
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

**ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ &
ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΤΗΝ
ΟΙΚΟΝΟΜΙΑ**

ΝΤΑΧΑΜΠΡΕ ΧΑΪΔΩ

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

Πειραιάς, 2014

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

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

**ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ &
ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΤΗΝ
ΟΙΚΟΝΟΜΙΑ**

ΝΤΑΧΑΜΠΡΕ ΧΑΪΔΩ/ Α.Μ.: ΔΥ/1027

Επιβλέπων Καθηγητής : Ιωάννης Πολλάλης
Καθηγητής Οικονομικής και Επιχειρησιακής Στρατηγικής,
Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης,
Πανεπιστήμιο Πειραιώς

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

Πειραιάς, 2014

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

UNIVERSITY of PIRAEUS



**DEPARTMENT of
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Management

**ORGANIZATION OF A CLINICAL STUDY &
CONTRIBUTION OF CLINICAL STUDIES ON THE
ECONOMY**

DAHABREH HAIDO

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

Piraeus, Greece - 2014

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

I. Ευχαριστίες (Acknowledgements)

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την οικογένεια μου για τη βοήθειά της και την υποστήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια δημιουργίας και οργάνωσης της παρούσας εργασίας. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον πατέρα μου, Τζαμπραήλ Νταχάμπρε, για τη βοήθειά του, μέσω των γνώσεών του και της εμπειρίας του, στην προσπάθεια εξεύρεσης θέματος και στην απαιτούμενη βιβλιογραφία. Επίσης ευχαριστώ τον Ιατρό και Επίτιμο Διευθυντή του Τμήματος Ανοσολογίας και Ανοσοθεραπείας του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Αθηνών "ο Άγιος Σάββας", Δρ Μιχαήλ Παπαμιχαήλ, για τις παρατηρήσεις του και την υποστήριξή του σχετικά με τη βιβλιογραφία και την διεξαγωγή της παρακάτω εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου, Κύριο Ιωάννη Πολλάλη, για την ελευθερία επιλογής του θέματος και του τρόπου δόμησης της παρούσας εργασίας, καθώς και για την υποστήριξή του και τις σημαντικές παρεμβάσεις του.

Τέλος θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στη συνάδελφο και φίλη Φωτεινή Σιλιά, για την καθοδήγησή της, την υποστήριξη της και τη βοήθειά της κατά τη διάρκεια διεκπεραίωσης της παρούσας διπλωματικής εργασίας, μέσω της εμπειρίας και των γνώσεών της.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ & ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΤΗΝ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑ

Σημαντικοί Όροι: Κλινική Μελέτη, Φαρμακοβιομηχανία, Οικονομία, Ποιότητα, Πρωτόκολλο, Φάρμακο, Οφέλη, Κέρδος, Κόστος, Ανάπτυξη, Βελτίωση

Περίληψη

Η μελέτη αυτή θα μπορούσε να θεωρηθεί πως χωρίζεται σε δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος γίνεται αναλυτική αναφορά στην οργάνωση μιας αξιόπιστης και αξιόλογης κλινικής μελέτης ή αλλιώς κλινικής δοκιμής. Γίνεται αναλυτική περιγραφή από την σύλληψη της ιδέας αξιολόγησης ενός φαρμάκου - αφού κρίθηκε σύμφωνα με τα επιστημονικά δεδομένα ότι αξίζει να γίνει κλινική αξιολόγηση του - μετά από την επιτυχή προκλινική έρευνα. Γίνεται περιγραφή της ιδέας της κλινικής μελέτης, ακολουθεί αναλυτική αναφορά στην σωστή οργάνωση του πρωτοκόλλου της μελέτης, των φύλλων παρακολούθησης των ασθενών (Case Report Form – Case Report File - CRF) καθώς και στην νομοθεσία που διέπει την διενέργεια των κλινικών μελετών, όπως και στους κανόνες ορθής κλινικής πρακτικής. Γίνεται περιγραφή της διαδικασίας προετοιμασίας του υλικού της μελέτης, και των διαδικασιών σχετικά με τις διάφορες εγκρίσεις από τις ανάλογες ρυθμιστικές αρχές.

Επίσης αναλύεται ο τρόπος επιτήρησης της μελέτης, η πρόοδος ένταξης των ασθενών, η καταγραφή των παρενεργειών, η συμπλήρωση των εντύπων CRF, η επεξεργασία των αποτελεσμάτων, όπως επίσης περιγράφεται ο ρόλος του επιτηρητή και του αξιολογητή ενώ γίνεται αναφορά στην στατιστική ανάλυση και στην δημοσίευση των αποτελεσμάτων. Στο τέλος του πρώτου μέρους γίνεται αναφορά στην αρμοδιότητα της χορηγού εταιρίας σχετικά με το προσωπικό που θα ασχολείται με την διεκπεραίωση της διαδικασίας αναζήτησης των κατάλληλων κέντρων (κλινικών – νοσοκομείων- κύριων ερευνητών και συνεργατών).

Το δεύτερο μέρος αναφέρεται στην συμβολή των κλινικών μελετών στην εθνική οικονομία. Γίνεται συζήτηση για την διενέργεια των κλινικών μελετών στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής στην Ευρώπη στην Ιαπωνία και στη Ελλάδα. Συγκεκριμένα γίνεται αναφορά στον αριθμό των μελετών, στο κόστος αυτών, την επίπτωση της

διενέργειας των κλινικών δοκιμών στην ατομική οικονομία και την εθνική. Επίσης γίνεται καταγραφή των συμπερασμάτων, και των προτάσεων. Τέλος ακολουθούν οι βιβλιογραφικές παραπομπές.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ORGANIZATION OF A CLINICAL STUDY & CONTRIBUTION OF CLINICAL STUDIES ON THE ECONOMY

Keywords: Clinical Research, Pharmaceutical, Finance, Quality, Protocol, Drug, Benefits, Profit, Cost, Growth, Improvement

Abstract

This study could be considered as being divided into two parts. The first part is a detailed description of the organization of a credible and scientifically valuable clinical trial. The concept and the procedure of the study protocol's creation is described thoroughly, as well as the proper and effective structure of the study protocol, the Case Report Forms (CRF) and the regulations regarding the conduct of clinical studies, according to the ICH - GCP guidelines. Subsequently, the preparation of study materials and study drug (Investigational Medicinal Product-IMP), as well as the procedures needed to be followed in order to ensure the required approvals from the relevant committees are described in detail.

