



Τίτλος Διπλωματικής Εργασίας

**ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΠΟΥ
ΠΑΡΕΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΡΙΤΟΥΣ ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΚΛΑΔΟ**

Ελένη Π. Γρηγορακάκη

Πτυχίο Τμήματος Βιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Μεταπτυχιακό Τίτλο Διοίκησης της Υγείας ΤΕΙ Πειραιά &

Τμήματος Οικονομικής Επιστήμης Πανεπιστημίου Πειραιά

Εργασία υποβληθείσα για το Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Executive MBA

ΤΜΗΜΑ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ & ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΩΣ

2014

Παράρτημα Β: Βεβαίωση Εκπόνησης Διπλωματικής Εργασίας



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ
ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ ΓΙΑ ΣΤΕΛΕΧΗ

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

(περιλαμβάνεται ως ξεχωριστή (δεύτερη) σελίδα στο σώμα της διπλωματικής εργασίας)

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η διπλωματική εργασία για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών, του Πανεπιστημίου Πειραιώς, στη Διοίκηση Επιχειρήσεων για Στελέχη : Ε-MBA» με τίτλο «ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΕΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΡΙΤΟΥΣ ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΚΛΑΔΟ» έχει συγγραφεί από εμένα αποκλειστικά και στο σύνολό της. Δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού προγράμματος ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό, ούτε είναι εργασία ή τμήμα εργασίας ακαδημαϊκού ή επαγγελματικού χαρακτήρα.

Δηλώνω επίσης υπεύθυνα ότι οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας, αναφέρονται στο σύνολό τους, κάνοντας πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Υπογραφή Μεταπτυχιακού Φοιτητή/ τριας.....

Όνοματεπώνυμο.....

Ημερομηνία.....

ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΕΧΟΝΤΑΙ

ΑΠΟ ΤΡΙΤΟΥΣ ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΚΛΑΔΟ

Ελένη Π. Γρηγορακάκη

Σημαντικοί Όροι: Δείκτης Ποιότητας, Συμβαλλόμενος Οργανισμός Έρευνας, Κλινική Μελέτη, Ανάλυση Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μέσα στα πλαίσια της συγκεκριμένης εργασίας περιγράφεται η διαδικασία ανάπτυξης μιας σειράς δεικτών ποιότητας (Key Quality Indicators), μέσω της εφαρμογής της μεθοδολογίας Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας, στο πεδίο των κλινικών μελετών, των οποίων το κύριο μέρος διεξαγωγής έχει εκχωρηθεί σε Συμβαλλόμενο Οργανισμό Κλινικής Έρευνας. Χαρτογραφείται βήμα προς βήμα η διαδικασία της κλινικής μελέτης, αναγνωρίζονται τα σημεία ιδιαίτερης σημασίας για την επίτευξη των στόχων του προγράμματος και τη συμμόρφωση με το κανονιστικό πλαίσιο και με βάση τα δεδομένα αυτά αναπτύσσονται οι προτεινόμενοι δείκτες αποτίμησης της ποιότητας της ανατιθέμενης υπηρεσίας. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να καλύψει σε ένα βαθμό το κενό στην παρακολούθηση και αξιολόγηση των προμηθευτών του Φαρμακευτικού Κλάδου, που δραστηριοποιούνται στον τομέα των κλινικών μελετών, μέσω της ανάπτυξης αντίστοιχων δεικτών ποιότητας. Προς την κατεύθυνση αυτή αξιοποιείται η μεθοδολογία Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας που επικεντρώνεται στην εφαρμογή της τεχνικής της Ανάλυσης Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας (Failure Modes and Effects Analysis - FMEA).

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	- 1 -
1.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟΥ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	- 1 -
1.2 ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΕΞΕΛΙΞΕΩΝ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΈΡΕΥΝΑΣ & ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΚΛΑΔΟΥ.....	- 3 -
1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΤΗΣ ΤΑΞΗΣ ΕΚΧΩΡΗΣΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΩΝ ΣΕ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ	- 5 -
1.4 ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ & ΣΤΟΧΟΙ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	- 9 -
1.5 ΔΟΜΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	- 10 -
1.6 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	- 12 -
2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΘΕΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΣΕ ΤΡΙΤΟΥΣ (OUTSOURCING).....	13 -
2.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	- 13 -
2.2 Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΟΥ OUTSOURCING ΚΑΙ ΤΑ ΑΙΤΙΑ ΕΞΑΠΛΩΣΗΣ	29
2.3 ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΕΙΣ ΟΡΘΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ & ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΡΧΩΝ	44
2.4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	52
3. ΦΑΣΕΙΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	57
3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	57
3.2 ΣΤΑΔΙΑ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	58
3.3 Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ	72
3.3.1 ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ & ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ	75
3.3.2 ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	77
3.3.3 ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ, ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΜΒΑΛΛΟΜΕΝΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΈΡΕΥΝΑΣ	79
3.4 ΈΛΕΓΧΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	82
3.5 ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	84
3.6 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ	85
3.7 ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΑΣΤΟΧΙΑΣ (FAILURE MODES AND EFFECTS ANALYSIS, FMEA).....	86
3.8 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	89
4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΑΣΤΟΧΙΑΣ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΕΚΧΩΡΗΘΕΙΣΑΣ ΣΕ ΣΥΜΒΑΛΛΟΜΕΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	92
4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	92
4.2 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΚΕΝΤΡΩΝ	95
4.2.1 ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΑΣΤΟΧΙΑ	95
4.2.2 ΠΙΘΑΝΟ ΑΙΤΙΟ ΑΣΤΟΧΙΑΣ	96
4.2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΣΤΟΧΙΑΣ.....	97
4.2.4 ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ, ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	98
4.2.5 ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΥΠΟ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΣΤΟΧΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ	99
4.3 ΚΑΤΑΘΕΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΑΡΜΟΔΙΕΣ ΑΡΧΕΣ ΥΓΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΤΩΝ ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΩΝ ΕΓΚΡΙΣΕΩΝ.....	102
4.3.1 ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΑΣΤΟΧΙΑ	102
4.3.2 ΠΙΘΑΝΟ ΑΙΤΙΟ ΑΣΤΟΧΙΑΣ	103
4.3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΣΤΟΧΙΑΣ.....	104
4.3.4 ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ, ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	105
4.3.5 ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΣΤΟΧΙΑΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ	105
4.4 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΤΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΚΕΝΤΡΑ.....	107
4.4.1 ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΑΣΤΟΧΙΑ	107

4.4.2	ΠΙΘΑΝΟ ΑΙΤΙΟ ΑΣΤΟΧΙΑΣ	108
4.4.3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΣΤΟΧΙΑΣ	109
4.4.4	ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ, ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	109
4.4.5	ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΣΤΟΧΙΑΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ 110	
4.5	ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ	111
4.5.1	ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΑΣΤΟΧΙΑ	111
4.5.2	ΠΙΘΑΝΟ ΑΙΤΙΟ ΑΣΤΟΧΙΑΣ	112
4.5.3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΣΤΟΧΙΑΣ	113
4.5.4	ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ, ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	113
4.5.5	ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΣΤΟΧΙΑΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ 114	
4.6	ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΚΕΝΤΡΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΑΡΜΟΔΙΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΤΟΥ ΣΥΜΒΑΛΛΟΜΕΝΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΈΡΕΥΝΑΣ	115
4.6.1	ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΑΣΤΟΧΙΑ	115
4.6.2	ΠΙΘΑΝΟ ΑΙΤΙΟ ΑΣΤΟΧΙΑΣ	117
4.6.3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΣΤΟΧΙΑΣ	118
4.6.4	ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ, ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	118
4.6.5	ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΣΤΟΧΙΑΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ 119	
4.7	ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ, ΚΑΤΑΧΩΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ...	120
4.7.1	ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΑΣΤΟΧΙΑ	120
4.7.2	ΠΙΘΑΝΟ ΑΙΤΙΟ ΑΣΤΟΧΙΑΣ	121
4.7.3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΣΤΟΧΙΑΣ	122
4.7.4	ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ, ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	123
4.7.5	ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΣΤΟΧΙΑΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ 123	
4.8	Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ ΤΗΣ ΤΕΛΙΚΗΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	124
4.8.1	ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΑΣΤΟΧΙΑ	124
4.8.2	ΠΙΘΑΝΟ ΑΙΤΙΟ ΑΣΤΟΧΙΑΣ	125
4.8.3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΣΤΟΧΙΑΣ	126
4.8.4	ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ, ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	126
4.8.5	ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΣΤΟΧΙΑΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ 127	
4.9	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	128
5.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	129

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1: ΣΥΝΟΨΗ ΣΤΟΧΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΑΝΑ ΦΑΣΗ

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΑ ΤΗΣ ΑΥΞΑΝΟΜΕΝΗΣ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ (Κ. GETZ, R. CAMPO, Κ. ΚΑΙΤΙΝ, 2011)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1: ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΑΔΙΑ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.1: ΕΠΙΓΡΑΜΜΑΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΤΑΔΙΩΝ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ, ΩΣ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΠΟΥ ΤΙΘΕΤΑΙ ΥΠΟ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ, ΜΕΣΑ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΑΣΤΟΧΙΑΣ (FAILURE MODES AND EFFECTS ANALYSIS, FMEA).

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Επιλογή του αντικειμένου ανάλυσης της εργασίας

Το κύριο αντικείμενο της εργασίας περιγράφει τη διαδικασία ανάπτυξης μιας σειράς δεικτών ποιότητας (Key Quality Indicators), μέσω της αξιοποίησης της μεθοδολογίας Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας, στο πεδίο των κλινικών μελετών, των οποίων το κύριο μέρος διεξαγωγής έχει εκχωρηθεί σε Συμβαλλόμενο Οργανισμό Κλινικής Έρευνας (Clinical Research Organization, CRO). Μέσα στα πλαίσια της εν λόγω προσέγγισης οριοθετείται το πεδίο ενδιαφέροντος, χαρτογραφείται βήμα προς βήμα η διαδικασία της κλινικής μελέτης, αναγνωρίζονται τα σημεία αυξημένης βαρύτητας για την επίτευξη των στόχων του προγράμματος και τη συμμόρφωση με τους κανονιστικούς περιορισμούς και με βάση τα δεδομένα αυτά αναπτύσσονται οι προτεινόμενοι δείκτες αποτίμησης της ποιότητας της ανατιθέμενης υπηρεσίας.

Η επιλογή του αντικειμένου διερεύνησης της συγκεκριμένης εργασίας παρουσιάζει ενδιαφέρον δεδομένων των δυνατοτήτων ανάπτυξης που αποδίδονται στο πεδίο των κλινικών μελετών τα επόμενα χρόνια, σε συνδυασμό με την ευρεία εξάπλωση της χρήσης εξωτερικών προμηθευτών, στον ελλαδικό χώρο. Τα οφέλη και οι ευκαιρίες που απορρέουν από τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών σε επίπεδο επένδυσης και απασχόλησης ανθρώπινων πόρων και εισροής κεφαλαίων ευρύτερα, θα μπορέσουν να αποδώσουν στο έπακρο και να συντηρηθούν

μακροπρόθεσμα, μόνο υπό την προϋπόθεση ότι ακολουθηθεί ένα συγκεκριμένο πλαίσιο λειτουργίας, εναρμονισμένο με τις απαιτήσεις του κανονιστικού πλαισίου και των κατευθυντήριων οδηγιών, από όλους εταίρους που υποστηρίζουν τη διαδικασία διεξαγωγή τους, είτε αυτό αφορά την πλευρά του Χορηγού, είτε του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας. Η διασφάλιση της εναρμόνισης με το κανονιστικό πλαίσιο προϋποθέτει μεταξύ άλλων αυστηρές διαδικασίες παρακολούθησης και αξιολόγησης των προμηθευτών, κεφάλαιο το οποίο εμπεριέχει αρκετά σημεία προς ανάπτυξη και διερεύνηση, λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η εν λόγω τάση εξαπλώθηκε κυρίως την τελευταία δεκαετία.

Βασική πρόκληση, μέσα στα πλαίσια της συγκεκριμένης εργασίας, αποτελεί η ανάπτυξη μιας σειράς δεικτών ποιότητας που να είναι εύχρηστοι σε επίπεδο διαχείρισης και παρακολούθησης και που να καλύπτουν επαρκώς όλες τις κρίσιμες πτυχές της διαδικασίας της κλινικής μελέτης. Προς την κατεύθυνση αυτή πραγματοποιείται η χαρτογράφηση της κλινικής μελέτης, προσδιορίζεται ο βαθμός συμβολής είτε του Χορηγού είτε του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας στην επιτυχή διεκπεραίωση των αντίστοιχων ενεργειών και αξιοποιείται η μεθοδολογία της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας, η οποία βασίζεται στην εφαρμογή της Ανάλυσης Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας (Failure Modes and Effects Analysis, FMEA). Το θεωρητικό μέρος της εργασίας βασίστηκε κυρίως σε ξένα και ελληνική επιστημονική βιβλιογραφία και αρθρογραφία, που αντλήθηκαν από θέματα που άπτονται του τομέα Έρευνας και Ανάπτυξης (Research & Development, R&D) του Φαρμακευτικού Κλάδου ευρύτερα.

1.2 Σύντομη παρουσίαση των εξελίξεων στον Τομέα Έρευνας & Ανάπτυξης του Φαρμακευτικού Κλάδου

Η διαδικασία Έρευνας και Ανάπτυξης του Φαρμακευτικού Κλάδου συνιστά το κύριο μέσο με το οποίο η βασική και η εφαρμοσμένη έρευνα οδηγούνται στη δημιουργία καινοτόμων ιατρικών σκευασμάτων. Οι κλινικές μελέτες αποτελούν μια δραστηριότητα με προστιθέμενη αξία για τη Φαρμακευτική Αγορά και την κοινωνία ευρύτερα, καθώς πέρα από τη δυνατότητα ανάπτυξης πρωτότυπων φαρμακευτικών προϊόντων προσφέρουν πολλαπλασιαστικά οφέλη στην εγχώρια οικονομία, με την απορρόφηση εξειδικευμένου ανθρώπινου δυναμικού και την εισροή κεφαλαίων από το εξωτερικό. Ωστόσο, το υπάρχον μοντέλο Έρευνας & Ανάπτυξης διανύει μια μακρά περίοδο αναδιάρθρωσης, υπό την πίεση μιας σειράς μεταβαλλόμενων εξωτερικών παραγόντων.

Τα ρυθμιστικά εμπόδια που τίθενται από τις Αρχές, η κλιμακούμενη αύξηση του κόστους Έρευνας και Ανάπτυξης και η εφαρμογή πολιτικών λιτότητας επιδρούν ανασταλτικά στις δραστηριότητες του Φαρμακευτικού Κλάδου. Ταυτόχρονα, παρατηρείται ταχεία ανάπτυξη της αγοράς και της ερευνητικής δραστηριότητας σε αναδυόμενες οικονομίες, όπως η Βραζιλία, η Κίνα και η Ινδία, γεγονός που οδηγεί σε μετατόπιση της οικονομικής και ερευνητικής δραστηριότητας από την Ευρώπη στις αναπτυσσόμενες αγορές (I. Sahoo, 2006, II. Fan, Gagnon, 2011). Εξαίρεση αποτελούν οι χώρες της Ανατολικής Ευρώπης που αποτελούν πόλο έλξης λόγω

του χαμηλού κόστους διεξαγωγής των κλινικών μελετών (Baeumer, Zuykon, Szabo, Riekstina, Stepniewska, Balalau, Datsenko, Voinov, 2011).

Η διεθνής οικονομική κρίση καθιστά δυσμενείς τις προοπτικές της παγκόσμιας φαρμακοβιομηχανίας για τα επόμενα χρόνια, παρά το γεγονός ότι έχει επηρεαστεί σε μικρότερο βαθμό συγκριτικά με άλλους κλάδους της βιομηχανίας. Η οικονομική κρίση σε συνδυασμό με τη λήξη της διάρκειας του διπλώματος ευρεσιτεχνίας μιας σειράς σημαντικών φαρμακευτικών σκευασμάτων, την αυστηροποίηση του κανονιστικού πλαισίου και την υιοθέτηση περιοριστικών μέτρων από τα ασφαλιστικά ταμεία, αναμένεται να επιβραδύνουν περαιτέρω τους ρυθμούς ανάπτυξης καινοτόμων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Κατ' επέκταση, το φαρμακευτικό επιχειρηματικό μοντέλο ωθείται σε αναδιάρθρωση των δραστηριοτήτων του, είτε αυτό μεταφράζεται σε στροφή προς τις αναδυόμενες αγορές, είτε σε ευρεία χρήση της στρατηγικής του outsourcing επιλεγμένων διαδικασιών του, σε μια προσπάθεια να περιορίσει τη φθίνουσα πορεία των δραστηριοτήτων του (I.Sahoo, 2006 & 2010, II. Ντεμούσης, Μανιάτης, Αθανασιάδης, 2012).

1.3 Παράγοντες ενίσχυσης της τάσης εκχώρησης δραστηριοτήτων σε Εξωτερικούς Συνεργάτες

Η στρατηγική επιλογή της συνεργασίας με Συμβαλλόμενους Οργανισμούς Κλινικής Έρευνας (Clinical Research Organization) ωθείται από τους ίδιους παράγοντες, που ενισχύουν το outsourcing στον παραγωγικό τομέα του φαρμάκου. Πολλοί από τους παράγοντες αυτούς συνδέονται με το ρυθμιστικό περιβάλλον εντός του οποίου δραστηριοποιείται ο Φαρμακευτικός Κλάδος. Οι σημαντικότερες μεταβλητές περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων:

- Την αυξανόμενη πολυπλοκότητα του σχεδιασμού, των διαδικασιών των κλινικών μελετών και του περιεχομένου των καταθέσεων προς τις Αρχές. Τις αυξανόμενες απαιτήσεις και το βαθμό πολυπλοκότητας του ρυθμιστικού περιβάλλοντος.
- Τη συλλογή αυξημένου όγκου δεδομένων για την υποστήριξη των τελικών στόχων της κλινικής μελέτης.
- Την πίεση για τη μείωση του κόστους Έρευνας και Ανάπτυξης των νέων προϊόντων και των τιμών των φαρμακευτικών σκευασμάτων
- Την προσπάθεια μείωσης του χρόνου εξόδου στην αγορά ενός νέου φαρμακευτικού σκευάσματος
- Την ανάγκη για μείωση του κόστους διεξαγωγής της δραστηριότητας σε μακροχρόνια βάση.

- Την αδυναμία αποτελεσματικής υποστήριξης της εν λόγω δραστηριότητας εσωτερικά και την ευρύτερη ανάγκη κάλυψης κενών στις εσωτερικές διαδικασίες της εταιρείας (I.Sahoo 2006, 2010, II. Masri, Ramirez, Popescu, Reggie 2012).

Εκ των ανωτέρω παραγόντων, ιδιαίτερη βαρύτητα έχει η αυξανόμενη πολυπλοκότητα των κλινικών μελετών και των δεδομένων που απαιτούνται για τις καταθέσεις προς τις Αρχές, η μείωση του κόστους και του μέσου χρόνου πρόσβασης ενός νέου προϊόντος στην αγορά. Ο όγκος της πληροφορίας που απαιτείται για την έγκριση ενός υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Η τάση αυτή ενισχύθηκε από κινδύνους που σχετίζονταν με το προφίλ ασφάλειας γνωστών προϊόντων και οι οποίοι αναγνωρίστηκαν αναδρομικά, οδηγώντας σε απόσυρση των σκευασμάτων από την αγορά, παρά το γεγονός ότι ήταν σε κυκλοφορία για μεγάλο διάστημα. Ανάλογη αύξηση παρουσίασε ο βαθμός πολυπλοκότητα των διαδικασιών Έρευνας και Ανάπτυξης και της τεχνολογίας που την υποστηρίζει, καθιστώντας παράλληλα εξαιρετικά δύσκολη την εξεύρεση και διατήρηση κατάλληλα εξειδικευμένου και έμπειρου προσωπικού, ικανού να υποστηρίξει όλο το εύρος των δραστηριοτήτων. Προς την ίδια κατεύθυνση ωθείται ο φαρμακευτικός κλάδος από τις αυξανόμενες απαιτήσεις των Ρυθμιστικών Αρχών. Μεγάλος αριθμός Φαρμακευτικών Εταιρειών είναι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας μικρού αριθμού μορίων με περιορισμένη εμπειρία στις απαιτήσεις του κανονιστικού πλαισίου, το οποίο υπόκειται σε συνεχείς αλλαγές. Τα CROs προσφέρουν εμπειρία και εξειδίκευση που υποστηρίζει επαρκώς τις εν λόγω διαδικασίες ώστε να επισπεύσουν τη διαδικασία λήψης εγκρίσεων από τις Αρχές (Sahoo 2006).

Οι ρυθμιστικές αρχές απαιτούν περισσότερα δεδομένα και εστίαση σε πληθυσμούς ειδικού ενδιαφέροντος, γεγονός που ενισχύει την ανάγκη για πρόσβαση σε μεγάλο αριθμό Ερευνητών και ασθενών, με τη διεξαγωγή πολυκεντρικών μελετών. Την τελευταία δεκαετία παρατηρείται αύξηση του μεγέθους των πληθυσμών που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των ομάδων ειδικού ενδιαφέροντος, της τάξεως του 23%, με μέση συμμετοχή που ανέρχεται στους 4.600 εθελοντές για κάθε νέα αίτηση (New Drug Application, NDA). Την ώρα που στο τέλος της δεκαετίας του 1970, η μέση αίτηση προς τις Αρχές περιελάμβανε κατά προσέγγιση 38.000 σελίδες, πλέον χρειάζεται περισσότερο από 100.000 σελίδες. Ανασταλτικό παράγοντα αποτελούν οι τοπικές διαφοροποιήσεις της νομοθεσίας, καθιστώντας εξαιρετικά δύσκολο το συντονισμό των πολυκεντρικών μελετών. Ένα από τα βασικά ανταγωνιστικά πλεονεκτήματα των CROs, είναι η γνώση της τοπικής νομοθεσίας και η δυνατότητα ταχύτερης εξεύρεσης συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες, είτε αυτό περιλαμβάνει μεγάλα CROs με παρουσία σε πολλές χώρες, είτε μικρότερα CROs που έχουν πολύ καλή γνώση μιας συγκεκριμένης αγοράς (Sahoo, 2006).

Πρόσθετο ανασταλτικό παράγοντα αποτελεί η πίεση για τη μείωση των τιμών των φαρμάκων εντείνεται από πλευράς των αρχών, δημιουργούν συνθήκες δυσμενείς για τη Φαρμακοβιομηχανία. Από τη μια πλευρά καλείται να περιορίσει το κόστος Έρευνας και Ανάπτυξης από την άλλη πλευρά η έρευνα γίνεται ακριβότερη. Υπολογίζεται ότι μόνο το 30% των φαρμακευτικών προϊόντων που κυκλοφορούν καταλήγουν να ανακτήσουν τα αρχικά επενδυμένα κόστη Έρευνας και Ανάπτυξης, καθιστώντας την απόδοση της επένδυσης στον τομέα της Έρευνας & Ανάπτυξης

περισσότερο ή λιγότερο αρνητική. Η ανάθεση δραστηριοτήτων της Έρευνας και Ανάπτυξης σε εξωτερικούς συνεργάτες αποτελεί μια μέθοδο ελκυστική δεδομένου ότι δίνει τη δυνατότητα εξορθολογισμού του κόστους, την ώρα που οι εξωτερικά ανατιθέμενες υπηρεσίες υπολογίζονται στα μεταβλητά αντί για τα σταθερά κόστη. Παράλληλα, περιορίζεται το κόστος έναρξης των R&D δραστηριοτήτων. Επίσης, έχει αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός των CROs που δραστηριοποιούνται σε χώρες χαμηλού κόστους, όπως είναι η ανατολική Ευρώπη, η Ινδία, η Κίνα, μειώνοντας περαιτέρω το κόστος διεξαγωγής της κλινικής μελέτης (Sahoo 2006).

Ωστόσο, οι συνεργασίες με CROs ενδέχεται να ενέχουν κινδύνους όσο και μειονεκτήματα. Περιορίζονται μεν τα μακροχρόνια έξοδα που συνδέονται με τη δημιουργία και τη διατήρηση εγκαταστάσεων προ-κλινικών και κλινικών δοκιμών, αυξάνεται δε το βραχυπρόθεσμο κόστος διεξαγωγής. Σημαντικά υψηλό είναι και το κόστος αλλαγής προμηθευτή, στοιχείο που αποτρέπει οποιαδήποτε κίνηση αντικατάστασης του, ενώ είναι σε εξέλιξη ένα πρόγραμμα. Σημαντικό μειονέκτημα των CROs είναι ο υψηλός ρυθμός εναλλαγής του προσωπικού, στοιχείο που δεν τους δίνει τη δυνατότητα να αξιοποιήσουν στο έπακρο την εξειδίκευση και την εμπειρία των στελεχών τους και που απειλεί την ομαλή συνέχιση του προγράμματος. Αποτελεί κοινή παραδοχή ότι το προσωπικό των CROs δεν έχει τον ίδιο βαθμό δέσμευσης ως προς την επίτευξη των στόχων ενός προγράμματος, συγκριτικά με το εσωτερικό προσωπικό του Χορηγού (Sahoo 2006).

Τέλος, το outsourcing περιορίζει τη διαφάνεια των διαδικασιών προς το Χορηγό. Περιορίζεται η πρόσβαση στα δεδομένα, η παρακολούθηση, κίνδυνοι για θέματα εμπιστευτικότητας, περιορίζεται η δυνατότητα απόκτηση εμπειρίας εσωτερικά,

απώλεια ελέγχου. Κατά τη φάση της ανάπτυξης ενός νέου φαρμακευτικού μορίου, υπάρχει τακτική επικοινωνία μεταξύ του Χορηγού και των Ερευνητών, γεγονός που δίνει τη δυνατότητα στο Χορηγό να προσκομίσει σημαντικές συμβουλές (Sahoo 2006).

1.4 Αντικείμενο & στόχοι εργασίας

Η ευρεία διάδοση που παρουσιάζει το φαινόμενο της ανάθεσης μέρους των δραστηριοτήτων των κλινικών μελετών σε εξωτερικούς συνεργάτες, τα τελευταία χρόνια, συνοδεύεται από αδυναμία του Φαρμακευτικού κλάδου να παρακολουθεί επαρκώς την πορεία και την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών. Ουσιαστικά, η εκτίναξη του outsourcing σε μικρό χρονικό διάστημα, δε συνοδεύτηκε από προσαρμογή των εσωτερικών διαδικασιών των Χορηγών και αναδιάρθρωση των εσωτερικών τους πόρων, στο βαθμό που θα τους επέτρεπε να επιτηρούν αποτελεσματικά τους εξωτερικούς συνεργάτες. Ενδεικτικό της κατάστασης αυτής αποτελούν τα ευρήματα που εντοπίζονται μέσα στα πλαίσια εσωτερικών ελέγχων από πλευράς των Χορηγών και των επιθεωρήσεων από τις Αρχές (EMA, 2012).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να καλύψει σε ένα βαθμό το κενό στην παρακολούθηση και αξιολόγηση των προμηθευτών του Φαρμακευτικού Κλάδου, που δραστηριοποιούνται στον τομέα των κλινικών μελετών, μέσω της ανάπτυξης μιας σειράς δεικτών ποιότητας. Χαρτογραφείται η διαδικασία διαχείρισης της

κλινικής μελέτης, προσδιορίζεται η συμβολή Χορηγού και CRO σε κάθε στάδιο της δοκιμής, εντοπίζονται τα σημεία υψηλού κινδύνου για τη διασφάλιση της ποιότητας της παραδοτέας υπηρεσίας, σε όλη την έκταση του έργου, και με βάση τα σημεία αυτά αναπτύσσεται μια σειρά δεικτών ποιότητας. Προς την κατεύθυνση αυτή αξιοποιείται η μεθοδολογία Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας που καταλήγει σε εφαρμογή της Ανάλυση Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας (Failure Modes and Effects Analysis - FMEA).

1.5 Δομή εργασίας

Η εργασία αποτελείται από πέντε κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζονται επιγραμματικά οι τρέχουσες εξελίξεις στον τομέα Έρευνας και Ανάπτυξης του Φαρμακευτικού Κλάδου, επισημαίνεται το κενό στη διαδικασία επιτήρησης της συγκεκριμένης κατηγορίας προμηθευτών, προσδιορίζεται το αντικείμενο και οι στόχοι της εργασίας. Στο δεύτερο κεφάλαιο, περιγράφεται το πλαίσιο λειτουργίας των κλινικών μελετών, χαρτογραφείται βήμα προς βήμα η πορεία της κλινικής μελέτης, αναλύεται η αγορά των CROs, οι παρεχόμενες υπηρεσίες και τα συνήθη ευρήματα των ελέγχων. Στο τρίτο κεφάλαιο, περιγράφεται η μεθοδολογία της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας και η εφαρμογή της Ανάλυση Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας (Failure Modes and Effects Analysis - FMEA). Στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της εργασίας και το πέμπτο κεφάλαιο κλείνει με την παρουσίαση των γενικότερων συμπερασμάτων της εργασίας.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

1.6 Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. **Alison Sahoo**, *“Pharmaceutical Outsourcing Strategies”*, **Business Insights**, 2006
2. **James Fan, Suzanne Gagnon**, *“Clinical Trials in China- Global Clinical Trials”*, **Elsevier Inc.**, 2011
3. **Irina Baeumer, Yuriy Zuykov, Pavel Lebeslé Krisztina Szabo, Svetlana Riekstina, Monika Stepniewska, Alin Balalau, Victoria Datsenko, Greg Voinov**, *“Clinical Trials in Central and Eastern Europe”*, **Elsevier Inc**, 2011
4. **Alison Sahoo**, *“Pharmaceutical Outsourcing Strategies”*, **Business Insights**, 2006 (ό.π.)
5. **Alison Sahoo**, *“The Future of R&D Outsourcing”*, **Business Insights**, 2010
6. **Αθανασιάδης Θάνος, Μανιάτης Γιώργος, Ντεμούσης Φώτης**, *«Η αγορά φαρμάκου στην Ελλάδα»*, Ετήσια Έκθεση 2012, **IOBE**, 2012
7. **Alison Sahoo**, *“Pharmaceutical Outsourcing Strategies”*, **Business Insights**, 2006 (ό.π.)
8. **Maysoun Dimachkie Masri, Bernardo Ramirez, Cristina Popescu, Ed Michael Reggie**, *“Contract Research Organizations: An Industry Analysis”*, 2012
9. **Alison Sahoo**, *Pharmaceutical Outsourcing Strategies”*, **Business Insights**, 2006 (ό.π.)
10. **European Medicines Agency**, *“Points to consider on GCP inspection findings and the benefit-risk balance”*, 2012

2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΘΕΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΣΕ ΤΡΙΤΟΥΣ (OUTSOURCING)

2.1 Βασικές έννοιες των Κλινικών Μελετών

Ως κλινική μελέτη ορίζεται «κάθε έρευνα που διεξάγεται στον άνθρωπο και αποβλέπει στη διερεύνηση ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών ή άλλων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων. Η κλινική μελέτη μπορεί να εκπονείται για τη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης του υπό έρευνα προϊόντος, με στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του», όπως ορίζει η σχετική υπουργική απόφαση. Οι κλινικές μελέτες πρέπει να σχεδιάζονται, διεξάγονται και κοινοποιούνται σύμφωνα με τους κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (ΔΥΓ3/89292, 2003). Ωστόσο, το πλαίσιο διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών μπορεί να παρουσιάζει διαφορές από χώρα σε χώρα, λόγω των διαφοροποιήσεων της τοπικής νομοθεσίας.

