της μελέτης, το υπό έρευνα φάρμακο και τις ανεπιθύμητες ενέργειες και αν συμφωνούν να λάβουν μέρος υπογράφουν το έντυπο συγκατάθεσης. Η κάθε μελέτη έχει διαφορετική περίοδο ένταξης ασθενών η οποία ορίζεται από το πρωτόκολλο αλλά και από τη σύμβαση διεξαγωγής. Την λήξη περιόδου ένταξης (End of Recruitment) ασθενών στην κλινική μελέτη, ακολουθεί η λήξη παρακολούθησης και το επόμενο βήμα είναι η καταχώρηση όλων των δεδομένων σε μία βάση, η επεξεργασία και η στατιστική ανάλυση αυτών (Statistical Analysis Plan). Με την ολοκλήρωση της στατιστικής ανάλυσης, πραγματοποιείται η συγγραφή της Τελικής Αναφοράς Μελέτης (Clinical Study Report, CSR) η οποία περιλαμβάνει αναλυτικά όλα τα στάδια διεξαγωγής της και τα αποτελέσματα.

1.4. Τύποι κλινικών μελετών

Ως *Μη παρεμβατική (Non-Interventional)* χαρακτηρίζεται η κλινική μελέτη που πληροί τις παρακάτω προϋποθέσεις:

- ◆ Το φάρμακο συνταγογραφείται από το θεράποντα ιατρό σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στην άδεια κυκλοφορίας που έχει λάβει από τις αρμόδιες αρχές.
- ◆ η ένταξη σε συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από πρωτόκολλο μελέτης αλλά καθορίζεται από την τρέχουσα ιατρική πρακτική από το θεράποντα ιατρό.
- ◆ 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 από το θεράποντα ιατρό
- ◆ για την ανάλυση των συλλεγμένων δεδομένων εφαρμόζονται επιδημιολογικές μέθοδοι από τον υπεύθυνο ερευνητή ή και το χορηγό
- ◆ ο υπεύθυνος ερευνητής μπορεί να είναι διαφορετικό πρόσωπο από το θεράποντα ιατρό.³

Επιπλέον, οι μη-παρεμβατικές κλινικές μελέτες έχουν τα εξής χαρακτηριστικά:

- ✓ Η επιλογή του πληθυσμού των ασθενών δεν είναι αυστηρή.
- ✓ Το κόστος είναι χαμηλότερο.
- ✓ Η περίοδος παρατήρησης ενδέχεται να είναι μακρά.
- ✓ Η εφαρμογή τους σε σπάνιες/ορφανές παθήσεις είναι ευκολότερη.

Σε αυτές ανήκουν οι μη-παρεμβατικές μελέτες Φάσης IV & V, οι μελέτες Post Marketing Surveillance, οι μελέτες Registry, οι Post Authorization Safety Studies (PASS) και Post Authorization Efficacy Studies (PAES), οι Επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης, οι Αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (Population PK), τα Προγράμματα Συμμόρφωσης ασθενών (Patient Compliance Programmes) και οι Μετα-αναλύσεις.

³Ορισμός της μη-παρεμβατικής κλινικής μελέτης όπως περιγράφεται στην Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/ ΦΕΚ 1973/31.12.03.

Οι *PASS* και *PAES* αποτελούν μελέτες επιβεβαίωσης ασφάλειας ή/και αποτελεσματικότητας που επιβάλλονται από τις Αρχές ως όρος για την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ως διαδικασία προτείνεται στις περιπτώσεις απειλητικών για τη ζωή νόσων αλλά και στην περίπτωση ορφανών παθήσεων.

Οι *επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης* χωρίζονται στις μελέτες Κοοόρτης (cohort), στις μελέτες Ελέγχου περιστατικού (case control), στις Συγχρονικές μελέτες (cross-sectional) και στις Οικολογικές (ecological). Πιο αναλυτικά:

1. Οι μελέτες παρατήρησης-κοόρτης πραγματοποιούν διαχρονικές πληθυσμιακές συγκρίσεις ως προς κλινική έκβαση σε συνάρτηση με την εφαρμογή ή όχι ενός θεραπευτικού μέτρου. Επειδή οι διαχρονικές εξελίξεις εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες τα ευρήματα αυτών των μελετών μπορούν να αξιολογηθούν μόνον όταν η αποτελεσματικότητα της μεθόδου είναι πολύ μεγάλη.
2. Στις μελέτες παρατήρησης - ελέγχου περιστατικού, άτομα που νοσούν (cases) συγκρίνονται με άτομα χωρίς νόσο (control group).
3. Οι συγχρονικές μελέτες εξετάζουν τη σχέση μεταξύ μίας νόσου/πάθησης με ανεξάρτητες μεταβλητές, σε συγκεκριμένο πληθυσμό και σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Αποτυπώνουν μία στιγμιαία εικόνα του πληθυσμού και έχουν ως στόχο να ποσοτικοποιήσουν τον συσχετισμό ανάμεσα στην επικράτηση της έκθεσης (στον χ παράγοντα) και στον επιπολασμό της νόσου (exposure prevalence VS disease prevalence).
4. Οι οικολογικές μελέτες μετρούν τα ποσοστά μίας νόσου σε σχέση με έναν παράγοντα που χαρακτηρίζει τον πληθυσμό, λόγου χάρη τα επίπεδα μόλυνσης του περιβάλλοντος, την πυκνότητα του πληθυσμού κλπ.

Οι επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης εξετάζουν ένα μεγαλύτερο τμήμα του πληθυσμού ως προς την έκθεση, πρόληψη, αντιμετώπιση και παθογένεια από ότι οι παρεμβατικές μελέτες, γι' αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμες.

Τα *Προγράμματα Συμμόρφωσης Ασθενών* έχουν ως σκοπό την υποστήριξη των ασθενών στην τήρηση των οδηγιών που λαμβάνουν από τον ιατρό τους και στην σωστή λήψη των φαρμάκων ή την χρήση ιατρικών συσκευών. Η οργάνωσή τους πραγματοποιείται από συλλόγους ασθενών, από φαρμακευτικές εταιρείες, απαιτούν

εξειδικευμένη ομάδα από επαγγελματίες υγείας και διέπονται από αυστηρό νομικό πλαίσιο και κανόνες Ηθικής και Δεοντολογίας⁴.

Τέλος, οι **Μετα-αναλύσεις** είναι μελέτες που πραγματοποιούνται αναδρομικά. Συγκεντρώνουν δεδομένα από πολλές διαφορετικές μελέτες, συγκρίσιμες μεταξύ τους, με στόχο την συνοπτική τους ποσοτικοποίηση και την επανα-ανάλυση ώστε τα αποτελέσματα να έχουν υψηλότερη στατιστική σημαντικότητα.

Στις **Παρεμβατικές κλινικές μελέτες (Interventional)** πληρούνται οι παρακάτω προϋποθέσεις:

- ◆ Η ένταξη του ασθενή σε συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική αποφασίζεται εκ των προτέρων από πρωτόκολλο μελέτης και δεν καθορίζεται από την τρέχουσα κλινική πρακτική.
- ◆ Η απόφαση για τη χορήγηση συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος καθορίζεται από το πρωτόκολλο της μελέτης.
- ◆ Στους ασθενείς εφαρμόζονται επιπρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης, θεραπευτικής παρέμβασης ή παρακολούθησης από το θεράποντα ιατρό, πέρα από αυτές της συνήθους κλινικής πρακτικής.

Σε μία παρεμβατική κλινική μελέτη:

- ✓ Ο πληθυσμός των ασθενών επιλέγεται με αυστηρά κριτήρια.
- ✓ Αποκλείονται ειδικές ομάδες ασθενών.
- ✓ Το κόστος είναι σημαντικά υψηλότερο.
- ✓ Η περίοδος παρατήρησης είναι μικρή.
- ✓ Η εφαρμογή τους σε σπάνιες/ορφανές παθήσεις ή σε παθήσεις με μακρά περίοδο εξέλιξης, είναι δύσκολη.

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

⁴ Ν2472/1997 περί προστασίας προσωπικών δεδομένων, ΠΔ 142/1989 περί έρευνας, ΥΑ ΔΥΓ3α/83657/2006 περί διαφήμισης, ΕΦΡΙΑ.

1.5. Φάσεις των κλινικών μελετών

Οι κλινικές δοκιμές που αφορούν σε νέα φαρμακευτικά προϊόντα διακρίνονται σε τέσσερις φάσεις: φάση **I**, **II**, **III** και **IV**) και έχουν πολυετή διάρκεια. Πριν από την έναρξη των κλινικών δοκιμών φάσης I διεξάγονται προκλινικές μελέτες (Phase 0) που αφορούν σε in vivo και σε in vitro πειραματικές μελέτες σε πειραματόζωα για την αρχική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, της τοξικότητας και της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του νέου προϊόντος.

Φάση I: Διεξάγονται σε μικρό αριθμό ατόμων (συνήθως <100) και έχουν ως σκοπό την εκτίμηση της ασφάλειας, τον καθορισμό ασφαλούς δοσολογικού σχήματος της τοξικότητας (μέγιστης ανεκτής δόσης) αλλά και τον προσδιορισμό πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. Επί πλέον, διερευνάται η φαρμακοκινητική συμπεριφορά του νέου φαρμακευτικού προϊόντος όπως η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός, η απέκκριση αλλά και η τοξικότητα. Στις κλινικές δοκιμές φάσης I συμμετέχουν υγιείς εθελοντές, οι οποίοι έχουν επιλεγεί με αυστηρά κριτήρια, ανάλογα με τις ιδιότητες της φαρμακευτικής ουσίας και συχνά αμείβονται. Υπάρχουν, ωστόσο, και περιπτώσεις κλινικών δοκιμών φάσης I στις οποίες συμμετέχουν πάσχοντες, όπως π.χ. σε περιπτώσεις καρκίνου σε προχωρημένο στάδιο, όπου έχουν αποτύχει όλες οι άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Τα κύρια τελικά σημεία της μελέτης αφορούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες με την τιτλοποίηση της δοσολογίας, τη μέγιστη ανεκτή δόση αλλά και τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Οι κλινικές δοκιμές φάσης I διαρκούν περίπου 1 έτος με ποσοστό αποτυχίας μεγαλύτερο του 30%.

Φάση II: Ως σκοπό έχουν την επιβεβαίωση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων και της ασφάλειας του δοσολογικού σχήματος, την επιβεβαίωση των ενδείξεων για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε συγκεκριμένη θεραπευτική κατηγορία αλλά και τη διεύρυνση του δοσολογικού σχήματος. Το νέο φάρμακο συγκρίνεται με εικονικό (placebo), ή με

κάποιο άλλο που κυκλοφορεί ήδη στην αγορά με την ίδια ένδειξη και ονομάζεται φάρμακο αναφοράς. Σ'αυτές συμμετέχουν 100-300 ασθενείς οι οποίοι παρακολουθούνται για κλινική ανταπόκριση στο υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν και για ανεπιθύμητες ενέργειες. Η διάρκειά τους κυμαίνεται από 2 έως 4 έτη με ποσοστό αποτυχίας μεγαλύτερο του 30%.

Φάση III: Με την ολοκλήρωση των μελετών Φάσης II αξιολογούνται τα αποτελέσματα των δοκιμών των πρώτων δύο Φάσεων και η φαρμακευτική εταιρεία αποφασίζει εάν θα προχωρήσει στην περαιτέρω διερεύνηση και ανάπτυξη της ουσίας. Οι αιτίες διακοπής των ερευνητικών προγραμμάτων συνήθως αφορούν τον μεγάλο αριθμό Ανεπιθύμητων Ενεργειών, περιορισμένη αποτελεσματικότητα ή/και μεγάλο κόστος παραγωγής του φαρμάκου.

Τα φάρμακα που πρόκειται να αναπτυχθούν αξιολογούνται στις μελέτες Φάσης III, οι οποίες αποτελούν το τελευταίο βήμα για τη σχεδιασμένη αξιολόγηση του νέου φαρμακευτικού προϊόντος, προτού εγκριθεί η κυκλοφορία του από τον αρμόδιο κρατικό οργανισμό. Ο σκοπός τους είναι:

- ◆ Η επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του δοσολογικού σχήματος (που προέκυψε από τη φάση II) σε συγκεκριμένη ένδειξη και σε στατιστικά σημαντικό αριθμό ασθενών.
- ◆ Η σύγκριση της νέας θεραπείας με την υπάρχουσα θεραπεία ή με placebo στα πλαίσια αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.
- ◆ Η διερεύνηση νέων ενδείξεων.
- ◆ Η διερεύνηση της δράσης του φαρμάκου σε ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού όπως παιδιά, ηλικιωμένοι, ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια κ.α.
- ◆ Η μακροχρόνια ασφάλεια.

Σχεδόν πάντα λοιπόν, οι κλινικές δοκιμές φάσης III αποτελούν συγκριτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης, οι οποίες συνήθως είναι πολυκεντρικές και στις οποίες συμμετέχουν 500 έως αρκετές χιλιάδες ασθενείς. Η διάρκειά τους μπορεί να κυμαίνεται από 2 έως 5 έτη. Επισημαίνεται ότι οι κλινικές δοκιμές φάσης III αποτελούν ουσιαστικά τις κλινικές δοκιμές στις οποίες εστιάζεται το ενδιαφέρον των ερευνητών.

Φάση IV: Τα στοιχεία που συλλέγονται από τις φάσεις I, II και III, συνοδευόμενα από εκείνα που είχαν συλλεγεί από τα προκλινικά στάδια ανάπτυξης του υπο έρευνα φαρμάκου, κατατίθενται στις αρμόδιες εγκριτικές αρχές προκειμένου το νέο φάρμακο να λάβει άδεια κυκλοφορίας (Marketing Authorization) με την ένδειξη για την οποία μελετήθηκε. Στη συνέχεια είναι δυνατόν να διεξαχθούν οι μελέτες Φάσης IV. Σε αυτές το νέο φάρμακο χορηγείται σε πολύ μεγαλύτερο πλυθησμό ασθενών με αποτέλεσμα να εξάγονται επιπλέον συμπεράσματα για την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητά του. Οι μελέτες φάσης IV δίνουν την 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 το Marketing και το Market Access καθώς συμβάλλουν στη διείσδυση του σκευάσματος στην φαρμακευτική αγορά και στην αύξηση των πωλήσεών του.

Συνοψίζοντας, οι κλινικές μελέτες χωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες με βάση το αν κατά τη διεξαγωγή τους πραγματοποιείται οποιαδήποτε επιπλέον ιατρική ή φαρμακευτική παρέμβαση πέραν της συνήθους πρακτικής: παρεμβατικές και μη παρεμβατικές. Οι παρεμβατικές μελέτες κατηγοριοποιούνται περαιτέρω με βάση το στάδιο της έρευνας (σε σχέση με την έγκριση κυκλοφορίας) στο οποίο βρίσκεται το υπό

μελέτη προϊόν: φάση I, II, III και IV. Μετά την λήψη της άδειας κυκλοφορίας (φάση IV) οι παρεμβατικές μελέτες συνήθως πραγματοποιούνται για την διερεύνηση μίας νέας θεραπευτικής ένδειξης ή την για απόκτηση ένδειξης για μία νέα ομάδα ασθενών, για την μελέτη συγχροήγησης του προϊόντος με άλλα σκευάσματα ή την σύγκρισή του με αυτά. Οι μη παρεμβατικές μελέτες μπορούν να τοποθετηθούν σε πολλές περαιτέρω κατηγορίες, με βάση το σκοπό και το σκεπτικό διεξαγωγής τους, π.χ. μελέτες οικονομικών εκβάσεων, μελέτες ποιότητας ζωής των ασθενών, επιδημιολογικές, παρατήρησης μακροχρόνιας πορείας μιας θεραπείας κ.α.

Την ολοκλήρωση της διαδικασίας των εγκρίσεων από τις αρμόδιες αρχές ακολουθεί η ένταξη ασθενών και η παρακολούθησή τους από τους ερευνητές για το χρονικό διάστημα που ορίζει το πρωτόκολλο της μελέτης. Με την λήξη της περιόδου παρακολούθησης πραγματοποιείται η στατιστική ανάλυση, που επίσης έχει οριστεί λεπτομερώς από το πρωτόκολλο, στη συνέχεια η συγγραφή της Τελικής Αναφοράς (Clinical Study Report) της μελέτης και τέλος το πλάνο των δημοσιεύσεων των αποτελεσμάτων (Publication Plan).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

2. Νομοθετικό πλαίσιο

2.1. Εξέλιξη του Δεοντολογικού και Ρυθμιστικού πλαισίου

Το δεοντολογικό/ηθικό πλαίσιο για την προστασία των συμμετεχόντων σε κλινικών μελέτες ατόμων έχει τις ρίζες του στον αρχαίο Όρκο του Ιπποκράτη, ο οποίος διευκρίνιζε ότι το πρωτεύον μέλημα του ιατρού ήταν να αποφευχθεί κάθε βλάβη του ασθενούς. Πολύ αργότερα και με φόντο την άνθιση της φαρμακοβιομηχανίας στη Γερμανία και το μονοπώλιο που κατείχε στα φαρμακευτικά προϊόντα, άρχισαν να εμφανίζονται στις αρχές του 20^{ου} αιώνα τα πρώτα δείγματα νομοθεσίας γύρω από τη λήψη φαρμάκων. Μετά από έντονες κατηγορίες του γερμανικού τύπου για ανήθικα πειράματα σε ανθρώπους, το 1931 ο Υπουργός της Γερμανίας εξέδωσε οδηγίες για τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών. Το κείμενο είχε περισσότερο τη μορφή σύστασης χωρίς νομική δέσμευση και αναφερόταν στα πειράματα στον άνθρωπο με καινοτόμες θεραπείες. Η ανάγκη για την θέσπιση κανόνων που να διέπουν την κυκλοφορία καινούργιων φαρμάκων, έγινε επιτακτική με την επανάσταση στη θεραπεία των μικροβιακών λοιμώξεων. Το 1935 ανακαλύφθηκε η σουλφοναμίδη, ένα μόριο κατά του στρεπτόκοκκου και το 1937 παρασκευάστηκε και κυκλοφόρησε ένα αντιμικροβιακό σκεύασμα σε μορφή διαλύματος, το οποίο περιείχε ως δραστική ουσία ένα παράγωγο της σουλφοναμίδης. Μετά την τις αναφορές για τοξικότητα από τη χρήση του συγκεκριμένου σκευάσματος, η Αμερικανική αρχή φαρμάκων της εποχής αποφάσισε το 1938 ότι τα φάρμακα θα θεωρούνται ασφαλή μόνο όταν αυτό αποδεικνύονταν σε βάθος χρόνου.

2.2. Ο Κώδικας της Νυρεμβέργης

Η πρώτη Διεθνής Οδηγία περί ηθικής της ιατρικής έρευνας σε ανθρώπους ήταν ο *Κώδικας της Νυρεμβέργης* που δημοσιεύτηκε το 1947. Ο Κώδικας ήλθε σαν ένα αντίδοτο στις κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε φυλακισμένους στη Νυρεμβέργη της Ναζιστικής Γερμανίας και εισήγαγε 10 βασικούς κανόνες για την προστασία του ασθενούς.