An extensive description of how surveillance of the study is conducted (monitoring), the patient's recruitment procedure, the completion of the CRFs, the management of the data and the statistical analysis procedure follows. Also, the roles of the monitors, auditors and the research team, as well as the procedure of the data reported in statistical analysis and publication of results are presented in detail. Also, this study refers to the responsibility of the sponsor (pharmaceutical company) and its staff to deal with the feasibility process, the first contact with the most suitable, equipped and well trained sites(clinics - hospitals - Principal Investigators and collaborators).

The second part refers to the contribution of clinical studies in the economy - not only in the terms of each country, but also globally. A thorough description of clinical trials conducted in the United States of America, in Europe, in Japan and Greece is reported. More specifically, reference is made to the number, the cost and the impact in the national and global economy of the studies conducted to each of these countries. Conclusion and proposals follows and finally the bibliographic references.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	Σελ. vii
Περίληψη	Σελ. ix
Abstract	Σελ. xi
Κατάλογος Πινάκων	Σελ. xv
Συνομεύσεις	Σελ. xvii

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Γενικές Αρχές Κλινικής Μελέτης

1.1 Ιστορική αναδρομή των κλινικών μελετών	Σελ. 19
1.2 Ορισμός κλινικών μελετών	Σελ. 20
1.2.1 Προκλινικές μελέτες	Σελ. 23
1.2.2 Κλινική Μελέτη Φάσης I	Σελ. 24
1.2.3 Κλινική Μελέτη Φάσης II	Σελ. 25
1.2.4 Κλινική Μελέτη Φάσης III	Σελ. 26
1.2.5 Κλινική Μελέτη Φάσης IV	Σελ. 27
1.3 Νομοθεσία και κλινικές δοκιμές	Σελ. 27
1.4 Η Ευρωπαϊκή οδηγία για τις κλινικές μελέτες	Σελ. 34
1.5 Νομοθετικό πλαίσιο κλινικών μελετών στην Ελλάδα	Σελ. 36
1.6 Ορθή Κλινική Πρακτική (Good Clinical Practice – GCP)	Σελ. 39
1.7 Η ποιότητα στο χώρο των κλινικών μελετών	Σελ. 41
1.8 Τυχαιοποιημένες Μελέτες	Σελ. 42

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Οργάνωση Κλινικής Μελέτης

2.1. Σχεδιασμός κλινικής μελέτης	Σελ. 45
2.2. Κατάρτιση του Πρωτοκόλλου	Σελ. 47
2.3. Επιλογή ερευνητικών κέντρων – Νοσοκομείων	Σελ. 48
2.4. Αξιολόγηση των κέντρων	Σελ. 50
2.5. Κινητοποίηση ερευνητικού κέντρου	Σελ. 52
2.6. Συντονισμός του χορηγού με τα ερευνητικά κέντρα	Σελ. 53
2.7. Προετοιμασία υλικών της μελέτης	Σελ. 54
2.8. Εγκρίσεις της κλινικής μελέτης	Σελ. 55

2.9. Διαδικασία προσέλκυσης ασθενών	Σελ. 56
2.10. Ενημέρωση υποψηφίων για ένταξη ασθενών	
- Συγκατάθεση του ασθενούς	Σελ. 58
2.10.1. Αιτίες χαμηλού ρυθμού προσέλκυσης ασθενών	Σελ. 60
2.11. Επίβλεψη της μελέτης	Σελ. 61
2.12. Επιτήρηση της μελέτης	Σελ. 61
2.13. Περάτωση της μελέτης	Σελ. 63
2.14. Έλεγχος – Αξιολόγηση κλινικής μελέτης	Σελ. 63
2.14.1. Επιτηρητής και η διαδικασία επιτήρησης των κλινικών μελετών	Σελ. 65
2.14.2. Ο Αξιολογητής – διαδικασία αξιολόγησης	Σελ. 68
2.15. Εισαγωγή στοιχείων της μελέτης και στατιστική επεξεργασία	Σελ. 70
2.16. Δημοσίευση των αποτελεσμάτων	Σελ. 72
2.17. Αξιολόγηση - Assessment	Σελ. 74
2.18. Αξιολόγηση σχεδιασμού πρωτοκόλλου	Σελ. 74
2.19. Αξιολόγηση - Έγκριση από τις Επιτροπές	Σελ. 75
2.20. Νέος τρόπος διενέργειας κλινικών μελετών	Σελ. 76
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Η συμβολή των κλινικών μελετών στην Οικονομία	
3.1 Οι Κλινικές Μελέτες στην Ελλάδα	Σελ. 81
3.2 Οι κλινικές μελέτες στον Κόσμο	Σελ. 87
3.3 Τα οφέλη από τις κλινικές μελέτες	Σελ. 94
3.3.1. Οφέλη για τους ασθενείς	Σελ. 96
3.3.2. Οφέλη για τον ιατρό	Σελ. 98
3.3.3. Οφέλη για το νοσοκομείο	Σελ. 99
3.3.4. Οφέλη για την εθνική οικονομία	Σελ. 100
3.4. Η συμβολή των κλινικών μελετών στην οικονομία	Σελ. 101
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Προτάσεις και Συμπεράσματα	Σελ. 107
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	Σελ. 113
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	Σελ. 121