Οι κλινικές δοκιμές, αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της φαρμακευτικής έρευνας, θεμελιώδους σημασίας για την παρασκευή καινοτόμων, πρωτότυπων φαρμάκων και τη βελτίωση των υπάρχουσών θεραπειών. Οι αιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και οι δημοσιεύσεις των ιατρικών περιοδικών βασίζονται σε στοιχεία κλινικών μελετών. Χωρίς τις κλινικές μελέτες, δε θα υπήρχαν νέα φάρμακα, ούτε περαιτέρω εξέλιξη των υπάρχόντων θεραπειών, βάσει τεκμηριωμένων δεδομένων,

καθώς οι κλινικές μελέτες αποτελούν την κινητήρια δύναμη με την οποία η βασική και η εφαρμοσμένη έρευνα οδηγούνται σε καινοτόμα ιατρικά σκευάσματα. Υπολογίζεται ότι μόνο στην Ευρωπαϊκή Ένωση και τον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο διεξάγονται 4.400 κλινικές δοκιμές ετησίως, κατά προσέγγιση, εκ των οποίων το 60% χρηματοδοτείται από τη φαρμακοβιομηχανία και το 40% από άλλα ενδιαφερόμενα μέρη, με κυριότερο τον πανεπιστημιακό κλάδο (Κανονισμός του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τις Κλινικές Δοκιμές Φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο, 2012).

Οι βασικές κατηγορίες των κλινικών δοκιμών είναι δύο, οι μη παρεμβατικές και οι παρεμβατικές. Μέσα στα πλαίσια της μη παρεμβατικής μελέτης, το φαρμακευτικό προϊόν συνταγογραφείται σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στην άδεια κυκλοφορίας του. Η ένταξη του ασθενούς στη συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από το πρωτόκολλο της μελέτης, αλλά καθορίζεται από την τρέχουσα ιατρική πρακτική. Η απόφαση για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος διαχωρίζεται σαφώς από την απόφαση για τη συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη. Στους ασθενείς δεν επιτρέπεται να εφαρμόζονται πρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης και για την ανάλυση των δεδομένων εφαρμόζονται επιδημιολογικές μέθοδοι (ΔΥΓ3/89292, 2003).

Εν αντιθέσει, στις παρεμβατικές μελέτες τα υπό έρευνα φάρμακα είτε δεν έχουν άδεια κυκλοφορίας, είτε δε χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Η ένταξη στη συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική προαποφασίζεται και δεν εμπίπτει στη συνήθη κλινική πρακτική. Η απόφαση για τη

χορήγηση των υπό έρευνα φαρμάκων λαμβάνεται μαζί με την απόφαση να ενταχθεί το άτομο στο πρωτόκολλο, υπό την προϋπόθεση ότι ο υποψήφιος ενημερωθεί κατάλληλα και συναινέσει γραπτώς σε αυτό. Η λήψη της έγγραφης συγκατάθεσης αποτελεί ένα από τα πιο κρίσιμα στάδια της διαδικασίας και ισοδυναμεί ταυτόχρονα με ευκαιρία για ενημέρωση και δέσμευση του συμμετέχοντα που είναι και ο τελικός αποδέκτης των θετικών που απορρέουν από τα αποτελέσματα κάθε κλινικής δοκιμής (Anderson, Bragg, Hartzler, Edwards, 2012).

Μέσα στα πλαίσια μιας παρεμβατικής μελέτης δεν αποκλείεται να εφαρμόζονται διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης επιπλέον της συνήθους κλινικής πρακτικής στους συμμετέχοντες. Το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αποτελεί τη φαρμακευτική μορφή δραστικής ουσίας ή ένα εικονικό σκεύασμα (placebo) που δοκιμάζεται ή χρησιμοποιείται ως θεραπεία αναφοράς, κατά τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που έχουν ήδη άδεια κυκλοφορίας, αλλά χρησιμοποιούνται ή παρασκευάζονται κατά τρόπο διαφορετικό από την εγκεκριμένη μορφή, ή χρησιμοποιούνται για μη εγκεκριμένη ένδειξη ή για τη συλλογή περαιτέρω στοιχείων σχετικών με την εγκεκριμένη μορφή. Ο ερευνητικός παράγοντας, μπορεί να είναι φαρμακευτική ουσία, βιολογική, βιοτεχνολογική, γονιδιακή θεραπεία ή και ιατροτεχνολογικό προϊόν. Η προκλινική φάση είναι το στάδιο που προηγείται της διεξαγωγής της κλινικής μελέτης και περιλαμβάνει την εργαστηριακή έρευνα σε ζωικά μοντέλα.

Υπάρχουν μελέτες οι οποίες δεν εμπίπτουν στο πεδίο των παρεμβατικών και μη παρεμβατικών δοκιμών και είναι κυρίως επιδημιολογικού τύπου. Οι επιδημιολογικές μελέτες δεν εκπονούνται με τη χρήση συγκεκριμένου σκευάσματος. Περιλαμβάνουν

την καταγραφή, τη συλλογή και την επεξεργασία στοιχείων, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων δημογραφικών, επίπτωσης, επιπολασμού, βαρύτητας, σταδιοποίησης, χρήσης υπηρεσιών υγείας, για νόσους, καταστάσεις ή θεραπείες. Μέσα στα πλαίσια των επιδημιολογικών μελετών αξιοποιούνται βάσεις δεδομένων με πληροφορίες σχετικές με νοσήματα και θεραπείες που σχεδιάζονται, υλοποιούνται και παρακολουθούνται από Επιστημονικούς, Ακαδημαϊκούς, κρατικούς ή μη κυβερνητικούς Φορείς.

Πρόσθετο κριτήριο κατηγοριοποίησης των κλινικών μελετών είναι η ταξινόμηση σε Φάσεις I, II, III & IV, χωρίς τα όρια να είναι πάντα ευδιάκριτα. Η φάση I περιλαμβάνει τις πρώτες δοκιμές του υπό έρευνα φαρμάκου στον άνθρωπο. Είναι βραχυχρόνιες και συμμετέχει μικρός αριθμός υγιών εθελοντών ή εθελοντών ασθενών, για τους οποίους προορίζεται ο ερευνητικός παράγοντας. Πρέπει να είναι ενήλικοι, σε καλή διανοητική κατάσταση, και να μην πάσχουν από άλλη ασθένεια που θα μπορούσε με τη σειρά της να επηρεάσει τα αποτελέσματα της δοκιμής. Ειδική κατηγορία αποτελούν οι ογκολογικές μελέτες. Μέσα στα πλαίσια των μελετών φάσεως I πραγματοποιείται μια προκαταρκτική εκτίμηση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακοδυναμικών, φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών, καθώς και άλλων παραμέτρων τοξικότητας και ανοχής. Στη φάση αυτή συμμετέχουν κατά προσέγγιση 20 έως 100 υγιείς εθελοντές.

Η φάση II περιλαμβάνει μελέτες-οδηγούς. Είναι συνήθως ανοιχτές δοκιμές, σε μικρό αριθμό ασθενών για τους οποίους προορίζεται το φάρμακο, και αποσκοπούν σε μια πρώτη εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και της δοσολογίας. Στη Φάση II

το φάρμακο δοκιμάζεται σε ένα μεγαλύτερο αριθμό εθελοντών ασθενών, που συνήθως κυμαίνεται από 100 έως 500.

Η φάση III περιλαμβάνει ευρύτερες δοκιμές που αποβλέπουν στη διαπίστωση του θεραπευτικού αποτελέσματος, στο είδος και στη συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι απαραίτητη μια σύγκριση με γνωστές μεθόδους θεραπείας ή άλλες δοκιμές ελέγχου. Η Φάση III είναι και η πιο εκτεταμένη, καθώς απαιτεί τη συμμετοχή συνήθως 1.000 έως και 5.000 ασθενών

Η φάση IV περιλαμβάνει δοκιμές για τις εγκεκριμένες ενδείξεις του φαρμάκου, μετά την έγκριση της κυκλοφορίας του. Οι μελέτες φάσεως IV χαρακτηρίζονται από το μη παρεμβατικό τους χαρακτήρα. Διερευνά και επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου σε πραγματικές συνθήκες. Είναι συνήθως χαμηλού κόστους και δεν πραγματοποιείται επιλογή και παρακολούθηση των συμμετεχόντων με αυστηρά κριτήρια (Μπαρούτσου, Μποσκόπουλος 2006).

Πίνακας 2.1: «Σύνοψη στόχων Κλινικών Μελετών ανά Φάση»

	Προ-κλινική Φάση	Φάση I	Φάση II	Φάση III	Φάση IV
Στόχος	Μελέτες ασφάλειας & τοξικολογίας σε ζωικά μοντέλα για τον προσδιορισμό βασικών παραμέτρων ασφάλειας	Μελέτες ασφάλειας & τοξικολογίας για να προσδιοριστεί ο τρόπος λειτουργίας του φαρμάκου, το πώς επηρεάζεται από άλλα φάρμακα, η ανοχή, η απορρόφηση του, η κατανομή, το διάστημα δράσης του, ο τρόπος διάσπασης & αποβολής του	Διερεύνηση της βασικής αποτελεσματικότητας & δοσοεξαρτώμενων παραμέτρων σε ασθενείς φορείς της νόσου, για τους οποίους προσδιορίζεται το προϊόν. Πρόσθετες μελέτες ασφάλειας & αποτελεσματικότητας, προσδιορισμός του βέλτιστου δοσολογικού επιπέδου & τρόπων χορήγησης	Μεγάλης έκτασης, πολυκεντρικές, συγκριτικές, με τη συμμετοχή ασθενών φορέων της υπό έρευνας νόσου, με στόχο τη συγκέντρωση επαρκών δεδομένων ώστε να παραχθεί μια έγκυρη στατιστική ανάλυση, συμπεριλαμβανόμενων δεδομένων ασφάλειας & αποτελεσματικότητας	Μετεγκριτικές μελέτες παρακολούθησης για την εκτίμηση ασφάλειας & αποτελεσματικότητας σε πραγματικές συνθήκες. Είναι δυνατό να διερευνηθούν νέες χρήσεις, να δοκιμαστούν νέα δοσολογικά σχήματα, ή να διερευνηθούν παράμετροι όπως η σχέση κόστους οφέλους & η βελτίωση στην ποιότητα ζωής
Μέγεθος Πληθυσμού	-	20-80 άτομα	100-300 άτομα	2000+ άτομα	10000+ άτομα
Απαιτούμενος χρόνος	3-6 έτη	1-3 έτη	2-4 έτη	4-6 έτη	3+ έτη
Προκλήσεις	Τεχνολογία	Τεχνολογία	Ένταξη ασθενών & Ερευνητών	Ένταξη ασθενών, Ερευνητών, συλλογή & επεξεργασία δεδομένων	Συλλογή & επεξεργασία δεδομένων

Pharmaceutical Outsourcing Strategies, Alison Sahoo, Business Insights 2006 (μετάφραση)

2.1.1 Αρχές Κλινικών μελετών

Το σύνολο των ηθικών, μεθοδολογικών και επιστημονικών προδιαγραφών που ορίζουν το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών στον άνθρωπο, περιγράφονται από το Διεθνή Οργανισμό για την Εναρμόνιση (International Conference of Harmonization, ICH) και τους κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practice, GCP). Η τήρηση των αρχών αυτών διασφαλίζει το δικαίωμα των ασθενών για ελεύθερη και συνειδητή συμμετοχή σε κλινικές μελέτες, υπό την προϋπόθεση ότι το όφελος για το συγκεκριμένο ασθενή υπερτερεί πιθανών πρόσθετων κινδύνων λόγω της συμμετοχής σε αυτή. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στις συγκριτικές παρεμβατικές μελέτες που έχουν πειραματικό χαρακτήρα και οι οποίες πρέπει να εκτελούνται με μεγάλη προσοχή, ώστε να κατοχυρώνεται η ασφάλεια και η προστασία των δικαιωμάτων των συμμετεχόντων στους οποίους γίνεται η έρευνα.

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 των κλινικών δοκιμών φαρμάκων και την προστασία του ανθρώπου αποτελούν κοινή υποχρέωση των Ερευνητών, των Χορηγών, των Επιτροπών Ηθικής & Δεοντολογίας και των Αρχών Υγείας και Φαρμάκων. Οι ευθύνες των ιατρών ερευνητών καθορίζονται από τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας (ΦΕΚ 287/2005), τη Νομοθεσία του Εθνικού Συστήματος Υγείας και τη φαρμακευτική

νομοθεσία (ΦΕΚ 59/2006). Οι ευθύνες των χορηγών και των Εθνικών Αρχών παρομοίως καθορίζονται από την Φαρμακευτική Νομοθεσία και την ειδική νομοθεσία περί κλινικών μελετών (Μπαρούτσου, Μποσκόπουλος 2006)..

Οι κλινικές δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις δεοντολογικές αρχές που ορίζει η Διακήρυξη του Ελσίνκι, η Ορθή Κλινική Πρακτική και οι σχετικές ρυθμιστικές διατάξεις. Πριν από την έναρξη μιας κλινικής δοκιμής, οι πιθανοί κίνδυνοι πρέπει να αξιολογούνται έναντι του προσδοκώμενου οφέλους, που θα προκύψει για το άτομο που συμμετέχει στη κλινική δοκιμή και ευρύτερα για την κοινωνία. Μια κλινική δοκιμή πρέπει να αρχίζει και να συνεχίζεται μόνον εφόσον το αναμενόμενο όφελος υπερβαίνει και δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο που απορρέει από τη συμμετοχή στη μελέτη. Τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η καλή κατάσταση των συμμετεχόντων ασθενών υπερισχύουν των συμφερόντων της επιστήμης και της κοινωνίας. Οι διαθέσιμες μη κλινικές και κλινικές πληροφορίες για κάθε υπό έρευνα προϊόν, θα πρέπει να είναι επαρκείς για να υποστηρίξουν την προτεινόμενη προς έγκριση κλινική δοκιμή. Οι κλινικές δοκιμές επιβάλλεται να συνοδεύονται από αντίστοιχη επιστημονική τεκμηρίωση και να περιγράφονται με σαφήνεια και λεπτομέρεια στο πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής. Κάθε κλινική δοκιμή πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με το πρωτόκολλο, το οποίο προηγουμένως ελέγχθηκε και εγκρίθηκε από το Επιστημονικό και Διοικητικό Συμβούλιο του Νοσηλευτικού Ιδρύματος, τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων και την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας. Η παρεχόμενη ιατρική περίθαλψη και οι ιατρικές αποφάσεις που λαμβάνονται για λογαριασμό των ατόμων της κλινικής δοκιμής πρέπει να γίνονται πάντοτε υπό την ευθύνη είτε ιατρού, είτε οδοντιάτρου (όπου αυτό έχει εφαρμογή),

που διαθέτουν τα αναγκαία προσόντα. Κάθε πρόσωπο που υποστηρίζει τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής πρέπει να έχει τα κατάλληλα προσόντα, την εμπειρία και εκπαίδευση, προκειμένου να ασκήσει τα αντίστοιχα καθήκοντα, που ορίζονται γραπτώς με σαφήνεια (Πανάγος).

Απαραίτητη προϋπόθεση για την ένταξη κάθε υποψηφίου στη μελέτη, είναι η ενυπόγραφη συγκατάθεση κατόπιν ενημερώσεως, παρεχόμενη με την ελεύθερη βούληση του ατόμου, πριν από την έναρξη οποιασδήποτε διαδικασίας περιγράφεται στο πρωτόκολλο. Όλες οι πληροφορίες της κλινικής δοκιμής πρέπει να καταχωρούνται, να επεξεργάζονται και να φυλάσσονται με τρόπο που επιτρέπει την ακριβή αναφορά, ερμηνεία και επαλήθευση τους. Η εμπιστευτικότητα των αρχείων, τα οποία θα μπορούσαν να αποκαλύψουν την ταυτότητα των ατόμων της κλινικής δοκιμής, είναι υποχρεωτικό να τηρείται, ώστε να γίνονται σεβαστοί οι κανόνες περί προστασίας προσωπικών δεδομένων, σύμφωνα με τις ισχύουσες ρυθμιστικές διατάξεις (Μπαρούτσου, Μποσκόπουλος 2006).

Τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να παρασκευάζονται, να διακινούνται και να αποθηκεύονται, σύμφωνα με τους κανόνες της Ορθής Πρακτικής Παρασκευής (Good Manufacturing Practice, GMP) και Διακίνησης (Good Distribution Practice, GDP). Επίσης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται και να χορηγούνται σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής. Τέλος, είναι απαραίτητη η χρήση και εφαρμογή συστημάτων με διαδικασίες που διασφαλίζουν την ποιότητα σε κάθε πτυχή της κλινικής δοκιμής, από πλευράς του Χορηγού, του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας και του Ερευνητικού Κέντρου.

2.1.2 Σύντομη ανασκόπηση της νομοθεσίας των κλινικών μελετών στην Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση

Το πλαίσιο διεξαγωγής των κλινικών μελετών και η διασφάλιση της προστασίας των συμμετεχόντων ασθενών θεσμοθετήθηκε για πρώτη φορά από την ελληνική νομοθεσία μέσω της σχετικής Υπουργικής Απόφασης (Α6/10983/1984, ΦΕΚ Β'886) το 1984. Η συγκεκριμένη απόφαση ορίζει ότι ο Χορηγός οφείλει να καταθέσει αίτηση για την έγκριση της διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής προς τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, ο οποίος ως επίσημος εγκριτικός και ελεγκτικός φορέας έχει την ευθύνη για τον έλεγχο των εγγράφων, των εγκαταστάσεων, καθώς και οποιουδήποτε άλλου στοιχείου, σχετιζομένου με την ορθή διεξαγωγή της κλινικής μελέτης, που υπάρχει στο ερευνητικό κέντρο και στις εγκαταστάσεις του Χορηγού. Ωστόσο, το περιεχόμενο της συγκεκριμένης Υπουργικής Απόφασης απείχε πολύ από το περιεχόμενο των αποφάσεων που ακολούθησαν τα επόμενα χρόνια και ενσωμάτωναν τη σταδιακή αυστηροποίηση του πλαισίου διεξαγωγής των κλινικών μελετών. Η επόμενη Υπουργική Απόφαση (ΔΥΓ3/89292/2003) που αποτέλεσε σταθμό για τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών περιελάμβανε την ίδρυση της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας (Ε.Ε.Δ.). Μια κλινική μελέτη εγκρίνεται από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων υπό την προϋπόθεση ότι έχει γνωμοδοτήσει θετικά η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας, η οποία διατηρεί ανεξάρτητο γνωμοδοτικό ρόλο (Μπαρούτσου, Μπασκόπουλος 2006)..

Αντίστοιχες νομοθεσίες έχουν υιοθετηθεί και από τα υπόλοιπα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η Οδηγία 2001/20/EK εφαρμόστηκε με απώτερο σκοπό την εναρμόνιση των διαδικασιών που διέπουν τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στον ευρωπαϊκό χώρο, τη διασφάλιση της προστασίας των ασθενών που συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες, και την ενίσχυση της ποιότητας και της εγκυρότητας των δεδομένων που συλλέγονται από αυτές. Η εν λόγω οδηγία επέφερε σημαντικές βελτιώσεις στην ασφάλεια των συμμετεχόντων, στην ορθότητα του δεοντολογικού πλαισίου των κλινικών δοκιμών και στην αξιοπιστία των κλινικών δεδομένων. Ωστόσο, η εφαρμογή της συγκεκριμένης οδηγίας επέφερε στην πορεία μείωση του αριθμού των αιτήσεων για την έναρξη νέων κλινικών μελετών, της τάξεως του 25% το διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ του 2007 & 2011, αυξάνοντας το κόστος διεξαγωγής τους, καθώς και τη μέση καθυστέρηση για την έναρξη της κλινικής μελέτης κατά 90%, χρονικό διάστημα που ισοδυναμεί προσεγγιστικά με 152 ημέρες (European Commission, 2012).

Σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/EK για την εναρμόνιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών αναφορικά με θέματα που άπτονται της Ορθής Κλινικής Πρακτικής στο πεδίο των κλινικών μελετών των φαρμάκων, που προορίζονται για τον άνθρωπο, ορίστηκε ως καταληκτική ημερομηνία για την προσαρμογή της Ελληνικής Νομοθεσίας, με βάση την αντίστοιχη Κοινοτική, η 1^η Μαΐου 2004. Η σχετική Υπουργική Απόφαση (ΔΥΓ3/89292) δημοσιεύτηκε στις 31 Δεκεμβρίου 2003. Με την απόφαση αυτή καθορίζονται, μεταξύ άλλων, ειδικές διατάξεις για τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών, συμπεριλαμβανομένων των πολυκεντρικών μελετών, οι οποίες

πραγματοποιούνται στον άνθρωπο και αφορούν στα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως αυτά ορίζονται, στην αντίστοιχη Υπουργική Απόφαση (Α6Α/939291 ΦΕΚ 233/8/1992) (Μπαρούτσου, Μπουσκόπουλος 2006)..

Οι κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής πρέπει να διέπουν όλα τα στάδια διεξαγωγής της κλινικής μελέτης, συμπεριλαμβανομένων του αρχικού σχεδιασμού, της διεξαγωγής, της καταγραφής των δεδομένων και της δημοσιοποίησης των αποτελεσμάτων. Η τήρηση της Ορθής Κλινικής Πρακτικής εξασφαλίζει την προστασία των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ακεραιότητας των ασθενών, καθώς και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των μελετών. Οι αρχές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής και οι προς αυτές εναρμονιζόμενες κατευθυντήριες οδηγίες θεσπίζονται, εφαρμόζονται και αναθεωρούνται από την Ευρωπαϊκή Ένωση, υπό το πρίσμα των επιστημονικών και τεχνικών εξελίξεων. Η τήρηση των κανόνων της Ορθής Κλινικής Πρακτικής είναι απαραίτητη προϋπόθεση για να γίνουν αποδεκτά τα δεδομένα που θα παραχθούν κατά τη διάρκεια ή μετά το πέρας κάθε κλινικής μελέτης.

Με γνώμονα την ενίσχυση του δεοντολογικού πλαισίου των κλινικών μελετών θεσπίστηκε η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (Ε.Ε.Δ.), η οποία αποτελεί ένα ανεξάρτητο γνωμοδοτικό όργανο, απαρτιζόμενο από επαγγελματίες υγείας και από μη ιατρικά μέλη, των οποίων το καθήκον είναι η προστασία των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της υγείας των ανθρώπων που συμμετέχουν σε μια μελέτη. Ταυτόχρονα, παρέχει δημόσια διασφάλιση της προστασίας των ασθενών, εκφέροντας, μεταξύ άλλων, γνώμη για το πρωτόκολλο της μελέτης, την καταλληλότητα των ερευνητών, την επάρκεια των εγκαταστάσεων, καθώς και για τις

μεθόδους και τα έγγραφα που χρησιμοποιούνται για την ενημέρωση των συμμετεχόντων προκειμένου να ληφθεί η μετά από ενημέρωση συγκατάθεσή τους. Η Ε.Ε.Δ. αξιολογεί κατά πόσο οι κλινικές μελέτες συμμορφώνονται με τη διακήρυξη του Ελσίνκι, τις Αρχές και τα Πρότυπα της Ορθής Κλινικής Πρακτικής και το αν διασφαλίζονται η ψυχική, σωματική υγεία και η ακεραιότητα των συμμετεχόντων, η εμπιστευτικότητα των προσωπικών δεδομένων τους, τα ηθικά δικαιώματα και η αξιοπρέπεια τους. Προαπαιτούμενο για την έναρξη των κλινικών μελετών είναι η θετική γνωμοδότηση της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας, τα χρονοδιαγράμματα αξιολόγησης της οποίας δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τις εξήντα (60) ημέρες. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η αντίστοιχη διαδικασία στο παρελθόν μπορεί να απαιτούσε πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στην Ελλάδα και να είχε διαφορετική διάρκεια ανά κράτος μέλος.

Επίσης, στη διαδικασία έγκρισης των κλινικών μελετών συμμετέχουν τα αντίστοιχα Επιστημονικά και Διοικητικά Συμβούλια των Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων και οι Διοικήσεις των Υγειονομικών Περιφερειών (ΔΥΠΕ), που οφείλουν να ενημερώσουν την Ε.Ε.Δ. για τυχόν προβλήματα σχετικά με την επάρκεια του ερευνητή, των συνεργατών του και την καταλληλότητα των εγκαταστάσεων του ιδρύματος στο οποίο θα διεξαχθεί η κλινική μελέτη, μέσα σε τριάντα (30) ημέρες κατά ανώτατο όριο από την ημερομηνία παραλαβής της αίτησης και του αντίστοιχου φακέλου της υπό έγκρισης μελέτης.

Η Ευρωπαϊκή Βάση Κλινικών Μελετών (European Clinical Trials Database), γνωστή και ως EudraCT, είναι μια βάση δεδομένων στην οποία ο Χορηγός εισάγει τα βασικά δεδομένα της μελέτης και λαμβάνει έναν μοναδικό κωδικό αναγνώρισης

που αντιστοιχεί στη συγκεκριμένη κλινική μελέτη. Το σύστημα αυτό είναι σε ισχύ από το 2004 και θεωρείται αρκετά αποτελεσματικό. Αποτέλεσμα της χρήσης αυτής της βάσης δεδομένων είναι η ενίσχυση της διαφάνειας ως προς τη διεξαγωγή των μελετών, καθώς και έλεγχος των στοιχείων που δημοσιεύονται και προκύπτουν από τις μελέτες.

Η ηλεκτρονική βάση δεδομένων Eudravigilance δημιουργήθηκε για την προώθηση της ηλεκτρονικής αναφοράς των Ύποπτων Σοβαρών Απροσδόκητων Ανεπιθύμητων Ενεργειών, οι οποίες λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια διεξαγωγής των κλινικών μελετών. Η Ευρωπαϊκή Ένωση αναγνώρισε την ανάγκη άμεσης λήψης και αποτελεσματικότερης αξιολόγησης των στοιχείων ασφάλειας των υπό έρευνα φαρμάκων, συγκριτικά με τα δεδομένα που ίσχυαν πριν από την εφαρμογή της οδηγίας. Σκοπός αυτής της αυστηρής απαίτησης αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι η βέλτιστη παρακολούθηση και καταγραφή του προφίλ ασφαλείας των φαρμάκων, από τη στιγμή εισαγωγής τους στην κλινική πράξη. Επιπρόσθετα με την εφαρμογή του συστήματος Eudravigilance, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή απέκτησε τη δυνατότητα απομάκρυνσης των μη ασφαλών προϊόντων από την αγορά, μέσα σε τρεις (3) ημέρες από τη στιγμή αναγνώρισης του προβλήματος, ενώ προηγουμένως απαιτούνταν ως και τρεις μήνες μέχρι να αναλυθούν όλες οι γραπτές αναφορές.

2.1.3 Το Κοινό Τεχνικό Έγγραφο (Common Technical Document) και οι εναλλακτικές Διαδικασίες Εγκρίσεων νέων φαρμάκων

Η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμάκου εντός της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, προϋποθέτει την υποβολή του φακέλου αίτησης ο οποίος περιέχει, μεταξύ άλλων, δεδομένα για τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που διεξήχθησαν για το εν λόγω φάρμακο. Η δομή του φακέλου κατάθεσης προς τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό και τους Εθνικούς Οργανισμούς Φαρμάκων οφείλει να ακολουθεί συγκεκριμένη δομή και ορολογία, όπως ακριβώς ορίσθηκε μέσα στα πλαίσια της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση (International Conference on Harmonisation). Το Κοινό Τεχνικό Έγγραφο (Common Technical Document), όπως καλείται ο φάκελος κατάθεσης, συνοψίζει δεδομένα ασφάλειας, ποιότητας, αποτελεσματικότητας και χρησιμοποιείται στην Ευρωπαϊκή Ένωση, την Ιαπωνία και τις ΗΠΑ, με σκοπό τη βελτίωση και την ταχύτερη διεκπεραίωση των διαδικασιών έγκρισης νέων φαρμάκων. Η συλλογή και αξιοποίηση των δεδομένων των κλινικών μελετών αποτελεί ένα αναπόσπαστο τμήμα του Κοινού Τεχνικού Εγγράφου, απουσία των οποίων δε θα ήταν δυνατή η έγκριση νέων φαρμακευτικών προϊόντων (Watanabe, 2011).

Οι εναλλακτικές διαδικασίες χορήγησης άδειας κυκλοφορίας είναι τέσσερεις (4) :

- I. Η Εθνική Διαδικασία (National Application) που στηρίζεται στο γεγονός ότι κάθε κράτος μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχει τις δικές του διαδικασίες για την έγκριση των φαρμακευτικών προϊόντων, εντός της επικράτειας

ευθύνης του, οι οποίες δεν εμπίπτουν στο αντικείμενο της κεντρικής διαδικασίας.

- II. Η Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης (Mutual Recognition Procedure) κατά την οποία ένα φαρμακευτικό προϊόν, εγκεκριμένο σε ένα κράτος μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης, μπορεί να υποβληθεί για έγκριση σε άλλα κράτη μέλη, με την ίδια ακριβώς φαρμακευτική και κλινική τεκμηρίωση.
- III. Η Αποκεντρωμένη Διαδικασία (De-centralised Procedure) που αποτελεί μια διαδικασία ανάλογη με την αμοιβαία, με τη διαφορά ότι το προϊόν δεν έχει εγκριθεί από κανένα κράτος μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Οι εταιρείες μπορούν να υποβάλουν αίτηση για ταυτόχρονη έγκριση σε περισσότερες από μία χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, για ένα φάρμακο που δεν έχει λάβει ακόμη έγκριση σε καμία χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης και δεν εμπίπτει στο αντικείμενο της κεντρικής διαδικασίας.
- IV. Η Κεντρική Διαδικασία (Centralised Procedure), μέσα στα πλαίσια της οποίας η άδεια εκδίδεται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, μετά από αίτηση στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), αξιολογείται από τους εμπειρογνώμονες και λαμβάνει γνωμάτευση από την Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP), στην οποία συμμετέχουν εκπρόσωποι του κάθε κράτους μέλους (Ιστοσελίδα ΕΟΦ).