1. Εθελοντική συγκατάθεση του ασθενούς.
2. Σχεδιασμός μελέτης ώστε να παράγει μόνο απολύτως χρήσιμα αποτελέσματα.
3. Σχεδιασμός μελέτης να βασίζεται στις δοκιμές σε ζώα αλλά και στη φύση της ασθένειας.
4. Αποφυγή κάθε είδους σωματικής και πνευματικής βλάβης.
5. Διακοπή διεξαγωγής αν υπάρχει η πιθανότητα του θανάτου ή της σοβαρής βλάβης.
6. Το επίπεδο κινδύνου δεν πρέπει να ξεπερνά αυτό που καθορίζεται από τα ανθρωπιστικά ιδεώδη.
7. Σωστή προετοιμασία και επαρκείς εγκαταστάσεις για την περίπτωση έκτακτης ανάγκης.
8. Διεξαγωγή από επιστημονικά καταρτισμένο προσωπικό.
9. Ασθενής ελεύθερος να αποσυρθεί από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή.
10. Επιστημονικά υπεύθυνος θα πρέπει να είναι έτοιμος να τερματίσει τη διεξαγωγή των δοκιμών οποιαδήποτε στιγμή.

2.3. Η Διακήρυξη του Ελσίνκι

Παρόλο που η σύμφωνη συμμετοχή του ασθενούς σε κλινική δοκιμή είχε περιγραφεί από το 1900, ο Κώδικας της Νυρεμβέργης τόνισε τη σημασία της ελεύθερης συγκατάθεσης. Η εφαρμογή ακόμη πιο αυστηρών κανονισμών ήλθε μετά την τραγωδία της θαλιδομίδης, η οποία ανακαλύφθηκε το 1956 και χρησιμοποιήθηκε ως ηρεμιστικό. Σύντομα

αποδείχθηκε ότι ήταν υπεύθυνη για τερατογένεση μετά από χορήγησή της σε εγκύους γυναίκες.

Το 1948 η *Οικουμενική Διακήρυξη των Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων* εξέφρασε την ανησυχία για την προστασία των δικαιωμάτων των ατόμων που υφίσταντο κακοποίηση. Το 1964 στο Ελσίνκι, η Παγκόσμια Ιατρική Ένωση διατύπωσε γενικές αρχές και συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την ιατρική έρευνα σε ανθρώπους, γνωστές σαν τη *Διακήρυξη του Ελσίνκι (I)*. Η εν λόγω Διακήρυξη τροποποιήθηκε στο Τόκυο το 1975 όπου και συντάχθηκε η Διακήρυξη του Ελσίνκι (II). Η αναθεωρημένη διακήρυξη αποτέλεσε το βασικότερο νομοθετικό έγγραφο και το πρώτο στο οποίο γίνεται αναφορά στην λεγόμενη από Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας. Από το 1975 αναθεωρήθηκε άλλες 8 φορές, το 1983 στη Βενετία, το 1989 στο Χονγκ Κονγκ, το 1996 στη Νότιο Αφρική, το 2000 στη Σκοτία, το 2002 στην Ουάσινγκτον, το 2004 στο Τόκυο, το 2008 στην Κορέα και η πιο πρόσφατη το 2013 στην Φορταλέζα της Βραζιλίας.

Το 1966, στο Διεθνές Σύμφωνο Αστικών και Πολιτικών Δικαιωμάτων κατέστη σαφές ότι *«κανείς δεν υποβάλλεται σε βασανιστήρια, σε ποινές ή μεταχειρίσεις σκληρές, απάνθρωπες ή εξευτελιστικές. Εδικότερα απαγορεύεται η υποβολή προσώπου, χωρίς την ελεύθερη συγκατάθεσή του σε ιατρικό ή επιστημονικό πείραμα»*. Το 1996 το δημοσιεύτηκαν οι κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (**International Conference on Harmonization / Good Clinical Practice**) οι οποίοι έγιναν η ηθική και δεοντολογική σταθερά για τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών παγκοσμίως.

Παράλληλα με την έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών, οι κλινικές δοκιμές άρχισαν να ενσωματώνονται στη νομοθεσία καθώς οι κυβερνήσεις αναγνώρισαν την ανάγκη του ελέγχου των φαρμακευτικών θεραπειών στις αρχές του 20^{ου} αιώνα. Ο FDA (Food and Drug Administration) ιδρύθηκε το 1962 ως ένας επιστημονικός οργανισμός και μετατράπηκε σε οργανισμό επιβολής της νομοθεσίας μετά την ψήφιση του ομώνυμου Νομοσχεδίου από το Αμερικανικό Κογκρέσσο το 1906. Προοδευτικά η νομοθεσία απαιτούσε ολοένα και μεγαλύτερη λογοδοσία για την προώθηση φαρμάκων και τροφίμων και η ανάγκη για δοκιμή νέων φαρμάκων μέσω κλινικών μελετών αυξήθηκε. Το ρυθμιστικό και δεοντολογικό πλαίσιο της συνεχίσει να εξελίσσεται από τη στιγμή που νέες επιστημονικές αρχές και τεχνολογίες ενσωματώνονται στην ανάπτυξη φαρμάκων.

2.4. Ορθή Κλινική Πρακτική (Good Clinical Practice)

Οι κανονισμοί διεξαγωγής των κλινικών μελετών που βρίσκονται σε ισχύ στις ΗΠΑ θεωρούνταν για πολλά χρόνια οι πλέον αυστηροί και συνεπώς οι μελέτες που διεξάγονταν εκεί περισσότερο αξιόπιστες. Ο FDA αρνούταν να δεχτεί στοιχεία κλινικών μελετών που είχαν διεξαχθεί εκτός των ΗΠΑ λόγω έλλειψης αξιοπιστίας και χαμηλής ποιότητας των δεδομένων. Η Μεγάλη Βρετανία, η Γερμανία και η Γαλλία προέβησαν στην εφαρμογή κανονισμών όμοιων με αυτούς των ΗΠΑ, προκειμένου να βελτιώσουν την ποιότητα των δεδομένων των μελετών που διεξήγαγαν σε εθνικό επίπεδο.

Οι αρχές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής εφαρμόστηκαν για πρώτη φορά το 1991 (Good Clinical Practice for Trials on Medicinal product in the European Community (91/507/EEC). Περιείχαν σαφείς οδηγίες για τους ρόλους όλων των εμπλεκόμενων μερών στη διεξαγωγή μίας κλινικής μελέτης. Οι πρώτες διεθνείς οδηγίες GCP συντάχθηκαν το 1996 στα πλαίσια του Διεθνούς Συνεδρίου Εναρμόνισης (International Conference of Harmonization), μετά από συμφωνία μεταξύ των ΗΠΑ, της Ευρώπης και της Ιαπωνίας. Τα GCPs περιγράφουν με σαφήνεια και λεπτομερώς το ρόλο, τις υποχρεώσεις, τις αρμοδιότητες όλων όσων εμπλέκονται στην κλινική μελέτη με σκοπό την υψηλή ποιότητα στη συγγραφή του ερευνητικού πρωτοκόλλου, στις διαδικασίες της διεξαγωγής αλλά και στην καταγραφή των δεδομένων της έρευνας. Παράλληλα αυξάνει την ευαισθησία σε θέματα ηθικής και δεοντολογίας.

2.5. Η Νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Όπως προαναφέρθηκε ο σχεδιασμός, η διεξαγωγή και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών στον άνθρωπο, διέπεται από ένα σύνολο ηθικών, μεθοδολογικών και επιστημονικών προδιαγραφών που περιγράφονται ως **ICH/GCP** (International Conference of Harmonization / Good Clinical Practice). ¹ Η τήρηση των αρχών αυτών διασφαλίζει το δικαίωμα των ασθενών για ελεύθερη, εκούσια και συνειδητή συμμετοχή σε κλινικές μελέτες όπου το όφελος για τον συγκεκριμένο ασθενή υπερτερεί πιθανών πρόσθετων κινδύνων εξαιτίας της συμμετοχής σε αυτήν πάντα υπό την προϋπόθεση ότι

εξασφαλίζεται η άμεση και αποτελεσματική αντιμετώπιση κάθε προβλήματος που μπορεί να ανακύψει κατά τη διάρκεια της έρευνας ή σε σχέση με αυτή ακόμα και όταν εφαρμόζεται «διπλά – τυφλή» μεθοδολογία.

Σύμφωνα με την νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, οδηγία χαρακτηρίζεται η κοινοτική πράξη η οποία περιέχει ένα σύνολο επιδιωκόμενων αποτελεσμάτων αλλά και την εντολή προς τα κράτη-μέλη όπως, εντός ορισμένης προθεσμίας, θέσουν σε ισχύ τις αναγκαίες νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις για την επίτευξη αυτών των αποτελεσμάτων. Επομένως κάθε κράτος-μέλος της Ε.Ε. είναι υποχρεωμένο να ενσωματώσει την οδηγία στην εθνική του νομοθεσία και απότερος στόχος είναι η εναρμόνιση των εθνικών νομοθεσιών όλων των κρατών-μελών επί ενός συγκεκριμένου θέματος.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (**European Medicines Agency, EMA**) με τη σειρά του βασίζεται στα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών που διεξάγονται από τις φαρμακευτικές εταιρείες προκειμένου να εξαγάγει ασφαλή συμπεράσματα για την έγκριση ή όχι των νέων φαρμάκων. Παρόλο που η έγκριση διεξαγωγής κάθε κλινικής μελέτης λαμβάνεται σε επίπεδο κράτους-μέλους, ο EMA διασφαλίζει την εφαρμογή των κανόνων της Ορθής Κλινικής Πρακτικής από όλα τα κράτη-μέλη. Επιπλέον διαχειρίζεται τη βάση δεδομένων των κλινικών μελετών που διεξάγονται στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Στα πλαίσια της νομοθεσίας αυτής εμπίπτουν και οι νέες βάσεις δεδομένων Eudract και Eudravigilance στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων καθώς και οι επιπρόσθετες απαιτήσεις ως προς την ορθή κλινική πρακτική (GCP) και την ορθή παρασκευαστική πρακτική (GMP). Η Ευρωπαϊκή βάση Κλινικών Μελετών (European Clinical Trials Database) γνωστή ως Eudract, είναι μια νέα βάση δεδομένων στην οποία ο χορηγός εισάγει βασικά στοιχεία σχετικά με την μελέτη και λαμβάνει έναν μοναδικό αριθμό αναγνώρισης που αντιστοιχεί στη συγκεκριμένη κλινική μελέτη. Το Σύστημα αυτό είναι σε ισχύ από το 2004 και τα μέχρι τώρα στοιχεία δείχνουν ότι λειτουργεί σε ικανοποιητικό επίπεδο χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα. Αποτέλεσμα της εφαρμογής αυτής της βάσης δεδομένων είναι να υπάρχει απόλυτη διαφάνεια ως προς την διεξαγωγή των μελετών καθώς και έλεγχος των στοιχείων που δημοσιεύονται και προκύπτουν από τις μελέτες.

Η βάση **Eudravigilance** έχει θεσπισθεί ώστε να επιτρέψει την ηλεκτρονική αναφορά όλων των *Υποπτων Σοβαρών Απροσδόκητων Ανεπιθύμητων ενεργειών (Suspected Serious Adverse Reactions, SUSAR)* οι οποίες συμβαίνουν κατά τη διάρκεια διεξαγωγής των κλινικών μελετών. Η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει αποφανθεί ότι απαιτείται μια αποτελεσματικότερη ανάλυση των δεδομένων ασφάλειας από αυτή που συνέβαινε πριν από την εφαρμογή της οδηγίας. Σκοπός αυτής της λεπτομερειακής απαίτησης αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι η όσο το δυνατόν καλύτερη καταγραφή του προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων κατά τη στιγμή εισαγωγής τους στην κλινική χρήση. Επιπρόσθετα με την εφαρμογή του συστήματος Eudravigilance, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή θα είναι σε θέση να απομακρύνει ένα μη-ασφαλές προϊόν από την αγορά μέσα σε 3 ημέρες από τη στιγμή διαπίστωσης του προβλήματος ενώ προηγουμένως απαιτούνταν 3 μήνες μέχρι να αναλυθούν όλες οι έγγραφες αναφορές.

Τα θέματα αρχής και η τήρηση αυτών κατά τα προβλεπόμενα από τη διεθνή διακήρυξη του Ελσίνκι, την Ευρωπαϊκή νομοθεσία 2001/20EC και την Ελληνική νομοθεσία ΦΕΚ 1973/30-12-2003 και (ΦΕΚ Β'886) Α6/10983/1984 για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και την προστασία του ανθρώπου αποτελούν κοινή υποχρέωση ερευνητών, χορηγών, επιτροπών Ηθικής & Δεοντολογίας και Αρχών Υγείας και Φαρμάκων. Συγκεκριμένα οι ευθύνες των ιατρών ερευνητών καθορίζονται από τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας ΦΕΚ 287/2005 Άρθρο 25 και την Νομοθεσία του Εθνικού Συστήματος Υγείας καθώς και την φαρμακευτική νομοθεσία ΦΕΚ 59 24/01/2006. Οι ευθύνες των χορηγών και των Εθνικών Αρχών παρομοίως καθορίζονται από την Φαρμακευτική Νομοθεσία αλλά και την ειδική νομοθεσία περί κλινικών μελετών.

2.6. Νομοθετικό πλαίσιο στην Ελλάδα

2.6.1. Τροποποιήσεις της Νομοθεσίας των κλινικών μελετών

Το υπάρχον νομοθετικό πλαίσιο κατατάσσει τις κλινικές μελέτες σε τρεις βασικές κατηγορίες: τις παρεμβατικές, τις μη-παρεμβατικές και τις ερευνητικές εργασίες. Η ιστορική αναδρομή της νομοθεσίας για τις κλινικές δοκιμές ανατρέχει στον εναρκτήριο νόμο ο οποίος θεσμοθετήθηκε το 1984. Στην Ελλάδα η πρώτη νομοθετική ρύθμιση περί κλινικών δοκιμών ήταν η Υπουργική Απόφαση Α6/10983/84[ΦΕΚΒ'886'](20/12/1984), η οποία βρίσκεται σε ισχύ εν μέρει μέχρι και σήμερα.

Ως προς τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών, οι παγκόσμιες εξελίξεις ήταν ταχύτερες και με τη σύσταση των ICH E6 Guidelines κατέληξαν το 1996 στην εναρμόνιση της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practice) αλλά και στην εφαρμογή του ενιαίου κώδικα διαχείρισής τους διακρατικά και διηπειρωτικά (Ευρώπη, ΗΠΑ, Ιαπωνία). Η είσοδος στον 21 αιώνα σηματοδοτήθηκε από των εσωτερική εναρμόνιση των Ευρωπαϊκών κρατών εντός Κοινότητας ως προς την διεξαγωγή των κλινικών μελετών με την Ευρωπαϊκή Οδηγία (Directive) 2001/20/ECC τον Απρίλιο του 2001. Μη την εν λόγω ντιρεκτίβα γίνεται ειδική αναφορά στην «Ορθή Κλινική Πρακτική» όπως αυτή ορίζεται σήμερα αλλά και η πρώτη αναφορά σε μη-εμπορικές κλινικές δοκιμές (ΠΤ). Τα κράτη-μέλη υποχρεούνταν στην εφαρμογή της έως την 1^η Μαΐου 2004, έχοντας τριετές χρονικό περιθώριο καθώς η δημοσίευση έγινε την 1^η Μαΐου 2001 στην επίσημη εφημερίδα των Ευρωπαϊκών κοινοτήτων. Η Ευρωπαϊκή οδηγία προσδιόρισε τις μη εμπορικές κλινικές δοκιμές οι οποίες διενεργούνται από ερευνητές χωρίς τη συμμετοχή της φαρμακευτικής εταιρείας-χορηγού (*Investigator Initiated Trials*) και μπορούν να είναι ιδιαίτερα ωφέλιμες για τους συμμετέχοντες ασθενείς. Στην Ελλάδα η Εναρμόνιση της νομοθεσίας κλινικώνδοκιμών με την Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/20/EEC πραγματοποιήθηκε με την δημοσίευση ΦΕΚ 1973 / 31-12-2003, 1^η Μαΐου 2004. Τα κύρια χαρακτηριστικά του νέου αυτού Νόμου ήταν τα εξής:

- ◆ Όρισε τις μη-παρεμβατικές μελέτες
- ◆ Διευκρίνισε ότι ο ίδιος νόμος δεν εφαρμόζεται για τις μη-παρεμβατικές μελέτες

- ◆ Περιέγραψε τις μετεγκριτικές μελέτες (Post Marketing Studies, PMS)
- ◆ Δεν διαχώρισε τις «εμπορικές» από τις «μη εμπορικές» μελέτες (ΠΤ)

Στις 23 Ιουλίου του 2004 ακολούθησε η Εγκύκλιος του ΕΟΦ η οποία διευκρίνισε τα περί διεξαγωγής κλινικών δοκιμών «μέχρι πλήρους εφαρμογής» του νόμου του 2003 περί εναρμόνισης. Στην εγκύκλιο αναφερόνταν και τα υποβαλλόμενα δικαιολογητικά προς έγκριση μη-παρεμβατικής μελέτης, ενώ διευκρινίστηκε ότι ο νόμος εναρμόνισης δεν θα αφορούσε τις παρακάτω μελέτες:

1. Μη-παρεμβατικές
2. Μη εμπορικές (ΠΤ)
3. Παρηγορητικής Θεραπείας
4. Φαρμακοεπαγρύπνησης
5. Παρατήρησης (PASS)

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Οδηγία και την αντίστοιχη Ελληνική νομοθεσία εφαρμογής της επεβλήθη η Σύσταση της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας για τις κλινικές μελέτες. Στις 7 Οκτωβρίου 2004 εκδίδεται το **ΦΕΚ 1503 περί Σύστασης & Κανονισμού Λειτουργίας Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας (ΕΕΔ) για κλινικές μελέτες**. Για λόγους επεξήγησης και ορθότερης εφαρμογής του νόμου του 2003 εκδόθηκαν επιπρόσθετες διευκρινιστικές Εγκύκλιοι του ΕΟΦ. Πιο αναλυτικά:

23 Δεκεμβρίου 2004: Εγκύκλιος ΕΟΦ Αρ. 73784 για κλινικές μελέτες που δεν υπάγονταν στην προηγούμενη Υπουργική Απόφαση. Ορισμός της «μη-παρεμβατικής» κλινικής μελέτης.

23 Μαρτίου 2005: Εγκύκλιος ΕΟΦ περί συνταγογράφησης φαρμάκων σε κλινικές μελέτες. Η συνταγογράφηση θα είναι δυνατή μόνο σε παρεμβατικές μελέτες. Ο όρος παρέμβαση επεξηγήθηκε ως απόκλιση από την συνήθη κλινική πρακτική.

Στις 8 Απριλίου 2005 εκδίδεται **Νέα Ευρωπαϊκή Οδηγία 2005/28/ΕΚ** για τον καθορισμό αρών 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. Τα κράτη-μέλη υποχρεώθηκαν στην ενσωμάτωσή της έως την 29^η Ιανουαρίου 2006.

Συμπληρωματικά, τον Αύγουστο του 2005 δημοσιεύεται η **Εγκύκλιος του ΕΟΦ Νο. 473923** περί Διαδικασίας Έγκρισης Παρεμβατικών Κλινικών Μελετών, η **Εγκύκλιος Νο. 473925** περί Ενημέρωσης του Επιστημονικού Συμβουλίου (ΕΣ) του Νοσοκομείου για την Έγκριση Κλινικών Μελετών αλλά και η **Εγκύκλιος Νο. 47398** για την Έναρξη της Διαδικασίας Έγκρισης Κλ. Μελετών από την ΕΕΔ. Σύμφωνα με την Εγκύκλιο του Ιανουαρίου 2006 ο ΕΟΦ είναι πλέον αρμόδιος για όλες τις μελέτες, δοκιμές, έρευνες που διεξάγονται για προϊόντα αρμοδιότητάς του (κλινικές δοκιμές φαρμάκων στον άνθρωπο, μη-παρεμβατικές μελέτες, ερευνητικές εργασίες). Τον Απρίλιο του 2006, στην Εγκύκλιο του ΕΟΦ Νο. 26279 αναφέρονται διεξοδικά οι ερευνητικές εργασίες σε τομείς που ενδιαφέρουν τον ΕΟΦ, καθορίζεται ο φορέας χρηματοδότησής τους ως ιδιωτικός ή δημόσιος αλλά και η διαχείριση των κονδυλίων τους. Έχει ήδη διατυπωθεί και βρίσκεται σε ισχύ με το προϋπάρχον ΦΕΚ Α'68 (1989) η απαίτηση για παρακολούθηση της διεξαγωγής των ερευνητικών εργασιών, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων (σταδιακών και τελικών), η μέριμνα για ενδεχόμενη δημοσίευση των αποτελεσμάτων, η τήρηση αρχείου εργασιών που βρίσκονται σε εξέλιξη ή έχουν λήξει. Τον Σεπτέμβριο του 2006 με την Εγκύκλιο του ΕΟΦ περί μη-παρεμβατικών μελετών διευκρινίζεται οριστικά ο όρος και τα έγγραφα που υποβάλλονται για την έγκρισή της.