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 2.1: Κλινικές Παρεμβατικές Μελέτες στην Ελλάδα	Σελ. 82
Πίνακας 3.1: Ποσοστιαία Κατανομή Έρευνας & Ανάπτυξης	Σελ. 88
Πίνακας 3.2: Έρευνα & Ανάπτυξη των φαρμακευτικών εταιριών στην Ευρωπαϊκή Ένωση	Σελ. 88

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Συντομεύσεις

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
CCGs	CRF Completion Guidelines
CPO	Country Pharmaceutical Organization
CRA	Clinical Research Associate
CRO	Clinical Research Organization
CRF	Case Report Form
CSR	Clinical Study Report
CTN	Clinical Trial Notification
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	European Medicines Agency
EUCERD	European Committee of Experts on Rare Diseases
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GSK	GlaxoSmithKline
ICH	International Congress for Harmonization
ICF	Informed Consent Form
ISO	International Standardization Organization
KoNeCT	Korean National Enterprise for Clinical Trials
MPM	Medical Project Managers
NMR	Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy
PI	Principal Investigator
SaaS	Software as a Service
SAE	Serious Adverse Event
SDV	Source Data Verification
SOP	Standard Operating Procedures
STP	Standard Training Plan
WMA	World Medical Association
ΔΕΠ	Διδακτικό Ερευνητικό Προσωπικό
ΔΣ	Διοικητικό Συμβούλιο
ΕΕΔ	Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας
ΕΕ	Ευρωπαϊκή Ένωση

ΕΣ	Επιστημονικό Συμβούλιο
ΕΛΚΕ	Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας
ΕΛΚΕΑ	Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας και Ανάπτυξης
ΕΣΥ	Εθνικό Σύστημα Υγείας
ΕΟΦ	Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων
Υ.ΠΕ	Υγειονομική Περιφέρεια
ΦΕΚ	Φύλλο Εφημερίδας της Κυβερνήσεως
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Γενικές Αρχές Κλινικής Μελέτης

1.1 Ιστορική αναδρομή των κλινικών μελετών

Η ιστορία ανακάλυψη των πρώτων φαρμάκων ξεκινά πριν από 3.500 χρόνια, και οι Αιγύπτιοι ήταν οι πρώτοι που αναφέρονται στην χρήση των φαρμάκων. Αυτό φαίνεται στον πάπυρο του SMITH που αποτελεί την παλαιότερη μαρτυρία θεραπευτικών μεθόδων και χρονολογείται περί τα 1600 π.χ. Ακολουθεί ο πάπυρος του ΕΒΕΡΣ (1550 π.χ.) καθώς και οι Έλληνες που συνεισέφεραν πολλά στην ανάπτυξη των φαρμάκων, όπως ο Ιπποκράτης (460-377 π.χ.) που ανέλυσε τις αιτίες των νόσων. Ο Γαληνός (130 – 201 μ.Χ.) εργάστηκε στην Αλεξάνδρεια και την Ρώμη, παρασκεύασε το πρώτο φάρμακο και θεωρείται ο πατέρας της φαρμακευτικής^{1 2}. Οι Ρωμαίοι συνέβαλαν ελάχιστα στον τομέα της ανάπτυξης των φαρμάκων και ο Διοσκουρίδης που ήταν χειρουργός του Νέρωνα, περιέλαβε τις μέχρι τότε γνώσεις (57 μ.Χ.) για τα φάρμακα σε ένα τόμο που ονόμασε "Περί Ιατρικής Ύλης".

Η ανάπτυξη των φαρμάκων στην νεώτερη ιστορία βοηθήθηκε χάρη στην καλύτερη κατανόηση της φυσιολογίας του ανθρώπινου οργανισμού, τη γνώση των ασθενειών και την πρόοδο που σημειώθηκε στην επιστήμη της χημείας και της βοτανικής. Η ανακάλυψη των νέων φαρμάκων βελτίωσε σημαντικά την ποιότητα ζωής του ανθρώπου, και συνέβαλε στην αύξηση του μέσου όρου ζωής. Οι νέες θεραπείες βοήθησαν στην αντιμετώπιση πολλών νόσων που βασάνιζαν και ταλαιπωρούσαν τους ανθρώπους, με εκατομμύρια θύματα ανά τον κόσμο.

Σήμερα, για την ανάπτυξη των φαρμάκων χρησιμοποιούνται μέθοδοι της μοριακής βιολογίας και μελετάται η κυτταρική λειτουργία σε μοριακό επίπεδο. Παράλληλα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι μέθοδοι ανάλυσης, όπως είναι η φασματοσκοπία, η χρωματογραφία, η ηλεκτροφόρηση και η μέθοδος NMR^{3 4} (Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy).

¹ Βορριά Ελένη – Μαρία. Διπλωματική Εργασία. Οι Κλινικές Μελέτες στην Ελλάδα. Εφαρμογή των Εργαλείων της Ολικής Ποιότητας σε κλινική μελέτη περίπτωσης. Αθήνα Ιούνιος 2003

² Σκαλτσά - Διαμαντίδου Ε, Τσιτσά-Τζαρδή Ε. Σημειώσεις Ιστορίας της φαρμακευτικής 1993

³ Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, πιο γνωστή ως φασματοσκοπία NMR: πρόκειται για μια ερευνητική τεχνική που εκμεταλλεύεται τις μαγνητικές ιδιότητες ορισμένων ατομικών πυρήνων. Καθορίζει τις φυσικές και χημικές ιδιότητες των ατόμων ή των μορίων στα οποία περιέχονται. Στηρίζεται στο φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού και μέσω αυτής της μεθόδου παρέχονται λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη δομή, τη δυναμική, την κατάσταση της αντίδρασης, και το χημικό περιβάλλον των μορίων. Το ενδομοριακό μαγνητικό πεδίο γύρω από ένα άτομο σε ένα μόριο αλλάζει τη συχνότητα συντονισμού, δίνοντας έτσι την πρόσβαση στα στοιχεία της ηλεκτρονικής δομής

Η πρόοδος στην αποκωδικοποίηση του γενετικού κώδικα σε συνδυασμό με την κλινική γνώση της εξέλιξης μιας νόσου, η απομόνωση και μελέτη μεταβολιτών που προέρχονται από μικροοργανισμούς, στα πλαίσια μεθόδων της βιοτεχνολογίας, καθώς και οι συνεχείς τεχνολογικές εξελίξεις στο χώρο των ηλεκτρονικών υπολογιστών και του διαδικτύου αποτελούν την πρόκληση του μέλλοντος για τη βελτίωση των μεθόδων ανάπτυξης νέων φαρμάκων⁵.