Η χρήση του Κοινού Τεχνικού Εγγράφου ισχύει για όλους τους τύπους αίτησης άδειας κυκλοφορίας, ανεξαρτήτως από τη διαδικασία που θα εφαρμοσθεί.

2.2 Η έννοια του outsourcing και τα αίτια εξάπλωσης

Η ανάθεση μέρους των εργασιών της επιχείρησης σε εξωτερικούς συνεργάτες (outsourcing) αποτελεί μια τάση που αναπτύχθηκε σταδιακά τα τελευταία χρόνια σε όλους τους επιχειρηματικούς κλάδους και δη και στο Φαρμακευτικό Κλάδο, ως απόρροια της μειούμενης παραγωγικότητας του τομέα Έρευνας & Ανάπτυξης (Higgins, Robinson, Rodriguez, 2005). Ο όρος outsourcing ερμηνεύεται ως εξωεπιχειρησιακές υπηρεσίες, σε αντίθεση με τις εργασίες που υποστηρίζονται ενδοεπιχειρησιακά. Η ανάθεση των επιλεγμένων δραστηριοτήτων της επιχείρησης σε τρίτους πραγματοποιείται μετά από σύναψη συμφωνίας, μεταξύ της επιχείρησης και του παρόχου των υπηρεσιών, με βάση την οποία ο προμηθευτής αναλαμβάνει να υποστηρίξει συγκεκριμένη διαδικασία για λογαριασμό της επιχείρησης, την οποία για διάφορους λόγους δεν υποστηρίζει εσωτερικά η ίδια. Σύμφωνα με την πρακτική της εξωτερικής ανάθεσης, μια σειρά εργασιών, συμπεριλαμβανομένων των δραστηριοτήτων Έρευνας και Ανάπτυξης, της διαχείρισης ανθρώπινου δυναμικού, της διανομής και αποθήκευσης των προϊόντων, ανατίθενται σε εξωτερικούς συνεργάτες, χωρίς να απασχολείται το προσωπικό με εξαρτημένη σχέση εργασίας. Μέσω του outsourcing η επιχείρηση εκχωρεί δραστηριότητες που είτε αδυνατεί, είτε δεν τη συμφέρει να υποστηρίξει η ίδια εσωτερικά.

Η αντιμετώπιση προσωρινών και βραχυχρόνιων ζητημάτων έλλειψης προσωπικού έδωσαν το έναυσμα για την είσοδο του outsourcing στο Φαρμακευτικό Κλάδο,

προτού αυτό μετεξελιχθεί σταδιακά σε μια σημαντική στρατηγική επιλογή με ευρύτερα οφέλη. Τα αίτια της εν λόγω τάσης ποικίλουν. Η ανάγκη για βελτιστοποίηση της παραγωγής, για εστίαση στους διαθέσιμους πόρους και στις σημαντικές εσωτερικές λειτουργίες, που συνιστούν και τις διακριτές ικανότητες της επιχείρησης, αποτέλεσαν το βασικό κίνητρο για την επέκταση των εφαρμογών του outsourcing. Άλλωστε, η πλήρης διατήρηση του εύρους των δραστηριοτήτων εντός της επιχείρησης έχει καταστεί μια μη βιώσιμη επιλογή, κυρίως για τις εταιρείες μικρού μεγέθους. Ουσιαστικά, το outsourcing επιτρέπει την αναδιανομή των πόρων της επιχείρησης, από τις δευτερεύουσες δραστηριότητες σε ενέργειες που προσδίδουν μεγαλύτερη αξία στον πελάτη, δεδομένης της περιορισμένης διαθεσιμότητας πόρων. Εκχωρούνται λειτουργίες που είτε είναι δύσκολο να διαχειριστούν αποτελεσματικά, είτε είναι εκτός ελέγχου. Η έννοια της κύριας δραστηριότητας περιλαμβάνει εργασίες που παραδοσιακά πραγματοποιούνταν στο εσωτερικό της επιχείρησης και ιδιαίτερα ενέργειες κρίσιμες για την απόκτηση του ανταγωνιστικού πλεονεκτήματος, που θα μπορούσαν να αποτελέσουν τη βάση για μελλοντική ανάπτυξη. Μεταξύ των κύριων δραστηριοτήτων του Φαρμακευτικού Κλάδου συμπεριλαμβάνονται το μάρκετινγκ και οι πωλήσεις. Η Έρευνα και Ανάπτυξη νέων προϊόντων είναι εξαιρετικά σημαντική για το μέλλον του κλάδου, ωστόσο μια σειρά παραμέτρων καθιστούν δύσκολη τη διατήρηση της σε ενδοεπιχειρησιακό επίπεδο και επιβάλλουν στη Φαρμακοβιομηχανία την επανεξέταση των προτεραιοτήτων της (I. Sahoo 2006, II. Klorack 2000).

Οι επιχειρησιακές προτεραιότητες αναθεωρούνται συνεχώς, υπό το πρίσμα του αυξημένου ανταγωνισμού, του μειωμένου αριθμού εγκρίσεων για νέα προϊόντα και

της πίεσης για περιορισμό των τιμών των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Το outsourcing αποτελεί κίνηση επιλογής για τη διασπορά κινδύνου και τη μείωση του χρόνου πρόσβασης στην αγορά, στόχοι με μείζονα αντίκτυπο για τη Φαρμακοβιομηχανία (Javits, 2004). Άλλωστε, η ανάπτυξη ενός νέου φαρμακευτικού σκευάσματος αποτελεί διαδικασία υψηλού κινδύνου, συνοδευόμενη από εξαιρετικά υψηλό κόστος. Με βάση αντίστοιχη μελέτη του Tufts Center, το κόστος ανάπτυξης ενός νέου φαρμακευτικού σκευάσματος μπορεί να ανέλθει στα 897 εκατομμύρια δολάρια, τη στιγμή που μόνο το 21,5% των φαρμάκων που εισάγονται σε μελέτες φάσης I καταλήγουν να λάβουν την τελική έγκριση κυκλοφορίας στην αγορά. Ακόμη και μια μικρή μείωση στο χρόνο ανάπτυξης ενός νέου μορίου μπορεί να περιορίσει σημαντικά το κόστος. Μείωση του χρόνου της τάξεως του 19% συνοδεύεται από μείωση του κόστους κατά 100 εκατομμύρια δολάρια. Παρόμοια μελέτη των Dimasi, Hansen, Grabowski το 2003, παρουσίασε ότι το μέσο κόστος προ φορολόγησης ενός νέου φαρμακευτικού σκευάσματος εκτινάχθηκε στα 802 εκατομμύρια δολάρια από τα 231 εκατομμύρια δολάρια που ίσχυε το 1987. Οι Συμβαλλόμενοι Οργανισμοί Κλινικής Έρευνας (Clinical Research Organizations) μπορούν να προσδώσουν σημαντική δυναμική στη Φαρμακοβιομηχανία και να ενισχύουν τη δραστηριότητα των κλινικών μελετών, στοχεύοντας στη βελτίωση των χρονοδιαγραμμάτων. Ειδικότερα, κάθε εξωτερικός συνεργάτης που έχει τη δυνατότητα να μειώσει το χρόνο ανάπτυξης νέων προϊόντων, να περιορίσει εμπόδια ή να δώσει άμεση πρόσβαση σε νέες τεχνολογίες και εξειδίκευση μπορεί να αποτελέσει σημαντική εναλλακτική επιλογή, έναντι της στρατηγικής διατήρησης της δραστηριότητας στο εσωτερικό της επιχείρησης.

Πέραν των ανωτέρω, το πλαίσιο του outsourcing ευνοείται περαιτέρω από τις επαναλαμβανόμενες εξαγορές και συγχωνεύσεις μεταξύ των εταιρειών του Φαρμακευτικού κλάδου σε διεθνές επίπεδο, ως φυσικό επακόλουθο της οικονομικής κρίσης και της ανάγκης προσαρμογής σε ένα ευμετάβλητο περιβάλλον. Η αγορά φαρμάκου είναι υπό αναμόρφωση, με ενίσχυσης των τάσεων συγκεντρωτισμού. Ωστόσο, η συνεπακόλουθη αύξηση του μεγέθους των Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων και η ενίσχυση της πολυπλοκότητας των εσωτερικών τους λειτουργιών αυξάνει την αδράνεια της επιχείρησης σε οργανωσιακό επίπεδο. Η έλλειψη ευελιξίας επιδρά αρνητικά στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση κρίσιμων προγραμμάτων εντός ανταγωνιστικών χρονοδιαγραμμάτων, ωθώντας τις επιχειρήσεις στην αναζήτηση εναλλακτικών στρατηγικών (Higgins, Robinson, Rodriguez, 2005).

Πρόσθετο κίνητρο ενίσχυσης της ζήτησης για εκχώρηση μέρους της παραγωγικής διαδικασίας σε εξωτερικούς συνεργάτες αποτέλεσε η ανάγκη εξορθολογισμού των παραγωγικών εγκαταστάσεων των Φαρμακοβιομηχανιών, πολλές από τις οποίες παρουσίαζαν χαμηλή παραγωγική δυνατότητα (Javits, 2004). Οι εταιρείες που συντηρούν εσωτερικά συγκεκριμένες σειρές διαδικασιών έχουν περισσότερα έξοδα που συνδέονται με την Έρευνα και Ανάπτυξη και τις δραστηριότητες του μάρκετινγκ, που καταλήγουν στον πελάτη. Ο εξωτερικός προμηθευτής που παρέχει χαμηλότερη δομή κόστους, ως αποτέλεσμα της συγκέντρωσης σε μεγαλύτερο βαθμό των δεδομένων που συνθέτουν την οικονομία κλίμακας, ή άλλων πλεονεκτημάτων που συνδέονται με την εξειδίκευση, επιτυγχάνει μείωση του

επιχειρησιακού κόστους και αποκτά αυτομάτως ανταγωνιστικό πλεονέκτημα (Cotts, Ropper, Payant, 2010).

Η επιλογή της εξωτερικής ανάθεσης εσωτερικών επιχειρησιακών λειτουργιών συνδέεται με μείωση του επιχειρηματικού κινδύνου. Με τη μέθοδο της εξωτερικής ανάθεσης, η Φαρμακευτική Επιχείρηση ρισκάρει ελάχιστα σε αντίθεση με τον κίνδυνο που θα ελάμβανε αν αγόραζε, χρησιμοποιούσε και συντηρούσε η ίδια τον εξοπλισμό. Οι αγορές, ο ανταγωνισμός, το κανονιστικό πλαίσιο, οι οικονομικές συνθήκες και οι τεχνολογίες μεταβάλλονται διαρκώς. Η παρακολούθηση των αλλαγών, όπως αυτή μεταφράζεται σε αντίστοιχη επένδυση κεφαλαίων, αυξάνει το βαθμό επικινδυνότητας, την ώρα που οι εναλλακτικές επενδύσεις μέσω outsourcing επιτυγχάνουν διασπορά κινδύνου (Jones, Minor, 2010). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι μέσω του outsourcing, το 54% των Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων επιδιώκουν να μειώσουν το επιχειρησιακό κόστος, το 38% επιδιώκει να ελευθερώσει πόρους για άλλους σκοπούς και το 36% να διευρύνει την πρόσβαση του σε δραστηριότητες παγκοσμίου εύρους. Άλλα πλεονεκτήματα είναι η μείωση του χρόνου πρόσβασης στην αγορά και η διασπορά κινδύνου σε ποσοστά 18% και 12% αντίστοιχα. Ένας προμηθευτής παγκοσμίου εύρους πραγματοποιεί εκτεταμένες επενδύσεις στην τεχνολογία, στη μεθοδολογία και το προσωπικό. Αποκτά εμπειρία από τη συνεργασία του με διαφορετικούς πελάτες που αντιμετωπίζουν παρόμοιες προκλήσεις. Ο συνδυασμός εξειδίκευσης και εμπειρίας τους δίνει ανταγωνιστικό πλεονέκτημα και τους βοηθά να αποφύγουν το κόστος αναζήτησης τεχνολογίας και εκπαίδευσης (Javits, 2004, Cotts, Ropper, Payant, 2010).

Οι συνηθέστερες εκ των υπηρεσιών Έρευνας και Ανάπτυξης που εκχωρούνται περιλαμβάνουν τη διαχείριση κλινικών μελετών φάσεως II-IV. Οι εν λόγω μελέτες θεωρούνται αρκετά σύνθετες δεδομένου ότι εμπλέκεται μεγάλος αριθμός συμμετεχόντων, είτε αυτό αφορά ασθενείς, είτε ερευνητικά κέντρα. Η αυξανόμενη πολυπλοκότητα των κλινικών μελετών και του σχεδιασμού των πρωτοκόλλων (Getz, 2008), συνοδευόμενων από την αύξηση του αριθμού των υποψήφιων ασθενών και των Ερευνητών έχουν ανάγει τη διαδικασία διαχείρισης της κλινικής μελέτης και των δεδομένων της σε ένα έργο δύσκολα διαχειρίσιμο, που απαιτεί περισσότερο χρόνο, υποστήριξη, στοιχεία που στην πράξη αποθαρύνουν την ένταξη νέων ασθενών και την παραμονή τους στη μελέτη .

Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

Πίνακας 2.2: «Δεδομένα ενδεικτικά της αυξανόμενης πολυπλοκότητας των Κλινικών Μελετών» (Getz, R.Campo, Kaitin, 2011)

	2000-2003	2008-2011	Ποσοστιαία αύξηση
Μέσος αριθμός διαδικασιών ανά πρωτόκολλο κλινικής μελέτης	105,9	166,6	57%
Μέσος όγκος εργασίας ανά ερευνητικό κέντρο (αριθμός μονάδων)	28,9	47,5	64%
Συνολικός αριθμός κριτηρίων ένταξης	31	46	58%
Μέσος αριθμός ημερών θεραπείας	140	175	25%
Μέσος αριθμός σελίδων εντύπου καταγραφής περιστατικού ανά πρωτόκολλο	55	171	227%

2.2.1 Κατηγοριοποιήσεις outsourcing

Οι επιμέρους κατηγοριοποιήσεις των εναλλακτικών προσεγγίσεων εκχώρησης δραστηριοτήτων σε εξωτερικούς συνεργάτες ποικίλουν, χρησιμοποιώντας διαφορετικά κριτήρια ως σημείο αναφοράς. Όταν ως κριτήριο τεθεί η έδρα του παρόχου των υπηρεσιών, το outsourcing χαρακτηρίζεται είτε ως on-shoring, είτε ως offshoring. Μέσα στα πλαίσια του on-shoring, ο πάροχος των υπηρεσιών εδράζεται στην ίδια χώρα με τον λήπτη των υπηρεσιών. Εναλλακτικά, όταν ο πάροχος των υπηρεσιών βρίσκεται μακριά από την έδρα του λήπτη των υπηρεσιών, σε μια χώρα χαμηλού κόστους, όπως στην περίπτωση της Ινδίας ή της Κίνας, ο συγκεκριμένος τύπος ανάθεσης καλείται offshoring. Το offshoring αποτελεί μια αρκετά διαδεδομένη τακτική στις κλινικές μελέτες, πρωτίστως λόγω της αναζήτησης τρόπων μείωσης του κόστους. Εναλλακτικά, επιλέγεται, το nearshoring κατά την οποία ο πάροχος των υπηρεσιών έχει την έδρα του σε μια χώρα χαμηλού κόστους, ωστόσο η χώρα αυτή είναι κοντά στη χώρα του λήπτη των υπηρεσιών. Βεβαίως, υπάρχει η δυνατότητα επιλογής ενός υβριδίου των παραπάνω υποκατηγοριών (Lewis, 2008).

Όταν ως κριτήριο κατηγοριοποίησης χρησιμοποιείται η χρονική διάρκεια του συμβολαίου και της παρεχόμενης υπηρεσίας, το outsourcing μπορεί να χαρακτηριστεί είτε ως τακτικό (tactical outsourcing), είτε ως στρατηγικό (strategic outsourcing). Το tactical outsourcing περιλαμβάνει την ανάθεση της εσωτερικής λειτουργίας σε εξωτερικό συνεργάτη για δεδομένο χρονικό διάστημα. Προτείνεται

για την κάλυψη μιας βραχυπρόθεσμης και ενίοτε έκτακτης ανάγκης. Στις περιπτώσεις αυτές επιλέγεται η δυνατότητα περιοδικής ανανέωσης της σύμβασης και η απόφαση της συνέχισης της συνεργασίας γίνεται μέσα στα πλαίσια της επίτευξης βραχυπρόθεσμων στόχων. Εν αντιθέσει, το strategic outsourcing αναφέρεται σε μακροχρόνιες συνεργασίες. Ουσιαστικά, η επιχείρηση αποφασίζει ποιες διαδικασίες έχει όφελος να συνεχίσει να υποστηρίζει εσωτερικά και ποιες εργασίες της θα μπορούσε να αναθέσει σε εξωτερικό συνεργάτη. Η επέκταση της χρήσης του strategic outsourcing ήταν απόρροια της συρρίκνωσης της Φαρμακευτικής Βιομηχανίας και της περαιτέρω εξειδίκευσης και ανάπτυξης των παρεχόμενων υπηρεσιών από τις συμβαλλόμενες επιχειρήσεις που δραστηριοποιούνται γύρω από το Φαρμακευτικό κλάδο. Ωστόσο, και οι δυο μορφές χρησιμοποιούνται από τη Φαρμακοβιομηχανία (Grote, 2012).

Η λήψη υπηρεσιών από εξωτερικό συνεργάτη, μέσα στα πλαίσια του outsourcing, μπορεί να λάβει διαφορετικές μορφές που χαρακτηρίζονται από αντίστοιχη κατηγοριοποίηση σε μερική (Partial Outsourcing) ή πλήρη εκχώρηση δραστηριοτήτων (Full Outsourcing). Κατά αυτόν τον τρόπο, χρησιμοποιώντας ως κριτήριο το βαθμό συμμετοχής της επιχείρησης που λαμβάνει την υπηρεσία από τον προμηθευτή, υπάρχει η δυνατότητα να εκχωρηθεί μέρος της δραστηριότητας. Στην περίπτωση αυτή, το αντίστοιχο τμήμα της επιχείρησης παραμένει μερικώς δραστηριοποιημένο (Partial Outsourcing) και οι υπηρεσίες παρέχονται με συνεργασία μεταξύ του παρόχου και του τμήματος της επιχείρησης το οποίο είναι αρμόδιο. Εναλλακτικά, οι υπηρεσίες μπορούν να υποστηρίζονται πλήρως από τον πάροχο (Full Outsourcing) και από την πλευρά της επιχείρησης πραγματοποιείται

μόνο η διαχείριση της σύμβασης. Τέλος, αν χρησιμοποιηθεί ως κριτήριο ο αριθμός των εξωτερικών συνεργατών οι οποίοι εμπλέκονται στην παροχή των υπηρεσιών, υπάρχει το Single Outsourcing και το Multiple Outsourcing. Εναλλακτικά, η παροχή μπορεί να υποστηρίζεται από έναν πάροχο μόνο (Single Outsourcing) ή από πολλαπλούς παρόχους σε συνεργασία (Multiple Outsourcing). Η τελευταία εναλλακτική αποτελεί μια εκ των συνηθέστερων επιλογών για τις κλινικές μελέτες (Jones, Minor, 2010).

2.2.2 Κατηγορίες Υπηρεσιών που εκχωρούνται σε Εξωτερικούς Συνεργάτες

Η Φαρμακευτική Βιομηχανία ήταν από τους πρώτους κλάδους που υιοθέτησαν τη στρατηγική εκχώρησης επιλεγμένων δραστηριοτήτων σε εξωτερικούς συνεργάτες. Η έναρξη έγινε με την εκχώρηση δραστηριοτήτων σχετικών με τη διαχείριση των πληροφοριακών συστημάτων, τη λειτουργία του τηλεφωνικού κέντρου, δραστηριότητες διοίκησης ανθρώπινου δυναμικού, του οικονομικού και λογιστικού τμήματος και του τμήματος προμηθειών. Εταιρείες όπως η GlaxoSmithKline και η Schering εκχώρησαν διαδικασίες που σχετίζονται με διαχείριση ακίνητης περιουσίας (Real Estate and Facilities Management, REFM). Η Astra Zeneca και η Astellas προχώρησαν σε εκχώρηση της λειτουργίας των πληροφοριακών συστημάτων το 2001. Το 2002 η Johnson & Johnson ήταν η πρώτη εταιρεία που εκχώρησε την ανάπτυξη και συντήρηση των εφαρμογών (Application Development

and Maintenance) και ακολούθησε η ανάθεση των δραστηριοτήτων του Νομικού Τμήματος σε εξωτερικούς συνεργάτες το 2006. Την ίδια χρονιά GlaxoSmithKline και Pfizer εκχώρησαν οικονομικές και λογιστικές δραστηριότητες. Η Bristol-Myers Squibb ήταν από τις πρώτες που εκχώρησαν τις δραστηριότητες των Μη Συνταγογραφούμενων φαρμάκων και της διοίκησης ανθρώπινου δυναμικού. Αναμφισβήτητα, οι κατηγορίες των υπηρεσιών που εκχωρούνται σε εξωτερικούς συνεργάτες ποικίλουν. Ωστόσο, ιδιαίτερη ανάπτυξη παρουσιάζει το φαινόμενο της εξωτερικής ανάθεσης των δραστηριοτήτων κλινικής έρευνας την τελευταία δεκαετία δεδομένου ότι ασκείται σημαντική πίεση στους Χορηγούς να είναι ταχύτεροι, οικονομικότεροι, πιο αποτελεσματικοί και με δραστηριοποίηση παγκόσμιας εμβέλειας (I. KPMG 2011, II. Gattis, Foote, 2000).

2.2.2.1 Προκλινική αξιολόγηση

Οι προκλινικές δοκιμές περιλαμβάνουν in vivo και in vitro πειραματικές μελέτες σε πειραματόζωα για την αρχική εκτίμηση του μηχανισμού δράσης, της φύσης του στόχου, της αποτελεσματικότητας, της τοξικότητας, της φαρμακοκινητικής, της φαρμακοδυναμικής συμπεριφοράς του νέου προϊόντος και της σχέσης του πειραματικού μοντέλου με τον άνθρωπο. Η φαρμακοδυναμική εστιάζει στη διερεύνηση της ενδεδειγμένης δοσολογίας, της δραστικότητας, και η φαρμακοκινητικής εξετάζει την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση των φαρμάκων. Οι προκλινικές δοκιμές προηγούνται των κλινικών

μελετών Φάσης I. Η προκλινική έρευνα των φαρμάκων υπόκειται σε ένα αυστηρό ρυθμιστικό πλαίσιο. Η Φαρμακευτική Βιομηχανία συνεργάζεται με Συμβαλλόμενους Οργανισμούς Έρευνας που παρέχουν υπηρεσίες προκλινικής έρευνας. Συνήθως, οι εταιρείες που δραστηριοποιούνται στην προκλινική έρευνα είναι διαφορετικές από αυτές που αναλαμβάνουν κλινικές μελέτες. Τα προκλινικά ερευνητικά προγράμματα σε πειραματόζωα παρέχουν επαρκή δεδομένα ασφάλειας, έτσι ώστε να είναι δυνατόν να εκτιμηθούν οι κίνδυνοι κατά την πρώτη χορήγηση του νέου δραστικού συστατικού στον άνθρωπο. Αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της στρατηγικής ελέγχου των κινδύνων που διέπουν τις αρχικές φάσεις της κλινικής έρευνας. Πέραν των Συμβαλλόμενων Οργανισμών Έρευνας, οι νέες τάσεις επικεντρώνονται στη σύναψη συνεργασιών με ερευνητικά κέντρα για τη διεξαγωγή πρωτότυπης έρευνας και την επένδυση στον τομέα της βιοτεχνολογίας (Sahoo 2006).

2.2.2.2 Διαχείριση Κλινικών Μελετών Φάσης I-IV

Οι συνηθέστερες δραστηριότητες Έρευνας και Ανάπτυξης που εκχωρούνται στους Συμβαλλόμενους Οργανισμούς Έρευνας περιλαμβάνουν τις καταθέσεις προς τις Αρχές, την επιτήρηση και τη διαχείριση, ευρύτερα, των κλινικών μελετών φάσης I-IV, καθώς και την επεξεργασία των δεδομένων. Οι μελέτες αυτές είναι σύνθετες, καθώς περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών και σημαντικό όγκο δεδομένων προς συλλογή και επεξεργασία. Αξιοσημείωτη αύξηση παρουσιάζει ο όγκος των

δεδομένων που είναι απαραίτητο να συλλεχθούν για να συσταθεί η αίτηση προς έγκριση νέου φαρμακευτικού προϊόντος. Η διαχείριση των μεγάλων αυτών προγραμμάτων πραγματοποιείται αποτελεσματικότερα από τα CROs (Sahoo 2006).

2.2.2.3 Κανονιστικές Υποθέσεις

Η εκχώρηση κανονιστικών υπηρεσιών σε τρίτους αρχικά συνδεόταν με τη δραστηριότητα των κλινικών μελετών. Η διεκπεραίωση εργασιών για την αδειοδότηση φαρμάκων και τη λήψη τιμής πραγματοποιούνταν συνήθως από τα τμήματα Κανονιστικής Συμμόρφωσης των φαρμακευτικών επιχειρήσεων, ενώ οι εταιρείες που διακινούν πρωτότυπα φάρμακα επέλεγαν να στελεχώνουν ειδικό τμήμα τιμολόγησης για την εξυπηρέτηση σημαντικών ρυθμιστικών απαιτήσεων. Ωστόσο, μέσα στα πλαίσια της τρέχουσας οικονομικής πραγματικότητας, το νέο μοντέλο outsourcing επιδιώκει να επεκταθεί πέραν του πεδίου των κλινικών μελετών. Οι κατηγορίες ρυθμιστικών υποθέσεων που εκχωρούνται σε εξωτερικούς συνεργάτες, επεκτάθηκαν σε θέματα κανονιστικής συμμόρφωσης, τιμολόγησης, διαχείρισης δεδομένων, ετικετοποίησης, διαχείρισης εγγράφων που ορίζουν η ελληνική και η ευρωπαϊκή νομοθεσία για την κατάθεση των σχετικών προς έγκριση φακέλων προϊόντος στις αρμόδιες αρχές, εξασφάλισης της συμμόρφωσης των φαρμακευτικών και ιατροτεχνολογικών προϊόντων της εταιρείας προς την αντίστοιχη νομοθεσία καθ' όλη τη διάρκεια της κυκλοφορίας τους (κατάθεση

τροποποιήσεων, ανανεώσεων κτλ), και διατήρησης της επικοινωνίας με τις αρμόδιες αρχές και τις συνεργαζόμενες εταιρείες για τη γρήγορη και ομαλή έκβαση των κανονιστικών υποθέσεων. Τα οφέλη από την εκχώρηση των κανονιστικών δραστηριοτήτων έχουν να κάνουν πρωτίστως με τη μείωση του κόστους, συμπεριλαμβανομένου του σταθερού κόστους υποστήριξης των εσωτερικών λειτουργιών και την επίσπευση των εγκρίσεων (Sahoo 2006).

2.2.2.4 Υπηρεσίες Εργαστηρίου

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περνούν μέσα από τη διαδικασία Έρευνας και Ανάπτυξης χρειάζονται εργαστηριακά δεδομένα για να τεκμηριώσουν την κλινική αποτελεσματικότητά τους. Στα παρελθόν, τα εργαστηριακά δεδομένα χρησιμοποιούνταν πρωτίστως για την αξιολόγηση του προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου. Οι εργαστηριακές αξιολογήσεις ζητούνται πλέον από το Χορηγό για τον προσδιορισμό των επιπέδων των αντισωμάτων, των αντιγόνων, του υπό έρευνα παράγοντα στο αίμα, συμπεριλαμβανομένων εξετάσεων σε υλικό βιοψιών. Στις περιπτώσεις εκείνες που γίνεται εξωτερική ανάθεση υπηρεσιών εργαστηρίου, σε διευρυμένη κλίμακα, ο Συμβαλλόμενος Οργανισμός Έρευνας παρέχει εργαστήριο στελεχωμένο με εξειδικευμένο προσωπικό, αποκλειστικά για τους σκοπούς του Χορηγού. Το μοντέλο αυτό επιλέγεται σπανιότερα, όταν οι ερευνητικές απαιτήσεις είναι αυξημένες. Ο Συμβαλλόμενος Οργανισμός Έρευνας οργανώνει το εργαστήριο σε επίπεδο τεχνικών δυνατοτήτων και διαδικασιών με βάση τις απαιτήσεις του

πελάτη, το στελεχώνει με εξειδικευμένο και κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό και διαχειρίζεται τις εγκαταστάσεις, όπως ορίζει ο πελάτης. Οι πόροι και τα υλικά παρέχονται από τη Φαρμακευτική Επιχείρηση, που είναι υπεύθυνη να αναθέτει τις αντίστοιχες εργασίες στο εργαστήριο, ώστε να διατηρεί σε αποδεκτά επίπεδα την παραγωγικότητα του προσωπικού. Τυπικά ο Χορηγός έχει τη δυνατότητα είτε να αυξάνει, είτε να μειώνει το προσωπικό. Η προσέγγιση αυτή μπορεί να είναι αποτελεσματική σε εκτεταμένα, μακροχρόνια ερευνητικά προγράμματα, μέσα στα πλαίσια των οποίων συλλέγεται σημαντικός αριθμός ερευνητικών δειγμάτων. Ωστόσο, είναι δύσκολη η ανάθεση υπηρεσιών εργαστηρίου σε τρίτους, όταν οι ερευνητικές απαιτήσεις χαρακτηρίζονται από υψηλό βαθμό πολυπλοκότητας και εξειδίκευσης, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση της ανάπτυξης εμβολίων (Jantzi, Mejilano, Nicholson, 2013).

Το εναλλακτικό σενάριο, περιλαμβάνει την ανάθεση υπηρεσιών σε τρίτους, των οποίων οι εγκαταστάσεις δεν αποτελούν ακριβή απομίμηση σε επίπεδο εξοπλισμού και διαδικασιών, των δικών τους εγκαταστάσεων. Ουσιαστικά, επιλέγονται εγκαταστάσεις και προσωπικό με καλύτερο βαθμό οργάνωσης και εξειδίκευσης από αυτές που είναι διαθέσιμες στο εσωτερικό της επιχείρησης (Sahoo 2006).

2.2.2.5 Εργολαβία Ανάθεσης Παραγωγής

Οι Συμβαλλόμενοι Οργανισμοί Παραγωγής (Contract Manufacturing Organizations, CMOs) παρέχουν μια ευρεία σειρά υπηρεσιών στη Φαρμακευτική και Βιοφαρμακευτική βιομηχανία. Οι υπηρεσίες αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν από παρασκευή περιορισμένων ποσοτήτων υλικών που προορίζονται για την κλινική έρευνα, μέχρι πλήρης υποστήριξη της παραγωγής για εμπορικούς σκοπούς. Εκτός από τις υπηρεσίες παραγωγής τελικών δοσολογικών μορφών και ενεργών φαρμακευτικών συστατικών, οι Συμβαλλόμενοι Οργανισμοί Παραγωγής μπορούν να παρέχουν υπηρεσίες, συσκευασίας, μεταφοράς, αποθήκευσης, συλλογής παραγγελιών, διανομής τόσο για φάρμακα όσο και για συμπληρώματα διατροφής. Εκτιμάται ότι το 1/3 της παγκόσμιας φαρμακευτικής παραγωγής υποστηρίζεται από εξωτερικούς προμηθευτές. Η μελλοντική εστίαση των Συμβαλλόμενων Οργανισμών Παραγωγής είναι η παροχή υπηρεσιών προστιθέμενης αξίας προσαρμοσμένων στις ανάγκες της Φαρμακευτικής βιομηχανίας (Sahoo 2006).