2.6.2 Η Τροποποίηση Διεξαγωγής Κλινικής Μελέτης του 2013

Μέχρι τώρα στη χώρα μας οι κλινικές μελέτες χάνονταν κάπου στη «μετάφραση» αφού δεν υπήρχαν συγκεκριμένα χρονοδιαγράμματα ακόμη και των αρνητικών απαντήσεων στα αιτήματα των εταιρειών. Επίσης η *απουσία ενός προκαθορισμένου πλαισίου δημιουργούσε συνεχώς σκόπελα στη διεξαγωγή των κλινικών μελετών, με αποτέλεσμα πολλές φορές η χώρα μας να αφήνεται εκτεθειμένη. Είναι χαρακτηριστικό ότι μέχρι τώρα μπορεί να περνούσαν ένα έως δύο χρόνια μέχρι ένα νοσοκομείο να κοινοποιήσει μία θετική ή αρνητική απάντηση στο αίτημα του χορηγού για την έναρξη διεξαγωγής μίας κλινικής μελέτης.*

Η πιο πρόσφατη νομοθετική αλλαγή με σκοπό την εναρμόνιση, την απλούστευση αλλά και τον εξορθολογισμό της διαδικασίας διεξαγωγής των κλινικών μελετών πραγματοποιήθηκε τον Φεβρουάριο του 2013. Σύμφωνα με την εν λόγω Διϋπουργική

απόφαση (Αριθμ. ΔΥΓ3(α)/οικ. 18910, 21 Φεβρουαρίου 2013), προαπαιτούμενη για την έγκριση της διεξαγωγής είναι η αποδοχή από τις δομές υγείας της διεξαγωγής της μελέτης εντός του Νοσοκομείου και από το επιστημονικό προσωπικό. Ο φάκελος της μελέτης κατατίθεται στο Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου, το οποίο έχει το ρόλο της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της αντίστοιχης Υ.ΠΕ. στην οποία υπάγεται. Εάν μέσα σε προθεσμία τριάντα ημερών από την κατάθεση του φακέλου το Επιστημονικό Συμβούλιο δεν προβάλλει ενστάσεις στη Διοίκηση του Νοσοκομείου, θεωρείται ότι υπάρχει τεκμαιρόμενη θετική γνωμοδότηση. Η παρούσα τροποποίηση πραγματοποιήθηκε με σκοπό την συντόμευση της διαδικασίας έγκρισης και κατά συνέπεια την ταχύτερη έναρξη διεξαγωγής των κλινικών μελετών. Στη συνέχεια η Διοίκηση του Νοσοκομείου προχωρά στην επισκόπηση της τετραμερούς σύμβασης της διεξαγωγής της κλινικής μελέτης και εντός πέντε ημερών προβαίνει στην υπογραφή της ή στην αιτιολογημένη απόρριψή της. Προκειμένου να απλουστευθεί η διαδικασία θεσμοθετήθηκαν από τη Διοίκηση του Νοσοκομείου αλλά και από τη Διοίκηση των φορέων χρηματοδότησης ΕΛΚΕ/ΕΛΚΕΑ, πρότυπα για την Σύμβαση διεξαγωγής, τον προϋπολογισμό του έργου, την ερευνητική ομάδα αλλά και την αποδοχή διαχείρισης του έργου. Η τετραμερής σύμβαση υπογράφεται από τον Χορηγό, τον Επιστημονικά Υπεύθυνο, τον Διοικητή του Νοσοκομείου και τον υπεύθυνο οικονομικής διαχείρισης, δηλαδή τον ΕΛΚΕ ή ΕΛΚΕΑ. Η όλη πορεία της επισκόπησης και υπογραφής της σύμβασης θα πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 35 ημερών και στη συνέχεια διαβιβάζεται στον ΕΛΚΕ/ΕΛΚΕΑ για την τελική επισκόπηση και υπογραφή, εντός 10 ημερών.

Η οικονομική διαχείριση των κλινικών μελετών που πραγματοποιούνται σε δομές υγείας του Ε.Σ.Υ., γίνεται μέσω του Ειδικού Λογαριασμού Κονδυλίων Έρευνας και Ανάπτυξης (Ε.Λ.Κ.Ε.Α.) ή μέσω του Ειδικού Λογαριασμού Κονδυλίων Έρευνας του Πανεπιστημίου (Ε.Λ.Κ.Ε.). Ανεξάρτητα από την έκβαση της υλοποίησης της κλινικής μελέτης, καταβάλλεται από την εταιρεία-χορηγό ποσό 500€ στο Νοσοκομείο και 250€ στους Φορείς Οικονομικής Διαχείρισης για την αξιολόγηση του φακέλου κατάθεσης.

Με το άρθρο 21 της ίδιας απόφασης θεσμοθετήθηκε ενιαίο ποσοστό παρακράτησης 5% υπέρ των Δ.Υ.ΠΕ. και 5% υπέρ του Νοσοκομείου επί του συνολικού προϋπολογισμού της κλινικής μελέτης. Το Νοσοκομείο είναι σε θέση να αξιώσει επιπλέον 5%, εφόσον επικαλείται ιδιαίτερη συμβολή στην ανάπτυξη και εκτέλεση της

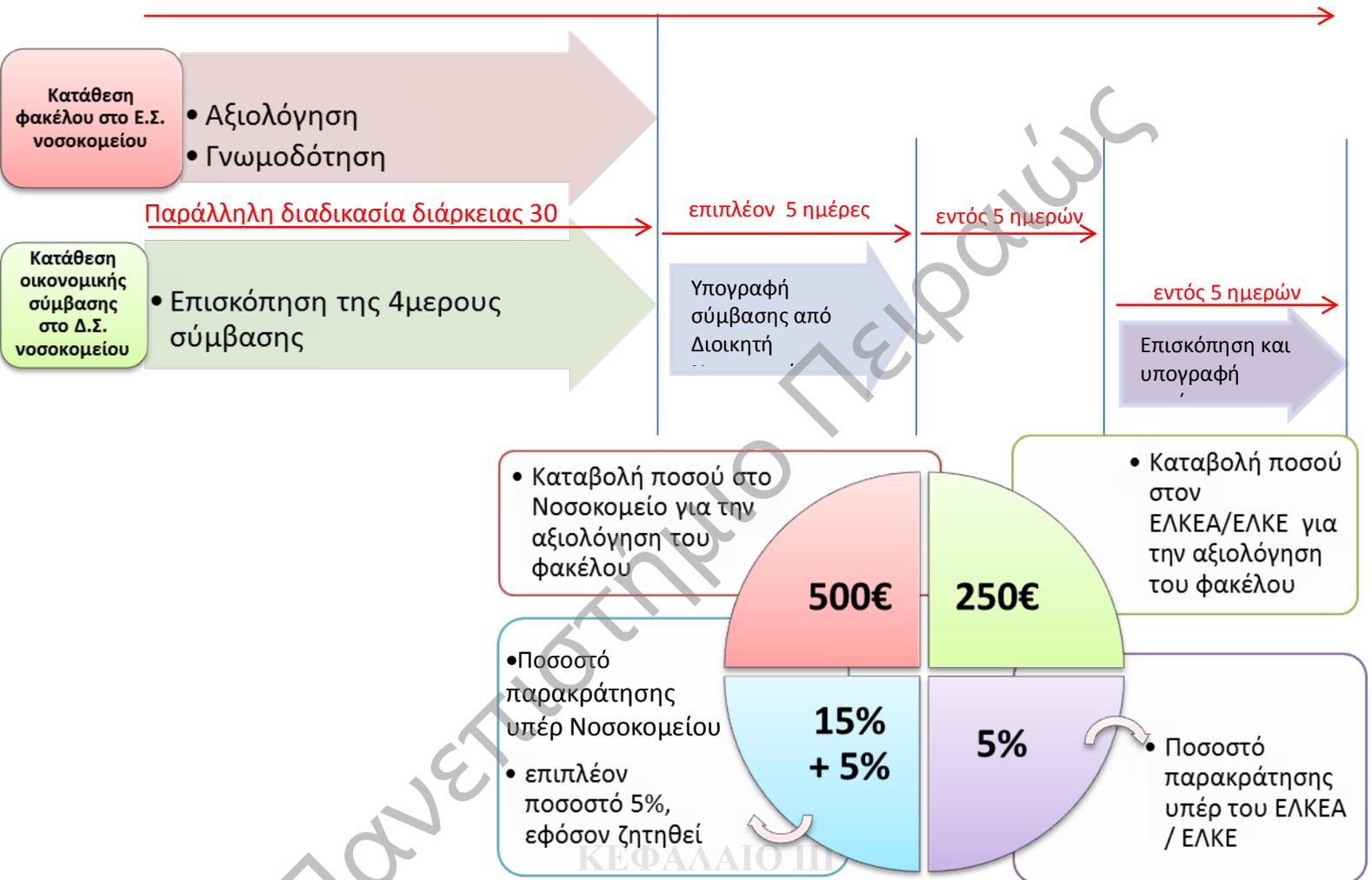
μελέτης. Η καταβολή των παραπάνω παρακρατήσεων πραγματοποιείται μέσω του αντίστοιχου φορέα οικονομικής διαχείρισης όπως γίνεται και με τις αμοιβές των ερευνητών. Για τις παρεμβατικές κλινικές μελέτες όπου απαιτούνται εργαστηριακές και διαγνωστικές εξετάσεις πέραν της συνήθους κλινικής πρακτικής, η κοστολόγηση γίνεται από την οικονομική υπηρεσία του Νοσοκομείου βάσει επίσημων τιμοκαταλόγων όπως αυτοί έχουν οριστεί από σχετικές προηγούμενες υπουργικές αποφάσεις. Στο διάγραμμα που ακολουθεί, αναπαρίσταται σχηματικά η διαδικασία των εγκρίσεων, όπως αυτή προβλέπεται από την Υπουργική απόφαση του 2013.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΕΙΚΟΝΑ 2.1

Χρονοδιάγραμμα εγκρίσεων βάσει του νέου ΦΕΚ, 2013

Προβλεπόμενη διάρκεια της διαδικασίας υπογραφής σε 45 ημέρες με παράλληλη έγκριση ΕΕΔ & ΕΟΦ σε 60 ημέρες



Πηγή: Β. Μπαρούτσου, Παγκόσμια Ημέρα Κλινικών Μελετών, «Κλινικές Μελέτες: Γιατί δεν επιταχύνουμε?», 22 Μαΐου 2014.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

3. Οικονομικές Προεκτάσεις

3.1. Τα Οικονομικά της Υγείας στην Ανάπτυξη Φαρμάκου

Οι κλινικές μελέτες συνιστούν την κυρίαρχη οδό μέσω της οποίας η κλινική έρευνα μπορεί να μεταφραστεί με καινοτόμες μορφές θεραπείας. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν τεράστια συμβολή ιατρική που βασίζεται σε αποδεικτικά στοιχεία και στη διαδικασία λήψης αποφάσεων οδηγώντας στην έγκριση νέων φαρμάκων, στην επέκταση των θεραπευτικών ενδείξεων, στη δημιουργία κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών αλλά στην υποστήριξη των αποφάσεων της κατανομής των οικονομικών πόρων, μέσω του άμεσου συσχετισμού τους με οικονομική αξιολόγηση.

Σε ένα ευρύτερο πλαίσιο η κλινική έρευνα αποτελεί μια δραστηριότητα έρευνας και ανάπτυξης που χαρακτηρίζεται από σημαντικά πλεονεκτήματα όπως οφέλη που εκτείνονται πέρα από τα άμεσα εμπλεκόμενα μέρη στο ευρύτερο κοινωνικό σύνολο. Η κλινική έρευνα μπορεί να επηρεάσει θετικά την οικονομική ανάπτυξη συμβάλλοντας σε πιο υγιές εργατικό δυναμικό, ενισχύοντας τη γνώση και αυξάνοντας την εμπορική ανάπτυξη. Στην πραγματικότητα οι κλινικές μελέτες αποτελούν σημαντική εισροή κεφαλαίου και επενδύσεων αλλά και χρήσης υψηλά ειδικευμένου εργατικού δυναμικού.

Προκειμένου να αποφασιστεί αν μία νέα θεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς, μια ασφαλής εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της τοξικότητας δεν είναι πλέον επαρκής. Σαν αποτέλεσμα του αυξανόμενου κόστους του υγειονομικού τομέα παγκοσμίως, οι πάροχοι υπηρεσιών υγείας τώρα αναζητούν ανάλογες εκτιμήσεις κόστους/αποτελεσματικότητας. Οι περισσότερες κλινικές μελέτες σχεδιάζονται με γνώμονα την ανάγκη για τα προσδοκώμενα δεδομένα αποτελεσματικότητας και τοξικότητας κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής μίας νέας θεραπευτικής παρέμβασης. Ως

εκ τούτου οι εκτιμήσεις κόστους/αποτελεσματικότητας είναι αναπόφευκτα λιγότερο ακριβείς από ότι τα κλινικά δεδομένα πάνω στα οποία βασίζονται. Οι ειδικοί στα οικονομικά της υγείας αναπτύσσουν μοντέλα βασισμένα στην θεωρία αποφάσεων και έτσι μπορούν να συμβάλλουν στο σχεδιασμό μίας κλινικής δοκιμής με τέτοιο τρόπο ώστε αυτή να οδηγήσει σε καλύτερες αποφάσεις για την χρηματοδότηση φαρμάκων. Αποφάσεις που θα στηρίζονται σε δεδομένα κόστους σε συνδυασμό με κλινικά δεδομένα.

Για τη λήψη της άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμάκου, ο παρασκευαστής θα πρέπει να αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος του σε μία συγκεκριμένη θεραπευτική ένδειξη. Το αυξανόμενο κόστος στον τομέα της παροχής υπηρεσιών υγείας έχει οδηγήσει τους παρόχους στο να ζητούν ακόμη περισσότερες αποδείξεις που να σχετίζονται με το *value for money*. Σχεδόν όλα τα ανεπτυγμένα συστήματα υγείας έχουν πλέον καθιερώσει μηχανισμούς αποζημίωσης ώστε να αξιολογούν επίσημα αυτές τις αποδείξεις και να προβαίνουν σε συστάσεις που να αφορούν στην ασφαλιστική αποζημίωση του φαρμάκου. Η οικονομική αξιολόγηση είναι ένας τρόπος να εκτιμήσει κανείς το αν οι νέες θεραπείες αντιπροσωπεύουν το *value for money*. Χρειάζεται να επιδείξουν τον επιθυμητό λόγο κόστους/αποτελεσματικότητας, όπως ακριβώς τον περιέγραψαν περνώντας το 4^ο «εμπόδιο» μετά την ποιότητα παρασκευής, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Το εν λόγω εμπόδιο αποτελεί συχνά πρόβλημα για όλους τους ενδιαφερομένους. Οι κλινικές δοκιμές ενός νέου φαρμάκου παραδείγματος χάριν για τον καρκίνο σχεδιάζονται αρχικά έτσι ώστε να πληρούν τα κριτήρια των Εγκριτικών Αρχών, όπως ο EMA ή ο FDA. Είναι επομένως δευτερεύουσας σημασίας η συγκέντρωση οικονομικών δεδομένων. Σαν αποτέλεσμα η απόφαση των φορέων ασφαλιστικής αποζημίωσης να «υιοθετήσουν» το νέο σκεύασμα παρεμποδίζεται από την αβεβαιότητα των δεδομένων κόστους/αποτελεσματικότητας.

Ένα παράδειγμα τέτοιας περίπτωσης ήταν η εμφάνιση του Herceptin (trastuzumab) για τον καρκίνο του μαστού που έλαβε έγκριση το 2006. Η κλινική αποτελεσματικότητα είχε αποδειχθεί πέραν πάσης αμφιβολίας αλλά τα δεδομένα κόστους/αποτελεσματικότητας που έπρεπε να γίνουν δεκτά από τον Εθνικό Οργανισμό Υγείας της Μ. Βρετανίας έφεραν ισχυρή αβεβαιότητα. Αυτό οδήγησε σε μεγάλες καθυστερήσεις στην έναρξη της κυκλοφορίας του φαρμάκου, σε κοινωνική κατακραυγή

λόγω της μη πρόσβασης των ασθενών σ' αυτό αλλά και σε άσκηση έφεσης από έναν τοπικό φορέα υπηρεσιών υγείας ενάντια στην τελική θετική απόφαση.

Παρ' όλες τις δυσκολίες στην συναντώνται στην εκτίμηση του κόστους/αποτελεσματικότητας, όταν έρχεται κανείς αντιμέτωπος με την πρόκληση βελτιστοποίησης της υγείας του πληθυσμού παραμένοντας στα όρια του δοθέντος προϋπολογισμού, αυτό εξακολουθεί να αποτελεί έναν ζωτικό παράγοντα. Ως εκ τούτου, εάν οι ασθενείς πρόκειται να έχουν πρόσβαση σε φάρμακα μέσω ενός δημόσια-χρηματοδοτούμενου συστήματος, η αναλογία αυτή πρέπει να ληφθεί υπόψη σε συνδυασμό με άλλους κοινωνικούς και πολιτικούς παράγοντες, πριν από την εισαγωγή του φαρμάκου στη θετική λίστα αποζημίωσης.

3.2. Η επίδραση της Ευρωπαϊκής οικονομικής κρίσης

Η Ευρωπαϊκή Ένωση βρίσκεται αντιμέτωπη με άνευ προηγουμένου οικονομικές προκλήσεις, οι οποίες αν παραμείνουν αναπάντητες θα μπορούσαν ενδεχομένως να απειλήσουν την παρούσα δομή της και οι οποίες μεταφράζονται σε κοινωνική κακουχία. Οι βιοϊατρικές και φαρμακευτικές βιομηχανίες των Η.Π.Α. και της Ευρώπης διανύουν μία μακρά περίοδο οικονομικής δυσπραγίας, η οποία αναμένεται να ενταθεί στα επόμενα έτη. Σ' αυτή την ταχέως εξαπλούμενη οικονομική κρίση, τρία από τα παλαιότερα μέλη της Ε.Ε. η Ελλάδα, η Ιρλανδία και η Πορτογαλία έχουν ήδη απευθυνθεί στο Διεθνές Νομισματικό Ταμείο για να αποφύγουν τη χρεωκοπία, με την πιθανότητα να ακολουθήσουν η Ιταλία και η Ισπανία. Σ' αυτό έρχεται να προστεθεί το αυξανόμενο κόστος των νέων φαρμάκων και ιατρικών συσκευών, της διεξαγωγής κλινικής έρευνας, αλλά και οι άκαμπτες νομοθετικές ρυθμίσεις, κάνοντας την πίεση για περιστολή του κόστους δυσβάσταχτη για τον φαρμακευτικό και βιοϊατρικό κλάδο, είτε από την πλευρά των ακαδημαϊκών είτε από αυτήν της βιομηχανίας.