1.2 Ορισμός κλινικών μελετών

Με τον όρο κλινικές μελέτες περιγράφονται τα ερευνητικά προγράμματα που διεξάγονται σε ανθρώπους προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα ενός φαρμακευτικού σκευάσματος που αναμένεται να βελτιώσει την ανθρώπινη ζωή⁶.

Οι κλινικές δοκιμές φαρμάκων είναι ερευνητικές μελέτες σε ανθρώπους που ακολουθούν ένα αυστηρώς προκαθορισμένο πρωτόκολλο, αποτελούν δε ακρογωνιαίο λίθο για την έρευνα, ανάπτυξη, προαγωγή και κλινική χρήση ενός θεραπευτικού παράγοντα τεκμηριώνοντας την αποτελεσματικότητά και ασφάλειά του. Οι μελέτες κλινικής φαρμακολογίας αποτελούν βασική ερευνητική ενασχόληση κλινικών ιατρών παγκοσμίως και η δυνατότητα διεξαγωγής έγκυρων κλινικών δοκιμών αποτελεί δείκτη αναγνωρισιμότητας κάθε ερευνητικού ιδρύματος.

Μία κλινική μελέτη είναι μία έρευνα σε εθελοντές, που σκοπό έχει να οδηγήσει σε πρόοδο των γνώσεών μας στην ιατρική (στην πρόληψη, τη διάγνωση και την θεραπευτική) και στη βελτίωση της αντιμετώπισης των ασθενών (στην ποιότητα ζωής τους και την τελική έκβαση).

Οι κλινικές μελέτες προσπαθούν να απαντήσουν σε επιστημονικά ερωτήματα και έτσι να βρεθούν καλύτεροι τρόποι ώστε να θεραπευτούν ή να προληφθούν παθήσεις. Μία κλινική μελέτη διεξάγεται ώστε να αποφασιστεί εάν ένα νέο φάρμακο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό στους ανθρώπους. Βασίζονται σε ασθενείς που ως γνωστόν συμμετέχουν εθελοντικά, και δοκιμάζουν ένα νέο σκεύασμα ή θεραπεία. Κάποια από αυτά τα σκευάσματα δεν έχουν ακόμη λάβει έγκριση από τις αρμόδιες

ενός μορίου. Πιο συχνά, η φασματοσκοπία NMR χρησιμοποιείται από χημικούς και βιοχημικούς προκειμένου να διερευνήσουν τις ιδιότητες των οργανικών μορίων, αν και είναι εφαρμόσιμη σε οποιοδήποτε είδος δείγματος που περιέχει πυρήνες που διαθέτουν περιστροφή.

⁴ Gedeck P, Analysis of pharmaceutical scientists, trends in pharmacological sciences 2002

⁵ Brown M, Top of the form, Drug Discovery Today, 2002

⁶ Panchagnula R, Thomas NS, Biopharmaceutical Pharmacokinetics in drug research, International Journal of Pharmaceutics, 2000

αρχές. Μεγάλος είναι και ο αριθμός των κλινικών μελετών που πραγματοποιείται με σκευάσματα που κυκλοφορούν ήδη στην αγορά, αλλά δοκιμάζονται σε μία νέα πάθηση (νέα ένδειξη), όπως επίσης συχνά πραγματοποιούνται κλινικές μελέτες με σκοπό την συλλογή επιπλέον πληροφοριών για κάποιο φάρμακο ή πάθηση (μελέτες παρατήρησης). Οι περισσότερες κλινικές μελέτες που αφορούν την δοκιμή ενός νέου σκευάσματος ακολουθούν μια συγκεκριμένη σειρά βημάτων, τα οποία ονομάζονται Φάσεις. Αυτή η διαδικασία επιτρέπει στους ερευνητές να θέτουν και να απαντούν ερωτήματα με τέτοιο τρόπο ώστε να οδηγούν σε αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με το σκεύασμα και την ασφάλεια των ασθενών.

Υπάρχουν δύο ειδών κλινικές μελέτες:

I. Κλινικές μελέτες παρατήρησης ή Μη Παρεμβατικές Μελέτες.

Οι κλινικές δοκιμές αυτές αφορούν συνήθως θεραπευτικά σχήματα που είναι σχετικά νέα στον ιατρικό κόσμο και τα φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν ήδη κυκλοφορήσει στο εμπόριο. Ο ασθενής λαμβάνει το προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα και γίνεται καταγραφή της αποτελεσματικότητας, των παρενεργειών, της ποιότητας ζωής των ασθενών, κλπ. Οι κλινικές μελέτες παρατήρησης είναι απαραίτητες και χρήσιμες, καθώς αθροίζουν δεδομένα από πολλά κέντρα - είτε στα πλαίσια μίας μόνο χώρας, είτε σε παγκόσμιο επίπεδο - και προσθέτουν σημαντική γνώση στους κλινικούς ιατρούς για την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Για την έγκριση διενέργειας αυτών των κλινικών μελετών από τον ΕΟΦ το παράβολο ανερχόταν στο ποσό των 1.500 Ευρώ, ενώ για την τροποποίηση το παράβολο ήταν 750 Ευρώ (Υπ. Απόφ. ΔΥΤ3α/Γ.Π 139307/05(ΦΕΚ, 1098 10/08/2006, Άρθρα 18 και 19). Από το 2012, ο ΕΟΦ ανακοίνωσε πως δεν απαιτείται η έγκριση του για τη διεξαγωγή μη παρεμβατικών κλινικών μελετών, η αρμοδιότητα έγκρισης ή μη μιας παρεμβατικής μελέτης μετατοπίστηκε μόνο στα Επιστημονικά Συμβούλια των εκάστοτε συμμετεχόντων Νοσοκομείων.