2.3 Επιθεωρήσεις Ορθής Κλινικής Πρακτικής & ευρήματα Αρχών

Οι επιθεωρήσεις Ορθής Κλινικής Πρακτικής διενεργούνται από τις Αρχές πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών, στο πλαίσιο του ελέγχου των αιτήσεων για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας φαρμάκων και της

αξιολόγησης που έπεται της χορήγησης άδειας. Ο αριθμός των επιθεωρήσεων που πραγματοποιούνται παρουσιάζει σταδιακή αύξηση την τελευταία δεκαετία, ανάλογης της αυστηροποίησης του κανονιστικού πλαισίου των κλινικών μελετών. Τα ευρήματα που ισοδυναμούν με έλλειψη συμμόρφωσης με τους κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής, σε μελέτες τα δεδομένα των οποίων χρησιμοποιούνται στην αίτηση για την έγκριση νέου προϊόντος ή την επέκταση υπάρχουσας ένδειξης, ενδέχεται να έχουν διπλό αντίκτυπο. Είτε θέτουν υπό αμφισβήτηση το κατά πόσο διασφαλίστηκαν η ασφάλεια, η ευζωία και τα δικαιώματα των συμμετεχόντων, κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης, είτε αμφισβητούν την αξιοπιστία των δεδομένων που συνελέγησαν για την τελική αξιολόγηση της ισορροπίας οφέλους / κινδύνου του ερευνητικού φαρμάκου. Άλλωστε, κάθε απόφαση χορήγησης άδειας, ή επέκτασης υπάρχουσας ένδειξης, πρέπει να λαμβάνεται βάσει επιστημονικών κριτηρίων, που αξιολογούν διεξοδικά όλους τους παράγοντες με ενδεχόμενη επίδραση στο τελικό ισοζύγιο οφέλους / κινδύνου.

Η ασφάλεια των ασθενών και η ακεραιότητα των κλινικών δεδομένων συνδέονται αδιάρρηκτα με την εναρμόνιση των διαδικασιών διεξαγωγής της κλινικής μελέτης με τους κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής. Ωστόσο, ανεξάρτητα από την ενίσχυση του κανονιστικού πλαισίου που επιτάσσουν οι Αρχές, η παγκοσμιοποίηση, η συνεπακόλουθη επέκταση του φαινομένου εκχώρησης των ερευνητικών δραστηριοτήτων στους Συμβαλλόμενους Οργανισμούς Κλινικής Έρευνας και η αυξανόμενη πολυπλοκότητα των κλινικών μελετών έχουν καταστήσει ιδιαίτερα δύσκολο το στόχο της διασφάλισης ενός υψηλού ποιοτικού αποτελέσματος. Η διασφάλιση της ποιότητας, όπως αυτή αξιολογείται κατά τη

διάρκεια των εσωτερικών ελέγχων και των επιθεωρήσεων των Αρχών, αποτελεί αντικείμενο που χρήζει περαιτέρω βελτίωσης, δεδομένου ότι δεν παρατηρείται μείωση στη συχνότητα ή αλλαγή στο είδος των συνηθέστερων ευρημάτων, παρά τους εντατικούς ελέγχους και την παρακολούθηση των Αρχών, μέσα σε βάθος χρόνου. Ο Χορηγός και κατ' επέκταση ο Συμβαλλόμενος Οργανισμός Κλινικής Έρευνας καλούνται να ενισχύσουν τα συστήματα ποιότητας που εφαρμόζουν, με εστίαση στην κατανομή των ρόλων, στην ανάθεση των αρμοδιοτήτων, στο σύστημα εκπαίδευσης, στις εσωτερικές διαδικασίες, στις εταιρικές πολιτικές, στον εσωτερικό έλεγχο, στην αρχειοθέτηση, καθώς και στο σύστημα εφαρμογής προληπτικών και διορθωτικών ενεργειών. Παράλληλα, λαμβάνοντας υπ' όψιν το κόστος που απορρέει από τις δραστηριότητες της διασφάλισης ποιότητας, δημιουργείται η ανάγκη αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των σχετικών μέτρων, δεδομένου ότι ο εσωτερικός έλεγχος αποτελεί το συνηθέστερο εργαλείο της διασφάλισης ποιότητας, εν αντιθέσει με την εκπαίδευση που θα αποτελούσε αποδοτικότερη από άποψη κόστους επιλογή (Ottevanger, Therasse, Velde, Bernier, Krieken, Grol, Mulder, 2003).

Ο διπλός στόχος, της μείωσης του χρόνου και του κόστους της Έρευνας και Ανάπτυξης, ενισχύει τις τάσεις παγκοσμιοποίησης της κλινικής έρευνας, με αύξηση της συμμετοχής των αναπτυσσομένων χωρών. Ωστόσο, οι διαφορές στις κανονιστικές διαδικασίες, το ηθικό πλαίσιο και τις υποδομές υγείας, σε τοπικό επίπεδο, καθιστούν τη διαμόρφωση και διασφάλιση του υψηλού ποιοτικού πλαισίου, δύσκολη και απαιτητική. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι ο ετήσιος ρυθμός αύξησης του αριθμού νέων ερευνητών σε αναπτυσσόμενες χώρες, που εμπίπτουν

στο πεδίο ενδιαφέροντος και τους κανονισμούς του FDA, αγγίζει το 15%. Διπλασιασμό παρουσίασε και ο αριθμός των χωρών που δραστηριοποιούνται στο πεδίο των κλινικών μελετών, το διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ 1995 & 2005 (Bhatt, 2011). Υπό το πρίσμα αυτό, η υιοθέτηση της στρατηγικής εκχώρησης των δραστηριοτήτων κλινικής έρευνας σε τρίτους αποτελεί μια ενδεδειγμένη εναλλακτική λύση, υπό την προϋπόθεση ότι τεθούν δικλείδες ασφαλείας, προς εξομάλυνση των διαφορών μεταξύ αναπτυσσομένων και αναπτυγμένων χωρών, σε επίπεδο εκπαίδευσης, κοινωνικοοικονομικών συνθηκών, συστημάτων παροχής υπηρεσιών υγείας, ιατρικής εκπαίδευσης και υποδομών, που έχουν αντίκτυπο στην ποιότητα διεξαγωγής των κλινικών μελετών.

Οι φαρμακευτικές εταιρείες εκχωρούν ένα μεγάλο εύρος διαφοροποιημένων δραστηριοτήτων και λειτουργιών σε εξωτερικούς συνεργάτες. Επιλέγουν συνδυασμούς συνεργασίας με Συμβαλλόμενους Οργανισμούς Κλινικής Έρευνας που είτε παρέχουν πλήρες εύρος υπηρεσιών κλινικής έρευνας, είτε δραστηριοποιούνται σε εξειδικευμένες δραστηριότητες (niche CROs). Ενίοτε, η διαδικασία της κλινικής μελέτης επιμερίζεται σε λειτουργικές φάσεις, όπως οι καταθέσεις στις Αρχές, η διαχείριση των δεδομένων, ο στατιστικός σχεδιασμός και η επεξεργασία, η επιτήρηση της διεξαγωγής της κλινικής μελέτης, οι οποίες εκχωρούνται σε διαφορετικούς εξωτερικούς συνεργάτες. Αυτό συνεπάγεται ότι διαφορετικά CROs, με διαφορετικές εσωτερικές διαδικασίες, καλούνται να υποστηρίξουν την εκχωρούμενη δραστηριότητα, διασφαλίζοντας ταυτόχρονα την εναρμόνιση τους με το ποιοτικό πλαίσιο που ορίζει ο εκάστοτε Χορηγός. Ωστόσο, ο επιμερισμός των λειτουργικών δραστηριοτήτων και η χρήση πολλαπλών

εξωτερικών συνεργατών ενέχει μια σειρά κινδύνων, που αποκαλύπτονται με τη μορφή παρατηρήσεων που λαμβάνονται, κατά τη διάρκεια των εσωτερικών ελέγχων των Χορηγών και των επιθεωρήσεων των Αρχών. Οι Αρχές επισημαίνουν ότι η συνεργασία με πολλαπλούς εξωτερικούς προμηθευτές ενδέχεται να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ακεραιότητα των δεδομένων της κλινικής μελέτης και στην προστασία των δικαιωμάτων και στην ασφάλεια των συμμετεχόντων.

Η ευρωπαϊκή νομοθεσία και οι Αρχές ευρύτερα δεν απαιτούν μόνο τη χρήση αξιόπιστων κλινικών δεδομένων, κατά την αξιολόγηση της ισορροπίας οφέλους / κινδύνου του ερευνητικού μορίου. Ενδιαφέρονται εξίσου για τη διεξαγωγή της μελέτης με βάση την Ορθή Κλινική Πρακτική. Η μη συμμόρφωση με το συγκεκριμένο ηθικό πλαίσιο ενδέχεται να οδηγήσει σε απόρριψη της αίτησης προς έγκριση ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος. Τα ευρήματα Ορθής Κλινικής Πρακτικής μπορεί να συνδέονται με παραλείψεις, είτε στο Ερευνητικό Κέντρο, είτε με παραλείψεις του Χορηγού/ Συμβαλλόμενου Οργανισμού Κλινικής Έρευνας. Τα περισσότερα ευρήματα θεωρείται ότι είναι συστημικά, όπως αστοχίες κατά τη διαδικασία τυφλοποίησης της θεραπείας, της τυχαιοποίησης, σφάλματα στη διαχείριση δεδομένων, τη στατιστική ανάλυση, ασυμφωνία μεταξύ της τελικής αναφοράς της μελέτης και της πραγματικής διεξαγωγής της μελέτης. Συνήθη ευρήματα αποτελούν η ανεπαρκής διαδικασία επιτήρησης της μελέτης και οι αδυναμίες στο σύστημα ποιότητας του Χορηγού/Συμβαλλόμενου Οργανισμού Κλινικής Έρευνας. Τα ευρήματα αυτά ενδέχεται να έχουν αντίκτυπο στην αξιοπιστία των δεδομένων της μελέτης και οδηγούν σε αποδόμηση των επιχειρημάτων που συνηγορούν υπέρ της αξιολόγησης της ισορροπίας οφέλους / κινδύνου (EMA,

2012). Σε κάθε περίπτωση κρίνεται απαραίτητη η συνεχής επαναξιολόγηση των συστημάτων ποιότητας όλων των εμπλεκόμενων, στη διαδικασία της κλινικής μελέτης, πλευρών (Bhatt, 2011).

Ειδικότερα, αστοχίες που εντοπίζονται κατά την τυφλοποίηση του ερευνητικού φαρμάκου, είτε από ηθελημένα, είτε εκ παραδρομής άρση της αποκρυπτοποίησης των δεδομένων της θεραπείας ενδέχεται να επηρεάσουν την αμεροληψία του Ερευνητή, κατά την αξιολόγηση των δεδομένων αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και ανοχής της υπό μελέτη θεραπείας. Σε περιπτώσεις άρσης της τυφλοποίησης, είναι απαραίτητο να συναξιολογείται αν το Ερευνητικό προσωπικό συμμετέχει στην αξιολόγηση των πρωτογενών καταληκτικών σημείων της μελέτης και παράλληλα να εκτιμάται ο βαθμός επηρεασμού της αξιολόγησης τους. Δεδομένα επιβίωσης, βιοχημικών δεικτών, ενδέχεται να είναι λιγότερο ευαίσθητα συγκριτικά με δεδομένα που επηρεάζονται από την κρίση του Ερευνητή όπως ψυχομετρικά τεστ & αποτελέσματα από ασθενείς .

Πιθανές ενδείξεις ότι η ανάθεση της θεραπείας δεν έγινε τυχαία εγείρει ερωτήματα για την εγκυρότητα της συγκρισιμότητας των θεραπευτικών δεδομένων και τη συσχέτιση μεταξύ θεραπείας και αποτελέσματος. Αποκλίσεις σχετιζόμενες με κριτήρια ένταξης αποκλεισμού εγείρουν αμφισβητήσεις για το κατά πόσο ο ασθενής έπασχε από την υπό έρευνα νόσο. Επομένως, οι προαναφερθείσες αποκλίσεις θα έχουν επίδραση στην ένδειξη και κατ' επέκταση στην αξιολόγηση του πιθανού οφέλους-κινδύνου. Παραβιάσεις των διαδικασιών που σχετίζονται με αξιολόγηση των πρωτογενών καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας ενδέχεται να έχουν αντίκτυπο στην τελική αξιολόγηση οφέλους κινδύνου, ειδικότερα αν η παρέκκλιση

ευνοεί το υπό έρευνα προϊόν. Ευρήματα επιθεωρήσεων που σχετίζονται με ανεπαρκή αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων θέτουν σε κίνδυνο την αξιολόγηση του προφίλ ασφαλείας και ανοχής της υπό μελέτης θεραπείας, όπως και η ανεπαρκής αναφορά λοιπών καταληκτικών σημείων ασφαλείας. Τα ευρήματα μπορούν θεωρηθούν λιγότερο σημαντικά σε περιπτώσεις όπου το προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου είναι καλά καθιερωμένο, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση αιτήσεων για επέκταση ένδειξης. Σημείο κλειδί της Ορθής Κλινικής Πρακτικής είναι η δυνατότητα εξακρίβωσης των δεδομένων της κλινικής μελέτης έναντι των πηγαίων εγγράφων, ειδικότερα αν αυτά περιέχουν δεδομένα διαγνώσεων, πρωταρχικών σημείων αποτελεσματικότητας και ασφαλείας. Συστημικές ανεπάρκειες στο επίπεδο του Χορηγού/ Συμβαλλόμενου Οργανισμού Κλινικής Έρευνας κατά τη διαχείριση των δεδομένων της κλινικής μελέτης, τη στατιστική επεξεργασία είναι δύσκολο να εντοπιστούν κατά τη διάρκεια των επιθεωρήσεων, ωστόσο μπορούν να οδηγήσουν σε εσφαλμένα συμπεράσματα, λιγότερο ή περισσότερο σημαντικά (EMA, 2012).

Σε γενικές γραμμές, τα περισσότερα από τα ευρήματα των επιθεωρήσεων δημιουργούν αυξημένη μεταβλητότητα, μειωμένη ακρίβεια των μετρουμένων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας, ενώ ενδέχεται οι ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των εναλλακτικών σκελών θεραπείας (ερευνητικού φαρμάκου και placebo) στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες να καταστούν δυσδιάκριτες. Ευρήματα που σχετίζονται με δευτερογενή καταληκτικά σημεία είναι δευτερευούσης σημασίας κατά την αξιολόγηση του οφέλους /κινδύνου. Μεμονωμένα ευρήματα

μέσης και χαμηλής βαρύτητας που απαντώνται σε μεγάλη έκταση αποτελούν ένδειξη χαμηλής ποιότητας δεδομένων και αυτομάτως αποκτούν άλλη σημασία.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

2.4 Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. ΔΥΓ3/89292, 2003
2. «ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ», 2012
3. ΔΥΓ3/89292, 2003 (ό.π.)
4. **Nicholas Anderson, Caleb Bragg, Andrea Hartzler, Kelly Edwards**, “Participant-centric initiatives: Tools to facilitate engagement in research”, **Applied & Translational Genomics, Elsevier**, 2012
5. **Βαρβάρα Μπαρούτσου, Πάρις Μποσκόπουλος**, “Κλινικές Μελέτες, Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική”, **Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδη**, 2006
6. **Alison Sahoo**, “Pharmaceutical Outsourcing Strategies”, **Business Insights**, 2006
7. **Βαρβάρα Μπαρούτσου, Πάρις Μποσκόπουλος**, “Κλινικές Μελέτες, Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική”, **Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδη**, 2006 (ό.π.)
8. **Γ.Η. Πανάγος**, «Σχεδιασμός κλινικών μελετών και διαχείριση δεδομένων έρευνας», (μόνο απόσπασμα του βιβλίου διαθέσιμο μέσω διαδικτύου)
9. **Βαρβάρα Μπαρούτσου, Πάρις Μποσκόπουλος**, “Κλινικές Μελέτες, Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική”, **Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδη**, 2006 (ό.π.)

10. REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC, 2012 (σελ.2-3)
11. **Βαρβάρα Μπαρούτσου, Πάρις Μποσκόπουλος**, "Κλινικές Μελέτες, Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική", **Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδη**, 2006 (ό.π.)
12. **Βαρβάρα Μπαρούτσου, Πάρις Μποσκόπουλος**, "Κλινικές Μελέτες, Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική", **Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδη**, 2006 (ό.π.)
13. **Taku Watanabe**, "*General Overview of eCTD*", , Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, ICH, 2011
14. www.eof.gr
15. **Matthew J. Higgins, J. Mack Robinson, Daniel Rodriguez**, "*The outsourcing of R&D through acquisitions in the pharmaceutical industry*", 2005
16. **Alison Sahoo**, "Pharmaceutical Outsourcing Strategies", , **Business Insights**, 2006 (ό.π.)
17. **Thomas G. Klopck**, "*Strategic outsourcing: Balancing the risks and the benefits*", **Elsevier Science**, 2000
18. **Jacob K. Javits**, "*The Pharmaceutical Industry's Strategy of Choice for Managing Risk and Rapid Change*", 2004

19. **Joseph A. Dimasi, Ronald W. Hansen b, Henry G. Grabowski**, “*The price of innovation: new estimates of drug development costs*”, **Journal of Health Economics**, 2003
20. **Matthew J. Higgins, J. Mack Robinson, Daniel Rodriguez**, “*The outsourcing of R&D through acquisitions in the pharmaceutical industry*”, 2005 (ό.π.)
21. **Jacob K. Javits**, “*The Pharmaceutical Industry’s Strategy of Choice for Managing Risk and Rapid Change*”, 2004 (ό.π.)
22. **D.G. Cotts, K.O.Ropper, R.P.Payant**, “*Executive Survey: The Outsourcing Institute’s Annual Survey of Outsourcing End Users*”, *The Facility Management*, 3rd Edition, **AMACOM**, 2010
23. **Dr Janet Jones, Dr Michael Minor**, “*New, Strategic Outsourcing Models to Meet Changing Clinical Development Needs*”, **Perspect Clin Res.**, 2010
24. **Jacob K. Javits**, “*The Pharmaceutical Industry’s Strategy of Choice for Managing Risk and Rapid Change*”, 2004 (ό.π.)
25. **K.Getz**, “*Protocol design trends and their effect on clinical trial performance*”, 2008
26. **K.Getz, R.Campo, K.Kaitin**, “*Variability in Protocol Design Complexity by Phase and therapeutic Area*”, **Drug Information Journal**, 2011
27. **Morgan Lewis**, “*Outsourcing in the Pharmaceutical Industry*”, Emerging Life Sciences Companies, 2nd Edition, **2008**

28. **Frances Grote**, "Tactical Versus Strategic Outsourcing: Are the Drivers the Same for Large, Medium and small Sponsor Companies ", **Journal of Pharmaceutical Outsourcing**, 2012
29. **Dr Janet Jones, Dr Michael Minor**, "New, Strategic Outsourcing Models to Meet Changing Clinical Development Needs", **Perspect Clin Res.**, 2010 (ό.π.)
30. "Outsourcing in the pharmaceutical industry: 2011 and beyond, **KPMG** 2011
31. **Martha Vincent-Gattis, Colin Webb, MaryAnn Foote**, "Clinical research strategies in biotechnology", **Biotechnology Annual Review**, 2000
32. **Alison Sahoo**, "Pharmaceutical Outsourcing Strategies", **Business Insights**, 2006 (ό.π.)
33. **Alison Sahoo**, "Pharmaceutical Outsourcing Strategies", **Business Insights**, 2006 (ό.π.)
34. **Alison Sahoo**, "Pharmaceutical Outsourcing Strategies", **Business Insights**, 2006 (ό.π.)
35. **Darren Jantzi, Magdalena Mejillano, Bob Nicholson**, "Innovative Outsourcing Models for Laboratory Services", **Contract Pharma**, 2013
36. **Alison Sahoo**, "Pharmaceutical Outsourcing Strategies", **Business Insights**, 2006 (ό.π.)
37. **P.B. Ottevanger, P. Therasse, C. van de Velde, J. Bernier, H. van Krieken, R. Grol f, P. De Mulder**, *Quality assurance in clinical trials*", **Elsevier**, 2003

38. **Arun Bhatt**, "*Quality of clinical trials: A moving target*", **Perspectives in Clinical Research v.2(4)**, Oct-Dec 2011
39. "Points to consider on GCP inspection findings and the benefit-risk balance", **European Medicines Agency**, 2012
40. **Arun Bhatt**, "*Quality of clinical trials: A moving target*", **Perspectives in Clinical Research v.2(4)**, Oct-Dec 2011 (ό.π.)
41. "Points to consider on GCP inspection findings and the benefit-risk balance", **European Medicines Agency**, 2012

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

3. ΦΑΣΕΙΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

3.1 Εισαγωγή

Η εφαρμοσθείσα μεθοδολογία χωρίζεται σε τρεις φάσεις, μέσα στα πλαίσια της συγκεκριμένης εργασίας. Σε πρώτο επίπεδο, αναλύεται το πλαίσιο διαχείρισης και λειτουργίας της κλινικής μελέτης, ήτοι τα βήματα διεξαγωγής της και ο βαθμός συμμετοχής του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας. Μέσω της διαδικασίας αυτής, επιδιώκεται η χαρτογράφηση της πορείας διεξαγωγής της κλινικής μελέτης, με έμφαση στην περιγραφή των σημείων υψηλού κινδύνου, που αποτελούν και βασικό αντικείμενο ελέγχου των Χορηγών και των επιθεωρητών.

Σε δεύτερη φάση, αναλύονται τα βασικά στάδια διεξαγωγής της διαχείρισης κινδύνου ποιότητας (Quality Risk Management) και το πώς συνδυάζονται με τα βήματα διεκπεραίωσης της κλινικής μελέτης. Μέσω της περιγραφής της συγκεκριμένης μεθοδολογίας, πραγματοποιείται μια γενική αναγνώριση των σημείων ενδιαφέροντος στην πορεία διεξαγωγής της κλινικής μελέτης, ώστε να αναλυθούν σε μεταγενέστερο στάδιο, μέσω μιας δομημένης προσέγγισης, οι ενδεχόμενοι παράγοντες κινδύνου και να οριστούν οι δείκτες παρακολούθησης της ποιότητας.

Το καταληκτικό στάδιο της εφαρμοσθείσας μεθοδολογικής προσέγγισης, περιλαμβάνει την περιγραφή των βασικών σημείων της μεθόδου Ανάλυσης Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας (Failure Modes and Effects Analysis, FMEA). Η εν λόγω ανάλυση επελέγη ως συνέχεια της μεθόδου Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας, δεδομένου ότι αποτελεί μια προσέγγιση που χρησιμοποιείται για τη δομημένη διερεύνηση των πιθανότερων αιτιών και συνεπειών που επηρεάζουν τα στοιχεία ενός συστήματος.

3.2 Στάδια διεξαγωγής Κλινικής Μελέτης

Οι κλινικές μελέτες πρέπει να διεξάγονται με βάση τους κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής και τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Εκτός από το γενικό πλαίσιο που εφαρμόζει σε κάθε περίπτωση, οι λεπτομέρειες στον τρόπο διεξαγωγής των επιμέρους σταδίων της κλινικής μελέτης διαμορφώνονται με βάση τις διαφοροποιήσεις της τοπικής νομοθεσίας. Ωστόσο, πέραν των όποιων διαφοροποιήσεων, το γενικό πλαίσιο είναι κοινό και αντιστοιχεί σε μια σειρά βασικών σταδίων διεξαγωγής:

- I. Σχεδιασμός προγράμματος κλινικής ανάπτυξης νέου φαρμάκου (προηγείται του σχεδιασμού και της έναρξης της κλινικής μελέτης)
- II. Σχεδιασμός και συγγραφή πρωτοκόλλου κλινικής μελέτης
- III. Στάδιο προετοιμασίας για την έναρξη της κλινικής μελέτης

- IV. Έναρξη κλινικής μελέτης
- V. Διεξαγωγή κλινικής μελέτης
- VI. Επεξεργασία δεδομένων
- VII. Ολοκλήρωση κλινικής μελέτης

3.2.1 Σχεδιασμός προγράμματος κλινικής ανάπτυξης νέου φαρμάκου

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης ενός υποψήφιου φαρμακευτικού μορίου περιγράφει την ευρύτερη διαδρομή που σχεδιάζεται να ακολουθηθεί, μέσα στα πλαίσια των διαδοχικών φάσεων της κλινικής έρευνας, μέσω μιας σειράς δομημένων και αυστηρά ρυθμιζόμενων δραστηριοτήτων. Ο σχεδιασμός του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης προηγείται των διαδικασιών προγραμματισμού και έναρξης οποιασδήποτε κλινικής μελέτης, οι οποίες αποτελούν επιμέρους συνιστώσες του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης. Το εν λόγω πλάνο ορίζεται από τη Φαρμακευτική Εταιρεία και περιγράφει αναλυτικά τη στρατηγική και τις ενέργειες που είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν, καθ' όλη τη διάρκεια των σταδίων κλινικής έρευνας. Ο σωστός σχεδιασμός του είναι μείζονος σημασίας για την επιτυχή και αμερόληπτη αξιολόγηση του υποψήφιου φαρμακευτικού μορίου. Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης περιλαμβάνει μεταξύ άλλων τον αρχικό προσδιορισμό του προφίλ του φαρμάκου, μέσω της αναλυτικής περιγραφής της σύστασης του, των οδών χορήγησης του, τον προσδιορισμό του πληθυσμού

στόχου, τη στρατηγική αναφορικά με κανονιστικά ζητήματα, την ανάλυση της αγοράς, του ανταγωνισμού, καθώς και της προτεινόμενης θέσης στην οποία έρχεται να τοποθετηθεί το νέο προϊόν. Πέραν των ανωτέρω, αναλύονται το ευρύτερο επιχειρησιακό πλάνο, η στρατηγική περιορισμού πιθανών κινδύνων, που ενδέχεται να παρουσιαστούν στην πορεία, και θέματα διαχείρισης προϋπολογισμού. Μέρος του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης μπορεί να αποτελέσει και η στρατηγική αναφορικά με θέματα εκχώρησης δραστηριοτήτων του ερευνητικού προγράμματος σε εξωτερικούς συνεργάτες (ICH E8, 1998).

3.2.2 Σχεδιασμός και συγγραφή πρωτοκόλλου κλινικής μελέτης

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του Διεθνούς Οργανισμού για την Εναρμόνιση (International Conference on Harmonization), ως πρωτόκολλο ορίζεται το έγγραφο που περιγράφει τους στόχους, το σχεδιασμό, τη μεθοδολογία, τη στατιστική προσέγγιση και την οργάνωση της κλινικής μελέτης. Το πρωτόκολλο αποτελεί τη βάση για την επιτυχή διεξαγωγή της κλινικής μελέτης και κατ' επέκταση την ανάπτυξη ενός νέου φαρμακευτικού παράγοντα. Όσο πιο ολοκληρωμένο, ορθά δομημένο και τεκμηριωμένο είναι το περιεχόμενο του πρωτοκόλλου, τόσο περιορίζεται η πιθανότητα να ακολουθήσει κάποια τροποποίηση του, σε μεταγενέστερο στάδιο, με ο,τι αυτό συνεπάγεται για την αύξηση του κόστους διεξαγωγής της διαδικασίας (ICH E8, 1998).

Τα ορθώς δομημένα πρωτοκόλλα, πέρα από τον περιορισμό της πιθανότητας να τροποποιηθούν, αποτρέπουν τη συλλογή δεδομένων χαμηλής ποιότητας, άχρηστων για την υποστήριξη της τελικής έκβασης της μελέτης, την αύξηση του όγκου εργασίας για το Ερευνητικό Κέντρο και το Χορηγό, τον περιορισμό του κανονιστικού κινδύνου, ενώ ταυτόχρονα περιορίζουν την πιθανότητα απόρριψης της αίτησης προς έγκριση από τις Αρχές και της εμφάνισης απρογραμματίστων καθυστερήσεων στην πορεία διεξαγωγής της διαδικασίας. Το περιεχόμενο του πρωτοκόλλου πρέπει να είναι σε συμφωνία με το έντυπο συγκατάθεσης και τα λοιπά συνοδευτικά έγγραφα της μελέτης, που θα μπορούσαν να ετοιμαστούν είτε κατά τη φάση αυτή, είτε αμέσως μετά την ολοκλήρωση της συγγραφής του πρωτοκόλλου.

Η τροποποίηση του πρωτοκόλλου κλινικής μελέτης είναι μια συνήθης διαδικασία. Ωστόσο, δεν έχει ποσοτικοποιηθεί πλήρως ο αντίκτυπος των πολλαπλών τροποποιήσεων του περιεχομένου του επί της εξέλιξης της διαδικασίας. Στην πράξη παρατηρείται ότι είναι υψηλός ο αριθμός των πρωτοκόλλων που τροποποιούνται πριν την πρώτη επίσκεψη του πρώτου ασθενούς στη μελέτη, στοιχείο το οποίο μπορούσε να αποφευχθεί, δεδομένου ότι η διαδικασία δεν έχει καν ξεκινήσει κατά τη φάση αυτή. Όπως προαναφέρθηκε, οι τροποποιήσεις πρωτοκόλλων, σε όποια φάση της κλινικής μελέτης και αν πραγματοποιούνται, ισοδυναμούν με πρόσθετα έξοδα, καθυστερήσεις για τη χορηγό εταιρεία και αυξημένο όγκο εργασίας για τα ερευνητικά κέντρα. Τέλος, αξίζει να επισημανθεί ότι δεν αποτελεί συνήθη πρακτική η ανάθεση της διαδικασίας συγγραφής του πρωτοκόλλου σε εξωτερικό συνεργάτη. Συνήθως διεκπεραιώνεται από τη χορηγό

εταιρεία και με βάση την παραδοχή αυτή ακολουθεί η εφαρμογή της υπό ανάλυση μεθοδολογίας (I.Tetzlaff, Chan AW, Sampson, Tricco, Moher, Bhattacharya. Cantorb, 2013, Il. Getz, Zuckerman, Cropp, Hindle, Krauss, Kaitin, 2011).