Στο Ευρωπαϊκό Συμβούλιο του 2000 στη Λισαβόνα, η Ε.Ε. ανακοίνωσε τον φιλόδοξο στόχο της να γίνει μία από τις πιο δυναμικές και βασισμένες στην ανταγωνιστική γνώση οικονομίες του κόσμου έως το 2010. Ένα από τα προγράμματα που τέθηκαν σε εφαρμογή στη Λισαβόνα το 2000 ήταν το European Research Area (ERA), ως ένας τρόπος να καθιερωθεί ένα πλαίσιο αναφοράς για την έρευνα στην

Ευρώπη, αναγνωρίζοντας ότι η Ε.Ε. βρισκόταν αρκετά πίσω από τις Η.Π.Α. και την Ιαπωνία στην έρευνα κατην καινοτομία. Μέχρι τότε το R&D βρισκόταν στο 1.9% του ΑΕΠ, με των Η.Π.Α. να βρίσκεται στο 2.7% και της Ιαπωνίας στο 3.1%. Το παραπάνω πρόγραμμα δεν στέφθηκε με επιτυχία. Η Ευρωπαϊκή Ένωση βρέθηκε οπλισμένη μόνο με το Πρόγραμμα του Πλαισίου και στην ERA, και σε συνδυασμό με τις μη-πλήρως εναρμονισμένες εθνικές διαδικασίες, οι στόχοι δεν κατακτήθηκαν. Σε ένα μεγάλο βαθμό η ευθύνη αποδόθηκε στην επίμονη πεποίθηση ότι η χρηματοδότηση για τα Πανεπιστήμια και την έρευνα πρέπει να είναι δημόσια αλλά και στην ανικανότητα εμπλοκής του ιδιωτικού τομέα στην διεξαγωγή και χρηματοδότηση της έρευνας.

Η αύξηση των οικονομικών και ρυθμιστικών πιέσεων στην δυτική φαρμακευτική βιομηχανία φαίνεται να οδηγεί στην αγορά των κλινικών μελετών προς την Ασία. Στην Ευρώπη, το 61% των ασθενών που συμμετείχαν σε μελέτες που κατατέθηκαν στον EMA προς λήψη άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου, ήταν από χώρες εκτός της Ε.Ε., συμπεριλαμβανομένης της Αν. Ευρώπης και Ασίας. Η Κίνα την τελευταία δεκαετία έχει αναπτύξει σημαντικές ικανότητες στις κλινικές μελέτες, σε συνδυασμό με βελτίωση στη διαχείριση της διεξαγωγής αλλά και των δεδομένων, ενώ είναι σε θέση να παρέχει 50-60% χαμηλότερο κόστος στη διεξαγωγή κλινικής μελέτης. Ωστόσο εγείρονται ορισμένες ανησυχίες ως προς το περιβάλλον της έρευνας καθώς και τα στανταρντς σε πολλές από αυτές τις χώρες αλλά και ως προς το κατά πόσο είναι ασφαλή τα συμπεράσματα που εξάγονται για φάρμακα που ενώ απευθύνονται στον πληθυσμό της Ευρώπης, έχουν μελετηθεί σε πληθυσμό άλλων ηπείρων.

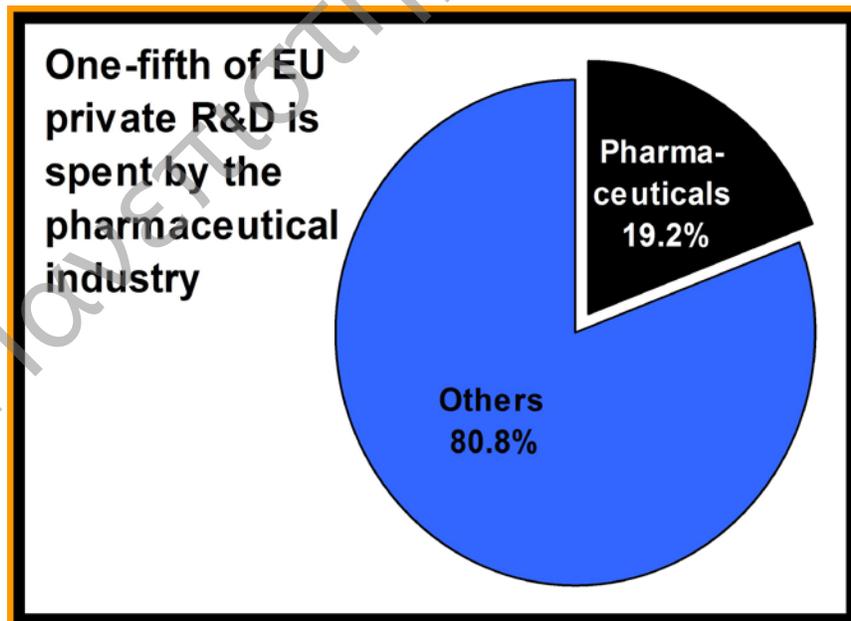
3.3 Η στρατηγική της Ευρώπης για το 2020

Ο στόχος για την Ευρώπη του 2020 είναι η απομάκρυνση των εμποδίων από την κλινική έρευνα, η μεταφορά της τεχνολογικής γνώσης, η βιωσιμότητα της καινοτομίας με τις μικρές και μεσαίες επιχειρήσεις και τα τις πανεπιστημιακές σχολές στο κέντρο των εξελίξεων. Η οικονομική κρίση σε συνδυασμό με τα αυξανόμενα κόστη των κλινικών μελετών και την πολυετή διαδικασία για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων, συνθέτουν ένα εχθρικό περιβάλλον. Οι λύσεις εντός της Ε.Ε. περιλαμβάνουν την ολοκλήρωση της Ευρωπαϊκής Περιοχής Έρευνας (ERA) και τον συντονισμό της χρηματοδότησης με την

αλυσίδα καινοτομίας. Την απλοποίηση των διαδικασιών και κανόνων προς διευκόλυνση ερευνητών, εταιρειών και νέων επιχειρηματιών στη λήψη χρηματοδότησης από την Ε.Ε.. Περιλαμβάνουν ακόμη συνεχείς ελέγχους για την παρακολούθηση των δραστηριοτήτων με στόχο να διασφαλιστεί ότι τα χρήματα των φορολογουμένων πολιτών χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά. Η Ε.Ε. έχει σκοπό να ενθαρρύνει τις κυβερνήσεις και την βιομηχανία να αυξήσουν την συνολική τους επένδυση στο R&D στο 3% του ΑΕΠ έως το 2020, από το 2% του 2009. Η κατάκτηση αυτού του στόχου συνεπάγεται την δημιουργία 3.7 εκατομμυρίων θέσεων εργασίας και την ενίσχυση της ετήσιας ανάπτυξης κατά 795 δισ. €. Τα κύρια εκτελεστικά όργανα περιλαμβάνουν το Πρόγραμμα Πλαισίου (**Framework Programme**) για την έρευνα και το Πρόγραμμα για την Ανταγωνιστικότητα και την Καινοτομία (**Competitiveness and Innovation Programme**). Κρίνεται πλέον αναγκαίο για την Ευρώπη να βελτιώσει τις συνθήκες για το R&D από τον ιδιωτικό τομέα στην Ευρωπαϊκή Ένωση, καθώς το σημερινό χαμηλό ποσοστό (<2%) οφείλεται κυρίως στα χαμηλά επίπεδα ιδιωτικών επενδύσεων.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ 3.1

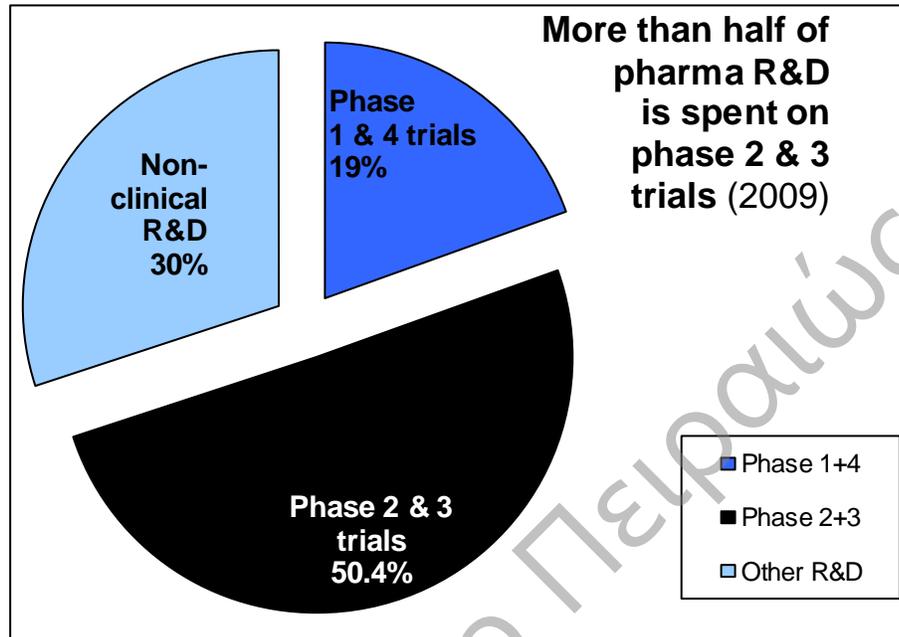
Κατανομή της δαπάνης στην Έρευνα & Ανάπτυξη στην Ευρώπη



Πηγή:EFPIA

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.2

Κατανομή της δαπάνης στην Έρευνα & Ανάπτυξη στην Ευρώπη



Πηγή: EFPIA

Πολιτικοί Εταίροι:

- Ευρωπαϊκή Κοινότητα
- Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Έρευνας
- Ευρωβουλή
- EMA & Αρχές ΚΜ ΕΕ

Επιστημονικοί Εταίροι:

- European Science Foundation
- European Medical Research Council
- Πανεπιστήμια και Ιατρικές Σχολές
- Επιστημονικές Εταιρείες
- Ιατρικά Ερευνητικά Κέντρα
- EFPIA, R&D

Το οικονομικό μέγεθος του τομέα της Υγείας αντιστοιχεί στο 10% του ΑΕΠ στην Ε.Ε., ξεπερνώντας τις οικονομικές υπηρεσίες καθώς και τον τομέα του εμπορίου. Περίπου το 6% όλων των εργαζομένων Ευρώπης απασχολούνται στον τομέα της Υγείας. Στο διάγραμμα που ακολουθεί αναπαριστώνται οι απασχολούμενοι σε φαρμακευτικές εταιρείες της Ευρώπης. Από τους 660,000 που απασχολούνταν μόνο στις εταιρείες του EFPIA το 2012, οι 113.000 θέσεις εργασίας βρίσκονταν στην Έρευνα και Ανάπτυξη. Όπως εκτιμάται, μία θέση εργασίας στον φαρμακευτικό κλάδο παράγει έμμεσα 3-4 νέες θέσεις εργασίας.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.3

Θέσεις εργασίας στον Φαρμακευτικό Κλάδο στην Ευρώπη 1990-2011



Πηγή: EFPIA, Pharmaceutical Industry in figures, 2012

3.4. Η Κλινική Δραστηριότητα στην Ελλάδα

Η Ελλάδα είναι ουραγός στη φαρμακευτική έρευνα και ετησίως χάνονται περίπου 200 εκατ. ευρώ λόγω γραφειοκρατίας. Ταυτόχρονα, χώρες της διευρυμένης Ε.Ε. των 27, όπως η Τσεχία, η Ρουμανία και η Ουγγαρία σημειώνουν αξιοζήλευτη πρόοδο στον τομέα αυτό. Σήμερα διεξάγονται περίπου 250 κλινικές μελέτες στην Ελλάδα με συνολικό προϋπολογισμό 84 εκατ. € περίπου, τα οποία επενδύουν κυρίως οι 30 μεγαλύτερες πολυεθνικές φαρμακοβιομηχανίες. Το ποσό αυτό μπορεί να τετραπλασιαστεί, εφ' όσον διεκπεραιώνεται εγκαίρως η έγκρισή τους από τις αρμόδιες αρχές.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1

Εγχώρια Δαπάνη στην Έρευνα και Ανάπτυξη ως ποσοστό του ΑΕΠ

Gross domestic expenditure on R&D
As a percentage of GDP

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Australia	1.73	..	2.01	..	2.26	..	2.20 ^c	..
Austria	2.24	2.46 ^c	2.44	2.51	2.67 ^c	2.71	2.79 ^p	2.75 ^{c,p}
Belgium	1.86	1.83	1.86	1.89	1.97	2.03	2.00	2.04 ^p
Canada	2.07	2.04	2.00	1.96	1.92	1.94	1.85	1.74 ^p
Chile	0.31	0.37	0.41	0.42	..
Czech Republic	1.20	1.35	1.49	1.48	1.41	1.47	1.55	1.84
Denmark	2.48	2.46	2.48	2.58	2.85	3.16	3.07	3.09 ^{c,p}
Estonia	0.85	0.93	1.13	1.08	1.28	1.43	1.63	2.38 ^p
Finland	3.45	3.48	3.48	3.47	3.70	3.94	3.90	3.78
France	2.16	2.11	2.11	2.08	2.12	2.27	2.24	2.25
Germany	2.50	2.51	2.54	2.53	2.69	2.82	2.80	2.84 ^c
Greece	0.56 ^c	0.60	0.59 ^c	0.60 ^c
Hungary	0.88	0.94	1.01	0.98	1.00	1.17	1.17	1.21

Πηγή: OECD

Τα οφέλη από τις κλινικές μελέτες είναι:

Για την εθνική οικονομία: Εισροή επενδύσεων στην Ελλάδα, νέες θέσεις εργασίας σε τομείς υγείας, αξιοποίηση ανθρώπινου δυναμικού σε εξειδικευμένους τομείς.

Για το Εθνικό Σύστημα Υγείας: Απόκτηση ερευνητικού know how, βελτίωση της οργάνωσης και του εξοπλισμού των τμημάτων.

Για τους ασθενείς: Ταχεία πρόσβαση σε νέες θεραπείες, βελτίωση θεραπευτικής αντιμετώπισης διαφόρων παθήσεων, περισσότερες θεραπευτικές επιλογές, αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, αναβάθμιση της ποιότητας ζωής τους.

Για τους επαγγελματίες της υγείας: Νέα φάρμακα, δυνατότητα επιλογής της κατάλληλης θεραπείας, απαντήσεις σε επιστημονικά ερωτήματα, διεύρυνση γνώσεων, αύξηση κλινική εμπειρίας.

Οι μελέτες αυτές εγκρίνονται πρώτα από τον Ε.Ο.Φ. και διαρκούν από 6 μήνες έως και 5 χρόνια. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, κάθε οικονομική συναλλαγή γίνεται θεσμικά και όχι ατομικά, μέσω του Ειδικού Λογαριασμού Κονδυλίων και Έρευνας – ΕΛΚΕ των Πανεπιστημίων και του Ειδικού Λογαριασμού Κονδυλίων Έρευνας και Ανάπτυξης – ΕΛΚΕΑ των Υγειονομικών Περιφερειών στις οποίες ανήκουν τα Νοσοκομεία που συμμετέχουν στις μελέτες. Οι συμμετέχοντες σε όλες τις περιπτώσεις είναι εθελοντές ασθενείς, οι οποίοι δεν λαμβάνουν καμία χρηματική αμοιβή και μπορούν να αποχωρήσουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης. Ιδιαίτερα σημαντικά είναι τα οφέλη για τους συμμετέχοντες ασθενείς, καθώς έχουν:

- καλύτερη φαρμακευτική περίθαλψη
- καλύτερη ιατρική φροντίδα χωρίς επιβάρυνση του ασφαλιστικού τομέα και του νοσοκομείου
- πρόωμη πρόσβαση σε φάρμακα που δεν κυκλοφορούν ακόμα στην Ελλάδα
- πρόσβαση σε καινοτόμα φάρμακα και σε «ορφανά» φάρμακα (για σπάνια νοσήματα)
- εντατικότερη απ' ό,τι συνήθως παρακολούθηση των συμπτωμάτων και της κατάστασης της υγείας του ασθενούς κατά τη διάρκεια της μελέτης
- δωρεάν επισκέψεις, διαδικασίες, εξετάσεις καθώς και φάρμακα, στα πλαίσια της μελέτης
- στοιχεία που θα προκύψουν από τη μελέτη, τα οποία μπορεί μελλοντικά να βοηθήσουν στην ανάπτυξη νέων θεραπειών για τους ασθενείς.

Από τον Δεκέμβριο του 2010 έως τον Μάρτιο του 2011, διεξήχθη σχετική έρευνα με σκοπό να καταγραφεί ο όγκος και τα βασικά χαρακτηριστικά των κλινικών μελετών στην Ελλάδα αλλά η αποτύπωση της θέσης της Ελλάδας στον παγκόσμιο χάρτη της κλινικής έρευνας.

Στην εν λόγω μελέτη συμμετείχαν 50 από τις 65 εταιρείες του Συλλόγου Φαρμακευτικών Εταιρειών Ελλάδος (ΣΦΕΕ). Τα ερωτηματολόγια στα οποία κλήθηκαν να απαντήσουν περιλάμβαναν μεταξύ άλλων, τις παρακάτω παραμέτρους:

- Την φάση της κλινικής μελέτης
- Την εκτιμώμενη διάρκειά της
- Τον αριθμό ασθενών που θα εντάσσονταν
- Τον αριθμό των ερευνητικών κέντρων
- Την θεραπευτική κατηγορία
- Τον προϋπολογισμό της μελέτης

Κατά τη διάρκεια του 2010, 79 κλινικές μελέτες έλαβαν έγκριση διεξαγωγής από την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας στην Ελλάδα.

Σε ποσοστό 68.3% αυτές ήταν μελέτες φάσης III, 2.5% μελέτες φάσης I, 14% μελέτες φάσης II και 15.2% μετεγκριτικές μελέτες φάσης IV. Ως προς την θεραπευτική τους κατηγορία, η πλειοψηφία των εγκεκριμένων μελετών δραστηριοποιείται στην Ογκολογία (26.5%), τις Διαταραχές του Ενδοκρινικού (16.4%), τις Καρδιαγγειακές παθήσεις (13.9%), Ασθένειες του αίματος (10.3%), Αναπνευστικές παθήσεις (6.3%) καθώς και Μυοσκελετικές διαταραχές (6.3%).

Η μέση διάρκεια ανά μελέτη ήταν 36.9 μήνες για τις μελέτες φάσης III, 43.8 μήνες για φάσης II, IV και 20.5 μήνες για τις μελέτες φάσης IV. Σε κάθε μελέτη συμμετείχαν κατά μέσο όρο 4.75 ερευνητικά κέντρα, συμπεριλαμβανομένων εξίσου Πανεπιστημιακών Νοσοκομείων αλλά και Νοσοκομείων του Ε.Σ.Υ. Κάθε κέντρο είχε εντάξει κατά μέσο όρο 6.3 ασθενείς, με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών να εντάσσονται σε μελέτες που αφορούσαν καρδιαγγειακές παθήσεις και λιγότερους σε μελέτες ενδοκρινών διαταραχών.