II. Παρεμβατικές κλινικές μελέτες

Οι παρεμβατικές κλινικές μελέτες είναι συνήθως τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες συγκριτικές με ενεργό ή ανενεργό παράγοντα (placebo) και περιλαμβάνουν μελέτες

φάσεως I-III⁷. Για την έγκριση διενέργειας αυτών των κλινικών μελετών από τον ΕΟΦ το παράβολο είναι 3000 Ευρώ, ενώ για την τροποποίηση το παράβολο είναι 1500 Ευρώ (Υπ. Απόφ. ΔΥΓ3α/Γ.Π 139307/05(ΦΕΚ, 1098 10/08/2006, Άρθρα 18 και 19).

Μελέτη Φάσης I. Σε μία τέτοια μελέτη δοκιμάζονται για πρώτη φορά στον άνθρωπο φάρμακα που πιστεύεται ότι θα έχουν θεραπευτική δράση. Ο σκοπός μίας μελέτης φάσης I είναι περισσότερο να επιτευχθεί ο φαρμακολογικός στόχος, να ερευνηθεί η σωστή δοσολογία και να αναλυθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενός νέου φαρμάκου. Οι κλινικές μελέτες φάσης I γίνονται σε πολύ περιορισμένο αριθμό ασθενών και χρειάζονται ιδιαίτερη υποδομή, τόσο κλινική όσο και εργαστηριακή. Δυστυχώς, στην Ελλάδα λόγω των μη επαρκών υποδομών των νοσοκομείων αλλά και των κέντρων διεξαγωγής κλινικών μελετών καθώς και λόγω της μη επαρκούς εκπαίδευσης, κατάρτισης και ενημέρωσης των ερευνητικών ομάδων, δεν υπάρχουν μελέτες φάσης I, ή είναι πού περιορισμένες.

Μελέτη Φάσης II. Φάρμακα που περνούν με επιτυχία τη δοκιμασία της κλινικής μελέτης φάσης I, συνήθως μπαίνουν στη δοκιμασία της αποτελεσματικότητας στην επόμενη φάση. Στην κλινική μελέτη Φάσης II αντιμετωπίζονται λίγοι σχετικά ασθενείς με συγκεκριμένη νόσο και πολύ περιορισμένα χαρακτηριστικά, με σκοπό να φανεί η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του υπό έρευνα φαρμάκου και να καθοριστεί η βέλτιστη χορηγούμενη δόση.

Μελέτη Φάσης III. Όταν ένα φάρμακο έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά του για μία συγκεκριμένη νόσο, τότε διεξάγεται κλινική μελέτη (φάσης III), με σκοπό να αποδειχθεί η χρησιμότητά του στην κλινική πράξη. Αυτό γίνεται γιατί δεν φτάνει να είναι ένα φάρμακο αποτελεσματικό, θα πρέπει να αποτελεί και ένα σημαντικό βήμα εξέλιξης. Μία κλινική μελέτη φάσης III λοιπόν, συνήθως συγκρίνει την αποτελεσματικότητα μιας νέας θεραπευτικής προσέγγισης σε σύγκριση με την κατεστημένη θεραπεία. Οι κλινικές μελέτες φάσης III χρειάζονται ένα μεγάλο αριθμό

⁷ Εντατική θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Φάρμακα, Βαρβάρα Μπαρούτσου, Πάρις Μποσκόπουλος, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδη, Αθήνα - Νοέμβριος 2006

ασθενών και έτσι γίνονται με τη συνεργασία πολλών κέντρων, συνήθως από πολλές χώρες. Για τις φάσεις των παρεμβατικών κλινικών μελετών θα πραγματοποιηθεί εκτενέστατη αναφορά στη συνέχεια.

1.2.1 Προκλινικές μελέτες

Η πρώτη φάση ελέγχου μετά από την απομόνωση μιας χημικής ουσίας γίνεται στο εργαστήριο, όπου μελετώνται οι φυσικές και χημικές ιδιότητές της, γίνεται εκτίμηση της διαλυτότητάς της, των μεταβολιτών της, της πηκτικότητας όπως και της σταθερότητάς της. Ακολουθεί το προκλινικό στάδιο, που είναι η δοκιμασία του φαρμάκου σε πειραματόζωα. Να σημειωθεί πως οι μελέτες αυτές πρέπει να γίνονται σε περισσότερα από ένα είδη ζώων για ευνόητους λόγους. Για τον σκοπό αυτό συνήθως χρησιμοποιούνται ποντίκια, πίθηκοι, γουρούνια⁸, ζώα των οποίων οι οργανισμοί, οι λειτουργίες και τα όργανα μοιάζουν σημαντικά με αυτά του ανθρώπου.