3.2.3 Στάδιο προετοιμασίας για την έναρξη της κλινικής μελέτης

Η φάση που προηγείται της έναρξης της κλινικής μελέτης περιλαμβάνει τις διεργασίες αξιολόγησης και τελικής επιλογής των προμηθευτών που θα χρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της. Το φάσμα των προμηθευτών που υποστηρίζουν σχετικές διαδικασίες είναι ευρύ και περιλαμβάνει μεταξύ άλλων τους Συμβαλλόμενους Οργανισμούς Κλινικής Έρευνας, τα εργαστήρια ή διαγνωστικά κέντρα που έχουν τη δυνατότητα να υποστηρίξουν τις εξειδικευμένες εξετάσεις του πρωτοκόλλου, εντός συγκεκριμένων προδιαγραφών. Ουσιαστικά, στήνεται όλος ο μηχανισμός που θα υποστηρίξει μεταγενέστερα την έναρξη και τη διεξαγωγή της δοκιμής.

Οι προμηθευτές μπορούν να επιλεγούν είτε σε κεντρικό, είτε σε τοπικό επίπεδο. Στην περίπτωση που ο προμηθευτής υποστηρίζει την εκτίμηση σημαντικών, πρωτεύοντων καταληκτικών σημείων της μελέτης, ενδέχεται να επιλεγούν κεντρικά εργαστήρια και διαγνωστικά κέντρα, ώστε να διασφαλισθεί η ομοιομορφία ως προς τη μέθοδο αξιολόγησης και η τήρηση συγκεκριμένων προδιαγραφών, ειδικότερα αν αυτό αφορά πολυκεντρικές μελέτες. Ουσιαστικά, η επιλογή προμηθευτών

καθορίζεται από τη στρατηγική outsourcing της επιχείρησης και τις αντίστοιχες εσωτερικές της διαδικασίες. Αυτό συνεπάγεται ότι τα παραρτήματα των θυγατρικών έχουν τη δυνατότητα λήψης αποφάσεων σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό, ανάλογα με το περιθώριο λήψης πρωτοβουλιών που τους έχει οριστεί.

3.2.3 Επιλογή Ερευνητών και Ερευνητικών Κέντρων Διεξαγωγής

Το αμέσως επόμενο βήμα είναι η επιλογή των Κέντρων διεξαγωγής της μελέτης και των συμμετεχόντων Ερευνητών. Η συγκεκριμένη διαδικασία μπορεί να υποστηριχθεί είτε από το Χορηγό είτε από το Συμβαλλόμενο Οργανισμό Έρευνας και είναι καθοριστική για την επιτυχή έκβαση της μελέτης. Μεταξύ των κριτηρίων αξιολόγησης και επιλογής των Ερευνητών συμπεριλαμβάνονται η εμπειρία του Ερευνητή στην ίδια θεραπευτική κατηγορία, η προηγούμενη εκπαίδευση του, η γνώση των κανόνων της Ορθής Κλινικής Πρακτικής και του κανονιστικού πλαισίου των κλινικών μελετών, το διαθέσιμο προσωπικό, ο χρόνος, οι εγκαταστάσεις, η διεξαγωγή ανταγωνιστικών μελετών από την ερευνητική ομάδα, καθώς και τα αποτελέσματα προηγούμενων ελέγχων/επιθεωρήσεων στο κέντρο του Ερευνητή. Καθοριστικός παράγοντας, πέραν της διάθεσης του Ερευνητή να συμμετέχει σε ένα τέτοιο πρόγραμμα, είναι οι υποδομές του κέντρου στο οποίο εργάζεται και η δυνατότητα ένταξης ασθενών που πληρούν τα κριτήρια ένταξης στο πρωτόκολλο της μελέτης. Με βάση αντίστοιχη μελέτη που διεξήχθη αναφορικά με τα κριτήρια επιλογής ερευνητικών κέντρων στα Ευρωπαϊκά κράτη, επισημάνθηκε ότι ο

Ερευνητής και η δυνατότητα ταχύτερης λήψης έγκρισης είναι μεταξύ των επικρατέστερων κριτηρίων επιλογής (Gehring, Taylor, Mellody, Casteels, Piazzini, Gensini, Ambrosio, 2013). Ωστόσο, δεδομένης της περιορισμένης έκτασης και της συγκεκριμένης δυναμικής που χαρακτηρίζει τον Ελλαδικό χώρο ως προς τα διαθέσιμα Ερευνητικά κέντρα, ο συνηθέστερος τρόπος επιλογής των προτεινόμενων Κέντρων ενδέχεται να βασίζεται στην προηγούμενη εμπειρία που αποκτήθηκε κατά τη διεξαγωγή παλαιότερων μελετών.

Τα νοσοκομεία αποτελούν τους συνηθέστερους χώρους επιλογής για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών, δεδομένου ότι διαθέτουν προδιαγραφές που τους δίνουν τη δυνατότητα να υποστηρίξουν τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου. Αυτό μεταφράζεται σε οργάνωση, υποδομές, κατάλληλο προσωπικό, χρόνο και επαρκή αριθμό ασθενών. Η επιλογή των κέντρων πρέπει να γίνεται από κατάλληλα καταρτισμένο προσωπικό. Η ποιότητα και η ταχύτητα συλλογής των δεδομένων της κλινικής μελέτης εξαρτάται από το ποιος και το πώς τα συλλέγει. Δεδομένου ότι κέντρα και Ερευνητές επιλέγονται στα πρώτα στάδια της κλινικής ανάπτυξης, ακόμη και τα απλούστερα σφάλματα μπορούν να έχουν αρνητικό αντίκτυπο σε μεταγενέστερο στάδιο, με ότι αυτό συνεπάγεται για τον περιορισμό του ρυθμού ένταξης ασθενών, τη συλλογή δεδομένων χαμηλής ποιότητας και τον υψηλό αριθμό διευκρινιστικών ερωτημάτων.

3.2.4 Κατάθεση εγγράφων κλινικής μελέτης προς έγκριση στις αρμόδιες Αρχές Υγείας

Από τη στιγμή που ολοκληρωθεί η διαδικασία επιλογής συνεργαζόμενων προμηθευτών και ερευνητικών κέντρων, μπορούν να ξεκινήσουν οι καταθέσεις προς τις Αρμόδιες Αρχές Υγείας. Οι καταθέσεις των απαιτούμενων εγγράφων προς το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου, τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων και την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας και η λήψη των αντίστοιχων εγκρίσεων είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη της κλινικής μελέτης. Η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας γνωμοδοτεί εφαρμόζοντας μια σειρά γενικών αρχών, με απώτερο σκοπό τη διασφάλιση της συμμόρφωσης με τις γενικότερα αποδεκτές δεοντολογικές αρχές, τη διακήρυξη του Ελσίνκι, τις αρχές και τα πρότυπα Ορθής Κλινικής Πρακτικής. Διασφαλίζει την προστασία της ψυχικής, σωματικής υγείας, της ακεραιότητας των συμμετεχόντων και τα δικαιώματα, την αξιοπρέπεια των ασθενών και την προστασία της εμπιστευτικότητας των προσωπικών τους δεδομένων.

Πιθανές αστοχίες κατά τη φάση κατάθεσης των απαιτούμενων προς έγκριση εγγράφων στις Αρχές ενδέχεται να προκαλέσουν πρόσθετες καθυστερήσεις στην έναρξη της κλινικής μελέτης. Επίσης, ανακρίβειες στα υπό κατάθεση δεδομένα συνδέονται με υψηλό κανονιστικό ρίσκο, δεδομένου ότι η αρχική έγκριση των αρμόδιων Αρχών Υγείας δόθηκε με βάση την αρχικά δηλωθείσα πληροφορία. Διακυβεύεται ευρύτερα η εγκυρότητα των υπό διαχείριση δεδομένων μιας διαδικασίας της οποίας η έμφαση στην ακρίβεια της πληροφορίας αποτελεί μια εκ

των βασικότερων προτεραιοτήτων. Συνολικά, η εν λόγω φάση της διεξαγωγής της κλινικής μελέτης αξιολογείται από την επίτευξη των αρχικά ορισθέντων χρονοδιαγραμμάτων και από την ακρίβεια της διαχειριζόμενης πληροφορίας.

3.2.5 Έναρξη κλινικής μελέτης

Η πραγματοποίηση της επίσκεψης έναρξης της κλινικής μελέτης (initiation visit) στο κέντρο διεξαγωγής της προϋποθέτει ότι έχει ολοκληρωθεί μια σειρά προπαρασκευαστικών ενεργειών. Μεταξύ των ενεργειών αυτών είναι η συγκέντρωση των απαραίτητων εγκρίσεων από τις Αρμόδιες Αρχές, η υπογραφή των συμβάσεων με τα διαγνωστικά εργαστήρια και τους Ερευνητές, η υπογραφή του ασφαλιστήριου συμβολαίου στις παρεμβατικές μελέτες, η υπογραφή βεβαίωσης οικονομικής ανεξαρτησίας από τους Ερευνητές και η αποστολή του απαιτούμενου εξοπλισμού στα Ερευνητικά κέντρα. Μέσα στα πλαίσια της επίσκεψης έναρξης, επιβεβαιώνεται από τον επιτηρητή της κλινικής μελέτης ότι οι Ερευνητές του κέντρου έχουν όλα τα μέσα στη διάθεση τους για να ξεκινήσουν τη διαδικασία ένταξης νέων ασθενών, ακολουθώντας το εγκεκριμένο πρωτόκολλο της μελέτης, και εκπαιδεύουν το ερευνητικό προσωπικό ανάλογα. Η εκπαίδευση περιλαμβάνει μεταξύ άλλων την παρουσίαση του πρωτοκόλλου, των απαιτήσεων που συνοδεύουν τη λήψη της ενυπόγραφης συγκατάθεσης από τον ασθενή, τη διαχείριση του ερευνητικού προϊόντος, θέματα που αφορούν την ασφάλεια των ασθενών, τη διαχείριση του εξοπλισμού, καθώς και οποιαδήποτε άλλη υποχρέωση

είναι απαραίτητο να πληροίτε με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής.

3.2.6 Φάση παρακολούθησης διεξαγωγής της κλινικής μελέτης

Κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης, την ευθύνη για την ορθή διεξαγωγή της φέρει η Ερευνητική Ομάδα. Η ευθύνη του Χορηγού είναι να διασφαλίσει ότι ο Ερευνητής ακολουθεί το εγκεκριμένο από τις αρχές πρωτόκολλο, τους κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής και συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις του κανονιστικού πλαισίου. Μια εκ των βασικότερων προκλήσεων κατά τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών είναι η επίτευξη και διατήρηση ικανοποιητικού ρυθμού ένταξης νέων ασθενών. Αποτελεί αναμφισβήτητα έναν από τους δείκτες παρακολούθησης της απόδοσης της μελέτης και έρχεται επιπροσθέτως να επιβεβαιώσει κατά πόσο τα προηγούμενα στάδια διεξήχθησαν σωστά. Ο χαμηλός ρυθμός ένταξης νέων ασθενών μπορεί να υποκρύπτει μια σειρά εσφαλμένων επιλογών μεταξύ των οποίων θα μπορούσαν να είναι η επιλογή κέντρου που δεν πληρούσε εξαρχής τις προδιαγραφές, η συγγραφή πρωτοκόλλου με αστοχίες στο περιεχόμενο του και η ανεπάρκεια του συνολικού μηχανισμού υποστήριξης των διαδικασιών της κλινικής μελέτης (DeRenzo, Moss, 2006).

Αμέσως μετά την ένταξη του πρώτου ασθενή στη πρωτόκολλο, ο Επιτηρητής της Κλινικής Μελέτης αρχίζει να πραγματοποιεί τις επισκέψεις παρακολούθησης στο

κέντρο διεξαγωγής της. Η συχνότητα, η διάρκεια και τα μεσοδιαστήματα των επισκέψεων προσαρμόζονται ανάλογα με τον τύπο της μελέτης (Παρεμβατική ή Μη Παρεμβατική Μελέτη), το ρυθμό ένταξης νέων ασθενών, τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου και τις ανάγκες που προκύπτουν στην πορεία της Μελέτης. Μέσα στα πλαίσια των επισκέψεων παρακολούθησης, ελέγχονται τα πηγαία έγγραφα, η πορεία διεξαγωγής της μελέτης, η συμμόρφωση με το Πρωτόκολλο και τους κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής, η παρακολούθηση της διαχείρισης του φαρμάκου, του υποστηρικτικού εξοπλισμού, η ακρίβεια των στοιχείων που συλλέγονται συγκρινόμενα με τα πρωτότυπα έγγραφα της μελέτης, η παρακολούθηση των δεδομένων ασφάλειας και η επίλυση οποιουδήποτε θέματος προκύψει.

Όλες οι παρατηρήσεις που συλλέγονται, καθώς και οι πιθανές διορθωτικές ενέργειες, σε συνέχεια των αποκλίσεων που αναγνωρίζονται, καταγράφονται σε μια αναφορά που αρχειοθετείται στο φάκελο της Μελέτης. Μετά το πέρας της επίσκεψης, συνηθίζεται αποστέλλεται μια επιστολή, από τον Επιτηρητή της Μελέτης προς την Ερευνητική Ομάδα, στην οποία περιέχεται μια σύνοψη των παρατηρήσεων που ενέκυψαν κατά τη διάρκεια της και σημεία προς βελτίωση ή διόρθωση.

Η συγκεκριμένη φάση της κλινικής μελέτης θα μπορούσε να αξιολογηθεί μέσω μιας σειράς διαφορετικών δεικτών όπως ο αριθμός των επισκέψεων παρακολούθησης στο κέντρο έναντι της αρχικά ορισθείσας συχνότητας, ο αριθμός των ερωτημάτων προς επίλυση που προκύπτουν από τα δεδομένα που συλλέγονται, καθώς και το μέσο χρονικό διάστημα επίλυσης τους.

3.2.8 Φάση προετοιμασίας για την επεξεργασία και ανάλυση δεδομένων

Πριν από την πραγματοποίηση της ενδιάμεσης ανάλυσης ή της τελικής στατιστικής επεξεργασίας του συνόλου των δεδομένων, ελέγχεται στο μεγαλύτερο δυνατό βαθμό εάν η πληροφορία που συνελέγη είναι σωστή. Άλλωστε τα σφάλματα στα καταχωρημένα δεδομένα είναι συνήθη και ενδέχεται να πραγματοποιηθούν κατά την τέλεση των μετρήσεων, κατά την αρχική καταγραφή των δεδομένων, κατά τη μεταγραφή τους από την αρχική πηγή ή κατά την πληκτρολόγηση τους στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων. Εξετάζονται τα στοιχεία που λείπουν, οι τιμές που αποκλίνουν σημαντικά του μέσου όρου και η ανάγκη διορθώσεων ή πρόσθετων διευκρινίσεων. Ταυτόχρονα, ελέγχεται η ύπαρξη χαρακτηριστικών τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν δυσχέρειες κατά την τελική στατιστική ανάλυση.

Σκοπός της ενδιάμεσης ανάλυσης είναι η σύγκριση των θεραπευτικών σκελών, εστιάζοντας στις παραμέτρους της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας, ενώ η μελέτη είναι σε εξέλιξη. Δεδομένου ότι ο αριθμός, η μεθοδολογία και τα αποτελέσματα αυτών των στατιστικών αναλύσεων επηρεάζουν την πορεία διεξαγωγής της μελέτης, είναι απαραίτητο να σχεδιάζονται με προσοχή και να ορίζονται κατά τη φάση συγγραφής του πρωτοκόλλου. Μέσα στα πλαίσια μιας ενδιάμεσης ανάλυσης, αξιολογείται κατά πόσο πρέπει να συνεχιστεί ή να τερματιστεί πρόωρα η μελέτη. Για τις επίσημες ενδιάμεσες αναλύσεις, ενδέχεται να

συσταθούν ανεξάρτητες επιτροπές αξιολόγησης των δεδομένων που έχουν συγκεντρωθεί μέχρι τη στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης. Ανεξάρτητα από τον αριθμό, το είδος και το σκοπό των ενδιάμεσων αναλύσεων, που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια διεξαγωγής μιας μελέτης, είναι απαραίτητο να ορίζεται το σχετικό πλάνο στο πρωτόκολλο, καθώς και οι περιορισμοί του πλαισίου πραγματοποίησής τους. Η τελική αναφορά της κλινικής μελέτης συντάσσεται μετά το πέρας της μελέτης. Περιλαμβάνει μια σειρά δεδομένων μεταξύ των οποίων πληροφορίες για τον ερευνητικό παράγοντα, τους συμμετέχοντες Ερευνητές, τις στατιστικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, παρόμοιες δημοσιεύσεις, την παρουσίαση των δεδομένων της μελέτης και τα τελικά συμπεράσματα της ενδιάμεσης και της τελικής στατιστικής ανάλυσης (Williams, Davis, Getson, Gould, Hwang, Matthews, Shih, Snapinn, Walton-Bowen, 1993).

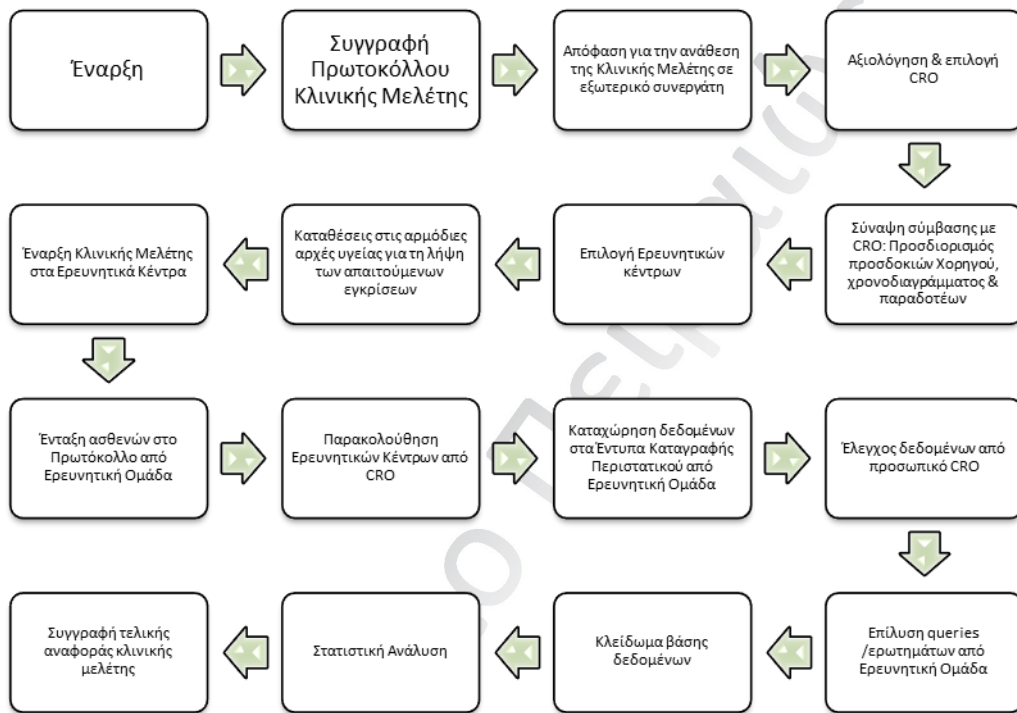
3.2.9 Ολοκλήρωση κλινικής μελέτης

Οι διαδικασίες ολοκλήρωσης της κλινικής μελέτης, που ενδέχεται να προηγούνται της οριστικοποίησης της τελικής αναφοράς της, περιλαμβάνουν την επιστροφή του εξοπλισμού που είχε αποσταλεί στα κέντρα, την ενημέρωση των αρμόδιων Αρχών Υγείας και την αρχειοθέτηση των εγγράφων της κλινικής μελέτης. Μη ολοκλήρωση της κλινικής μελέτης εντός των προβλεπόμενων χρονοδιαγραμμάτων συνεπάγεται αυξημένα κόστη για το Χορηγό, λόγω της παράτασης της υποστήριξης μιας σειράς

δραστηριοτήτων, και κίνδυνο μη τήρησης των συμφωνηθέντων
χρονοδιαγραμμάτων ευρύτερα, γεγονός που αυξάνει τον κανονιστικό κίνδυνο.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Πίνακας 3.1: Βασικά στάδια διεξαγωγής Κλινικής Μελέτης



3.3 Η έννοια της διεργασίας Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας

Η διεργασία Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (Quality Risk Management) αποτελεί μια μεθοδολογία που εφαρμόζεται μέσα στα πλαίσια της ανάπτυξης νέων φαρμακευτικών προϊόντων, των επιθεωρήσεων/ελέγχων Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής (Good Manufacturing Practice) και κατά την προετοιμασία του ποιοτικού σκέλους των αιτήσεων προς τις ρυθμιστικές αρχές,

για την έγκριση νέας ή την επέκταση υπάρχουσας ένδειξης, συμπεριλαμβανομένης της φάσης διεξαγωγής των Κλινικών Μελετών. Εμπεριέχει ένα σύνολο δραστηριοτήτων και παρεμβάσεων που αποσκοπούν στην ανίχνευση, την εκτίμηση, την πρόληψη ή την ελαχιστοποίηση των κινδύνων που συνδέονται με την ανάπτυξη και τη διάθεση ενός φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των εν λόγω δραστηριοτήτων και παρεμβάσεων. Η έμφαση που δίνεται σε κάθε στάδιο της μεθοδολογίας και ο βαθμός των απαιτήσεων διαφοροποιούνται κατά περίπτωση, δεδομένου ότι πρέπει να συνυπολογίζεται ο κίνδυνος που συνδέεται με την εκάστοτε δραστηριότητα. Η διεργασία Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας χρησιμοποιεί μια σειρά εργαλείων κατά τη λήψη αποφάσεων, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η Ανάλυση Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας (Failure Modes and Effect Analysis, FMEA, ICH Q9).

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής του Διεθνούς Οργανισμού για την Εναρμόνιση, ο Χορηγός και ο Συμβαλλόμενος Οργανισμός Έρευνας οφείλουν να εφαρμόζουν και να διατηρούν συστήματα διασφάλισης ποιότητας και ποιοτικού ελέγχου. Σε επίπεδο Κλινικής Μελέτης, η ύπαρξη ενός συστήματος ποιότητας διασφαλίζει ότι παρακολουθείται η συμμόρφωση με τις επίσημες διαδικασίες και το κανονιστικό πλαίσιο, αναγνωρίζονται οι αποκλίσεις, οι αστοχίες των εφαρμοσθέντων διαδικασιών και αξιολογείται ο αντίστοιχος κίνδυνος. Ο ευρύτερος στόχος των συστημάτων διασφάλισης ποιότητας, μέσα στα πλαίσια διεξαγωγής μιας Κλινικής Μελέτης, είναι η οργάνωση μιας σειράς διαδικασιών με απώτερο στόχο τη διαφύλαξη της προστασίας των δικαιωμάτων,

της ασφάλειας και της καλής κατάστασης των ασθενών, καθώς και της εγκυρότητας και της αξιοπιστίας των δεδομένων της. Ο Χορηγός φέρει πάντα την τελική ευθύνη για τη συνολική διαχείριση και διεξαγωγή της Κλινικής Μελέτης, ανεξάρτητα από το αν μέρος της δραστηριότητας εκχωρείται στο Συμβαλλόμενο Οργανισμό Έρευνας.

Η διαχείριση των ζητημάτων ποιότητας αποτελεί μια δυναμική διαδικασία. Η συνεχής βελτίωση επιτυγχάνεται μόνο όταν οι συγκεκριμένες διαδικασίες αναθεωρούνται, αξιολογώντας τα δεδομένα που συλλέγονται σε συνεχή βάση. Απαραίτητη προϋπόθεση για τον προσδιορισμό και την αξιολόγηση του κινδύνου ανά δραστηριότητα είναι ο καθορισμός των προτεραιοτήτων που πρέπει να δοθούν. Στην περίπτωση των Κλινικών Μελετών, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην προστασία της ασφάλειας και των δικαιωμάτων των ασθενών και στη διασφάλιση της εγκυρότητας των δεδομένων της Κλινικής Δοκιμής, που θα αποτελέσουν τη βάση για τη λήψη άδειας κυκλοφορίας από τις Αρχές, σε μεταγενέστερο στάδιο. Ακολουθεί η διασφάλιση της φήμης του Χορηγού και η επίτευξη ικανοποιητικού ρυθμού ένταξης ασθενών στο ερευνητικό πρόγραμμα. Οι πιθανοί κίνδυνοι που αποτελούν απειλή για τις προτεραιότητες της Κλινικής Δοκιμής είναι και αυτοί που προσελκύουν την επένδυση περισσότερων πόρων, μέσα στα πλαίσια της προσπάθειας διαχείρισης και ελαχιστοποίησης τους. Οι εν λόγω κίνδυνοι είναι υπαρκτοί, είτε η διαχείριση της μελέτης γίνει από το Χορηγό, είτε ανατεθεί σε εξωτερικό συνεργάτη. Στην εν λόγω περίπτωση, αυτό που αξιολογείται είναι η ικανότητα του εξωτερικού συνεργάτη να φέρει σε πέρας

αποτελεσματικά τη διαδικασία, χωρίς να θέσει σε κίνδυνο τις προτεραιότητες που έχουν οριστεί.

Μέσω της διεργασίας Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας, μπορούν να αναγνωριστούν δυο διαφορετικές κατηγορίες κινδύνου. Η πρώτη ανάγεται σε επίπεδο μελέτης και η δεύτερη σε επίπεδο προμηθευτή. Ακολουθεί η περιγραφή της λογικής προσέγγισης της διαδικασίας Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του Διεθνούς Οργανισμού για την Εναρμόνιση, η θεωρία της οποίας θα εφαρμοσθεί μέσω της μεθοδολογίας Ανάλυσης Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας (FMEA), μέσα στα πλαίσια της εν λόγω διπλωματικής εργασίας, με πεδίο εφαρμογής τις Κλινικές Μελέτες (EMA, 2013, 2011, Saari 2004, ICH Q9, 2005).

3.3.1 Αναγνώριση & Αξιολόγηση Κινδύνου Ποιότητας

Η φάση της αναγνώρισης και αξιολόγησης του κινδύνου στοχεύει στον προσδιορισμό του βαθμού έκθεσης του οργανισμού στην αβεβαιότητα μέσω μιας πολυπαραγοντικής προσέγγισης. Αυτό προϋποθέτει άριστη γνώση του τρόπου λειτουργίας του Χορηγού και του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας, της αγοράς στην οποία δραστηριοποιούνται, του νομικού και κοινωνικού πλαισίου, καθώς και τη δυνατότητα της ορθής κατανόησης των στρατηγικών και λειτουργικών στόχων, σε συνδυασμό με τις απειλές και τις ευκαιρίες που

σχετίζονται με την επίτευξη αυτών των στόχων. Η αναγνώριση κινδύνου προσεγγίζεται με τρόπο μεθοδικό για να διασφαλίσει ότι όλες οι σημαντικές δραστηριότητες εντός του οργανισμού έχουν αναγνωρισθεί και ότι όλοι οι κίνδυνοι που απορρέουν από αυτές τις δραστηριότητες έχουν προσδιορισθεί. Κάθε παράγοντας αβεβαιότητας και πιθανής απειλής, που σχετίζεται με αυτές τις δραστηριότητες, αναγνωρίζεται και κατηγοριοποιείται.

Η διαδικασία εκτίμησης κινδύνου μπορεί να καταλήγει σε ένα ποσοτικό, μερικώς ποσοτικό ή ποιοτικό αποτέλεσμα, εμπλεκώντας την πιθανότητα εμφάνισης του κινδύνου και τις ενδεχόμενες συνέπειες. Το αποτέλεσμα της εν λόγω διεργασίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να παραχθεί ένα προφίλ κινδύνου, στα πλαίσια του οποίου αποδίδεται ο βαθμός σημαντικότητας κάθε παράγοντα κινδύνου και παρέχεται ένα εργαλείο, υποστηρικτικό κατά τη φάση θέσπισης προτεραιοτήτων, όταν είναι σε εξέλιξη οι προσπάθειες χειρισμού του κινδύνου. Κάθε αναγνωρισμένος κίνδυνος κατηγοριοποιείται και αποδίδεται η σχετική σημαντικότητα. Παράλληλα, χαρτογραφείται ο κίνδυνος επί της δραστηριότητας επιρροής, περιγράφονται οι βασικές, εφαρμοζόμενες διαδικασίες ελέγχου και υποδεικνύονται περιοχές, όπου ο βαθμός ελέγχου του κινδύνου είναι απαραίτητο να αναθεωρηθεί.

Κατά το πέρασμα από το θεωρητικό πλαίσιο περιγραφής των βημάτων που εμπεριέχονται στη φάση αναγνώρισης και αξιολόγησης του κινδύνου, στην εφαρμογή στο επίπεδο της εκχώρησης των δραστηριοτήτων της κλινικής μελέτης σε Τρίτους, επισημαίνονται δυο βασικές κατηγορίες κινδύνου ως βάση προς ανάλυση. Πρόκειται για τους κινδύνους που συνδέονται ευθέως με τη

διεξαγωγή της μελέτης και τους κινδύνους που συνδέονται με τις διαδικασίες επιλογής, παρακολούθησης και αξιολόγησης του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας. Η δεύτερη κατηγορία αποτελεί αντικείμενο εστίασης της διπλωματικής εργασίας (EMA, 2013, 2011, Saari 2004, ICH Q9, 2005).

3.3.2 Κίνδυνοι που συνδέονται με τη διεξαγωγή της Κλινικής Μελέτης

3.3.2.1 Κίνδυνοι που συνδέονται με το ερευνητικό φάρμακο

Πιθανοί κίνδυνοι που συνδέονται με τη χρήση του ερευνητικού φαρμάκου απορρέουν από την παραγωγική διαδικασία της δραστικής ουσίας ή του ερευνητικού προϊόντος, τις φυσικο-χημικές, φαρμακοκινητικές, φαρμακολογικές και τοξικολογικές ιδιότητες του. Δεδομένου ότι οι κίνδυνοι που εντοπίζονται κατά τις προ-κλινικές δραστηριότητες και την παραγωγική διαδικασία συνδέονται με ενέργειες που προηγούνται της διαδικασίας της κλινικής μελέτης και αποτελούν ένα σκέλος δραστηριοτήτων που δεν εμπίπτει στην ευθύνη του μέσου Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας, δε θα αποτελέσουν αντικείμενο επεξεργασίας της συγκεκριμένης εργασίας. Αυτό δε σημαίνει ότι δεν υπάρχουν Συμβαλλόμενοι Οργανισμοί Έρευνας, εκτός ελλαδικού χώρου, που παρέχουν προ-κλινικές υπηρεσίες, αλλά αυτό δεν αποτελεί δραστηριότητα που ενδιαφέρει τοπικά τα ελληνικά παραρτήματα των πολυεθνικών φαρμακευτικών επιχειρήσεων. Κατ' επέκταση δεν παρέχονται σχετικές υπηρεσίες από τους

Συμβαλλόμενους Οργανισμούς Έρευνας. Ειδική κατηγορία αποτελούν μεμονωμένες ερευνητικές ομάδες που έχουν συστήσει εταιρείες παροχής υπηρεσιών έρευνας και δραστηριοποιούνται στις προ-κλινικές δοκιμές φαρμάκων αλλά η συγκεκριμένη κατηγορία, επίσης, δεν αποτελεί μέρος επεξεργασίας της συγκεκριμένης εργασίας (MRC/DH/MHRA, 2011) .