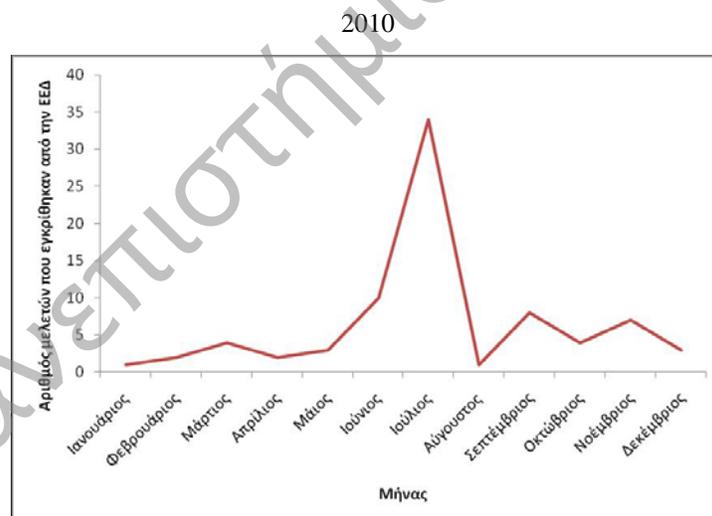
Ο προϋπολογισμός ανά κλινική μελέτη βρισκόταν κατά μέσο όρο στα 296.602 € Στις μελέτες φάσης II παρατηρήθηκαν οι υψηλότεροι προϋπολογισμοί (367,563€),

ακολουθούμενοι από αυτούς των μελέτων φάσης III (306.567€) και φάσης IV (234.515€).

Η μελέτη επαναλήφθηκε το 2012, έχοντας μεσολαβήσει στο μεταξύ διάστημα σημαντικές εξελίξεις στο πεδίο των κλινικών μελετών. Πιο συγκεκριμένα μεσολάβησαν κινητοποίηση των διαφορετικών αρχών με στόχο την αλλαγή του καθεστώτος διεξαγωγής των μελετών, αλλαγή στις στάσεις των φαρμακευτικών εταιρειών και προτάσεις για νομοθετικές αλλαγές στη διεξαγωγή των κλινικών μελετών, οι οποίες όμως τελικά παρατηρήθηκαν μετά το 2013. Στην «επανάληψη» της μελέτης η συμμετοχή των εταιρειών-μελών του ΣΦΕΕ ήταν καθολική (100%) και από τα 70 μέλη, τα 20 δραστηριοποιήθηκαν στις κλινικές μελέτες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης το 2012 εγκρίθηκαν **70 παρεμβατικές κλινικές δοκιμές** από την ΕΕΔ στην Ελλάδα.

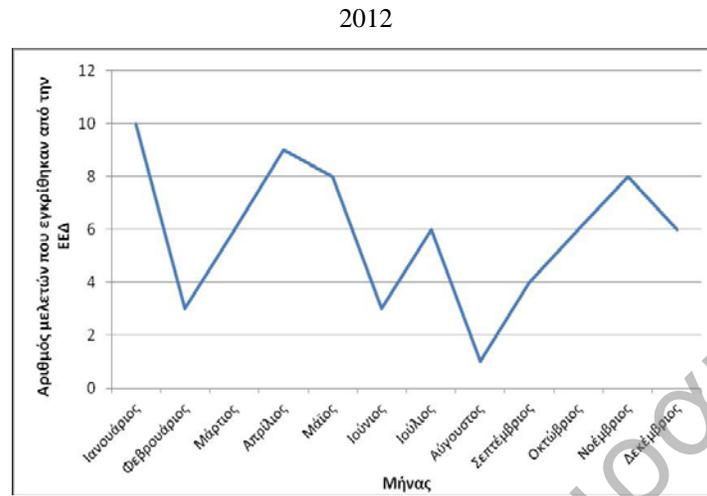
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4

Αριθμός κλινικών δοκιμών που εγκρίθηκαν από την ΕΕΔ ανά μήνα



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.5

Αριθμός κλινικών δοκιμών που εγκρίθηκαν από την ΕΕΔ ανά μήνα



Παρατηρήθηκε σαφής βελτίωση και σταθεροποίηση του ρυθμού έγκρισης από την ΕΕΔ, σε σύγκριση με το 2010, σημαντικά μεγαλύτερη συμβολή των δημόσιων ερευνητικών κέντρων και μικρή αύξηση της συμβολής των ιδιωτικών κέντρων. Από το 2010 έως το 2012 περιορίστηκε αισθητά ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν μέρος σε κλινική δοκιμή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.2

Μέση τιμή αριθμού συμμετεχόντων ασθενών

Φάση κλινικής δοκιμής	Μέση τιμή 2010	Μέση τιμή 2012
• Φάση I	• 9,00	• 28,50
• Φάση II	• 56,45	• 26,41
• Φάση III	• 159,60	• 37,60
• Φάση IV	• 166,25	• 50,75

Ενώ οι αντίστοιχοι αριθμοί για ασθενείς ανά κέντρο ανάλογα με τη φάση της κλινικής μελέτης διαμορφώθηκαν ως εξής, με τους περισσότερους ασθενείς να συμμετέχουν σε μελέτες Φάσης IV.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.3

Μέση τιμή αριθμού ασθενών ανά κέντρο ανάλογα με τη φάση της κλινικής μελέτης.

Φάση κλινικής δοκιμής	Μέση τιμή 2010	Μέση τιμή 2012
• Φάση I	• 4,5	• 28,5
• Φάση II	• 15,53	• 6,32
• Φάση III	• 32,53	• 8,68
• Φάση IV	• 29,34	• 8,83

Τέλος, από το 2010 έως το 2012 σημειώθηκε σημαντική μείωση στον προβλεπόμενο συνολικό προϋπολογισμό ανά μελέτη που διεξήχθη και συγκεκριμένα από 296.602 € το 2010 σε 218.555 € το 2012.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4

Μέση τιμή του προϋπολογισμού των κλινικών δοκιμών ανά φάση της μελέτης.

Φάση κλινικής δοκιμής	Μέση τιμή 2010	Μέση τιμή 2012
• Φάση I	• -	• 115.540
• Φάση II	• 367.563	• 172.191
• Φάση III	• 306.567	• 251.899
• Φάση IV	• 234.515	• 195.350
• Συνολικά	• 296.602	• 218.555

Στα σημεία που αναδείχθηκαν στη μελέτη του 2012 περιλαμβάνεται μια σχετική εξομάλυνση της εγκριτικής διαδικασίας σε επίπεδο ΕΕΔ, σταθερότητα στον χρονικό ορίζοντα της διάρκειας της μελέτης, κάλυψη σχεδόν όλων των θεραπευτικών κατηγοριών και σταθερές αναλογίες ανάμεσα σε Πανεπιστημιακά κέντρα και κέντρα του ΕΣΥ. Παρόλα αυτά, η προσοχή επικεντρώθηκε στον αισθητά μειωμένο προϋπολογισμό ανά μελέτη αλλά και στον περιορισμό του μέσου αριθμού συμμετεχόντων ασθενών ανά μελέτη για το 2012.

Το νομοθετικό και ρυθμιστικό περιβάλλον διεξαγωγής των κλινικών μελετών κάθε χώρας έχει αναμφίβολα μεγάλη βαρύτητα αλλά και η σταθερότητα του μακροοικονομικού περιβάλλοντος είναι ζωτικής σημασίας. Κάθε φορά που εγκρίνεται μία κλινική μελέτη, υπολογίζεται ότι εισάγονται 250.000 € στην Ελλάδα και σύμφωνα με τους αποδεκτούς πολλαπλασιαστές, η καθαρή επίδραση στο ΑΕΠ της χώρας κυμαίνεται από 500.000 έως 1 εκατομμύριο € ανά μελέτη.

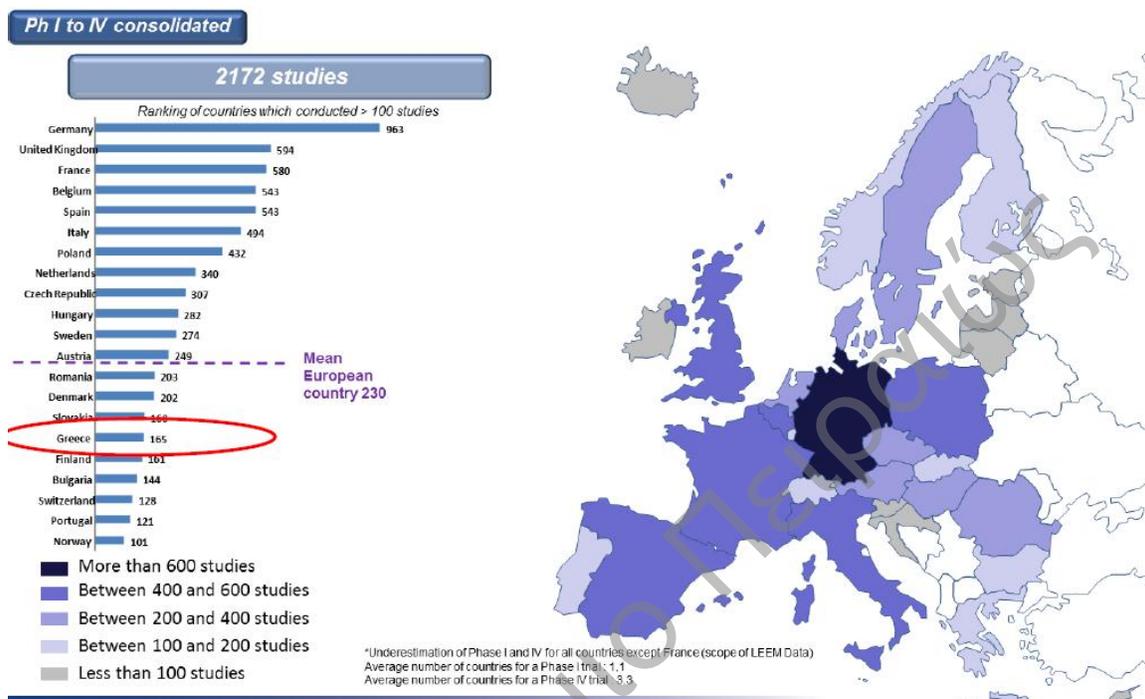
Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης υποδεικνύουν μία πλήρως ανεπτυγμένη κλινική δραστηριότητα στην Ελλάδα, σε όρους ποιοτικών χαρακτηριστικών παρεμβατικών μελετών. Η παράμετρος στην οποία εντοπίζεται αισθητή διαφορά από τις χώρες που συγκρίνονται πληθυσμιακά με την Ελλάδα είναι ο απόλυτος αριθμός παρεμβατικών κλινικών μελετών. Ο αντίστοιχος αριθμός είναι τριπλάσιος στο Βέλγιο και την Ολλανδία, διπλάσιος στην Αυστρία και την Ελβετία και κατά 175% υψηλότερος στην Τσεχία και την Ουγγαρία (Κώστας Αθανασάκης, 2013).

Το 2011 η επένδυση των κλινικών μελετών ανερχόταν σε 80 εκατ. € και το 2012 επενδύθηκαν περίπου 150 εκατ. € σε κλινικές μελέτες στην Ελλάδα, όταν στην Ουγγαρία οι επενδύσεις φτάνουν τα 400 εκατ. € και στη Γερμανία τα τέσσερα δισ. ευρώ. Ενώ η χώρα διαθέτει υψηλού επιπέδου ερευνητικό δυναμικό και ερευνητικά κέντρα, οι χρόνιες παθολογίες και αδυναμίες του συστήματος εμποδίζουν την αποτελεσματική και αποδοτική λήψη αποφάσεων για τη δημιουργία μίας πολιτικής ανάπτυξης για τις κλινικές μελέτες.

Το 2012 διεξήχθησαν στην Ευρώπη 2.172 κλινικές μελέτες Φάσης I έως IV και οι χώρες που ξεχώρισαν με τον υψηλότερο αριθμό μελετών το Βέλγιο, η Πολωνία και πρώτη όλων η Γερμανία. Στην Ελλάδα κατεγράφησαν μόλις 165 κλινικές μελέτες.

ΕΙΚΟΝΑ 3.1

Κατάταξη των Ευρωπαϊκών χωρών που διεξάγουν πάνω από 100 μελέτες, 2012.



Πηγή: EFPIA

Στη στρατηγική που προτείνεται να ακολουθηθεί προκειμένου η Ελλάδα να κατακτήσει ως χώρα μία διακριτή θέση στην κλινική έρευνα μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών παραπλήσιου πληθυσμού, περιλαμβάνονται και οι εξής προτάσεις:

- Ενίσχυση της διαφάνειας και της δεοντολογίας στην κλινική έρευνα
- Έμφαση στην συνεχιζόμενη εκπαίδευση των κλινικών ερευνητών
- Ενίσχυση της αξιοποίησης του ερευνητικού επιστημονικού δυναμικού
- Διεύρυνση της χρήσης των περιφερειακών Νοσοκομείων του ΕΣΥ στην κλινική έρευνα
- Αύξηση των επενδύσεων των εταιρειών

→ Αυξημένη συμβολή του ΣΦΕΕ στον δημόσιο διάλογο για την Εθνική στρατηγική στην έρευνα με όλους τους εταίρους

Από την πλευρά της φαρμακοβιομηχανίας διατυπώνονται πολυάριθμες προτάσεις ως νέα μέτρα προκειμένου να αυξηθούν οι επενδύσεις στην κλινική έρευνα στην Ελλάδα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται τα ακόλουθα:

→ Η αναγνώριση της κλινικής έρευνας ως επιστημονικής και τεχνολογικής έρευνας με στόχο τη διαφορική φορολογία των σχετικών δαπανών.

→ Η νομοθετική ρύθμιση του θέματος των αποδοχών των ερευνητών-ιατρών (ΕΣΥ και Πανεπιστημιακών).

→ Η πλήρης εφαρμογή της υπουργικής απόφασης του 2013 με ενιαίο τρόπο σε όλα τα νοσοκομεία και τους φορείς οικονομικής διαχείρισης.

→ Η εξέταση εκ νέου του θεσμικού πλαισίου και η οργάνωση των μονάδων υγείας με υποδομές κατάλληλες για τη διεξαγωγή διεθνών μελετών φάσης I και μελετών βιοϊσοδυναμίας.

→ Η αύξηση της στελέχωσης της Διεύθυνσης Φαρμακευτικών Μελετών & Έρευνας του ΕΟΦ, ώστε να αναβαθμιστεί και να συμμετέχει στην κεντρική διαδικασία αξιολόγησης και έγκρισης αλλά και να πραγματοποιεί συνεχείς ελέγχους.

→ Η άμεση επανεξέταση του θεσμικού πλαισίου των μη-παρεμβατικών μελετών με στόχο τη διευκόλυνση των διαδικασιών.

→ Η δημιουργία εθνικής βάσης δεδομένων για τις κλινικές μελέτες που διεξάγονται στην Ελλάδα, προσβάσιμης σε όλους.⁵

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι αρκετά ιδιωτικά νοσοκομεία στην Ελλάδα διαθέτουν τεχνολογίες αιχμής απαραίτητες για τη διεξαγωγή ορισμένων μελετών και κρίνεται αναγκαίο να αυξηθεί το ποσοστό συμμετοχής τους, μαζί με τα πανεπιστημιακά και τα κρατικά νοσηλευτικά ιδρύματα.

⁵ Οι παραπάνω προτάσεις περιλαμβάνονται σε επιστολή του κ. Δ. Φιλώτη, πρώην Προέδρου του ΣΦΕΕ προς τον Αναπληρωτή Υπουργό Υγείας Μάριο Σαλμά.

3.5 Η αναμόρφωση του Επιχειρηματικού Μοντέλου

Οι κλινικές μελέτες αποτελούν έναν τρόπο συλλογής πληροφοριών γύρω από φαρμακευτικά προϊόντα και υπηρεσίες υγείας. Στην ιατρική, ωστόσο, είναι η θεμελιώδης οδός μέσω της οποίας επιβεβαιώνονται οι επιστημονικές εξελίξεις και ουσιαστικά αποτελούν τον πυρήνα της πρακτικής της ιατρικής επιστήμης. Για μία δραστηριότητα τόσο ζωτική για τον κλάδο, η διαδικασία της κλινικής έρευνας αντιμετωπίζει σοβαρά προβλήματα. Το κόστος των κλινικών μελετών για τους παρασκευαστές των φαρμακευτικών προϊόντων, των βιολογικών παραγόντων και των ιατρικών συσκευών αλλά και για τους ερευνητές της δημόσιας υγείας, συνεχίζει να αυξάνεται. Η αύξηση του κόστους της κλινικής έρευνας είναι σαφώς πολυπαραγοντική αλλά συχνά αποδίδεται στην πολυπλοκότητα των πρωτοκόλλων, στις πολυάριθμες τοπικές, εθνικές και διεθνείς νομοθεσίες και στην έλλειψη εναρμόνισης μεταξύ αυτών. Επιπλέον στην διαφορική ερμηνεία του ρυθμιστικού πλαισίου και στην αυξημένη πίεση - χρονική και οικονομική- προς τους κλινικούς ερευνητές. Παράλληλα, η ανάγκη για διεξαγωγή έρευνας σε αυτό το περιβάλλον έχει πυροδοτήσει την τελευταία δεκαετία τη δημιουργία ενός μεγάλου αριθμού Clinical Research Organizations (**CROs**), μίας σχετικά νέας βιομηχανίας. Ενώ οι CROs αυξάνουν την αποδοτικότητα για τις εταιρείες-χορηγούς των κλινικών μελετών, οι επαγγελματικές πρακτικές τους μεμονωμένα μπορεί να συμβάλλουν στην απώλεια της δομής της κλινικής έρευνας. Όσο μεγαλύτερο είναι το κόστος της έρευνας, τόσο λιγότερα φαρμακευτικά προϊόντα θα φθάνουν στην αγορά, τόσο λιγότερα θα γνωρίζουμε για αυτά που φτάνουν και τόσο λιγότερες θα είναι οι επιθεωρήσεις από δημόσιους φορείς.

Στον πυρήνα της, η κλινική έρευνα δεν είναι η ίδια η ιατρική πρακτική αλλά η συλλογή δεδομένων σχετικά με αυτήν την πρακτική. Αυτή η θεώρηση ίσως παρέχει περισσότερες πληροφορίες για τα προβλήματα που αντιμετωπίζει η κλινική έρευνα και θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει την προσπάθεια σε μία διαφορετική οικονομική τροχιά. Μία δεκαετία πριν, η κλινική έρευνα βασιζόταν σχεδόν ολοκληρωτικά στο «χαρτί», στο οποίο οι ερευνητές θα κατέγραφαν τα απαιτούμενα από το πρωτόκολλο στοιχεία, τις λεγόμενες Φόρμες Καταγραφής Περιστατικού (**Case Report Forms, CRFs**).

Αυτές οι φόρμες συλλέγονταν κεντρικά, εισάγονταν σε μία βάση δεδομένων και αναλύονταν. Η συγκεκριμένη διαδικασία προϋποθέτει συντονισμένη προσπάθεια για την διασφάλιση ότι τα δεδομένα είναι ακριβή και έγκυρα. Το κόστος αυτού του μοντέλου σχετίζεται με έναν μεγάλο αριθμό ανθρωπο-ωρών εργασίας και ακόμη επιπλέον κόστη που σχετίζονται με την ταυτοποίηση και ένταξη ασθενών στην υπό διεξαγωγή μελέτη.