Στη φάση των προκλινικών μελετών, εξετάζονται οι φαρμακοδυναμικές (βιολογική ενέργεια του φαρμάκου) και οι φαρμακοκινητικές (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός και αποβολή) ιδιότητες του φαρμάκου. Φαίνεται πως η μελέτη της φαρμακοκινητικής των υπό μελέτη ουσιών, οι οποίες συνεχώς αυξάνονται σε αριθμό, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την περαιτέρω ή όχι ανάπτυξή τους⁹. Σκοπός των μελετών που προηγούνται των κλινικών δοκιμών, είναι η συλλογή όσο το δυνατόν περισσότερων πληροφοριών για τη φαρμακευτική ουσία, προκειμένου να δοκιμαστεί στη συνέχεια στον άνθρωπο. Ο σκοπός αυτών των μελετών είναι να εξασφαλίσουν τις δόσεις χορήγησης ούτως ώστε να μην είναι τοξικές για τον άνθρωπο, με αποτέλεσμα να κατευθύνουν την έρευνα προς συγκεκριμένο σχήμα δόσης και οδό χορήγησης του φαρμάκου.

Η αξιολόγηση μιας υπό μελέτη ουσίας είναι σημαντικό να πραγματοποιείται με επιτυχία στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του φαρμάκου. Πρόσφατη ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μεταξύ των φαρμακευτικών βιομηχανιών έδειξε ότι οι Εταιρίες οι οποίες δεν διαθέτουν τεχνικές πρόβλεψης στα πλαίσια των διαδικασιών έρευνας και ανάπτυξης των φαρμάκων θα εξαλειφθούν ως επιχειρήσεις¹⁰. Ο κόσμος συνεπώς της έρευνας των φαρμάκων θα πρέπει (και έχει αρχίσει ήδη να συμβαίνει) να στραφεί από

⁸ Hutchinson DR, How drugs are developed, Brookwood Medical Publications, 1993 .

⁹ Caldwell GW, Ritchie DM, Masucci JA, Hageman W, Yan Z, The new pre-clinical Paradigm; Compound optimization in early and late phase drug discovery, Cur. Top. Med. Chem. 2001.

¹⁰ Rooney KF, Snoeck E, Watson PH, Modeling and simulation in clinical drug development , DDT, 2001.

τον τυχαίο και ενστικτώδη τρόπο ανακάλυψης και ανάπτυξής τους σε συστηματικές και προγνωστικές μεθόδους, με τις οποίες θα πρέπει να αναγνωρίσει τις ασθένειες-στόχους και να περιορίσει το χρόνο και το κόστος έρευνας νέων θεραπειών.

Η επαρκής συλλογή πληροφοριών, τα εργαλεία της τεχνολογίας, η εμπειρία καθώς και τα στοιχεία που προέρχονται από προηγούμενες μελέτες ανάπτυξης φαρμάκων, είναι δυνατό να βοηθήσουν στην σωστή αξιολόγηση ενός νέου σκευάσματος που βρίσκεται σε προκλινικό στάδιο¹¹. Τα τελευταία χρόνια έχουν μάλιστα ιδρυθεί εταιρίες των οποίων ο σκοπός είναι να αξιολογούν προγράμματα ανάπτυξης φαρμάκων, τα οποία βρίσκονται σε αρχικό στάδιο έρευνας, χρησιμοποιώντας εξειδικευμένες γνώσεις, ειδικά εργαλεία και τεχνικές¹².

Βέβαια δεν είναι δυνατό να εξασφαλιστεί πάντα η ασφάλεια και η απουσία εμφάνισης τοξικών φαινομένων στις κλινικές μελέτες, ακόμα και εάν δεν είχαν καμία σοβαρή παρενέργεια στην προκλινική φάση (χορήγηση σε ζώα). Υπάρχει η πεποίθηση ότι μόνο η δοκιμασία των νέων θεραπειών στον άνθρωπο είναι τελικά αξιόπιστη και αξιόλογη. Επί πλέον δεν είναι δυνατό να εκτιμηθούν συγκεκριμένες επιδράσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων στα πειραματόζωα, όπως είναι η φωτοευαισθησία, οι εφιάλτες, η δυσάρεστη γεύση, ο ίλιγγος, η ερυθρότητα του προσώπου, οι παραληρηματικές σκέψεις, οι διαταραχές λόγου κλπ.

Για όλους τους παραπάνω λόγους, καθίσταται αναγκαία η διεξαγωγή των κλινικών μελετών, οι οποίες στην ουσία αποτελούν το συνδετικό κρίκο μεταξύ προκλινικών μελετών και καθημερινής ιατρικής πρακτικής, έτσι ώστε να δοκιμαστούν τα υπό μελέτη φάρμακα σε μικρό αριθμό ανθρώπων πριν κυκλοφορήσουν στην αγορά.

1.2.2 Κλινική Μελέτη Φάσης I

Στις Μελέτες Φάσης I, οι ερευνητές δοκιμάζουν το νέο φάρμακο ή την θεραπεία σε ένα μικρό αριθμό ατόμων (20 – 80), για να εκτιμήσουν την ασφάλεια, να καθορίσουν ένα ασφαλές εύρος δοσολογίας και να προσδιορίσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες¹³.

¹¹ Wanke LA, DuBose RF, Designer drugs: the evolving science of drug discovery, Pharmaceutical Practical Management 1998

¹² Caldwell GW, Ritchie DM, Masucci JA, Hageman W, Yan Z, The new pre-clinical Paradigm; Compound optimization in early and late phase drug discovery, Cur. Top. Med. Chem. 2001

¹³ <http://www.novartis.gr>

Το φάρμακο χορηγείται σε μικρό αριθμό υγιών ανθρώπων και πρόκειται για σχετικά μικρή δόση του υπό μελέτη φαρμάκου. Οι συμμετέχοντες άνθρωποι επιλέγονται με αυστηρά κριτήρια, ανάλογα με τις ιδιότητες της φαρμακευτικής ουσίας. Στη φάση αυτή μελετάται κυρίως η φαρμακολογία της ουσίας, δηλαδή η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του νέου σκευάσματος. Πιο συγκεκριμένα, εκτιμάται η συγκέντρωση της φαρμακευτικής ουσίας στο αίμα μετά την χορήγησή της από διαφορετικές οδούς, η κατανομή της στους ιστούς, η απέκκρισή της και παράλληλα παρακολουθούνται και καταγράφονται με λεπτομέρεια οι όποιες επιδράσεις στον άνθρωπο, επιθυμητές και ανεπιθύμητες. Παράλληλα, πραγματοποιείται και μια πρώτη αξιολόγηση της επιθυμητής δοσολογίας στην οποία το φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται στον άνθρωπο για θεραπευτικούς σκοπούς.