3.3.2.2 Κίνδυνοι που συνδέονται με το σχεδιασμό και το πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης

Ενδεχόμενοι κίνδυνοι που συνδέονται με το σχεδιασμό της μελέτης περιλαμβάνουν την πολυπλοκότητα του σχεδιασμού της κλινικής μελέτης, τα χαρακτηριστικά του υποψήφιου προς ένταξη πληθυσμού, τις ιδιαιτερότητες της θεραπευτικής περιοχής που καλύπτει, (πχ δύσκολη η ένταξη ασθενών με σπάνιες νόσος), τον υπολογισμό του μεγέθους του πληθυσμού ενδιαφέροντος, την επάρκεια και σαφήνεια των κριτηρίων ένταξης και τις μη ιατρικές σχετιζόμενες με το πρωτόκολλο διαδικασίες. Όπως αποκλείστηκε της επεξεργασίας η κατηγορία των κινδύνων που συνδέονται με το ερευνητικό φάρμακο, η εν λόγω κατηγορία θα εξαιρεθεί της ανάλυσης μέσα στα πλαίσια της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας, δεδομένου ότι το αντίστοιχο εύρος δραστηριοτήτων συνήθως υποστηρίζεται από το Χορηγό, σε τοπικό επίπεδο, και όχι από το Συμβαλλόμενο Οργανισμό Έρευνας (MRC/DH/MHRA, 2011) ..

3.3.3 Κίνδυνοι που συνδέονται με τις διαδικασίες επιλογής, παρακολούθησης και αξιολόγησης του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας

3.3.3.1 Διαδικασίες αξιολόγησης και επιλογής Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας

Ο Χορηγός είναι απαραίτητο να ορίζει μέσω γραπτών διαδικασιών συγκεκριμένα κριτήρια αξιολόγησης και επιλογής των υποψήφιων προμηθευτών του, πριν την έναρξη οποιασδήποτε συνεργασίας, με έμφαση σε σημεία όπως η εκτίμηση των διαδικασιών εκπαίδευσης, της εμπειρίας και των πιστοποιήσεων του προσωπικού του CRO, την αξιολόγηση των εγκαταστάσεων, των υποδομών, της τεχνογνωσίας, των εσωτερικών διαδικασιών, του επιπέδου εσωτερικής οργάνωσης, της επάρκειας του οργανογράμματος, την οικονομική κατάσταση και τις διαδικασίες διασφάλισης επιχειρησιακής συνέχειας. Μέσα στα πλαίσια των διαδικασιών αυτών, είναι απαραίτητο να επικοινωνούνται οι απαιτήσεις και οι προσδοκίες του Χορηγού προς το Συμβαλλόμενο Οργανισμό Έρευνας, πριν τη σύναψη οποιασδήποτε συνεργασίας. Άλλωστε, πέραν των ανωτέρω, η λειτουργία του CRO πρέπει να παρακολουθείται καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής της ερευνητικής δραστηριότητας και να μην περιορίζεται στα αποτελέσματα μιας αρχικής θετικής αξιολόγησης. Ενίοτε πρέπει να ορίζεται και η ανά τακτά διαστήματα επαναξιολόγηση του CRO (MRC/DH/MHRA, 2011).

3.3.3.2 Διαδικασίες επίβλεψης & αξιολόγησης της ποιότητας των παρεχομένων υπηρεσιών του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας

Η αρχική αξιολόγηση του CRO, πριν την ανάθεση οποιασδήποτε υπηρεσίας αποτελεί το πρώτο βήμα μιας ευρύτερης διαδικασίας, σκοπός της οποίας είναι η επιλογή του σωστού προμηθευτή και η παρακολούθηση της απόδοσης του εν συνεχεία σε σταθερή βάση. Δίνεται έμφαση σε σημεία όπως ο έλεγχος της τήρησης των χρονοδιαγραμμάτων, ο έλεγχος της ποιότητας του παραδοτέου έργου, ο ορισμός και η παρακολούθηση των δεικτών παρακολούθησης ποιότητας/απόδοσης (Key Quality/Performance Indicators). Βέβαια, κρίνεται απαραίτητη η περιοδική αναθεώρηση της λίστας των ενεργών προμηθευτών, λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπ' όψιν τις ιδιαιτερότητες και απαιτήσεις των δραστηριοτήτων Έρευνας και Ανάπτυξης, που καθιστούν ιδιαίτερα δύσκολη την αντικατάσταση του προμηθευτή, σε φάσεις που το κύριο μέρος της δραστηριότητας είναι σε εξέλιξη.

Ιδιαίτερο σημείο ενδιαφέροντος αποτελεί η περιγραφή της ανάθεσης των αρμοδιοτήτων, στη σύμβαση που υπογράφεται μεταξύ Χορηγού & Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας. Η αναλυτική περιγραφή των αρμοδιοτήτων που ανατίθενται στο CRO είναι απαραίτητη προϋπόθεση πριν την έναρξη οποιασδήποτε συνεργασίας. Η συγκεκριμένη προϋπόθεση περιγράφεται

άλλωστε στους κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής, με το Χορηγό να φέρει την τελική ευθύνη της διεξαγωγής του έργου, ανεξάρτητα από το αν η δραστηριότητα αυτή εκχωρήθηκε στον εξωτερικό συνεργάτη. Ωστόσο, η συγκεκριμένη κατηγορία συμβάσεων δεν πρέπει να περιορίζεται μόνο στην αναλυτική περιγραφή των αρμοδιοτήτων του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας. Οι δείκτες παρακολούθησης της ποιότητας, της επίδοσης και το χρονοδιάγραμμα των βασικών ενεργειών πρέπει να αποτελούν μέρος της γραπτής συμφωνίας, ώστε να δεσμεύεται επίσημα ο προμηθευτής στην τήρηση τους. Πιθανοί κίνδυνοι από την ανεπαρκή περιγραφή των αρμοδιοτήτων του προμηθευτή είναι η μη εκπλήρωση βασικών στόχων της μελέτης, η μη τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων, καθώς και η μη εκπλήρωση σειράς υποχρεώσεων που δεσμεύουν Χορηγό και προμηθευτή.

Τα σημεία ενδιαφέροντος των εσωτερικών διαδικασιών του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας, που σχετίζονται με τη διαχείριση του ανθρώπινου δυναμικού περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τις διαδικασίες και τα κριτήρια επιλογής του κατάλληλου προσωπικού, την αξιολόγηση των τυπικών προσόντων, των δεξιοτήτων, των πιστοποιήσεων και της προηγούμενης εμπειρίας του προσωπικού, τις διαδικασίες διαχείρισης της απόδοσης, της αξιολόγησης, της αρχικής εκπαίδευσης, της συνεχιζόμενης εκπαίδευσης και τη διαχείριση της αλλαγής. Είναι σημαντικό ο προμηθευτής να έχει διαδικασίες που να διασφαλίζουν ότι μόνο το κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, με τις απαιτούμενες δεξιότητες και συμπεριφορές, θα υποστηρίξει τη συμβαλλόμενη υπηρεσία. Η απουσία σχετικών διαδικασιών ή η ύπαρξη ανεπαρκών

διαδικασιών διαχείρισης προσωπικού, ενέχει κινδύνους σχετικά με την ικανότητα του προμηθευτή να διεκπεραιώσει επιτυχώς και εντός των απαιτούμενων προδιαγραφών την εκχωρούμενη υπηρεσία, με ο,τι αυτό συνεπάγεται για την επίτευξη των στόχων του Χορηγού.

Τέλος, ο ρυθμός εναλλαγής προσωπικού αποτελεί μέτρο του βαθμού της σταθερότητας της σύνθεσης του προσωπικού στο χρόνο. Στόχος είναι να διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα. Υψηλοί ρυθμοί εναλλαγής προσωπικού ενδέχεται να έχουν επίδραση στην ομαλή συνέχιση και στην επαρκή παρακολούθηση της ποιότητας της παρεχόμενης υπηρεσίας, είτε ο συγκεκριμένος ρυθμός αφορά αλλαγές του προσωπικού του CRO, είτε του Χορηγού. Ουσιαστικά, λειτουργεί εις βάρος της διαδικασίας αδιάλειπτης παρακολούθησης του προμηθευτή και της εκχωρούμενης δραστηριότητας και της παροχής υποστήριξης, όταν και όπου χρειάζεται, περιορίζοντας τη δυνατότητα επαρκούς διαχείρισης του έργου από το Χορηγό (MRC/DH/MHRA, 2011).

3.4 Έλεγχος Κινδύνου

Το στάδιο της διερεύνησης εναλλακτικών ενεργειών ελέγχου του κινδύνου εμπεριέχει τη λήψη σειράς αποφάσεων που ισοδυναμούν με αποδοχή του

κινδύνου, προσδιορίζοντας τους δείκτες ποιότητας του προμηθευτή, τη σχετική συχνότητα παρακολούθησης τους και επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη των αστοχιών του συστήματος και την ενδεχόμενη επίδραση τους στον ασθενή και την ερευνητική δραστηριότητα ευρύτερα. Επίσης, λαμβάνονται αποφάσεις αναφορικά με τον ορισμό διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών για τον περιορισμό του κινδύνου και καταγράφονται αναλυτικά και τεκμηριώνονται οι αποφάσεις που λαμβάνονται αναφορικά με τον τρόπο παρακολούθησης του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας.

Όταν η διεργασία ανάλυσης κινδύνου ολοκληρωθεί, οι εκτιμώμενοι κίνδυνοι συγκρίνονται έναντι των κριτηρίων κινδύνου που έχει ορίσει η επιχείρηση. Τα κριτήρια κινδύνου μπορεί να περιλαμβάνουν τα σχετικά κόστη και οφέλη, τις νομικές απαιτήσεις, τους κοινωνικο-οικονομικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και τις τοποθετήσεις όσων έχουν έννομο συμφέρον, κλπ. Η αξιολόγηση κινδύνου επομένως, χρησιμοποιείται για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη βαρύτητα των επιμέρους κινδύνων για τον οργανισμό και το κατά πόσον ο συγκεκριμένος κίνδυνος θα γίνει αποδεκτός ή θα αντιμετωπισθεί, μέσω σειράς πρόσθετων ενεργειών.

Οποιοδήποτε σύστημα χειρισμού των κινδύνων, που επάγει η εκχώρηση των δραστηριοτήτων της κλινικής μελέτης σε εξωτερικό συνεργάτη, θα έπρεπε να παρέχει, ως ελάχιστο:

- τις συνθήκες αποτελεσματικής και αποδοτικής λειτουργίας του οργανισμού
- αποτελεσματικά εσωτερικά μέτρα ελέγχου

- εστίαση στη συμμόρφωση με τη νομοθεσία και το κανονιστικό πλαίσιο

Η παρακολούθηση και ο έλεγχος των δεδομένων αποτελούν σημαντικό κομμάτι της διαδικασίας Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας. Το επίκεντρο της αποτελεσματικής Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας έγκειται στην αναγνώριση και το χειρισμό των κινδύνων, με στόχο την επίτευξη προστιθέμενης αξίας σε όλες τις δραστηριότητες της κλινικής μελέτης. Ταξινομεί πιθανά οφέλη και απειλές από όλους τους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τη διαδικασία. Αυξάνει την πιθανότητα επιτυχίας, και μειώνει την πιθανότητα αποτυχίας και την αβεβαιότητα επίτευξης των συνολικών στόχων της επιχείρησης. Η διαχείριση κινδύνου είναι μία συνεχής και αναπτυσσόμενη διεργασία, η οποία διατρέχει τη στρατηγική του οργανισμού και την υλοποίηση της. Προσεγγίζει μεθοδικά όλους τους κινδύνους που περιβάλλουν τις παλαιότερες, τρέχουσες και ιδιαίτερες τις μελλοντικές δραστηριότητες του οργανισμού. Αποτελεί μια συστηματική διαδικασία που σχεδιάζεται με σκοπό να ενισχύσει τη λήψη αποφάσεων σχετιζομένων με θέματα κινδύνου, βασιζόμενη σε επιστημονικά τεκμήρια (EMA, 2013, 2011, Saari 2004, ICH Q9, 2005).

3.5 Περιοδική παρακολούθηση Κινδύνου

Το στάδιο της παρακολούθησης επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα των ενεργειών που διεξήχθησαν, μέσα στα πλαίσια των σταδίων Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας που προηγήθηκαν. Αξιολογείται κατά πόσο οι κίνδυνοι

έχουν αναγνωρισθεί, έχουν κατηγοριοποιηθεί επαρκώς και έχουν σχεδιαστεί κατάλληλες ενέργειες για την αντιμετώπιση τους. Εντοπίζονται τυχόν αποκλίσεις από το αρχικό πλάνο και γίνονται οι κατάλληλες προσαρμογές όπου χρειάζεται. Η αναθεώρηση της διαδικασίας Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας είναι απαραίτητη όταν αναγνωρισθεί ένας κίνδυνος που είτε δεν είχε εντοπισθεί αρχικά, είτε αποδείχτηκε ότι δεν είχαν εκτιμηθεί σωστά οι επιπτώσεις του. Η παρακολούθηση και ο έλεγχος της διαδικασίας Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας πρέπει να είναι μια συνεχής διαδικασία (EMA, 2013, 2011, Saari 2004, ICH Q9, 2005).

3.6 Διαδικασία Αναφοράς Κινδύνου και Επικοινωνία

Η διαδικασία της επικοινωνίας εξυπηρετεί την πληροφόρηση του Χορηγού και του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας αναφορικά με τη διαδικασία Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας αμφίδρομα. Δεν αποτελεί απαραίτητως ένα διακριτό στάδιο αλλά διατρέχει όλη τη διαδικασία Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας. Ανταλλάσσονται απόψεις για τους κινδύνους του οργανισμού, καθώς και απόψεις για τη βελτιστοποίηση των εκτιμήσεων. Η αποτελεσματική διαχείριση κινδύνου απαιτεί μία δομή αναφορών και αξιολογήσεων που διασφαλίζουν ότι οι κίνδυνοι αναγνωρίζονται και αποτιμώνται αποτελεσματικά και ότι τα κατάλληλα μέτρα ελέγχου είναι σε εφαρμογή. Τακτικές επιθεωρήσεις

ελέγχου της πολιτικής και της συμμόρφωσης με τα πρότυπα θα έπρεπε να πραγματοποιούνται και η επίδοση ως προς τα πρότυπα να επανελέγχεται για να αναγνωρίζονται σημεία προς βελτίωση.

Μέσα στα πλαίσια της εν λόγω διπλωματικής εργασίας, δε θα υπάρξει ιδιαίτερη εστίαση στο σκέλος της διαδικασίας αναφοράς του κινδύνου ποιότητας (EMA, 2013, 2011, Saari 2004, ICH Q9, 2005).

3.7 Ανάλυση Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας (Failure Modes and Effects Analysis, FMEA)

Μέσα στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας, εφαρμόζεται η μέθοδος Ανάλυσης Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας, ένα εκ των εργαλείων Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας. Η μέθοδος Ανάλυσης Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας αποτελεί μια επαγωγική ανάλυση που χρησιμοποιείται για τη συστηματική προσέγγιση των πιθανότερων αιτιών και συνεπειών που επηρεάζουν τα στοιχεία ενός συστήματος, που στην προκειμένη περίπτωση ταυτίζεται με το σύστημα των εσωτερικών διαδικασιών του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας στον οποίο έχουν εκχωρηθεί συγκεκριμένα στάδια διεξαγωγής της Κλινικής Μελέτης. Η επιλεγείσα μέθοδος χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των συνεπειών κάθε αστοχίας των επιμέρους παραμέτρων του

ορισθέντος συστήματος, μέσα στα πλαίσια των πολλαπλών λειτουργιών του συστήματος, και για την αναγνώριση των καταστάσεων αστοχίας που επηρεάζουν σημαντικά την αξιοπιστία και την ασφάλεια του συστήματος και κατ' επέκταση του τελικού αποτελέσματος. Από τη στιγμή που εφαρμοστούν μηχανισμοί αναγνώρισης των ενδεχόμενων αστοχιών της διαδικασίας, είναι δυνατό να ληφθούν μέτρα μείωσης του κινδύνου που αποτρέπουν την επανεμφάνιση των αστοχιών. Η εφαρμογή της μεθόδου FMEA προϋποθέτει άριστη κατανόηση της εκάστοτε διαδικασίας, ήτοι της διαδικασίας διεξαγωγής της κλινικής μελέτης. Μεθοδολογικά, χωρίζει σύνθετες διαδικασίες σε επιμέρους βήματα, αναγνωρίζει παράγοντες αστοχίας, τις παραμέτρους που προκαλούν αυτές τις αστοχίες και τα πιθανά αποτελέσματα αυτών των αστοχιών. Η συγκεκριμένη μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον ορισμό προτεραιοτήτων αναφορικά με τους κινδύνους και για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των ενεργειών περιορισμού του κινδύνου. Σε γενικές γραμμές, απαιτείται να προσδιορισθούν τα παρακάτω στοιχεία:

- Τα λειτουργικά όρια του συστήματος
- Οι κύριες λειτουργίες του συστήματος
- Οι προδιαγραφές της λειτουργίας του συστήματος και των επιμέρους στοιχείων του, όπως και οι προδιαγραφές που αφορούν το περιβάλλον στο οποίο βρίσκονται.

Τα βασικά βήματα εφαρμογής της FMEA μεθόδου είναι τα εξής:

- I. Ορίζεται το υπό μελέτη σύστημα, ενέργεια που εμπεριέχει τον καθορισμό των ορίων του συστήματος, την περιγραφή της διαδικασίας, την εύρεση των εσωτερικών συσχετίσεων και τον ορισμό των δυνητικών αστοχιών που μπορεί να σημειωθούν, μέσα στα πλαίσια λειτουργίας του συστήματος.
- II. Σύνδεση των υπό διερεύνηση αστοχιών του συστήματος με τις λειτουργίες του συστήματος και τα σημεία της διαδικασίας που ενδέχεται να επηρεαστούν. Αναλύονται τα πιθανά σενάρια που μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση κάθε αστοχίας.
- III. Προσδιορισμός των ενδεχόμενων επιδράσεων από την εμφάνιση κάθε πιθανής αποτυχίας.
- IV. Ορισμός και ταξινόμηση της σοβαρότητας κάθε αστοχίας με βάση τον αντίκτυπο που έχει στη λειτουργία του συστήματος. Προσδιορισμός των επιμέρους δραστηριοτήτων που επηρεάζονται και στη συνέχεια επηρεάζουν τη συνολική λειτουργία του συστήματος.
- V. Αναζήτηση των αιτιών που μπορεί να οδηγήσουν σε κάθε πιθανή αποτυχία.
- VI. Αναζήτηση για καθεμιά από τις παραπάνω αιτίες των τρόπων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στον έγκαιρο εντοπισμό της.
- VII. Καταγραφή των προτεινόμενων ενεργειών που μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα των επιπτώσεων κάθε αποτυχίας (EMA, 2013, 2011, Saari 2004, ICH Q9, 2005).

3.8 Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. *“General Considerations for Clinical Trials”*, ICH Topic E 8, CPMP, 1998
2. *“General Considerations for Clinical Trials”*, ICH Topic E 8, CPMP, 1998
3. **Tetzlaff JM, Chan AW, Kitchen J, Sampson M, Tricco AC, Moher D, Sanmitra Bhattacharyaa, Michael N. Cantorb**, *“Guidelines for randomized clinical trial protocol content: a systematic review”*, BioMed Central Ltd, 2013
4. **Kenneth A. Getz, Rachael Zuckerman, Anne B. Cropp, Anna L. Hindle, Randy Krauss, Kenneth I. Kaitin**, *“Measuring the Incidence, Causes, and Repercussions of Protocol Amendments”*, Tufts Center for the Study of Drug Development, Therapeutic Innovation and Regulatory Science, 2011
5. **Marta Gehring, Rod S Taylor, Marie Mellody, Brigitte Casteels, Angela Piazzi, Gianfranco Gensini, Giuseppe Ambrosio**, *“Health policy, Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study)”*, **BMJ**, 2013
6. **Evan G. DeRenzo, Joel Moss**, *“Writing Clinical Research Protocols Ethical Considerations”*, Elsevier, 2006

7. **Williams GW, Davis RL, Getson AJ, Gould AL, Hwang IK, Matthews H, Shih WJ, Snapinn SM, Walton-Bowen KL**, *“Monitoring of clinical trials and interim analyses from a drug sponsor’s point of view”*, 1993
8. *“Reflection paper on risk based quality management in clinical trials”*, **European Medicines Agency**, 2013
9. *“Reflection paper on risk based quality management in clinical trials”*, **European Medicines Agency**, 2011
10. **Hanna-Leena Saari**, *“Risk management in drug development projects”*, **Helsinki University of Technology**, 2004
11. *Quality Risk Management”*, **ICH Harmonized Tripartite Guideline**, 2005
12. *Quality Risk Management”*, **ICH Harmonized Tripartite Guideline**, 2005
13. *“Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products”*, **MRC/DH/MHRA Joint Project**, 2011
14. *“Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products”*, **MRC/DH/MHRA Joint Project**, 2011
15. *“Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products”*, **MRC/DH/MHRA Joint Project**, 2011
16. *“Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products”*, **MRC/DH/MHRA Joint Project**, 2011

17. *Points to consider on GCP inspection findings and the benefit-risk balance*, **European Medicines Agency**, 2012
18. *Hanna-Leena Saari, "Risk management in drug development projects"*, **Helsinki University of Technology**, 2004
19. *Quality Risk Management*, **ICH Harmonized Tripartite Guideline**, 2005
20. *Points to consider on GCP inspection findings and the benefit-risk balance*, **European Medicines Agency**, 2012
21. *Hanna-Leena Saari, "Risk management in drug development projects"*, **Helsinki University of Technology**, 2004
22. *Quality Risk Management*, **ICH Harmonized Tripartite Guideline**, 2005
23. *Points to consider on GCP inspection findings and the benefit-risk balance*, **European Medicines Agency**, 2012
24. *Hanna-Leena Saari, "Risk management in drug development projects"*, **Helsinki University of Technology**, 2004
25. *Quality Risk Management*, **ICH Harmonized Tripartite Guideline**, 2005
26. *Points to consider on GCP inspection findings and the benefit-risk balance*, **European Medicines Agency**, 2012
27. *Hanna-Leena Saari, "Risk management in drug development projects"*, **Helsinki University of Technology**, 2004
28. *Quality Risk Management*, **ICH Harmonized Tripartite Guideline**, 2005

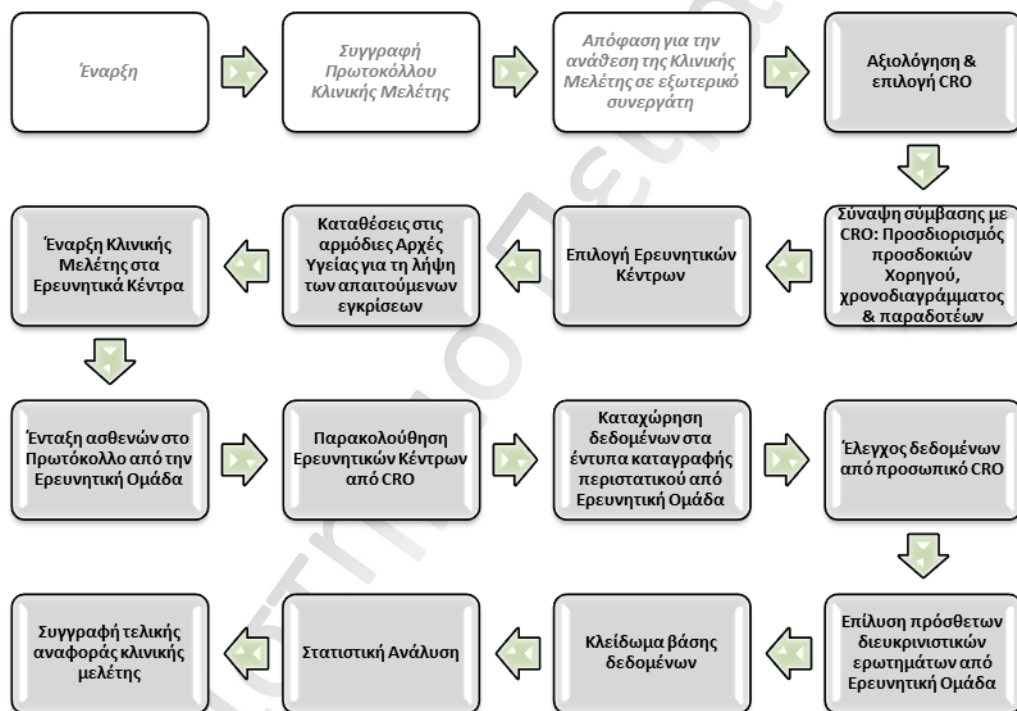
4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΑΣΤΟΧΙΑΣ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΕΚΧΩΡΗΘΕΙΣΑΣ ΣΕ ΣΥΜΒΑΛΛΟΜΕΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΕΡΕΥΝΑΣ

4.1 Εισαγωγή

Το υπό μελέτη σύστημα που τίθεται υπό διερεύνηση, μέσω της μεθόδου Ανάλυσης Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας (Failure Modes and Effects Analysis, FMEA), περιλαμβάνει τα στάδια διεξαγωγής της κλινικής μελέτης, το πλαίσιο των οποίων αναλύθηκε στο Κεφάλαιο 3. Ωστόσο, επισημαίνεται ότι η διαδικασία διαχείρισης και επιτήρησης τους έχει εκχωρηθεί πλήρως σε Συμβαλλόμενο Οργανισμό Έρευνας. Τα όρια του υπό μελέτη συστήματος εσωκλείουν όλες τις φάσεις που εκτυλίσσονται από το στάδιο αξιολόγησης και επιλογής του Ερευνητικού Κέντρου μέχρι τη συγγραφή της τελικής αναφοράς της κλινικής μελέτης (Πίνακας 4.1). Ουσιαστικά, αυτά αποτελούν και τα συνήθη στάδια που εκχωρούνται σε εξωτερικούς συνεργάτες, για μια πληθώρα κλινικών μελετών που διεξάγονται στον Ελλαδικό χώρο. Κανένα εκ των σταδίων διεξαγωγής της κλινικής μελέτης δε μπορεί να αντιμετωπιστεί ως ένα σύνολο διαδικασιών ανεξάρτητο των υπόλοιπων βημάτων, δεδομένων των συσχετίσεων και των αλληλεπιδράσεων που υπάρχουν, στοιχείο που θα ληφθεί υπ' όψιν μέσα στα πλαίσια της ανάλυσης που ακολουθεί.

Καθένα εκ των σταδίων της εκχωρούμενης δραστηριότητας απομονώνεται, εξετάζονται οι ενδεχόμενες αστοχίες που μπορούν να παρουσιαστούν εντός των πλαισίων λειτουργίας του, διερευνώνται οι πιθανότητες εμφάνισης, εντοπισμού κάθε αστοχίας, καθώς και η βαρύτητα της, με βάση τον αντίκτυπο που έχει στην ομαλή διενέργεια του προγράμματος. Ταυτόχρονα, αναλύονται τα αίτια και τα αποτελέσματα κάθε αστοχίας, οι πιθανές ενέργειες για τον περιορισμό ή και την πρόληψη τους και αναπτύσσονται σχετικοί δείκτες αξιολόγησης της πορείας της κλινικής μελέτης, με έμφαση στην παρακολούθηση των αποκλίσεων που συνδέονται με το σύστημα ποιότητας του προμηθευτή και τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης. Καθ' όλη τη διάρκεια των σχετικών αναλύσεων, επισημαίνονται οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των επιμέρους σταδίων διεξαγωγής της δοκιμής.

Πίνακας 4.1 Επιγραμματική παρουσίαση των επιμέρους σταδίων διεξαγωγής της κλινικής μελέτης, ως συστατικά στοιχεία του συστήματος που τίθεται υπό διερεύνηση, μέσα στα πλαίσια της Ανάλυσης Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας (Failure Modes and Effects Analysis, FMEA).



4.2 Διαδικασία αξιολόγησης και επιλογής Ερευνητικών Κέντρων

4.2.1 Ενδεχόμενη αστοχία

Ενδέχεται να αξιολογηθούν και να επιλεγούν Ερευνητικά Κέντρα που δεν πληρούν τις προδιαγραφές σε επίπεδο:

I. Υποδομών

II. Βαθμού κατάρτισης του ερευνητικού προσωπικού

III. Δυνατότητας διάθεσης χρόνου για την επαρκή υποστήριξη των δραστηριοτήτων της κλινικής μελέτης

IV. Δυνατότητας εύρεσης, αξιολόγησης και ένταξης επαρκούς αριθμού υποψήφιων ασθενών που να ανταποκρίνεται στα κριτήρια ένταξης του πρωτοκόλλου.

V. Δυνατότητας λήψης εγκρίσεων για την έναρξη της δραστηριότητας, από την αρμόδια αρχή του νοσοκομείου σε εύλογο χρονικό διάστημα, δίχως να τίθεται σε κίνδυνο η επίτευξη των αρχικά ορισθέντων χρονοδιαγραμμάτων της κλινικής μελέτης.

VI. Ύπαρξης ενδιαφέροντος από πλευράς του ερευνητικού προσωπικού για την επαρκή υποστήριξη της διαδικασίας με βάση τους κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής και της Διακήρυξης του Ελσίνκι.

Επίσης, ενδέχεται να έχει παραληφθεί η διαδικασία αξιολόγησης των Ερευνητικών Κέντρων & αντ' αυτού να ξεκινήσουν απευθείας ενέργειες που αντιστοιχούν σε μεταγενέστερα στάδια της διαδικασίας διεξαγωγής της. Σε γενικές γραμμές, το εν λόγω στάδιο είναι καθοριστικό για τη συνολική εξέλιξη του προγράμματος και οι όποιες αστοχίες ενδέχεται να έχουν αντίκτυπο στο ρυθμό ένταξης ασθενών στην κλινική δοκιμή, στο επίπεδο συμμόρφωσης του Ερευνητικού προσωπικού με τις διαδικασίες που ορίζονται στο πρωτόκολλο και το κανονιστικό πλαίσιο ευρύτερα, στην τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων και στη διασφάλιση της εγκυρότητας των δεδομένων της μελέτης.

4.2.2 Πιθανό αίτιο αστοχίας

Ως πιθανά αίτια των περιγραφέντων αστοχιών, θα μπορούσαν να αποτελούν μια πληθώρα παραγόντων:

I. Είτε πλήρης απουσία, είτε ύπαρξη ανεπαρκούς διαδικασίας αξιολόγησης & επιλογής Ερευνητικών Κέντρων, γεγονός το οποίο δεν εκτιμήθηκε με τη δέουσα βαρύτητα κατά τη φάση του αρχικού ελέγχου των εσωτερικών λειτουργιών και του συστήματος ποιότητας, ευρύτερα του, Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας από το Χορηγό.