Η παγκοσμιοποίηση των κλινικών μελετών εξελίχθηκε μερικώς λόγω του αυξημένου κόστους της έρευνας στις ανεπτυγμένες χώρες, αλλά ταυτόχρονα πυροδότησε την ανάπτυξη ενός νέου επιχειρησιακού μοντέλου (Glickman et al., 2009). Την τελευταία δεκαετία, η ηλεκτρονική καταγραφή δεδομένων (*electronic data capture, EDC*) έχει συμβάλλει σημαντικά στην διαμόρφωση αυτού του μοντέλου. Σε ένα ηλεκτρονικό περιβάλλον, οι χειρόγραφες φόρμες αντικαθίστανται από ηλεκτρονικές όπου το ερευνητικό κέντρο εισάγει τα δεδομένα στην ηλεκτρονική βάση. Η συγκεκριμένη τεχνολογία παρέχει ωφέλη στην αποδοτικότητα καθώς μειώνει τον αριθμό των ελέγχων που απαιτούνται στην πορεία αλλά και το κόστος της χειρόγραφης διαχείρισης των ερωτημάτων που προκύπτουν από την στατιστική ανάλυση. Ωστόσο, ενώ η EDC πλατφόρμα εισήχθη στο παραδοσιακό επιχειρησιακό μοντέλο της κλινικής έρευνας, διατηρήθηκαν οι αρχές παρακολούθησης και επικύρωσης που προϋπήρχαν. Οι νέες ευκαιρίες για κεντρική στατιστική παρακολούθηση δεδομένων δεν υιοθετήθηκαν σε μεγάλο βαθμό και η διαδικασία ταυτοποίησης και ένταξης ασθενών παρέμεινε ουσιαστικά η ίδια. Στα χρόνια που θα ακολουθήσουν, οι φορείς υπηρεσιών υγείας θα υιοθετήσουν τον ηλεκτρονικό φάκελο/αρχείο υγείας (electronic health records, EHRs) ως έναν τρόπο να συλλέξουν δεδομένα που είναι κρίσιμα για την κλινική έρευνα. Η Πληροφορική είναι σε θέση να παρέχει τα εργαλεία, να δημιουργήσει φόρμες για τα ερευνητικά πρωτόκολλα μέσα στους ιατρικούς φακέλους καθώς και εργαλεία που θα επιτρέπουν την συσσώρευση δεδομένων από διαφορετικά ερευνητικά κέντρα. Θα καθίσταται δυνατή η αναζήτηση κατάλληλων ασθενών για κλινική μελέτη μέσω των ηλεκτρονικών φακέλων και θα μειωθεί το κόστος ταυτοποίησης και ένταξης ασθενών.

Μία ταυτόχρονη ή ακόλουθη τεχνολογία θα είναι αυτή της κινητής πλατφόρμας που θα επιτρέπει την απευθείας επαφή με τα υποκείμενα της έρευνας και την απευθείας συλλογή δεδομένων από ασθενείς. Τα οικονομικά χαρακτηριστικά του τελευταίου μοντέλου κλινικής έρευνας θα μπορούσαν να αποτελέσουν την επιθυμητή λύση για τη

διαχείριση του σημερινού υψηλού κόστους της έρευνας. Παρόλο που τα μοντέλα συλλογής και επεξεργασίας δεδομένων εξελίσσονται με την πάροδο των ετών, το επιχειρησιακό μοντέλο που θα υποστηρίζει αυτή την τεχνολογία βρίσκεται ακόμη σε ένα πρώιμο στάδιο τεχνολογικής εξέλιξης. Σας αποτέλεσμα, οι νέες πιθανές οικονομικές ευκαιρίες απορροφώνται από τις εγκατεστημένες διαδικασίες των προηγούμενων ετών. Σε αυτό το πλαίσιο, η καινοτομία στην τεχνολογία δεν έχει αποδώσει τα πιθανά οικονομικά οφέλη που θα έπονταν μίας επιχειρησιακής αλλαγής. Επιπλέον, κρυμμένο μέσα σε αυτή τη δομή βρίσκεται ένα ιδιαίτερα υψηλό κόστος για τους χορηγούς, αυτό της μη-προστιθέμενης αξίας των διαδικασιών της κλινικής έρευνας το οποίο έρχεται να προστεθεί στο συνολικό κόστος (Dilts and Sandler, 2006; DiMasi et al., 2003).

Το παραπάνω πλαίσιο παρέχει ενόραση στα πιθανά μελλοντικά μονοπάτια που θα μπορούσε να ακολουθήσει η κλινική έρευνα. Προϋποθέτει την επιχειρησιακή μεταμόρφωση με κάθε γενιά τεχνολογίας και την αποστρατεία παλαιών επιχειρηματικών διαδικασιών και μοντέλων προκειμένου να επιτευχθεί η οικονομική μεταμόρφωση της κλινικής έρευνας. Ενώ αυτή είναι μία φυσική διαδικασία με ένα περιβάλλον ελεύθερο ρυθμιστικών κανόνων, η ίδια προσπάθεια πρέπει να πάρει μία αυστηρά πειθαρχημένη μορφή σε ένα περιβάλλον με περίπλοκη νομοθεσία (Curtis and Schulman, 2006). Εξετάζοντας τις προσεγγίσεις που θα ενεργοποιήσουν την διαδικασία της επιχειρησιακής αλλαγής ώστε να συμβαδίζει με τις νέες τεχνολογίες, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι ο κύριος στόχος είναι η διευκόλυνση της αποδοτικής διεξαγωγής κλινικής έρευνας με υψηλή ποιότητα που θα απευθύνεται σε καίρια ιατρικά ζητήματα και θα αξιολογεί θεραπευτικές παρεμβάσεις. Αυτός ο στόχος εξυπηρετεί τόσο τη Δημόσια Υγεία όσο και τα επιχειρηματικά ενδιαφέροντα. Εν ολίγοις, είναι ανάγκη να διεξάγονται περισσότερες μελέτες με χαμηλότερο κόστος, σύντομο διάστημα ολοκλήρωσης και αυξημένη ποιότητα. Εμπλέκοντας όλους τους τομείς που επηρεάζονται από την κλινική έρευνα στην σύλληψη αυτού του μοντέλου, θα επιταχύνει την υιοθέτησή του από αυτούς. Πρόλο που όλα τα εμπλεκόμενα μέρη θεωρητικά θα υποστήριζαν τον παραπάνω σκοπό, θα εξακολουθούν πάντα να υπάρχουν επιμέρους αντιρρήσεις και διαφορετικά κίνητρα. Καθώς η τεχνολογία εξελίσσεται οι χορηγοί, ακαδημαϊκοί και ρυθμιστικοί φορείς εφαρμόζουν νέες πρακτικές και οδηγίες που βασίζονται σε νέα επιχειρηματικά μοντέλα και κίνητρα.

Ένα παράδειγμα τέτοιας προσέγγισης της παρακολούθησης κλινικών μελετών είναι η ενίσχυση και η παροχή ενός προτύπου συνεργατικής λύσης σε αυτό το ισχυρά ρυθμιζόμενο περιβάλλον. Το κόστος της παρακολούθησης ενός ερευνητικού κέντρου (Site Management) εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύει το 25-30% του συνολικού κόστους μιας κλινικής μελέτης (Eisenstein et al., 2005). Σε μία πρόσφατη έρευνα σε 65 εταιρείες που διεξάγουν/χρηματοδοτούν κλινικές μελέτες, πάνω από το 80% ανέφεραν ότι πάντα πραγματοποιούν on-site επισκέψεις και επαλήθευση των δεδομένων (source-document verification). Λιγότερο από το 25% αυτών των εταιρειών χρησιμοποιούσε μία κεντρική διαδικασία για να κατευθύνει, να στοχεύσει και να υποστηρίξει τις on-site επισκέψεις (Morrison et al., 2011). Ενώ οι κανονισμοί απαιτούν 100% επαλήθευση των δεδομένων που καταγράφονται, μία πρόσφατη αναφορά από τον EMA (Risk-based quality management in clinical trials) και τον FDA (Guidance for industry on a risk-based approach to medicine) το 2011 κατέστησε σαφές ότι αυτό δεν συμβαίνει. Και οι δύο οργανισμοί τάσσονται υπέρ της κεντρικής παρακολούθησης μέσω real-time συστημάτων καταγραφής δεδομένων. Είναι σημαντικό να αναλογιστεί κανείς την τοπική κουλτούρα και τα οικονομικά κίνητρα των ακαδημαϊκών και κυβερνητικών οργανισμών που εμπλέκονται στην κλινική έρευνα και φροντίδα. Αν η κλινική έρευνα είναι η συλλογή πληροφοριών γύρω από την ιατρική πρακτική, τα νέα τεχνολογικά και επιχειρηματικά μοντέλα θα βελτιώσουν την αποτελεσματικότητά της, θα βοηθήσουν στη διαχείριση περισσότερων ζητημάτων και θα συμβάλλουν στη μείωση του κόστους αποφεύγοντας τις δαπανηρές και μη-αποτελεσματικές παρεμβάσεις. Για παράδειγμα, πολλοί οργανισμοί παγκοσμίως επιδιώκουν «επιθετικά» προγράμματα με υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας για μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων για τον καρκίνο του μαστού πριν ακόμη να υπάρχει η ξεκάθαρη απόδειξη ότι η συγκεκριμένη θεραπεία δεν είχε αποτέλεσμα (Schulman et al., 2003). Τίθεται επίσης το θέμα του εφάπαξ κόστους από την πλευρά των ιδρυμάτων και λήψη αποφάσεων που βασίζεται σε παλαιότερες επενδυτικές στρατηγικές. Λόγου χάρη, από τη στιγμή που ένα ακαδημαϊκό ίδρυμα επενδύει στη δημιουργία μίας λειτουργικής Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας και σε ένα ηλεκτρονικό σύστημα υποβολής πρωτοκόλλων σε αυτή την επιτροπή, οι επικεφαλής σε αυτό το ίδρυμα ενδεχομένως να είναι διστακτικοί στην κεντρικά-ελεγχόμενη διαδικασία έγκρισης καθώς αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει στην απώλεια οικονομικής στήριξης για την δική τους

εσωτερική δομή. Παρόλο που τέτοιου είδους ανησυχίες είναι βάσιμες, η αναμόρφωση του επιχειρηματικού μοντέλου προϋποθέτει την εγκατάλειψή τους με την εμφάνιση των νέων ευκαιριών.

Μία καθολική προσέγγιση που θα διασφάλιζε ότι ένα νέο τέτοιο μοντέλο θα συμβαδίζει με την τεχνολογία και την πληροφόρηση, απαιτεί μία ατζέντα που θα έθετε πολλαπλούς στόχους σε διαφορετικά στάδια της διαδικασίας αναμόρφωσης. Σ' αυτούς συμπεριλαμβάνονται η αναπροσαρμογή των ρυθμιστικών κανόνων και των επιχειρηματικών βημάτων ώστε το πλαίσιο λειτουργίας των κλινικών μελετών να συμπορεύεται με τις εξελίξεις και να μετατραπεί σε οικονομικά αποδοτικό. Τα ήδη υπάρχοντα επιχειρηματικά μοντέλα έχουν την εγγενή τάση να αντιμαχονται την επικράτηση νέων, ιδιαίτερα αν οι δυνάμεις που τα εκπροσωπούν απουσιάζουν. Βασική προϋπόθεση για την επιτυχία ενός τέτοιου σχεδίου είναι αναμόρφωση του ρυθμιστικού πλαισίου, η οργάνωση της κλινικής κοινότητας αλλά και η εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας. Μία πρόσφατη αναφορά του *Clinicaltrials.gov* εγείρει ανησυχίες ως προς την ποιότητα ορισμένων καταγραφών αφού αυτές σχετίζονται άμεσα με ελλιπή γνώση από την πλευρά των ερευνητών γύρω από θεμελιώδη ζητήματα της κλινικής έρευνας. Η εκπαίδευση στην κλινική έρευνα είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη καλοσχεδιασμένων πρωτοκόλλων, για την μεγιστοποίηση της απόδοσης των ιατρών-ερευνητών, για την προετοιμασία των ασθενών, για την ερμηνεία των εκβάσεων. Οι άρτια εκπαιδευμένοι επαγγελματίες υγείας είναι σε θέση να αναλύσουν επαρκώς και να εξορθολογίσουν την περίπλοκη νομοθετική και διοικητική διαδικασία εντός των ιδρυμάτων ώστε να υιοθετηθούν νέα επιχειρηματικά μοντέλα.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

4. Καταγραφή της κλινικής δραστηριότητας στην Ελλάδα για τα έτη 2012-2014

4.1. Σκοπός - Μεθοδολογία

Ο κύριος σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η αποτύπωση της κλινικής δραστηριότητας στην Ελλάδα για τα έτη 2013 και 2014. Πιο συγκεκριμένα, η καταγραφή όλων των κλινικών μελετών που ξεκίνησαν τη διεξαγωγή τους κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων ετών και ήταν χρηματοδοτούμενες αποκλειστικά από φαρμακευτικές εταιρείες - Ελληνικές ή Πολυεθνικές. Το clinicaltrials.gov αποτέλεσε το εργαλείο με το οποίο αναζητήθηκαν και καταγράφησαν όλες οι κλινικές μελέτες, παρεμβατικές και μη-παρεμβατικές, οι οποίες κατηγοριοποιήθηκαν περαιτέρω βάσει συγκεκριμένων παραμέτρων.

4.2. Το Clinical.trials.gov

Το μητρώο κλινικών μελετών (**Clinical Trials Registry, CTR**) αποτελεί την επίσημη πλατφόρμα για την καταγραφή μίας κλινικής μελέτης. Το clinicaltrials.gov ήταν το πρώτο online μητρώο κλινικών μελετών, το μεγαλύτερο και το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο. Τον Ιούλιο του 2014 προσμετρά 173,870 καταγεγραμμένες μελέτες από 188 χώρες, η ιστοσελίδα του δέχεται παραπάνω από 12 εκατ. επισκέψεις ετησίως ενώ σε καθημερινή βάση το ClinicalTrials.gov επισκέπτονται 57.000 διαφορετικοί επισκέπτες. Παρέχει σε ασθενείς, σε επαγγελματίες υγείας αλλά και σε οποιονδήποτε άλλο ενδιαφερόμενο, εύκολη πρόσβαση σε πληροφορίες που αφορούν σε κλινικές μελέτες - παρεμβατικές και μελέτες παρατήρησης - για ένα μεγάλο εύρος παθήσεων. Ο κύριος στόχος ενός ενιαίου μητρώου ήταν η αύξηση της διαφάνειας και της πρόσβασης του κοινωνικού συνόλου σε διεξαγόμενες μελέτες. Το Clinicaltrials.gov ελέγχεται από την United States National Library of Medicine (NLM) και ξεκίνησε τη λειτουργία του

στις 29 Φεβρουαρίου 2000. Τέλος, δεν απαιτείται εγγραφή ή εισαγωγή προσωπικών δεδομένων κατά διάρκεια της αναζήτησης στην ιστοσελίδα. Οι πληροφορίες που παρέχονται από το *ClinicalTrials.gov* αφορούν μεταξύ άλλων, 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, δημογραφικά 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 (Εικόνα 4.1) την πάθηση/ιατρική παρέμβαση, το όνομα/τον τύπο του Χορηγού, την χώρα διεξαγωγής, τον τύπο της μελέτης, τη φάση της μελέτης, το ηλικιακό εύρος των ασθενών που είναι κατάλληλοι υποψήφιοι αλλά και τις χρονικές περιόδους διεξαγωγής της μελέτης κ.α.

EIKONA 4.1

Φόρμα αναζήτησης κλινικής μελέτης

Additional Criteria:

Gender:

Age Group: Child (birth-17)
 Adult (18-65)
 Senior (66+)

Phase: Phase 0 Phase 1 Phase 2
 Phase 3 Phase 4

Funder Type: NIH Other U.S. Federal Agency
 Industry All others (Individual, University, Organization, ...)

Safety Issue: Has an outcome measure designated as a safety issue.

First Received: From To (MM/DD/YYYY)

Last Updated: From To (MM/DD/YYYY)

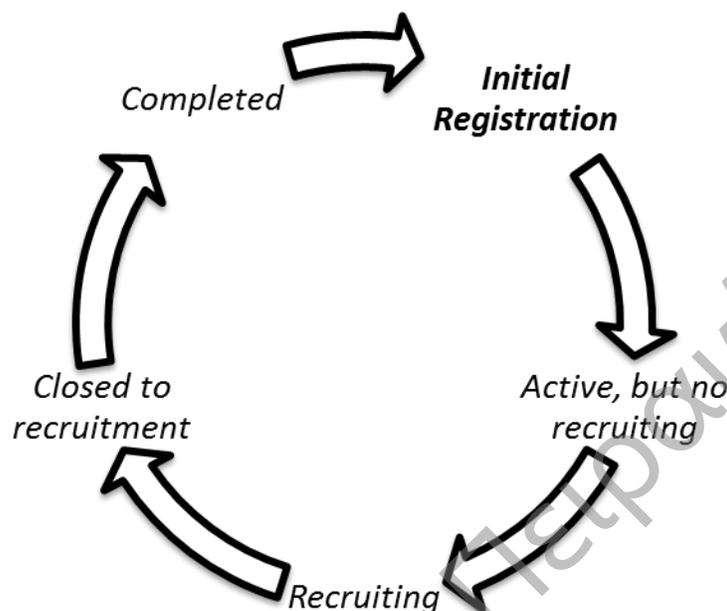
[Help](#)

Πηγή: www.clinicaltrials.gov

Ο κύκλος ζωής μιας κλινικής μελέτης αποτελείται από διαφορετικά στάδια τα οποία εμφανίζονται αναλυτικά στην ιστοσελίδα. Τα τρία βασικότερα είναι: αρχική εγγραφή, διεξαγωγή, υποβολή τελικών αποτελεσμάτων. Κάθε αρχική καταγραφή κλινικής μελέτης (Initial Registration) πραγματοποιείται από τον υπεύθυνο του Τμήματος Κλινικών Μελετών του εκάστοτε οργανισμού/ιδρύματος/εταιρείας που χρηματοδοτεί τη μελέτη. Κατά την ένταξη των ασθενών το στάτους της μελέτης αλλάζει σε Recruiting. Με την λήξη της ένταξης το στάτους γίνεται Closed to Recruitment και με την υποβολή των τελικών αποτελεσμάτων η μελέτη εμφανίζεται ως Completed. Στην περίπτωση τερματισμού της μελέτης για οποιοδήποτε λόγο (π.χ. έλλειψη αποτελεσματικότητας, πολλαπλές ανεπιθύμητες ενέργειες, μειωμένη ένταξη ασθενών), το στάτους της μελέτης θα εμφανίζεται ως Terminated.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.1

Στάδια διεξαγωγής κλινικής μελέτης



Όπως προαναφέρθηκε, το Clinical.trials.gov περιλαμβάνει μόνο τις Παρεμβατικές Μελέτες καθώς και τις Μελέτες Παρατήρησης. Επομένως δεν αποδίδει την πλήρη εικόνα της κλινικής δραστηριότητας στην Ελλάδα καθώς δεν καταγράφει τις διεξαγόμενες Μη Παρεμβατικές - Επιδημιολογικές Μελέτες. Το 2013 ο Σύλλογος Φαρμακευτικών Εταιρειών Ελλάδος (ΣΦΕΕ) αποφάσισε την δημιουργία Μητρώου Μη-Παρεμβατικών Μελετών, με το όνομα *Δήλον*. Το *Δήλον*⁶ χρησιμοποιήθηκε πιλοτικά έως τα τέλη του 2013 και στόχος ήταν να τεθεί σε πλήρη λειτουργία στις 2 Ιανουαρίου του 2014. Καθώς η ιστοσελίδα δεν είναι ακόμη διαθέσιμη, η πρόσβαση σε πληροφορίες για τη διεξαγωγή μη-παραεμβατικών μελετών δεν κατέστη δυνατή.

⁶ <http://www.sfee.gr/node/8766>.