1.2.3 Κλινική Μελέτη Φάσης II

Στο στάδιο αυτό, το φάρμακο χορηγείται για πρώτη φορά σε μικρό αριθμό ασθενών, αλλά μεγαλύτερο από εκείνο της φάσης I, που έχουν συγκεκριμένη νόσο και γίνεται αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του φαρμάκου, της απορρόφησής του, της κατανομής και της απέκκρισής του. Συνήθως το υπό έρευνα φάρμακο χορηγείται σε 100 έως 300 άτομα¹⁴. Είναι φανερό ότι οι παραπάνω ιδιότητες μπορεί να διαφέρουν σε μεγάλο ή μικρότερο βαθμό στους ασθενείς της φάσης II από τις αντίστοιχες που παρατηρήθηκαν στη φάση I, στους υγιείς εθελοντές. Το νέο φάρμακο συγκρίνεται με εικονικό (placebo), ή με κάποιο άλλο που κυκλοφορεί ήδη στην φαρμακευτική αγορά με την ίδια ένδειξη και ονομάζεται φάρμακο αναφοράς. Κατά την διάρκεια αυτού του σταδίου προσδιορίζεται περαιτέρω και η καταλληλότερη δόση κατά την οποία θα πρέπει να χορηγείται το φάρμακο, έτσι ώστε να έχουμε τη μέγιστη αποτελεσματικότητα και τη μικρότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε περίπτωση που τα αποτελέσματα της φάσης II είναι θετικά, τότε ακολουθεί μια μελέτη φάσης III, αφού γίνει σοβαρή αξιολόγηση των θετικών αποτελεσμάτων των δύο προηγούμενων φάσεων. Η φαρμακευτική εταιρία αποφασίζει να προχωρήσει στην περαιτέρω ανάπτυξη της φαρμακευτικής ουσίας. Σε αντίθετη περίπτωση, δηλαδή αρνητικών συμπερασμάτων η εταιρεία αποφασίζει την διακοπή του ερευνητικού προγράμματος για το συγκεκριμένο φάρμακο. Συνήθως οι λόγοι που οδηγούν στην μη συνέχιση της ερευνητικής μελέτης είναι οι εξής:

¹⁴ <http://www.novartis.gr>

- Ο μεγάλος αριθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Πολύ σοβαρές παρενέργειες.
- Μικρή αποτελεσματικότητα.
- Μεγάλο κόστος παραγωγής του φαρμάκου.
- Συνδυασμός των παραπάνω λόγων.

1.2.4 Κλινική Μελέτη Φάσης III

Τα φάρμακα τελικά, που έπειτα από την απόφαση της φαρμακευτικής εταιρίας, πρόκειται να αναπτυχθούν, αξιολογούνται σε μελέτες φάσης III. Στο στάδιο αυτό η υπό μελέτη ουσία δοκιμάζεται σε πολύ μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και συγκρίνεται με εικονικό φάρμακο (Placebo) ή με φάρμακο αναφοράς. Συνήθως εντάσσονται στην μελέτη φάσης III 1000 – 3000 άτομα¹⁵. Μελετάται η αποτελεσματικότητα της νέας ουσίας σε συγκεκριμένη πάθηση – ένδειξη, καθώς και η ανεκτικότητά της. Στην φάση αυτή καταγράφονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες, γίνεται σύγκριση με τις υπάρχουσες θεραπείες και συλλέγονται πληροφορίες που θα επιτρέψουν την ασφαλή χρήση του σκευάσματος ή της θεραπείας. Αρκετές φορές το φάρμακο χορηγείται και σε ηλικιωμένους ασθενείς – συνήθως σε μικρότερες δόσεις – προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ασφάλειά του, καθώς οι φυσιολογικές λειτουργίες σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, όπως η απέκκριση, γίνεται με πιο αργούς ρυθμούς με αποτέλεσμα τα άτομα αυτά να είναι πιο ευαίσθητα στην εμφάνιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τα πλεονεκτήματα μιας κλινικής δοκιμής φάσης III είναι ο καλύτερος σχεδιασμός για εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής παρέμβασης, και η ελαχιστοποίηση (όχι εξάλειψη) του σφάλματος.

Τα μειονεκτήματα της κλινικής δοκιμής είναι το υψηλό κόστος, η μεγάλη διάρκεια, η ύπαρξη ηθικών διλημάτων κυρίως για ασθενείς που ανήκουν στην ομάδα σύγκρισης και έτσι τους χορηγείται εικονικό φάρμακο (placebo). Ένα επίσης σημαντικό μειονέκτημα είναι το συχνό φαινόμενο της πρόωρης απόσυρσης των συμμετεχόντων από την μελέτη (dropouts) και η μεταπήδησή τους σε άλλη θεραπεία. Τέλος, αρκετές είναι οι φορές που υπάρχουν πολλές διαφορές μεταξύ των ασθενών με το ίδιο νόσημα που συμμετέχουν και τυχαιοποιούνται σε μια μελέτη.

Μετά από το τέλος της κλινικής μελέτης φάσης III, και εφ' όσον τα αποτελέσματα της έρευνας είναι υπέρ του υπό δοκιμή φαρμάκου, τότε κατατίθενται

¹⁵ <http://www.novartis.gr>

ολοκληρωμένος φάκελος (CSR - Clinical Study Report) που αφορά το υπό μελέτη φάρμακο και περιέχει τα αποτελέσματα όλης της διαδικασίας, από το προκλινικό στάδιο έως τα τελικά αποτελέσματα της φάσης III. Ο φάκελος κατατίθεται στις αρμόδιες αρχές υγείας, προκειμένου το φάρμακο να πάρει άδεια κυκλοφορίας στην αγορά με την ένδειξη για την οποία μελετήθηκε.