II. Μη τήρηση από πλευράς του προσωπικού του CRO των σχετικών εσωτερικών διαδικασιών, λόγω ανεπαρκούς προγραμματισμού ή κουλτούρας μη συμμόρφωσης.

III. Ελλιπής κατάρτιση του προσωπικού του CRO αναφορικά με τη διαδικασία αξιολόγησης των Ερευνητικών Κέντρων και των σχετικών επιπτώσεων της μη συμμόρφωσης στην επίτευξη των ευρύτερων στόχων του κλινικού προγράμματος.

IV. Ελλιπής επιτήρηση των ενεργειών του CRO από τη Χορηγό Εταιρεία, σε συνδυασμό με τους παραπάνω παράγοντες.

V. Έλλειψη προηγούμενης εμπειρίας από πλευράς του προσωπικού του CRO αναφορικά με τις πραγματικές δυνατότητες του Ερευνητικού Κέντρου, όπως αυτές θα μπορούσαν να αξιολογηθούν στην πράξη.

4.2.3 Αποτελέσματα αστοχίας

Τα αποτελέσματα των ατυχών επιλογών του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας κατά τη φάση της αρχικής αξιολόγησης και επιλογής του κέντρου ποικίλουν και μπορεί να είναι καθοριστικά για τη μετέπειτα εξέλιξη και επιτυχή διεκπεραίωση της μελέτης σε πολλά επίπεδα:

I. Μη ένταξη του απαιτούμενου αριθμού ασθενών εντός του προβλεπόμενου χρονοδιαγράμματος.

II. Ανεπαρκής υποστήριξη των διαδικασιών του πρωτοκόλλου, ήτοι μη συμμόρφωση με τους Κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής, των εγκεκριμένων από τις αρμόδιες Αρχές Υγείας διαδικασιών, όπως περιγράφονται στο πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής, τέλεση αυξημένου αριθμού παραβιάσεων, αναγνώριση ευρημάτων, είτε μέσα στα πλαίσια των εσωτερικών ελέγχων του Χορηγού, είτε των επιθεωρήσεων των Αρχών, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για την ασφάλεια των συμμετεχόντων, την εγκυρότητα των δεδομένων της κλινικής μελέτης και τη φήμη του Χορηγού.

III. Μη τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων.

IV. Επένδυση πόρων για την υποστήριξη ενός Ερευνητικού Κέντρου που αδυνατεί να αποδώσει τα αναμενόμενα.

4.2.4 Πιθανότητα εμφάνισης, εντοπισμού και σοβαρότητα

Η πιθανότητα αναγνώρισης της περιγραφείσας αστοχίας είναι αρκετά υψηλή λόγω της επίδρασης που έχει στην εξέλιξη της κλινικής μελέτης. Η επιλογή Ερευνητικού Κέντρου που δεν πληροί τις βασικές προϋποθέσεις θα μπορούσε να εντοπιστεί εκ του αποτελέσματος, συμπεριλαμβανομένων της μη τήρησης των χρονοδιαγραμμάτων της μελέτης, της ένταξης χαμηλού αριθμού ασθενών και του εντοπισμού αξιοσημείωτων αποκλίσεων από το πρωτόκολλο, κατά τη διάρκεια των επισκέψεων παρακολούθησης της μελέτης από το προσωπικό του

CRO. Η ορθή επιλογή Ερευνητικού κέντρου είναι μείζονος σημασίας για την επίτευξη των στόχων του προγράμματος.

4.2.5 Ενέργειες για τον περιορισμό της υπό διερεύνηση αστοχίας και αντίστοιχοι Δείκτες Παρακολούθησης Ποιότητας

Οι ενέργειες βελτιστοποίησης του αποτελέσματος επιλογής των Ερευνητικών Κέντρων θα μπορούσαν να επικεντρωθούν στην ύπαρξη της αντίστοιχης διαδικασίας αξιολόγησης και επιλογής του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας, καθώς και στο περιεχόμενο των υπό αξιολόγηση σημείων. Αυτό συνεπάγεται ότι κατά την αρχική αξιολόγηση του προμηθευτή από το Χορηγό, η συγκεκριμένη διαδικασία πρέπει να ελέγχεται διεξοδικά. Εναλλακτικά, ο Χορηγός μπορεί να ορίζει τις προϋποθέσεις που κρίνει ότι είναι απαραίτητο να αποτελούν μέρος της αξιολόγησης των κέντρων της μελέτης και τις προδιαγραφές που πρέπει να πληρούνται.

Δείκτες Παρακολούθησης Ποιότητας

- I. Συνολικός αριθμός παραβιάσεων πρωτοκόλλου (protocol violation), έναντι του συνολικού αριθμού των επιλέξιμων ασθενών, σε επίπεδο Ερευνητικού Κέντρου. Ως παραβίαση πρωτοκόλλου ορίζεται κάθε μη προγραμματισμένη απόκλιση από όσα ορίζονται στο εγκεκριμένο από τις

Αρχές πρωτόκολλο της μελέτης. Πρόκειται κυρίως για συμβάντα μείζονος βαρύτητας, όπως παραβίαση των κριτηρίων ένταξης/ αποκλεισμού του πρωτοκόλλου, μη αναφορά Σοβαρών Ανεπιθύμητων Συμβάντων εντός των προβλεπόμενων χρονοδιαγραμμάτων, χορήγηση απαγορευμένης θεραπείας, παραβιάσεις κατά τη διαδικασία λήψης του εντύπου συγκατάθεσης, κτλ. Οι συγκεκριμένες παραβιάσεις ενδέχεται να οδηγήσουν σε έξοδο του ασθενή από τη μελέτη ή/ και σε αποκλεισμό των δεδομένων του από την τελική ανάλυση (Bhatt, 2012).

- II. Συνολικός αριθμός αποκλίσεων από το πρωτόκολλο (protocol deviation), έναντι του συνολικού αριθμού των επιλέξιμων ασθενών, σε επίπεδο Ερευνητικού Κέντρου. Ως απόκλιση πρωτοκόλλου ορίζεται κάθε μη προγραμματισμένη παρέκκλιση από όσα ορίζονται στο εγκεκριμένο από τις Αρχές πρωτόκολλο της μελέτης. Πρόκειται κυρίως για συμβάντα μέτριας και ελάχιστονης σημασίας, όπως η μη πραγματοποίηση μεμονωμένης επίσκεψης του ασθενή με βάση το χρονοδιάγραμμα του πρωτοκόλλου κτλ. Συνήθως, δεν οδηγούν σε αποκλεισμό του ασθενή από τη μελέτη ή των δεδομένων του από την τελική στατιστική ανάλυση (Bhatt, 2012). Ο συγκεκριμένος δείκτης θα μπορούσε να χωριστεί περαιτέρω στο συνολικό αριθμό αποκλίσεων μέτριας βαρύτητας και στο συνολικό αριθμό αποκλίσεων ελάχιστονης σημασίας, έναντι του συνολικού αριθμού επιλέξιμων ασθενών σε επίπεδο Ερευνητικού κέντρου.
- III. Συνολικός αριθμός παραβιάσεων πρωτοκόλλου (Bhatt, 2012) σε επίπεδο Ερευνητικού Κέντρου συγκρινόμενος με το μέσο αριθμό

παραβιάσεων πρωτοκόλλου (συμβάντα μείζονος βαρύτητας) όλων των Ερευνητικών Κέντρων της μελέτης

- IV. Συνολικός αριθμός αποκλίσεων από το πρωτόκολλο (συμβάντα μέτριας και ελάσσονος σημασίας) (Bhatt, 2012) σε επίπεδο Ερευνητικού Κέντρου συγκρινόμενος με το μέσο αριθμό αποκλίσεων όλων των Ερευνητικών Κέντρων της μελέτης. Εναλλακτικά ο δείκτης μπορεί να παρουσιάσει τα συμβάντα μέτριας και ελάσσονος σημασίας χωριστά.
- V. Συνολικός αριθμός επιλέξιμων ασθενών στο Ερευνητικό Κέντρο έναντι του αρχικά προγραμματισμένου αριθμού υποψήφιων ασθενών για το ίδιο Ερευνητικό Κέντρο
- VI. Συνολικός αριθμός επιλέξιμων ασθενών στο Ερευνητικό Κέντρο συγκρινόμενος με το μέσο αριθμό επιλέξιμων ασθενών όλων των Ερευνητικών Κέντρων της μελέτης
- VII. Χρόνος ενεργοποίησης του Ερευνητικού Κέντρου συγκρινόμενος με το μέσο χρόνο ενεργοποίησης όλων των Ερευνητικών Κέντρων της Μελέτης
- VIII. Αριθμός Ερευνητικών Κέντρων που ενεργοποιήθηκαν, εντός των προβλεπόμενων χρονοδιαγραμμάτων, έναντι του αρχικού στόχου
- IX. Ποσοστό Ερευνητικών Κέντρων που έκλεισαν πρόωρα (Bhatt, 2012)

Η ύπαρξη οποιασδήποτε αστοχίας σε επίπεδο εμφάνισης αυξημένου αριθμού αποκλίσεων από το πρωτόκολλο της μελέτης ενδέχεται να μη συνδέεται αποκλειστικά με σφάλματα κατά τη διαδικασία επιλογής του Ερευνητικού Κέντρου. Σε περίπτωση που εντοπίζονται οι ίδιες συστηματικές αποκλίσεις σε πληθώρα κέντρων είναι απαραίτητο, μέσα στα πλαίσια της διερεύνησης των αιτιών που προκάλεσαν την αστοχία, να επαναξιολογούνται τα αντίστοιχα

σημεία του πρωτοκόλλου της μελέτης και να τροποποιούνται εφόσον κρίνεται απαραίτητο. Άλλωστε, ο αριθμός των τροποποιήσεων του πρωτοκόλλου, κατά την πορεία διεξαγωγής της μελέτης αποτελεί δείκτη της επάρκειας του και της δυνατότητας να σκιαγραφήσεις επαρκώς όλες τις πτυχές της διαδικασίας (Getz, 2011).

4.3 Καταθέσεις στις αρμόδιες Αρχές Υγείας για τη λήψη των απαιτούμενων εγκρίσεων

4.3.1 Ενδεχόμενη αστοχία

Ενδεχόμενες αστοχίες που θα μπορούσαν να επισημανθούν μέσα στα πλαίσια της διαδικασίας των καταθέσεων προς τις αρμόδιες Αρχές Υγείας περιλαμβάνουν:

I. Την κατάθεση ανακριβών, ελλιπών ή εσφαλμένων δεδομένων και την πραγματοποίηση επαναλαμβανόμενων καταθέσεων, λόγω του εντοπισμού των ανεπαρκών δεδομένων που προωθήθηκαν αρχικά προς τις Αρχές.

II. Τη μη τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων κατάθεσης των απαιτούμενων εγγράφων

III. Την έναρξη των διαδικασιών διεξαγωγής της Κλινικής Μελέτης, χωρίς να έχουν εκδοθεί οι απαιτούμενες εγκρίσεις από τις Αρχές.

4.3.2 Πιθανό αίτιο αστοχίας

Οι υπό διερεύνηση αστοχίες που συνδέονται με θέματα που αφορούν τις καταθέσεις στις αρμόδιες Ρυθμιστικές Αρχές θα μπορούσαν να έχουν ως πιθανά αίτια:

I. Τη μη συμμόρφωση του προσωπικού του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας, είτε με τις σχετικές εσωτερικές διαδικασίες, είτε με τις οδηγίες/προσδοκίες του Χορηγού.

II. Την απουσία ορθά δομημένης διαδικασίας που να περιγράφει τα βήματα των καταθέσεων προς τις Αρχές, συμπεριλαμβανομένων επαρκών σημείων ελέγχου που διασφαλίζουν περαιτέρω την εγκυρότητα των υπό κατάθεση δεδομένων.

III. Την ελλιπή κατάρτιση και εμπειρία του προσωπικού του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας αναφορικά με θέματα που σχετίζονται με το κανονιστικό πλαίσιο των Κλινικών Μελετών.

IV. Τη δραστηριοποίηση εντός ενός πλαισίου περιορισμένων προδιαγραφών λόγω απόδοσης έμφαση σε στόχους ποσοτικούς εις βάρος των ποιοτικών στόχων.

V. Ελλιπείς διαδικασίες αξιολόγησης των διαδικασιών και επιτήρησης των δραστηριοτήτων του τμήματος Κανονιστικών Υποθέσεων (ή του τμήματος διεξαγωγής Κλινικών Μελετών ανάλογα με τη δομή του προμηθευτή) του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας από τη Χορηγό Εταιρεία.

IV. Την εξαρχής λήψη εσφαλμένων δεδομένων από το Χορηγό, σε συνδυασμό με την απουσία διαδικασίας επανελέγχου/ τεκμηρίωσης των υπό κατάθεση δεδομένων, από πλευράς του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας.

4.3.3 Αποτελέσματα αστοχίας

Οι αστοχίες που συνδέονται με τη διαδικασία των καταθέσεων προς τις αρμόδιες Αρχές Υγείας θα μπορούσαν να προκαλέσουν:

I. Καθυστερήσεις στην έναρξη της Κλινικής Μελέτης

II. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, έκδοση άδειας κυκλοφορίας νέου φαρμακευτικού προϊόντος από τις Αρχές με καθυστέρηση

II. Επιβολή σειράς κυρώσεων από τις Αρχές σε περίπτωση αναγνώρισης των μη έγκυρων δεδομένων

III. Διακύβευση της αξιοπιστίας των δεδομένων της Κλινικής Μελέτης, της πορείας του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης και κατ' επέκταση της φήμης της Χορηγού Εταιρείας.

IV. Οικονομική ζημία για τη Χορηγό Εταιρεία

4.3.4 Πιθανότητα εμφάνισης, εντοπισμού και σοβαρότητα

Η πιθανότητα εμφάνισης της υπό διερεύνηση αστοχίας, του εντοπισμού της και της συνεπακόλουθων επιπτώσεων συνδέονται άμεσα με την ουσία και το περιεχόμενο της πληροφορίας που παρουσιάστηκαν οι αποκλίσεις. Θα μπορούσε να είναι μείζονος, ελάσσονος σημασίας, με χαμηλότερη ή υψηλότερη πιθανότητα να παρουσιαστεί και να εντοπιστεί το σχετικό εύρημα, κατά τη διάρκεια ελέγχου από τις Αρχές ή τη Χορηγό Εταιρεία. Ωστόσο, η εν λόγω διαδικασία υπόκειται σε ένα αυστηρά ρυθμιζόμενο πλαίσιο που συνεπάγεται αυτόματα ότι η πιθανότητα εντοπισμού της οποιασδήποτε απόκλισης είναι αρκετά πιο υψηλή συγκριτικά με κάθε άλλη επιχειρηματική δραστηριότητα, εκτός περιβάλλοντος Κλινικής Μελέτης. Το δεδομένο αυτό αποτελεί μια γενικότερη επισήμανση που εφαρμόζει σε όλα τα στάδια διεξαγωγής της.

4.3.5 Ενέργειες για τον περιορισμό της αστοχίας και Δείκτες Παρακολούθησης Ποιότητας

Προτεινόμενες ενέργειες που θα μπορούσαν να περιορίσουν την εμφάνιση αστοχιών, μέσα στα πλαίσια της πραγματοποίησης καταθέσεων προς τις Αρχές, είναι:

I. Την ανάπτυξη και ενίσχυση της κουλτούρας συμμόρφωσης, μεταξύ των μελών του προσωπικού του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας, με τις εσωτερικές διαδικασίες και τις απαιτήσεις του κανονιστικού πλαισίου.

II. Τη χάραξη αυστηρά οριοθετημένης διαδικασίας, από το Συμβαλλόμενο Οργανισμό Έρευνας, που να περιγράφει τα βήματα των καταθέσεων προς τις Αρχές και τα αντίστοιχα σημεία ελέγχου που επανατεκμηριώνουν την εγκυρότητα των υπό κατάθεση δεδομένων. Η διαδικασία κατάθεσης προς τις Αρχές πρέπει να αποτελεί σημείο ελέγχου του Χορηγού, κατά την αρχική φάση αξιολόγησης του προμηθευτή.

III. Την εστίαση στις διαδικασίες εκπαίδευσης του προσωπικού του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας σε θέματα που σχετίζονται με το κανονιστικό πλαίσιο.

IV. Την επιτήρηση των ενεργειών του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας από τη Χορηγό Εταιρεία.

Δείκτες Παρακολούθησης Ποιότητας

I. Ο αριθμός των διορθωτικών/ συμπληρωματικών καταθέσεων που πραγματοποιήθηκαν στις Αρχές, σε συνέχεια της αρχικής κατάθεσης, στην οποία είτε εντοπίστηκαν ανακριβή, εσφαλμένα και ελλιπή δεδομένα, είτε ζητήθηκαν πρόσθετες διευκρινίσεις από τις Αρχές.

II. Οι χρονικές αποκλίσεις από το αρχικά ορισθέν χρονοδιάγραμμα πραγματοποίησης των καταθέσεων της Κλινικής Μελέτης

III. Ο αριθμός, το είδος και η βαρύτητα των ευρημάτων/ αποκλίσεων που εντοπίζονται είτε σε σχέση με την εσωτερική διαδικασία καταθέσεων προς τις Αρχές, είτε με τις υποχρεώσεις του προμηθευτή, όπως αυτές ορίζονται στη σύμβαση που υπογράφεται μεταξύ των δυο μερών.

4.4 Διαδικασία έναρξης της Κλινικής Μελέτης στα Ερευνητικά Κέντρα

4.4.1 Ενδεχόμενη αστοχία

Ενδεχόμενες αστοχίες που θα μπορούσαν να συνδεθούν με την επίσκεψη έναρξης της Κλινικής Μελέτης στα Ερευνητικά Κέντρα και ευρύτερα τη διαδικασία έναρξης, θα μπορούσαν να είναι:

- I. Η μη τήρηση των αρχικά ορισθέντων χρονοδιαγραμμάτων έναρξης λόγω ανεπαρκούς προγραμματισμού ή εντοπισμού σφαλμάτων σε προγενέστερα στάδια.
- II. Η διάθεση ανεπαρκών οδηγιών, κατά τη διάρκεια της επίσκεψης έναρξης, από τους Επιτηρητές της, και κατ' επέκταση η παροχή ελλιπούς εκπαίδευσης στην Ερευνητική Ομάδα, αναφορικά με τις διαδικασίες του πρωτοκόλλου και της Κλινικής Μελέτης.
- III. Η έναρξη της Κλινικής Μελέτης χωρίς να έχουν διευθετηθεί βασικές εκκρεμότητες και δίχως να πληρούνται οι αντίστοιχες προϋποθέσεις,

όπως αυτές ορίζονται από τις εσωτερικές διαδικασίες του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας και το ρυθμιστικό πλαίσιο, συμπεριλαμβανομένων ενεργειών όπως η λήψη των απαραίτητων εγκρίσεων από τις Αρχές, η συγκέντρωση των απαιτούμενων εγγράφων, η αποστολή του σχετικού εξοπλισμού και του ερευνητικού φαρμάκου στο Ερευνητικό κέντρο.

4.4.2 Πιθανό αίτιο αστοχίας

Πιθανά αίτια των υπό διερεύνηση αστοχιών, θα μπορούσαν να είναι:

- I. Ο ανεπαρκής προγραμματισμός και η ελλιπής προετοιμασία των ενεργειών που προηγούνται της διαδικασίας έναρξης της Κλινικής Μελέτης, από πλευράς του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας.
- II. Η ελλιπής εκπαίδευσης.
- III. Η κουλτούρα της μη συμμόρφωσης με τις επίσημες διαδικασίες του προμηθευτή.
- IV. Η απόδοση προτεραιότητας σε στόχους ποσοτικούς έναντι των ποιοτικών στόχων.

4.4.3 Αποτελέσματα αστοχίας

Τα πιθανά αποτελέσματα των παρατηρούμενων αποκλίσεων κατά τη φάση έναρξης της Κλινικής Μελέτης θα μπορούσαν να έχουν αντίκτυπο στην εξέλιξη της σε μεταγενέστερα στάδια, στην εμφάνιση αυξημένου αριθμού παραβιάσεων του πρωτοκόλλου και στην αδυναμία επαρκούς υποστήριξης του διαχειριστικού μέρους της Κλινικής Δοκιμής.

4.4.4 Πιθανότητα εμφάνισης, εντοπισμού και σοβαρότητα

Τα αποτελέσματα των αποκλίσεων, που συνδέονται με την επίσκεψη έναρξης της Κλινικής Μελέτης, ενδεχομένως να μη μπορούν να συνδεθούν ευθέως με τις προαναφερθείσες αστοχίες, δεδομένου ότι θα μπορούσαν να έχουν και άλλες πηγές προέλευσης, με βασικότερη την ανεπαρκή διεξαγωγή της διαδικασίας επιλογής Ερευνητικού Κέντρου. Η πιθανότητα εμφάνισης, εντοπισμού και σοβαρότητας αστοχιών που συνδέονται με τη διαδικασία έναρξης της Κλινικής Μελέτης εξαρτώνται από το είδος της εκάστοτε αστοχίας.

4.4.5 Ενέργειες για τον περιορισμό της αστοχίας και Δείκτες Παρακολούθησης Ποιότητας

- I. Ο αριθμός των Ερευνητικών Κέντρων που ενεργοποιήθηκαν στην πράξη, εντός των προβλεπομένων χρονοδιαγραμμάτων, έναντι του συνολικού αριθμού των κέντρων που πραγματοποιήθηκαν οι σχετικές προπαρασκευαστικές ενέργειες έναρξης της Κλινικής Μελέτης (είτε αυτά ενεργοποιήθηκαν είτε όχι). Ο συγκεκριμένος δείκτης θα μπορούσε να αποτελεί υπό προϋποθέσεις δείκτη αξιολόγησης ποσοτικής κατεύθυνσης. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η έναρξη της Κλινικής Μελέτης είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ορθή διεξαγωγή και συμμόρφωση με τις διαδικασίες που προηγούνται αυτής, η τήρηση του χρονοδιαγράμματος θα μπορούσε να ερμηνευτεί ως ένας εκ των δεικτών ποιότητας και συμμόρφωσης με την αντίστοιχη σειρά διαδικασιών.
- II. Το ποσοστό των μελών της Ερευνητικής Ομάδας που εκπαιδεύτηκαν πριν την ανάληψη οποιασδήποτε αρμοδιότητας, μέσα στα πλαίσια διαχείρισης της Κλινικής Μελέτης.
- III. Το ποσοστό των Ερευνητικών Κέντρων που ενεργοποιήθηκαν χωρίς να πληρούνται όλες οι απαιτούμενες προϋποθέσεις (μεταξύ των οποίων η συγκέντρωση των σχετικών εγκρίσεων από τις Αρχές, η υπογραφή των συμβάσεων κτλ).

4.5 Διαδικασία ένταξης ασθενών στο πρωτόκολλο από την Ερευνητική Ομάδα

4.5.1 Ενδεχόμενη αστοχία

Ενδεχόμενες αστοχίες που θα μπορούσαν να συνδεθούν με τη διαδικασία ένταξης νέων ασθενών στο πρωτόκολλο θα μπορούσαν να είναι:

- I. Η ένταξη ασθενών στην Κλινική Μελέτη που δεν πληρούν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού του πρωτοκόλλου
- II. Ο χαμηλός αριθμός ένταξης νέων ασθενών στη μελέτη. Όπως έχει ήδη προαναφερθεί σε αντίστοιχες περιπτώσεις, ο εν λόγω δείκτης θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι έχει ποσοτική εστίαση. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι ο ρυθμός ένταξης νέων ασθενών θα μπορούσε να συμπεριληφθεί μεταξύ των δεικτών αξιολόγησης του βαθμού συμμόρφωσης με σειρά διαδικασιών που προηγούνται της ένταξης νέων ασθενών στη μελέτη, κρίνεται σκόπιμο να αποτελέσει, υπό προϋποθέσεις, δείκτη αξιολόγησης της διαδικασίας. Οι προϋποθέσεις αυτές θα περιελάμβαναν τη συνδυαστική του αξιολόγηση με σειρά άλλων δεικτών αξιολόγησης ποιότητας.
- III. Η ελλιπής συμμόρφωσης με τις αρχικές εξετάσεις του πρωτοκόλλου και την τήρηση των διαδικασιών ευρύτερα.
- IV. Η μη εναρμόνιση της διαδικασίας λήψης έγγραφης συναίνεσης από τους ασθενείς με τις Αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι.

- V. Η ένταξη νέων ασθενών στην Κλινική Μελέτη χωρίς να έχει στηθεί πλήρως ο μηχανισμός υποστήριξης των διαδικασιών εισαγωγής ασθενών στο πρωτόκολλο.
- VI. Η έναρξη της διαδικασίας ένταξης νέων ασθενών στη μελέτη παρότι δεν έχουν ληφθεί απαιτούμενες εγκρίσεις από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές ή δεν έχουν συλλεχθεί τα απαιτούμενα έγγραφα.

4.5.2 Πιθανό αίτιο αστοχίας

Ως πιθανά αίτια των ανωτέρω αστοχιών, θα μπορούσαν να θεωρηθούν:

- I. Η ελλιπής κατάρτιση των Επιτηρητών της Κλινικής Μελέτης
- II. Η ελλιπής κατάρτιση και η ανεπαρκής εκπαίδευση του Ερευνητικού Προσωπικού
- III. Επιλογή Ερευνητικού κέντρου που δεν πληροί τις προδιαγραφές συμμετοχής στην Κλινική Μελέτη
- IV. Εντοπισμός αστοχιών στο περιεχόμενο του πρωτοκόλλου και δη και στα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού της Κλινικής Μελέτης
- V. Η απόδοση μεγαλύτερης εστίασης στην επίτευξη των ποσοτικών στόχων της μελέτης έναντι των ποιοτικών στόχων.

4.5.3 Αποτελέσματα αστοχίας

Τα αποτελέσματα των υπό διερεύνηση αστοχιών θα μπορούσαν να είναι μεταξύ άλλων:

- I. Η συλλογή μη έγκυρων δεδομένων και ο κίνδυνος απόρριψης τους από τις Αρχές λόγω εισαγωγής ασθενών στη μελέτη που δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού της.
- II. Η διακύβευση της ασφάλειας των συμμετεχόντων ασθενών δεδομένου ότι δεν ακολουθήθηκαν οι διαδικασίες της μελέτης, όπως περιγράφονται στο εγκεκριμένο από τις Αρχές πρωτόκολλο της.
- III. Η διακύβευση της φήμης της Χορηγού Εταιρείας.
- IV. Οι καθυστερήσεις και αστοχίες κατά τη φάση ένταξης νέων ασθενών στην Κλινική Μελέτη ενδέχεται να προκαλέσουν σε μεταγενέστερη φάση καθυστερήσεις στα χρονοδιαγράμματα εγκρίσεων του ερευνητικού φαρμάκου

4.5.4 Πιθανότητα εμφάνισης, εντοπισμού και σοβαρότητα

Οι ενδεχόμενες αστοχίες είναι εύκολο να εντοπιστούν μέσα στα πλαίσια των επισκέψεων παρακολούθησης της Κλινικής Μελέτης από τον υπεύθυνο

Επιτηρητή. Η πιθανότητα εμφάνισης είναι υψηλή, ωστόσο επηρεάζεται από τις αστοχίες που αναλύθηκαν σε προγενέστερα στάδια. Ο βαθμός σοβαρότητας είναι επίσης υψηλός δεδομένου ότι διακυβεύεται η ασφάλεια των μη επιλέξιμων ασθενών που δεν έπρεπε εξαρχής να ενταχθούν στη μελέτη.

4.5.5 Ενέργειες για τον περιορισμό της αστοχίας και Δείκτες Παρακολούθησης Ποιότητας

Ενέργειες που θα μπορούσαν να περιορίσουν ενδεχόμενες αστοχίες κατά τη φάση ένταξης νέων ασθενών στη μελέτη είναι η παροχή επαρκούς εκπαίδευσης στο προσωπικό του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας και εν συνεχεία της Ερευνητικής Ομάδας, ο σωστός προγραμματισμός των ενεργειών που προηγούνται της επίσκεψης έναρξης της μελέτης και ο ορισμός αυστηρά οριοθετημένων διαδικασιών προσανατολισμένων στην επαρκή περιγραφή των ενεργειών που είναι απαραίτητο να διεξαχθούν κατά τη φάση ένταξης νέων ασθενών στη μελέτη, από πλευράς προμηθευτή και Ερευνητικού Κέντρου.

Δείκτες Παρακολούθησης Ποιότητας

- I. Συνολικός αριθμός ενταγμένων επιλέξιμων ασθενών έναντι του αρχικά προγραμματισμένου αριθμού υποψήφιων ασθενών, σε επίπεδο μελέτης

- II. Συνολικός αριθμός ενταγμένων επιλέξιμων ασθενών έναντι του αρχικά προγραμματισμένου αριθμού υποψήφιων ασθενών, σε επίπεδο Ερευνητικού Κέντρου.
- III. Ποσοστό ασθενών που αποσύρθηκαν πρόωρα από τη μελέτη σε επίπεδο Ερευνητικού Κέντρου.
- IV. Ποσοστό ασθενών που αποσύρθηκαν πρόωρα από τη μελέτη σε επίπεδο Κλινικής Μελέτης ευρύτερα.
- V. Ποσοστό ασθενών των οποίων τα δεδομένα δε θα συμπεριληφθούν στην τελική στατιστική ανάλυση σε επίπεδο Ερευνητικού Κέντρου και Κλινικής Μελέτης

4.6 Διαδικασία Επιτήρησης Ερευνητικών Κέντρων από το αρμόδιο προσωπικό του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας

4.6.1 Ενδεχόμενη αστοχία

Ενδεχόμενες αστοχίες που θα μπορούσαν να συνδεθούν με τη διαδικασία παρακολούθησης της Κλινικής Μελέτης από τον Επιτηρητή της (προσωπικό του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας), είτε κατά τη διάρκεια των επισκέψεων στο κέντρο, είτε μέσα στα πλαίσια της εξ αποστάσεως παρακολουθήσεως, περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων:

- I. Τη μειωμένη συχνότητα επισκέψεων παρακολούθησης, συγκριτικά με την ενδεδειγμένη ή προτεινόμενη συχνότητα, όπως αυτή ορίζεται κατά την

αρχική σχεδίαση του πλάνου παρακολούθησης της Κλινικής Μελέτης και με βάση την εξέλιξη των αναγκών που προκύπτουν σε κάθε κέντρο.