4.3. Ανάλυση Παραμέτρων

Οι κλινικές μελέτες που καταγράφησαν αναλύθηκαν περαιτέρω με βάση τις εξής παραμέτρους:

- Έτος έναρξης διεξαγωγής
- Εταιρεία-χορηγός
- Τύπος μελέτης
- Φάση μελέτης
- Θεραπευτική κατηγορία
- Ερευνητικό κέντρο διεξαγωγής
- Αριθμός ασθενών

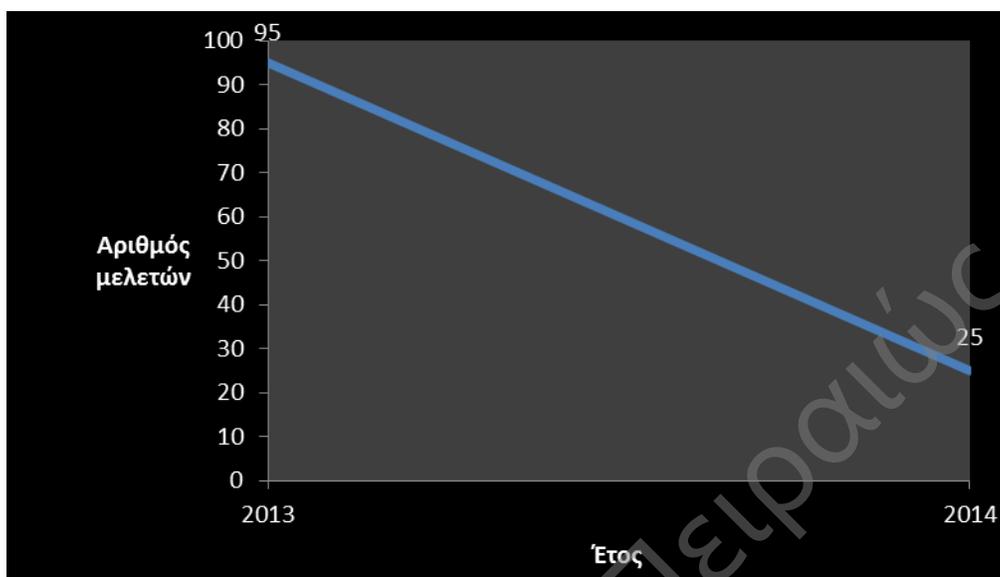
4.4. Ερευνητικά ευρήματα

4.4.1. Αριθμός διεξαγόμενων μελετών ανά έτος

Μέσω του clinicaltrials.gov, με κριτήρια επιλογής τα έτη 2013-2014 και χώρα διεξαγωγής την Ελλάδα, καταγράφησαν 120 κλινικές μελέτες σε διεξαγωγή. Στην πλατφόρμα από την 1/1/2013 έως την 1/1/2014, πραγματοποιήθηκε η εγγραφή 95 νέων κλινικών μελετών και από τις 2/1/2014 έως και 6/8/2014 η εγγραφή 25 ακόμη μελετών. Στο διάγραμμα που ακολουθεί, αποτυπώνεται η πορεία του αριθμού των διεξαγόμενων κλινικών μελετών από το 2013 έως και το 3^ο τρίμηνο (Q3) του 2014.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.2

Πορεία Παρεμβατικών μελετών Q1/2013 έως Q3/2014.



4.4.2. Εταιρείες/Χορηγοί και ιδρύματα που διεξάγουν έρευνα

Οι κλινικές μελέτες που συγκεντρώθηκαν κατηγοριοποιήθηκαν με βάση την φαρμακευτική εταιρεία-χορηγό που είναι υπεύθυνη για την χρηματοδότηση. Ως επί το πλείστον επρόκειτο για πολυεθνικές φαρμακευτικές εταιρείες που δραστηριοποιούνται στην Ελλάδα διατηρώντας υποκατάστημα, εταιρείες που πραγματοποιούν χρηματοδότηση απευθείας στο ερευνητικό ίδρυμα που διεξάγει τη μελέτη ενώ ανάμεσά τους βρίσκεται και μία Ελληνική φαρμακευτική εταιρεία, η Elpen.

Πιο αναλυτικά, για τα έτη 2013 και 2014 οι περισσότερες κλινικές μελέτες διεξάγονται από την Novartis (18), την Hoffman-la Roche (12) και την Amgen (12). Ακολουθούν οι Novo Nordisk (6), Elpen (6), Eli Lilly and Company (5), Bayer (5), GlaxoSmithKline (5) και AbbVie (4). Στον Πίνακα που ακολουθεί παρατίθενται όλες οι εταιρείες-χορηγοί και σημειώνεται ο αριθμός των μελετών που χρηματοδοτεί/διεξάγει η κάθε μία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.1
Χορηγοί των κλινικών μελετών.

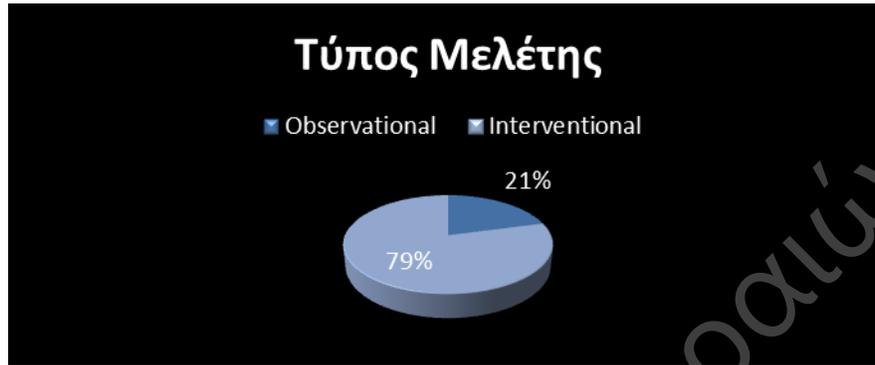
AbbVie (4)	Hoffmann - La Roche (12)
Achaogen (1)	Janssen (3)
Actelion (1)	Maco Productions (1)
Amgen (12)	Medivation (1)
Ascendis Pharma (1)	Merz Pharmaceuticals (1)
Astellas (3)	Millennium Pharmaceuticals (1)
AstraZeneca (1)	Medtronic (1)
Bayer (5)	Metacure (1)
BioIncept LLC (2)	Novartis (18)
Birken AG (1)	Novo Nordisk (6)
Boehringer Ingelheim (4)	Onyx Pharmaceuticals (1)
Bristol-Myers Squibb (3)	Peregrine Pharmaceuticals (1)
Baxter (2)	Polyphor Ltd. (1)
Cardeas Pharma (1)	Pfizer (1)
Celgene Corporation (2)	Sanofi (1)
Cubist Pharmaceuticals (2)	Teva (2)
Eli Lilly and Company (5)	UCB (1)
Elpen (6)	Vaxon Biotech (1)
Fisher and Payker Healthcare (1)	Viamet Pharmaceuticals (1)
GlaxoSmithKline (5)	Vianex/MSD (2)

4.4.3. Τύπος και Φάση των μελετών

Από το σύνολο των 120 κλινικών μελετών που συγκεντρώθηκαν και για τα δύο έτη, οι 25 αφορούν μη-παρεμβατικές μελέτες παρατήρησης και οι 95 παρεμβατικές κλινικές

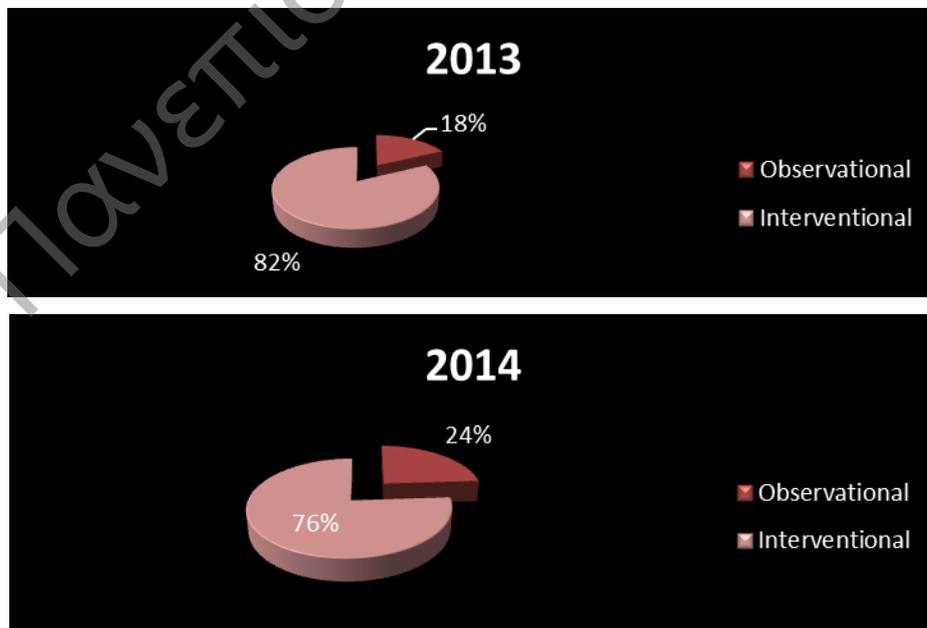
μελέτες. Το 79% των διεξαγόμενων μελετών στην Ελλάδα τα δύο τελευταία έτη είναι παρεμβατικές μελέτες ενώ το 21% μη-παρεμβατικές κλινικές μελέτες.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.3



Στην ανάλυση ανά έτος, για το 2013 το 82% του συνόλου αφορά παρεμβατικές μελέτες και το 18% μη-παρεμβατικές, ενώ έως και το 3^ο τρίμηνο του 2014 οι παρεμβατικές μελέτες αποτελούν το 76% και οι μη-παρεμβατικές το 24%, εμφανίζοντας σαφή αύξηση από το 2013.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ 4.4, 4.5

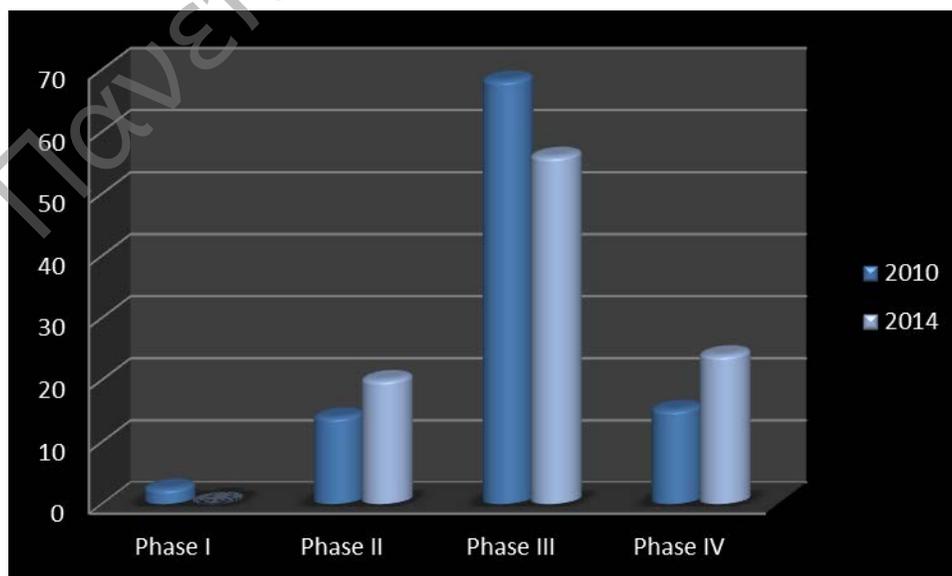


Οι μελέτες κατηγοριοποιήθηκαν με βάση την Φάση στην οποία ανήκουν. Στο σύνολο των μελετών για τα έτη 2013-2014 καταγράφηκαν 4 μελέτες Φάσης I (3%), 21 Φάσης II (18%), 65 Φάσης III (54%) και 30 μελέτες Φάσης IV (25%). Σε σύγκριση με τη μελέτη που διεξήχθη το 2010 από την Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας για τη διερεύνηση της δραστηριότητας των παρεμβατικών κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα, το 2014 εμφανίζεται αύξηση στον αριθμό των μελετών Φάσης 2 καθώς και των μη-παρεμβατικών μελετών Φάσης 4 όπως απεικονίζεται στο Διάγραμμα που ακολουθεί.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.6



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.7



Σε αυτό το σημείο είναι πρέπει να τονιστεί ότι στην Ελλάδα διεξάγεται σημαντικός αριθμός μη παρεμβατικών/επιδημιολογικών μελετών, που δεν αποτυπώνονται στο *clinicaltrials.gov*, όπως έχει ήδη προαναφερθεί. Το 2013 πραγματοποιήθηκαν 130 μη παρεμβατικές έρευνες από τις οποίες τα 2/3 ήταν μελέτες χρηματοδοτούμενες από φαρμακευτικές εταιρείες και οι υπόλοιπες χρηματοδοτούμενες από τα Πανεπιστήμια.

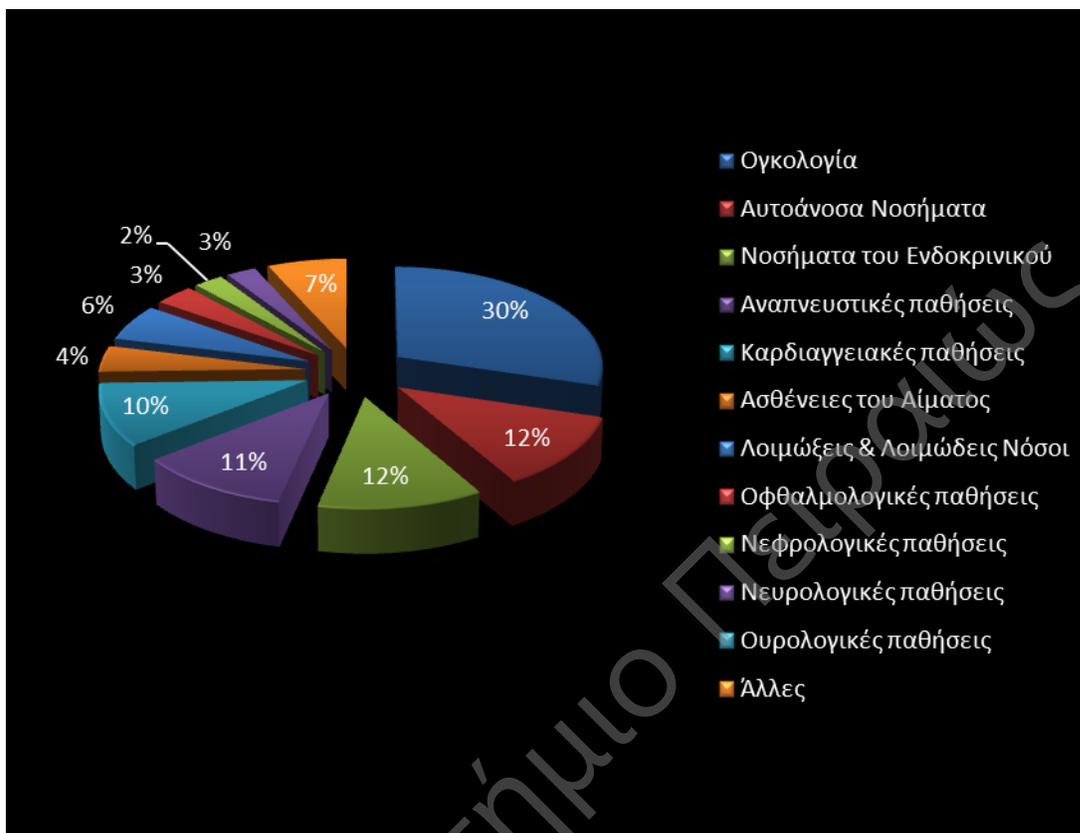
4.4.4 Θεραπευτικές κατηγορίες υπό έρευνα στην Ελλάδα

Οι μελέτες που συγκεντρώθηκαν αναλύθηκαν περαιτέρω ως προς την θεραπευτική κατηγορία στην οποία εμπίπτουν. Στην πλειοψηφία τους αφορούν υπό έρευνα αντικαρκινικά σκευάσματα, φάρμακα για αυτοάνοσα νοσήματα αλλά και νοσήματα του ενδοκρινικού συστήματος. Το θεραπευτικό φάσμα των μελετών που διεξάγονται στην Ελλάδα είναι αρκετά ευρύ, αντικατοπτρίζει σαφώς τις τάσεις της παγκόσμιας κλινικής έρευνας αφού οι χορηγοί αποτελούν στο μεγαλύτερο ποσοστό πολυεθνικές φαρμακευτικές εταιρείες και κατά συνέπεια οι μελέτες είναι πολυεθνικές, δηλαδή διεξάγονται σε περισσότερα του ενός κράτη ταυτόχρονα. Στο παρακάτω διάγραμμα απεικονίζονται σχηματικά οι διαφορετικές θεραπευτικές κατηγορίες.

Ο μεγαλύτερος αριθμός των διεξαγόμενων παρεμβατικών μελετών παρατηρείται στην κατηγορία της Ογκολογίας, με ποσοστό 30% και σε αυτή των Αυτοάνοσων νοσημάτων με ποσοστό 12%. Ακολουθούν τα νοσήματα του Ενδοκρινικού (κυρίως αφορά έρευνα στον Σακχαρώδη Διαβήτη), οι αναπνευστικές και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Η παραπάνω εικόνα της πίτας της έρευνας αλλάζει σημαντικά από δεκαετία σε δεκαετία, αντανακλώντας την αλλαγή των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των πληθυσμών, την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, την «εξαφάνιση» ορισμένων παλαιών νοσημάτων αλλά και την αναβίωση άλλων. Ακόμη, αντανακλά την προσπάθεια φαρμακευτικής αντιμετώπισης των σπάνιων/ορφανών παθήσεων στις οποίες υπήρχε θεραπευτικό χάσμα μέχρι πρότινος.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.8

Κατανομή μελετών ανά θεραπευτική κατηγορία.



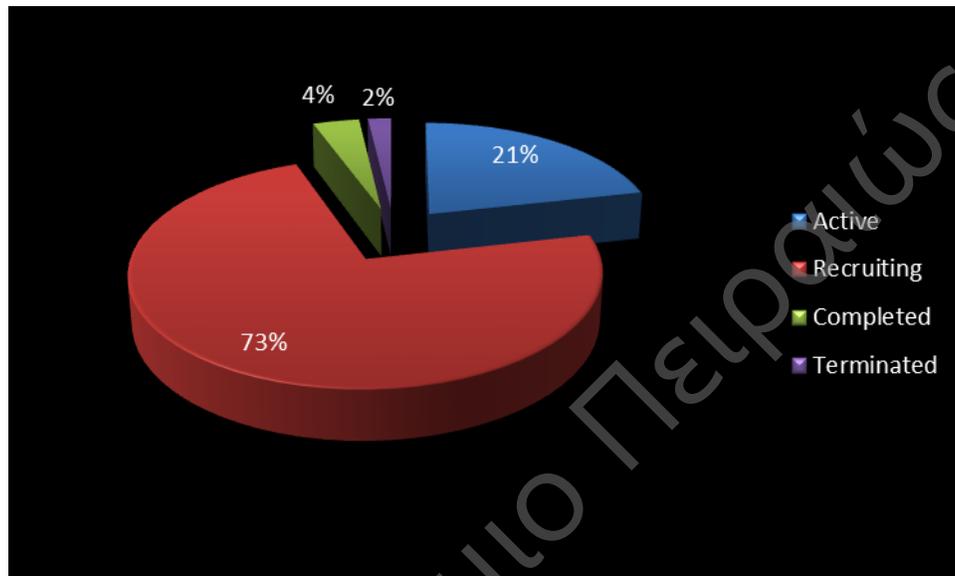
Ως προς το στάδιο διεξαγωγής που αναγράφεται στο *clinicaltrials.gov*, οι μελέτες που συγκεντρώθηκαν κατηγοριοποιήθηκαν στις ακόλουθες κατηγορίες:

- **Active**, το οποίο συνεπάγεται ότι η μελέτη είτε βρίσκεται σε στάδιο πριν την έναρξη της ένταξης ασθενών, είτε ακριβώς μετά την λήξη της περιόδου ένταξης ασθενών και πριν την επίσημη ολοκλήρωση.
- **Recruiting**, η μελέτη βρίσκεται στην διαδικασία ένταξης ασθενών στα ερευνητικά κέντρα
- **Completed**, η μελέτη έχει ολοκληρωθεί και υπάρχει διαθέσιμη η Τελική Αναφορά της.
- **Terminated**, η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα.