- II. Τον εντοπισμό αυξημένων μεσοδιαστημάτων στις επισκέψεις παρακολούθησης (χρονικό διάστημα μεταξύ δυο επισκέψεων παρακολούθησης), που συνιστά ενδεικτικό στοιχείο περιορισμένου βαθμού παρακολούθησης και καθοδήγησης του κέντρου από τον Επιτηρητή.
- III. Την ανεπαρκή ή με καθυστέρηση αναγνώριση, από τον Επιτηρητή της Κλινικής Μελέτης, των αποκλίσεων που πραγματοποιούνται, κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της, έναντι του εγκεκριμένου πρωτοκόλλου, σε επίπεδο Ερευνητικού Κέντρου.
- IV. Την ανεπαρκή αντιμετώπιση και διαχείριση, από τον Επιτηρητή, των αποκλίσεων που πραγματοποιεί η Ερευνητική Ομάδα, κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της Κλινικής Μελέτης, έναντι του εγκεκριμένου πρωτοκόλλου, σε επίπεδο Ερευνητικού Κέντρου. Η παρουσία επαναλαμβανόμενων ευρημάτων, κοινού περιεχομένου και προέλευσης, θα μπορούσε να αποτελεί ένδειξη ανεπαρκούς διαχείρισης και αντιμετώπισης των ζητημάτων που εγείρονται και χρήζουν απαραίτητο τον ορισμό διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών για τον περιορισμό τους.
- V. Την παροχή ανεπαρκών οδηγιών, εκπαίδευσης και καθοδήγησης, ευρύτερα, προς την Ερευνητική Ομάδα από τον Επιτηρητή της Κλινικής Μελέτης.

- VI. Τον αυξημένο μέσο χρόνο επίλυσης των ζητημάτων που εγείρονται, σε επίπεδο Ερευνητικού Κέντρου, υπό την καθοδήγηση του Επιτηρητή της Κλινικής Μελέτης.

4.6.2 Πιθανό αίτιο αστοχίας

Ως πιθανά αίτια των ανωτέρω αστοχιών θεωρούνται μεταξύ άλλων:

- I. Η επιβάρυνση του Επιτηρητή της Κλινικής Μελέτης με σημαντικό όγκο εργασίας (επιτήρηση μεγάλου αριθμού Ερευνητικών Κέντρων ή Ερευνητικών Κέντρων με υψηλό ρυθμό ένταξης νέων ασθενών στη μελέτη, στοιχεία που συνεπάγονται αυξημένη ανάγκη για παρουσία των Επιτηρητών στο κέντρο).
- II. Η σύσταση ανεπαρκούς πλάνου παρακολούθησης της Κλινικής Μελέτης.
- III. Η ελλιπής εκπαίδευση του Επιτηρητή της Κλινικής Μελέτης.
- IV. Η απόδοσης έμφασης σε στόχους ποσοτικούς εις βάρος των ποιοτικών στόχων.
- V. Η απουσία σχετικών διαδικασιών ή ύπαρξη ανεπαρκών διαδικασιών παρακολούθησης του Ερευνητικού Κέντρου.
- VI. Ο υψηλός ρυθμός εναλλαγής προσωπικού του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας.

4.6.3 Αποτελέσματα αστοχίας

Τα αποτελέσματα των υπό διερεύνηση αστοχιών θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τη διακύβευση της ασφάλειας των ασθενών που συμμετέχουν στο πρωτόκολλο, την αναγνώριση σημαντικών ευρημάτων, κατά τη διάρκεια των εσωτερικών ελέγχων και των επιθεωρήσεων των ρυθμιστικών αρχών και κατ' επέκταση τη διακύβευση της εγκυρότητας των δεδομένων.

4.6.4 Πιθανότητα εμφάνισης, εντοπισμού και σοβαρότητα

Η πιθανότητα εμφάνισης, εντοπισμού και η σοβαρότητα των αστοχιών, που συνδέονται με τη διαδικασία παρακολούθησης του Ερευνητικού Κέντρου, εξαρτώνται από είδος του ευρήματος. Οι αστοχίες επί της διαδικασίας παρακολούθησης της Κλινικής Μελέτης εντοπίζονται κατά τη διάρκεια εσωτερικών ελέγχων και επιθεωρήσεων από τις αρχές και κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας των δεδομένων που συλλέχθηκαν. Αποτελούν συνήθη ευρήματα που είναι εύκολο να εντοπιστούν από το Χορηγό.

4.6.5 Ενέργειες για τον περιορισμό της αστοχίας και Δείκτες Παρακολούθησης Ποιότητας

Ενέργειες που θα μπορούσαν να περιορίσουν τις αστοχίες κατά τη φάση της παρακολούθησης της Κλινικής Μελέτης από το Συμβαλλόμενο Οργανισμό Έρευνας, θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν την ανάθεση διαχειρίσιμου όγκου εργασίας στον Επιτηρητή της δοκιμής, την παροχή επαρκούς εκπαίδευσης προς Επιτηρητή και Συμβαλλόμενο Οργανισμό Έρευνας και το σωστό προγραμματισμό και προσδιορισμό των ενεργειών που πρέπει να διεξαχθούν κατά τη διάρκεια της Κλινικής Μελέτης.

Δείκτες Παρακολούθησης Ποιότητας

- I. Αριθμός ευρημάτων μείζονος βαρύτητας που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια των εσωτερικών ελέγχων.
- II. Αριθμός ευρημάτων μείζονος βαρύτητας που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια επιθεωρήσεων των Αρχών.
- III. Ποσοστό επιθεωρήσεων & εσωτερικών ελέγχων με θετική ή αρνητική έκβαση.
- IV. Η συχνότητα/ τα μεσοδιαστήματα των επισκέψεων παρακολούθησης των Επιτηρητών του CRO στα Ερευνητικά Κέντρα
- V. Μέσος χρόνος οριστικοποίησης του περιεχομένου των εντύπων καταγραφής περιστατικού σε επίπεδο Ερευνητικού κέντρου και Κλινικής Μελέτης

- VI. Αριθμός διευκρινιστικών ερωτημάτων σε επίπεδο Ερευνητικού κέντρου και Κλινικής Μελέτης
- VII. Μέσος χρόνος επίλυσης και αριθμός ζητημάτων που εγείρονται στα Ερευνητικά Κέντρα, σε επίπεδο Ερευνητικού Κέντρου και μελέτης, ευρύτερα.

4.7 Διαδικασία συλλογής, καταχώρησης και επεξεργασίας δεδομένων Κλινικής Μελέτης

4.7.1 Ενδεχόμενη αστοχία

Ενδεχόμενες αστοχίες επί της διαδικασίας συλλογής, καταχώρησης δεδομένων στα έντυπα καταγραφής περιστατικού και επεξεργασίας πριν το τελικό κλείδωμα της βάσης δεδομένων περιλαμβάνουν:

- I. Την καταγραφή ανακριβών ή ελλιπών δεδομένων στα έντυπα καταγραφής περιστατικού και την ασυμφωνία μεταξύ των δεδομένων που τελικώς περάστηκαν στα έντυπα καταγραφής περιστατικού συγκριτικά με τα δεδομένα των πηγαίων εγγράφων της Κλινικής Μελέτης
- II. Τη μη συμμόρφωση με του κανόνες της Ορθής Πρακτικής Καταγραφής Δεδομένων (Good Documentation Practice, Bargaje, 2011). Η εν λόγω αστοχία θα μπορούσε να μεταφραστεί στην ύπαρξη μη έγκυρων διορθώσεων επί των εντύπων καταγραφής περιστατικού, στην ύπαρξη ελλιπών, δυσδιάκριτων δεδομένων ή ανυπόγραφων εντύπων.

- III. Τον αυξημένο μέσο χρόνο επίλυσης των διευκρινιστικών ερωτημάτων από το Ερευνητικό Κέντρο
- IV. Τη μη τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων συλλογής και διόρθωσης των δεδομένων με αποτέλεσμα το «κλείσιμο» της βάσης δεδομένων με καθυστέρηση.

4.7.2 Πιθανό αίτιο αστοχίας

Ως πιθανότερα αίτια των ανωτέρω αστοχιών, θα μπορούσαν να αναγνωριστούν οι εξής παράγοντες:

- I. Η πραγματοποίηση ελλιπούς ελέγχου από τον Επιτηρητή της Κλινικής Μελέτης (προσωπικό Χορηγού) λόγω ανεπαρκούς καθοδήγησης, ελλιπών διαδικασιών εκπαίδευσης ή κουλτούρας μη συμμόρφωσης με τις εσωτερικές διαδικασίες.
- II. Η παροχή ανεπαρκών οδηγιών, αναφορικά με τη διαδικασία συλλογής και καταγραφής δεδομένων, κατά τη φάση έναρξης της μελέτης και κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της, από τον Επιτηρητή προς την Ερευνητική Ομάδα
- III. Η χρήση εντύπου καταγραφής περιστατικού με ασαφή πεδία και αστοχίες που δεν εντοπίστηκαν κατά τη φάση του αρχικού σχεδιασμού του
- IV. Η ανεπαρκής διαδικασία επανελέγχου του τελικού εντύπου καταγραφής περιστατικού από το προσωπικό που εμπλέκεται στη διαχείριση των

δεδομένων της Κλινικής Μελέτης και η απουσία ευρύτερα σχετικής διαδικασίας

- V. Ο υψηλός ρυθμός εναλλαγής προσωπικού Συμβαλλόμενου Οργανισμού Κλινικής Έρευνας σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια των διαδικασιών που υποστηρίζουν τη διασφάλιση της συνέχειας του έργου σε μεταβατικές φάσεις
- VI. Το συνολικό χρονικό διάστημα από την έναρξη της κλινικής μελέτης (όπως ορίζεται το εναρκτήριο σημείο από τον πελάτη) μέχρι το κλείδωμα της βάσης δεδομένων
- VII. Ο ασαφής ή άστοχος προσδιορισμός των υποχρεώσεων του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας σε ότι αφορά τη διαχείριση των δεδομένων της Κλινικής Μελέτης.

4.7.3 Αποτελέσματα αστοχίας

Τα αποτελέσματα των ανωτέρω αστοχιών θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μη τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων ολοκλήρωσης της τελικής στατιστικής ανάλυσης και στη συλλογή δεδομένων χαμηλής ποιότητας.

4.7.4 Πιθανότητα εμφάνισης, εντοπισμού και σοβαρότητα

Η πιθανότητα εμφάνισης, εντοπισμού και σοβαρότητας των αστοχιών που συνδέονται με τη διαδικασία συλλογής και επεξεργασίας δεδομένων είναι αρκετά υψηλή, δεδομένου ότι τα χαμηλής ποιότητας στοιχεία επηρεάζουν την πορεία και το τελικό αποτέλεσμα της στατιστικής ανάλυσης.

4.7.5 Ενέργειες για τον περιορισμό της αστοχίας και Δείκτες Παρακολούθησης Ποιότητας

Ενέργειες για τον περιορισμό αστοχιών που συνδέονται με τη συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων της Κλινικής Μελέτης θα μπορούσαν να εστιάσουν στη βελτίωση της εκπαίδευση του προσωπικού που εμπλέκεται σε όλα τα στάδια του ελέγχου και συλλογής των δεδομένων και επανελέγχου της συλλεχθείσας πληροφορίας.

Δείκτες Παρακολούθησης Ποιότητας

- I. Ο αριθμός των διευκρινιστικών ερωτημάτων έναντι του αριθμού των επιλέξιμων ασθενών σε επίπεδο Ερευνητικού Κέντρου
- II. Ο συνολικός αριθμός των διευκρινιστικών ερωτημάτων έναντι συνολικού αριθμού ασθενών, σε επίπεδο Κλινική Μελέτης

- III. Μέσος χρόνος επίλυσης των διευκρινιστικών ερωτημάτων σε επίπεδο Ερευνητικού κέντρου
- IV. Μέσος χρόνος επίλυσης των διευκρινιστικών ερωτημάτων σε επίπεδο Κλινικής Μελέτης
- V. Το χρονικό διάστημα μεταξύ του κλειδώματος της βάσης δεδομένων και της κατάθεσης της Τελικής Αναφοράς της Κλινικής Μελέτης στις Αρχές.

4.8 Η διαδικασία συγγραφής της Τελικής Αναφοράς της Κλινικής Μελέτης

4.8.1 Ενδεχόμενη αστοχία

Ενδεχόμενες αστοχίες που θα μπορούσαν να εντοπιστούν είτε σε σχέση με το περιεχόμενο, είτε με τη διαδικασία συγγραφής της Τελικής Αναφοράς της Κλινικής Μελέτης, θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν:

- I. Την ύπαρξη συστηματικών σφαλμάτων συνδεδεμένων με το περιεχόμενο της στατιστικής ανάλυσης
- II. Την ύπαρξη ελλιπών, ανακριβών δεδομένων και τελικών συμπερασμάτων με ανεπαρκή τεκμηρίωση
- III. Τη μη ολοκλήρωση της Τελικής Αναφοράς της Κλινικής Μελέτης και κατάθεσης της στις Αρχές, εντός των προβλεπόμενων

χρονοδιαγραμμάτων, όπως αυτά ορίζονται από το σχετικό κανονιστικό πλαίσιο

- IV. Τη μη συμμόρφωση του περιεχομένου της Τελικής Αναφοράς με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες του Διεθνούς Οργανισμού για την εναρμόνιση (International Conference of Harmonization)
- V. Την ανεπαρκή εστίαση σε θέματα που αφορούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του υπό έρευνα φαρμάκου.
- VI. Επιλεκτική δημοσίευση δεδομένων που ευνοούν τον ερευνητικό παράγοντα

4.8.2 Πιθανό αίτιο αστοχίας

Ως πιθανότερα αίτια των ανωτέρω αστοχιών, θα μπορούσαν να αναγνωριστούν οι εξής παράγοντες:

- I. Η ανεπαρκής κατάρτιση και εμπειρία του στατιστικού της μελέτης
- II. Η ανεπάρκεια του τελικού σχεδίου στατιστικής ανάλυσης
- III. Η ύπαρξη αστοχιών επί της διαδικασίας διασφάλισης ποιοτικού ελέγχου των δεδομένων της μελέτης
- IV. Ο ελλιπής προγραμματισμός και η ανεπαρκής διαχείριση έργου από την Κλινική Ομάδα ή την ομάδα του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας που έχουν την ευρύτερη επίβλεψη του έργου, συμπεριλαμβανομένης της τήρησης των χρονοδιαγραμμάτων της μελέτης

- V. Η μη συμμόρφωση του επιτηρητή της Κλινικής Μελέτης, κατά τη διάρκεια εξέλιξης του έργου με τις προβλεπόμενες διαδικασίες, μεταξύ των οποίων είναι η επαρκής επαλήθευση των δεδομένων που κατεγράφησαν από τα πηγαία έγγραφα (source data) στα έντυπα Καταγραφής Περιστατικού.
- VI. Η απουσία διαδικασίας ποιοτικού ελέγχου της Τελικής Αναφοράς της Κλινικής Μελέτης.

4.8.3 Αποτελέσματα αστοχίας

Τα αποτελέσματα των υπό ανάλυση αστοχιών θα μπορούσαν να οδηγούν σε δημοσίευση λανθασμένων, μη αξιόπιστων και άκυρων δεδομένων και στην επιβολή κυρώσεων από τις Αρχές. Κατ' επέκταση δύναται να επηρεαστεί υπό προϋποθέσεις η διαδικασία και το χρονοδιάγραμμα εγκρίσεων του υπό έρευνα φαρμάκου.

4.8.4 Πιθανότητα εμφάνισης, εντοπισμού και σοβαρότητα

Οι παραπάνω αστοχίες θα μπορούσαν να εντοπιστούν μέσα στα πλαίσια είτε ελέγχων των Αρχών, είτε εσωτερικών ελέγχων. Η πιθανότητα εντοπισμού και η σχετική σοβαρότητα εξαρτάται από την έκταση και το είδος της αστοχίας.

4.8.5 Ενέργειες για τον περιορισμό της αστοχίας και Δείκτες Παρακολούθησης Ποιότητας

Ενέργειες που θα μπορούσαν να περιορίσουν αστοχίες επί του περιεχομένου ή της διαδικασίας συγγραφής της Τελικής Αναφοράς της Κλινικής Μελέτης είναι ο σωστός προγραμματισμός και η ύπαρξη επαρκών διαδικασιών επανελέγχου και επεξεργασίας των δεδομένων.

Δείκτες Παρακολούθησης Ποιότητας

- I. Αριθμός τροποποιήσεων της Τελικής Αναφοράς της Κλινικής Μελέτης πριν τη φάση κατάθεσης της στις Αρχές
- II. Αριθμός ευρημάτων επιθεωρήσεων από τις Αρχές ή εσωτερικών ελέγχων που σχετίζονται με το περιεχόμενο ή τη διαδικασία συγγραφής της Τελικής Αναφοράς της Κλινικής Μελέτης. Ειδικότερα, στο δείκτη αυτό θα μπορούσαν να ενταχθούν και να καταγραφούν, μεταξύ άλλων, ευρήματα σχετιζόμενα με αποκλίσεις μεταξύ της Τελικής Αναφοράς της Κλινικής Μελέτης και των δεδομένων που αντιστοιχούν στις πραγματικές συνθήκες διεξαγωγής της μελέτης (EMA, 2012).

Το στάδιο συγγραφής της Τελικής Αναφοράς της Κλινικής Μελέτης είναι εξ ορισμού συγκεκριμένο. Επομένως, η δυνατότητα ανάπτυξης σειράς δεικτών ποιότητας είναι περιορισμένη.

4.9 Βιβλιογραφία

1. **Arun Bhatt**, “Protocol deviation and violation”, **Perspectives in Clinical Research**, 2012
2. **Arun Bhatt**, “Protocol deviation and violation”, **Perspectives in Clinical Research**, 2012 (ό.π.)
3. **Arun Bhatt**, “Protocol deviation and violation”, **Perspectives in Clinical Research**, 2012 (ό.π.)
4. **Arun Bhatt**, “Protocol deviation and violation”, **Perspectives in Clinical Research**, 2012 (ό.π.)
5. **Kenneth Getz**, “Protocol Amendments, a costly solution”, **Applied Clinical Trials**, 2011
6. **Chitra Bargaje**, “Good Documentation Practice in Clinical Research”, **Perspectives in Clinical Research**, Apr-Jun 2011
7. **European Medicine Agency**, “Points to consider on GCP inspection findings and the benefit-risk balance”, **2012**

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέσα στα πλαίσια της εφαρμοσθείσας μεθοδολογίας, χρησιμοποιήθηκε ένα εκ των εργαλείων Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας, όπως αυτό εφαρμόζει στο περιβάλλον διεξαγωγής συγκεκριμένων σταδίων της Κλινικής Μελέτης, που έχουν εκχωρηθεί επί συμβάσει σε Συμβαλλόμενο Οργανισμό Έρευνας. Το αντικείμενο διερεύνησης της μεθοδολογίας εμπεριέχει τα συνήθη στάδια που εκχωρούνται στη συγκεκριμένη κατηγορία προμηθευτών και εκτυλίσσονται από τη φάση έναρξης της διαδικασίας πραγματοποίησης των καταθέσεων στις αρμόδιες Αρχές Υγείας/Ρυθμιστικές Αρχές μέχρι τη συγγραφή και κατάθεση της Τελικής Αναφοράς της Κλινικής Μελέτης στις Αρχές.

Η επιλογή της Ανάλυσης Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας (FMEA), ως κύριου εργαλείου αναγνώρισης των πιθανών αποκλίσεων από μια διαδικασία, επιτρέπει τη γενική αναγνώριση των κινδύνων σε όλο το εύρος της εκχωρούμενης διαδικασίας και σε διαφορετικά επίπεδα διαχείρισης, χωρίς ωστόσο να δίνεται έμφαση στο σκέλος των δραστηριοτήτων και ευθυνών του Χορηγού, κυρίως κατά τη φάση ανάπτυξης των δεικτών παρακολούθησης ποιότητας. Αποτελεί μια δομημένη διαδικασία που καθιστά δυνατή την αναγνώριση και ανάλυση των κινδύνων ως προς τη διαχείριση του προγράμματος από τα δυο εμπλεκόμενα μέρη και επιπροσθέτως, είναι μια αρκούκτως γενική διαδικασία, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βάση για την ανάλυση κινδύνων, ανεξάρτητα από τη φάση της υπό εξέταση δραστηριότητας.

Συνοπτικά, τα συμπεράσματα που απορρέουν από την ανάλυση που παρατέθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια έχουν ως εξής:

- Η διαδικασία της Κλινικής Μελέτης υπόκειται σε ένα αυστηρά ρυθμιζόμενο πλαίσιο. Η πιθανότητα εμφάνισης οποιασδήποτε αστοχίας ποικίλει, ανάλογα με το στάδιο διεξαγωγής της Κλινικής Μελέτης, το βαθμό οργάνωσης του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας και του Χορηγού. Η ύπαρξη ενός αυστηρά ρυθμιζόμενου πλαισίου συνεπάγεται ότι εκάστοτε αστοχίες έχουν αρκετές πιθανότητες να εντοπιστούν και ο αντίκτυπος τους δεν είναι αμελητέος, ειδικότερα όταν οι αποκλίσεις αυτές γίνονται αντιληπτές από τις Αρχές. Κρατώντας τη γενική αυτή προσέγγιση, η εν λόγω φάση της μεθοδολογίας Ανάλυσης Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας, που εμπεριέχει την αξιολόγηση της πιθανότητας εμφάνισης, εντοπισμού και την αξιολόγηση της σοβαρότητας μιας απόκλισης, προσεγγίζεται σε θεωρητικό επίπεδο, χωρίς να διενεργείται εκτεταμένη διερεύνηση.
- Οι αστοχίες που εντοπίζονται ανάλογα με το στάδιο διεξαγωγής της Κλινικής Μελέτης ποικίλουν. Ωστόσο, αρκετές εξ αυτών ενδέχεται να έχουν κοινά αίτια προέλευσης. Τα συνηθέστερα περιλαμβάνουν την εστίαση σε στόχους ποσοτικούς εις βάρος των ποιοτικών στόχων, τον υψηλό ρυθμό εναλλαγής προσωπικού του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας, την ύπαρξη περιορισμένης κουλτούρας συμμόρφωσης με διαδικασίες και κανονισμούς και τις ανεπαρκείς διαδικασίες αξιολόγησης και επιτήρησης των προμηθευτών από πλευράς του Χορηγού.

- Μέρος της διερεύνησης και της εφαρμοσθείσας μεθοδολογίας δεν αποτελούν οι διαδικασίες του Χορηγού. Ωστόσο, ενδέχεται να γίνεται σποραδική αναφορά σε αυτές σε διάφορα σημεία της εργασίας.
- Η διαδικασία Ανάλυσης Καταστάσεων και Επιπτώσεων Αστοχίας δίνει τη δυνατότητα να αναπτυχθεί ένας μεγάλος αριθμός δεικτών αξιολόγησης της ποιότητας των παρεχομένων υπηρεσιών του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας. Το αμέσως επόμενο βήμα θα έπρεπε να περιλαμβάνει αξιολόγηση της συχνότητας παρακολούθησης, διερεύνηση του ποιοι εκ των δεικτών αυτών είναι εφικτό να παρακολουθούνται σε σταθερή βάση, χωρίς να αυξάνεται σημαντικά η γραφειοκρατία, και αν υπάρχει δυνατότητα παρακολούθησης τους μέσω αυτοματοποιημένης μεθόδου, χωρίς να απορροφώνται πρόσθετοι για τη συλλογή τους πόροι που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε άλλες δραστηριότητες.
- Κάποιοι εκ των προτεινόμενων δεικτών ενδέχεται να συνδυάζουν στοιχεία με ποσοτική εστίαση. Ο λόγος για τον οποίο παρέμειναν οι συγκεκριμένου δείκτες ως μέρος του προτεινόμενου συστήματος αξιολόγησης της ποιότητας των υπηρεσιών του Συμβαλλόμενου Οργανισμού Έρευνας είναι το ότι η επίτευξη τους προϋποθέτει την ορθή διεξαγωγή σειράς διαδικασιών που προηγούνται χρονικά και εμπεριέχουν στοιχεία ποιοτικά. Συνεπώς, κρίνεται απαραίτητο να αξιολογούνται συνδυαστικά για να διασφαλιστεί το ποιοτικό στοιχείο τους και την ίδια στιγμή να μη δοθεί έμφαση σε δεδομένα ποσοτικά που θα λειτουργούσαν ανασταλτικά για την επίτευξη των ποιοτικών στόχων.

ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Αθανασιάδης Θάνος, Μανιάτης Γιώργος, Ντεμούσης Φώτης,**
«Η αγορά φαρμάκου στην Ελλάδα», Ετήσια Έκθεση 2012, ΙΟΒΕ,
2012
2. **Βαρβάρα Μπαρούτσου, Πάρις Μποσκόπουλος,** *“Κλινικές
Μελέτες, Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική”*, **Ιατρικές
Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδη**, 2006
3. **Γ.Η. Πανάγος,** *«Σχεδιασμός κλινικών μελετών και διαχείριση
δεδομένων έρευνας”*, (μόνο απόσπασμα του βιβλίου διαθέσιμο
μέσω διαδικτύου)
4. ΔΥΓ3/89292, 2003
5. **ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ
ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ
ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ»**, 2012
6. www.eof.gr

ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

7. **Alison Sahoo**, “Pharmaceutical Outsourcing Strategies”, ,
Business Insights, 2006
8. **Arun Bhatt**, “Quality of clinical trials: A moving target”,
Perspectives in Clinical Research v.2(4), Oct-Dec 2011
9. **Arun Bhatt**, Protocol deviation and violation”, **Perspectives in Clinical Research**, 2012 (ό.π.)
10. **Chitra Bargaje**, “Good Documentation Practice in Clinical Research”, **Perspectives in Clinical Research**, Apr-Jun 2011
- 11.
12. **D.G. Cotts, K.O.Ropper, R.P.Payant**, “Executive Survey: The Outsourcing Institute's Annual Survey of Outsourcing End Users”,
The Facility Management, 3rd Edition, **AMACOM**, 2010
13. **Darren Jantzi, Magdalena Mejillano, Bob Nicholson**,
“Innovative Outsourcing Models for Laboratory Services”,
Contract Pharma, 2013
14. **Dr Janet Jones, Dr Michael Minor**, “New, Strategic Outsourcing Models to Meet Changing Clinical Development Needs”,
Perspect Clin Res., 2010
15. **European Medicines Agency**, “Points to consider on GCP inspection findings and the benefit-risk balance”, 2012
16. **Evan G. DeRenzo, Joel Moss**, “Writing Clinical Research Protocols Ethical Considerations”, **Elsevier**, 2006

17. **Frances Grote**, "Tactical Versus Strategic Outsourcing: Are the Drivers the Same for Large, Medium and small Sponsor Companies ", **Journal of Pharmaceutical Outsourcing**, 2012
18. **Hanna-Leena Saari**, "Risk management in drug development projects", **Helsinki University of Technology**, 2004
19. **Irina Baeumer, Yuriy Zuykov, Pavel Lebeslé Krisztina Szabo, Svetlana Riekstina, Monika Stepniewska, Alin Balalau, Victoria Datsenko, Greg Voinov**, "Clinical Trials in Central and Eastern Europe", **Elsevier Inc**, 2011
20. **Jacob K. Javits**, "The Pharmaceutical Industry's Strategy of Choice for Managing Risk and Rapid Change", 2004
21. **James Fan, Suzanne Gagnon**, "Clinical Trials in China- Global Clinical Trials", **Elsevier Inc.**, 2011
22. **Joseph A. Dimasi, Ronald W. Hansen b, Henry G. Grabowski**, "The price of innovation: new estimates of drug development costs", **Journal of Health Economics**, 2003
23. **K.Getz**, "Protocol design trends and their effect on clinical trial performance", 2008
24. **K.Getz, R.Campo, K.Kaitin**, "Variability in Protocol Design Complexity by Phase and therapeutic Area", **Drug Information Journal**, 2011
25. **Kenneth A. Getz, Rachael Zuckerman, Anne B. Cropp, Anna L. Hindle, Randy Krauss, Kenneth I. Kaitin**, "Measuring the

- Incidence, Causes, and Repercussions of Protocol Amendments*”, Tufts Center for the Study of Drug Development, Therapeutic Innovation and Regulatory Science, 2011
26. **Kenneth Getz**, “Protocol Amendments, a costly solution”, **Applied Clinical Trials**, 2011
27. **Marta Gehring, Rod S Taylor, Marie Mellody, Brigitte Casteels, Angela Piazzini, Gianfranco Gensini, Giuseppe Ambrosio**, “Health policy, Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study)”, **BMJ**, 2013
28. **Martha Vincent-Gattis, Colin Webb, MaryAnn Foote**, “Clinical research strategies in biotechnology”, **Biotechnology Annual Review**, 2000
29. **Matthew J. Higgins, J. Mack Robinson, Daniel Rodriguez**, “The outsourcing of R&D through acquisitions in the pharmaceutical industry”, 2005
30. **Maysoun Dimachkie Masri, Bernardo Ramirez, Cristina Popescu, Ed Michael Reggie**, “Contract Research Organizations: An Industry Analysis”, 2012
31. **Morgan Lewis**, “Outsourcing in the Pharmaceutical Industry”, Emerging Life Sciences Companies, 2nd Edition, **2008**
32. **Nicholas Anderson, Caleb Bragg, Andrea Hartzler, Kelly Edwards**, “Participant-centric initiatives: Tools to facilitate

- engagement in research*”, **Applied & Translational Genomics**, **Elsevier**, 2012
33. **P.B. Ottevanger, P. Therasse, C. van de Velde, J. Bernier, H. van Krieken, R. Grof, P. De Mulder**, *Quality assurance in clinical trials*”, **Elsevier**, 2003
34. *Points to consider on GCP inspection findings and the benefit-risk balance*”, **European Medicines Agency**, 2012
35. *Quality Risk Management*”, **ICH Harmonized Tripartite Guideline**, 2005
36. REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC, 2012 (σελ.2-3)
37. **Taku Watanabe**, “*General Overview of eCTD*”, , Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, ICH, 2011
38. **Tetzlaff JM, Chan AW, Kitchen J, Sampson M, Tricco AC, Moher D, Sanmitra Bhattacharyaa, Michael N. Cantorb**, “*Guidelines for randomized clinical trial protocol content: a systematic review*”, **BioMed Central Ltd**, 2013
39. **Thomas G. Klopck**, “*Strategic outsourcing: Balancing the risks and the benefits*”, **Elsevier Science**, 2000
40. **Williams GW, Davis RL, Getson AJ, Gould AL, Hwang IK, Matthews H, Shih WJ, Snapinn SM, Walton-Bowen KL**,

“Monitoring of clinical trials and interim analyses from a drug sponsor’s point of view”, 1993

41. *“General Considerations for Clinical Trials”, ICH Topic E 8, CPMP, 1998*

42. *“Hanna-Leena Saari, “Risk management in drug development projects”, Helsinki University of Technology, 2004*

43. *“Outsourcing in the pharmaceutical industry: 2011 and beyond, **KPMG** 2011*

44. *“Points to consider on GCP inspection findings and the benefit-risk balance”, **European Medicines Agency**, 2012*

45. *“Reflection paper on risk based quality management in clinical trials”, **European Medicines Agency**, 2013*

46. *“Reflection paper on risk based quality management in clinical trials”, **European Medicines Agency**, 2011*

47. *“Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products”, **MRC/DH/MHRA Joint Project**, 2011*