Στο Διάγραμμα που ακολουθεί φαίνεται σχηματικά η κατανομή των μελετών με βάση το στάδιο διεξαγωγής τους.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.9

Κατανομή μελετών ανά στάδιο διεξαγωγής



Τέλος, κάθε διεξαγόμενη κλινική μελέτη περιελάμβανε κατά μέσο όρο 4 ερευνητικά κέντρα, με μέγιστο αριθμό τα 23 κέντρα και ελάχιστο το 1. στην πλειοψηφία τους Νοσοκομεία του ΕΣΥ ή Πανεπιστημιακά, ενώ για τις μη-παρεμβατικές μελέτες παρατήρησης στα ερευνητικά κέντρα περιλαμβάνονταν και Ιδιωτικά ιατρεία.

Από το σύνολο των 120 κλινικών μελετών, μόνο για τις 10 υπήρχε διαθέσιμος ο αριθμός των ασθενών που προβλέπεται να ενταχθούν ενώ για τις υπόλοιπες ο αριθμός των ασθενών μπορούσε να γνωστοποιηθεί μόνο μετά από επικοινωνία με την εταιρεία-χορηγό και δεν ήταν δημοσιεύσιμος. Για τις μελέτες που η παραπάνω πληροφορία ήταν διαθέσιμη, οι ασθενείς που θα εντάσσονταν με βάση το πρωτόκολλο της μελέτης κυμαίνονταν από 80 έως και 1.000 ασθενείς.

Συμπεράσματα

Κάνοντας κανείς μία ανασκόπηση στην δραστηριότητα της Ελλάδας στο χώρο των κλινικών μελετών από το 2007 έως και σήμερα, είναι εμφανές ότι πρόκειται για ένα κλάδο με τεράστια περιθώρια εξέλιξης και βελτίωσης. Τα περιθώρια βελτίωσης αφορούν τόσο στην αύξηση του αριθμού των διεξαγόμενων μελετών στη χώρα μας, όσο και στη διεύρυνση των ερευνητικών κέντρων που αναλαμβάνουν την εκπόνησή τους. Οι επενδύσεις που πραγματοποιούνται στην Ελλάδα στις κλινικές μελέτες είναι υποπολλαπλάσιες αυτών πραγματοποιούνται σε χώρες της ανατολικής Ευρώπης, αλλά και στην περιοχή της Μέσης Ανατολής και Τουρκίας, όπου οι κλινικές μελέτες φθάνουν τις 5.853, με την πλειοψηφία τους, περίπου 4.000 μελέτες, να διεξάγονται στο Ισραήλ. Η Ελλάδα χαρακτηρίζεται σαφώς από το καταρτισμένο και αξιόπιστο επιστημονικό δυναμικό που πλαισιώνει αυτή την προσπάθεια αλλά και από σημαντικά χαμηλότερο κόστος διεξαγωγής (μειωμένο περίπου κατά 50%), που της δίνει ανταγωνιστικό πλεονέκτημα. Στον αντίποδα, οι πολύπλοκες και αναχρονιστικές διοικητικές δομές, οι καθυστερήσεις στην λήψη εγκρίσεων και κατά συνέπεια στην έναρξη διεξαγωγής μίας μελέτης, αποτελούν σημαντικά προβλήματα και τον κυριότερο λόγο για τον οποίο η Ελλάδα κατέχει μία από τις τελευταίες θέσεις ως επενδυτική επιλογή. Το 2013 ήταν μία χρονιά σταθμός για την αναμόρφωση του θεσμικού πλαισίου των κλινικών μελετών στη χώρα μας. Η Κοινή Υπουργική Απόφαση του Φεβρουαρίου 2013, είχε ως σκοπό να θέσει τις βάσεις προς την σωστή κατεύθυνση ως προς τα χρονοδιαγράμματα και τις διαδικασίες έγκρισης και εκπόνησης, έτσι ώστε να είναι ανταγωνιστικά σε σύγκριση με αυτά των υπολοίπων Ευρωπαϊκών χωρών. Με την εφαρμογή του, το εν λόγω νομοθετικό πλαίσιο ορίζει την ολοκλήρωση της αλληλουχίας των εγκρίσεων που άλλοτε διαρκούσε πολλούς μήνες, μόλις εντός 60 ημερών. Σαφώς, προκειμένου να καταστεί η κλινική έρευνα προτεραιότητα θα πρέπει να υπάρξουν πολλές επιπλέον μεταρρυθμίσεις, ολοκληρωμένο θεσμικό πλαίσιο που θα αγγίζει περισσότερο και πιο ουσιαστικά την λειτουργία και οργάνωση των νοσοκομείων αλλά και η πολυαναμενόμενη επέκταση του ηλεκτρονικού συστήματος, ο ηλεκτρονικός φάκελος ασθενούς που θα δώσει μεγάλη

ώθηση στον ταχύ εντοπισμό και στην ένταξη ασθενών σε κλινικές μελέτες με καινοτόμα νέα σκευάσματα.

Συχνά αναφέρεται ότι «η κλινική έρευνα μαζί με τις ηλεκτρονικές υπηρεσίες, αποτελούν τους βασικούς πυλώνες του συστήματος υγείας στους οποίους μπορεί να στηριχτεί η αναπτυξιακή πολιτική»⁷. Επιπλέον, «η κλινική έρευνα δημιουργεί και προσφέρει θέσεις εξειδικευμένης απασχόλησης, ενώ εισάγει και ενσωματώνει στο ελληνικό αναπτυξιακό πρότυπο τη διεθνή τεχνογνωσία. Προσελκύει ιδιωτικές επενδύσεις και διευκολύνει την πρόσβαση των ασθενών στα νέα φάρμακα. Με τα κατάλληλα οικονομικά, φορολογικά και αναπτυξιακά κίνητρα, καθώς και με τη σύνδεση των Πανεπιστημίων με την έρευνα θα μπορούσαν να υπάρξουν εντυπωσιακές επιδόσεις»⁸. Η διεξαγωγή κλινικών μελετών επιστημονικής αιχμής συνεπάγεται βιοιατρική πρόοδο, μειωμένο κόστος και του χρόνου ανάπτυξης των νέων φαρμάκων. Το όφελος για τους πολίτες είναι η άμεση πρόσβαση σε όλα τα καινοτόμα φάρμακα χωρίς καθυστερήσεις, από τις νέες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Επομένως οι κλινικές έρευνες θα μπορούσαν να αποτελέσουν εκτός από πηγή ανάπτυξης, και έναν φορέα ενίσχυσης της Δημόσιας Υγείας. Σύμφωνα με τη μελέτη της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας κάθε φορά που εγκρίνεται μια κλινική δοκιμή εισάγονται στην Ελλάδα περίπου 250 χιλ. € με αποτέλεσμα καθαρή αύξηση στο ΑΕΠ της χώρας μας, η οποία υπερβαίνει τις 500 χιλ. € ανά κλινική δοκιμή.

Από μία διαφορετική οπτική γωνία, διαπιστώνει κανείς ότι η πληροφορία που διατίθεται στο ευρύ κοινό για την κλινική έρευνα που διεξάγεται στην Ελλάδα, είναι πολύ περιορισμένη, ιδιαίτερα για τους εξω-νοσοκομειακούς ασθενείς. Όπως προαναφέρθηκε, πέραν του *Clinicaltrials.gov* και του *clinicaltrialsregister.eu*, δεν υπάρχει αντίστοιχο μητρώο που να καταγράφει τις κλινικές μελέτες που διεκπεραιούνται σε εθνικό επίπεδο. Η οργανωμένη προσπάθεια του ΣΦΕΕ για τη δημιουργία του *Δήλον*, κινείται προς αυτή την κατεύθυνση. Πέραν των παρεμβατικών κλινικών μελετών, σημαντική θέση στην έρευνα κατέχουν και οι μη-παρεμβατικές κλινικές μελέτες, είτε πρόκειται για επιδημιολογικές είτε για μελέτες παρατήρησης. Η συγκεκριμένη κατηγορία μελετών δεν καταγράφεται συστηματικά, με αποτέλεσμα η

⁷ Χ. Παπανικολάου, Γ.Γ. Δημόσιας Υγείας, Clinical Research Conference, Ιανουάριος 2014.

⁸ Κ. Φρουζής, Πρόεδρος ΣΦΕΕ, «Κλινικές Μελέτες στην Ελλάδα: Γιατί δεν επιταχύνουμε?», 22 Μαΐου 2014.

επιστημονική πληροφορία να κινείται κυρίως ανάμεσα στον χορηγό και τον ερευνητή, και όχι προς το σύνολο των πασχόντων στην Ελλάδα, τους οποίους και αφορά άμεσα. Είναι αξιοσημείωτο ότι πολλές από τις μη-παρεμβατικές κλινικές μελέτες ανήκουν στην κατηγορία HEOR, δηλαδή Health Economics and Outcomes Research και ερευνούν οικονομικές εκβάσεις. Πιο συγκεκριμένα, επικεντρώνονται στην οικονομική επιβάρυνση που σχετίζεται με την εξέλιξη και τη θεραπεία μίας νόσου (**Economic Burden of Disease**). Η οικονομική επιβάρυνση σε αυτές τις περιπτώσεις καθοδηγείται κατά κύριο λόγο από άμεσες-σχετικές με τη θεραπεία δαπάνες από ενδονοσοκομειακές νοσηλείες, εργαστηριακές εξετάσεις, ιατρικές επισκέψεις, έξοδα μετακίνησης, χρήση φαρμάκων και παρεμβάσεων. Τα αποτελέσματα τέτοιου είδους μελετών συχνά συνοδεύουν τους φακέλους διαπραγμάτευσης για την ασφαλιστική αποζημίωση ενός νέου φαρμακευτικού σκευάσματος.

Όλα τα παραπάνω στοιχεία, αν και εφόσον υπήρχαν διαθέσιμα ως real-time data σε οικονομολόγους της υγείας αλλά και σε διαμορφωτές της πολιτικής υγείας, θα μπορούσαν να αποτελέσουν χρήσιμα εργαλεία για την παρακολούθηση του πραγματικού κόστους που σχετίζεται με τις ιατρικές παρεμβάσεις. Ακολούθως θα βοηθούσαν στην πρόβλεψη των τάσεων του κόστους της υγείας στην Ελλάδα και στη λήψη αποτελεσματικών μέτρων για την διαχείρισή του αλλά και για την επαρκή περίθαλψη των ασθενών. Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μεταβάλλονται σημαντικά με τις δεκαετίες, εξαιτίας της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης, της προόδου των επιστημών υγείας, της αλλαγής του περιβάλλοντος αλλά και της μετακίνησης πληθυσμών. Ακολούθως πρέπει να μεταβάλλονται και τα οικονομικά μοντέλα διαχείρισης του κόστους που συνεπάγεται αυτή η αλλαγή. Η αύξηση της χρηματοδότησης για την διεξαγωγή κλινικών μελετών που θα επικεντρώνονται στην οικονομική επιβάρυνση που προκαλούν στο Σύστημα Υγείας νόσοι και παθήσεις του Ελληνικού πληθυσμού, θα συνέβαλε σε σημαντικό βαθμό τόσο στην προαγωγή της έρευνας όσο και στην παρακολούθηση των δαπανών πρόληψης και περίθαλψης.

Για την επόμενη δεκαετία, στις τάσεις και τις στρατηγικές της κλινικής έρευνας στην Ελλάδα πρωταρχικός σκοπός είναι η βελτίωση του δείκτη κόστους/ωφέλειας ώστε να ανασταλεί η πορεία επιβράδυνσης των τελευταίων τριών ετών. Εξίσου σημαντικά, επιβάλλεται η αύξηση της καινοτομίας αλλά και η εξατομίκευση της έρευνας, ώστε να

είναι πολύ πιο παραγωγική, αλλά και το φιλτράρισμα από την πλευρά του κράτους των πραγματικά καινοτόμων φαρμάκων, ως προς την κατέθυνση αύξησης της ασφαλιστικής τους αποζημίωσης. Τέλος, καθώς η κλινική έρευνα αλλάζει ταχύτατα και διαρκώς, είναι αυτονόητο ότι οι χώρες που θα έχουν οικοδομήσει διοικητικούς μηχανισμούς που θα ευνοούν την διεξαγωγή μελετών στο έδαφός τους εξασφαλίζοντας τα δικαιώματα των ασθενών, θα κρατούν το αναπτυξιακό ανταγωνιστικό πλεονέκτημα.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Διεθνής

Arun Bhatt MD (2010). Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. *Perspect Clin Res*. Jan-Mar, 1(1), pp.6-10. [Online] Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149409/#> [Accessed 1/9/2014].

Braden J. Manns (2009). The Role of Health Economics within Clinical Research. *Clinical Epidemiology, Methods in Molecular Biology*, Vol. 473, pp. 235-250.

Collier R. (2009). Legumes, lemons and streptomycin: A short history of the clinical trial. *CMAJ*, 180:23–24. [Online] Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2612069/> [Accessed 1/9/2014].

Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities*, pp.23-24.

Effie Simou, Eleni Koutsogeorgou (2014). Effects of the economic crisis on health and healthcare in Greece in the literature from 2009 to 2013: A systematic review», *Health Policy* 115, pp. 111-119.

EFPIA (2013). The pharmaceutical industry in figures – Key Data. [Online] Available at: http://www.efpia.eu/uploads/Figures_Key_Data_2013.pdf [Accessed 02.05.2014].

Ernst R. Berndt PH.D., Iain M. Cockburn PH.D., Fabio Thiers M.D., S.M. (2007). *The Globalization of Clinical Trials for new medicines into emerging economies: Where are they going and why?* Paper presented at UNU-MERIT Conference, Maastricht, the

Netherlands, pp.4-13.

European Medicines Agency (2012). Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU/EEA and submitted in marketing authorization applications to the EU Regulatory Authorities. [Online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125437.pdf. [Accessed 30.05.2014].

European Medicines Agency (2013). Clinical Trials submitted in marketing - authorization applications to the European Medicines Agency; Overview of patient recruitment and the geographical location of Investigator sites. [Online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/200/12/WC500016819.pdf. [Accessed 10.05.2014].

Francesco Moscone, Elisa Tosetti, Marco Constantini, Maged Ali (2013). The impact of scientific research on health care: Evidence from the OECD countries, *Economic Modelling* 32, pp. 325-332.

ICH Harmonised Tripartite Guideline (1996). Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1). International Conference on Harmonisations of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, pp 15-19. [Online] Available at: http://www.edctp.org/fileadmin/documents/EMEA_ICH-GCP_Guidelines_July_2002.pdf [Accessed 29.05.2014].

Irene Schipper (2009). Clinical Trials in Developing Countries: How to protect people against unethical practices? European Parliament, 2009, [Online] Available at: <http://www.europarl.europa.eu/activities/committees/studies.do?language+EN>. [Accessed: 05.05.2014].

Judith M. Kramer, Kevin A. Schulman (2012). Transforming the Economics of Clinical Trials, *Institute of Medicine of the National Academies*, National Academies Press (US) [Online] Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114653/> [Accessed 01.07.2014].

K. Athanasakis, M. Detsis, B. Baroutsou, J. Kyriopoulos (2012). Clinical Trial Activity in Greece: A case of missed opportunities?, *Archives of Hellenic Medicine* 29(6), pp. 734-736.

Kaitelidou D., Kouli E. (2012). Greece: the health system in a time of a crisis. Eurohealth incorporating, *Euro Observer* 18(1), [Online] Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/005/162959/Eurohealth_Vol-18_No-1_web.pdf, [Accessed 25.06.2014].

Memo of the European Commission, (2014). New rules for clinical trials in the EU. Brussels, pp. 1-3.

OECD-Organization for Economic Co-operation and Development. Health at a glance: Europe 2012, OECD Publishing 2012, [Online] Available at: <http://dx.doi.org/10.1787/978964183896-en> [Accessed 15.05.14].

OECD-Organization for Economic Co-operation and Development. Recommendation on the Governance of Clinical Trials (2013). OECD Publishing 2013. [Online] Available at: <http://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2013/08/oecd-recommendation-governance-of-clinical-trials.pdf>. [Accessed 02.05.1014].

P. Galanis (2012). Clinical Trials. *Archives of Hellenic Medicine*, 29(4), pp. 489–507.

Peter S. Hall, Christopher McCabe, Julia M. Brown, David A. Cameron (2010). Health economics in grug development: Efficient research to inform healthcare funding decisions. *European Journal of Cancer* 46, pp. 2674-2680.

Pugatch Consilium (2013). Innovative Futures. [Online] Available at: http://www.pugatch-consilium.com/reports/Innovative_Futures.pdf. [Accessed 25.06.2014].

Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament And of the Council of the 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. *Official Journal of the European Union*, I. 158/1. [Online] Available at: [http://eurlex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2014.158.01.0001.01.EN G](http://eurlex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2014.158.01.0001.01.EN.G). [Accessed 30.05.2014].

Steve Goodacre, Ph.D. (2003), «Research Methods: Beyond the Clinical Trial», *Annals of Emergency Medicine*, 42:1, pp. 56-65.

Tsoulfas G. (2012). The impact of the European financial crisis on clinical research within the European Union or when life gives you lemons, make lemonade, *Hippokratia* 2012, 16, 1:pp. 6-10.

Vandoros, Sotiris and Stargardt, Tom (2013), Reforms in the Greek pharmaceutical market during the financial crisis, *Health Policy*, 109 (1), pp.1-6.

World Medical Association (2014). Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [Online] Available at: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. [Accessed.03.07.2014].

Ελληνική

Θεριανός Χ. (2007). Κλινικές Μελέτες - Νομοθεσία. *Ελληνική Εταιρεία Φαρμακευτικού Μάρκετινγκ*, Τριμηνιαία Ενημερωτική Έκδοση, Τεύχος 21, Ιούνιος 2007, σσ. 6-9.

Μπαρούτσου Β. MD (2014). Η αναγκαιότητα της παρακολούθησης της ερευνητικής δραστηριότητας - Κλινικές Μελέτες. Ομιλία στην εκδήλωση του ΣΦΕΕ «Κλινικές Μελέτες στην Ελλάδα: Γιατί δεν επιταχύνουμε?», 22 Μαΐου 2014. [Online] Available at: http://www.iatronet.gr/photos/enimerosi/SFEE%20ESDY%202014_Baroutsou_220514.pdf. [Accessed 07.06.2014], pp. 1-29.

Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)18910, ΦΕΚ390/21-Φεβρουαρίου-2013. Συμπλήρωση της υπ' αριθμ. ΔΥΓ3α/89292/2003 (ΦΕΚ Β' 1973) (Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4^{ης} Απριλίου 2001). *Εφημερίς της Κυβερνήσεως της Ελληνικής Δημοκρατίας*. [Online] Available at: http://www.elef1.gr/images/stories/ypourgiki_apofasi_fek_390_b%2021-02_2013.pdf. [Accessed 29.05.2014].

Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ 1973/31-12-2003 (Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4^{ης} Απριλίου 2001). *Εφημερίς της Κυβερνήσεως της Ελληνικής Δημοκρατίας*, Τεύχος Δεύτερο, σσ. 26943-26945, 26948-26949.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Διαδικτυακές πηγές

<http://ec.europa.eu>

<http://eur-lex.europa.eu>

<http://www.bioethics.gr/>

<http://www.cancer.gov/clinicaltrials>

<http://www.capital.gr>

<http://www.cedars-sinai.edu/3362html>

<http://www.centerwatch.com>

<http://www.clinicaltrials.gov>

<http://www.efpia.eu>

<http://www.elefi.gr>

<http://www.ema.europa.eu>

<http://www.emea.eu.int>

<http://www.eof.gr/>

<http://www.kerdos.gr>

<http://www.ncddr.org>

<http://www.oecd.org>

<http://www.sfec.gr>

<http://www.wma.net>

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