1.2.5 Κλινική Μελέτη Φάσης IV

Αφού το φάρμακο έχει λάβει την άδεια κυκλοφορίας, είναι δυνατό να πραγματοποιηθούν και οι μελέτες φάσης IV, χωρίς να είναι υποχρεωτικό. Οι κλινικές μελέτες της φάσης IV έχουν σχέση περισσότερο με την "παρουσίαση" και εξοικείωση των ιατρών με το φάρμακο και κατά έμμεσο τρόπο με το Marketing. Με την ένταξη ενός φαρμάκου σε κλινική μελέτη φάσης IV, το σκεύασμα γίνεται ευρέως γνωστό στον Ιατρικό κύκλο, διαδίδεται η χρήση του περισσότερο στην καθημερινή πράξη, ενώ παράλληλα εξοικειώνεται τόσο ο ιατρός όσο και οι ασθενείς με το νέο προϊόν. Πολλές φορές ο σκοπός των μελετών αυτών είναι η διείσδυση του νέου φαρμακευτικού σκευάσματος στη φαρμακευτική αγορά και η αύξηση των πωλήσεών του. Επειδή με την διενέργεια μελετών φάσης IV το νέο φάρμακο χορηγείται σε πολύ μεγάλο πληθυσμό ασθενών, αυτό δίνει την ευκαιρία για την εξαγωγή και συγκέντρωση επιπλέον συμπερασμάτων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος. Επίσης είναι πολύ γνωστό και είναι ιδιαίτερης αξίας το γεγονός ότι με τις μελέτες φάσης IV είναι δυνατόν να παρατηρηθούν και άλλες δράσεις του φαρμάκου, πέραν αυτής για την οποία έχει εγκριθεί από τις αρμόδιες αρχές. Σε αυτή την περίπτωση το φάρμακο αξιολογείται εκ νέου για την νέα ένδειξη με τη διενέργεια μια νέας μελέτης φάσης III.

1.3 Νομοθεσία και κλινικές δοκιμές

Η Γερμανία αποτέλεσε τη μοναδική χώρα όπου άνθισαν οι πρώτες φαρμακευτικές βιομηχανίες από τον δέκατο ένατο αιώνα και η οποία για πολλά χρόνια, σχεδόν μέχρι τις αρχές του εικοστού αιώνα, κατείχε το μονοπώλιο στα φαρμακευτικά προϊόντα, οπότε και άρχισαν να φαίνονται τα πρώτα δείγματα νομοθεσίας του ιατρικού και φαρμακευτικού κόσμου. Καθορίστηκαν κανονισμοί, οι οποίοι θεμελίωσαν ως αναγκαστική την γραπτή συγκατάθεση του ασθενούς για ιατρικές επεμβάσεις, οι οποίες δεν γίνονταν για προληπτικούς, θεραπευτικούς ή διαγνωστικούς λόγους.

Μάλιστα, στα πλαίσια της δημιουργίας αυτού του κανονιστικού πλαισίου δεν επιτρεπόταν η συμμετοχή ανηλίκων στις κλινικές μελέτες¹⁶.

Κατά την δεύτερη δεκαετία του εικοστού αιώνα, άρχισε μια έντονη διαμάχη στη Γερμανία μεταξύ του τύπου και του ιατρικού κόσμου, όπου ο γερμανικός τύπος με σκληρές εκφράσεις κατηγορούσε τους ερευνητές ιατρούς για ανήθικα πειράματα σε ανθρώπους. Οι επιθέσεις αυτές προκαλούσαν εξίσου έντονες αντιδράσεις από την πλευρά των γιατρών¹⁷. Η διαμάχη αυτή είχε σαν αποτέλεσμα να εκδοθούν για πρώτη φορά το 1931, οδηγίες για την διεξαγωγή των κλινικών μελετών. Ήταν ένα απλοποιημένο κείμενο, του οποίου το περιεχόμενο είχε την μορφή σύστασης χωρίς νομική δέσμευση και αφορούσε στα πειράματα στον άνθρωπο και την εφαρμογή νέων καινοτόμων θεραπειών.

Η επιτακτική ωστόσο ανάγκη για θέσπιση κανόνων που να διέπουν τα καινούργια φάρμακα συνδέεται με την επαναστατική εμφάνιση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων έναντι μικροβίων. Το 1935 ανακαλύφθηκε η σουλφοναμίδη, ένα φάρμακο αποτελεσματικό κατά του στρεπτόκοκκου. Σύντομα άρχισαν να αναφέρονται περιπτώσεις τοξικότητας και με αφορμή τα φαινόμενα αυτά της τοξικότητας, η αμερικάνικη αρχή αποφάσισε το 1938 ότι τα φάρμακα θα θεωρούνται ασφαλή, μόνο όταν έχουν αποδειχθεί ασφαλή με κριτήριο το χρόνο.

Το 1947 συντάσσεται ο κώδικας της Νυρεμβέργης, που αποτελεί το πρώτο διεθνές έγγραφο που αφορά κανονισμούς των κλινικών μελετών και απαρτίζεται από δέκα άρθρα, τα οποία δεν διέφεραν ουσιαστικά στο περιεχόμενό τους από τις οδηγίες του 1931. Ο κύριος σκοπός του Κώδικα ήταν να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα ασφαλείας ώστε να μην επαναληφθούν τα εγκλήματα που διαδραματίστηκαν στις φυλακές κατά την διάρκεια του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου¹⁸ (πειράματα σε φυλακισμένους παρά τη θέλησή τους) και τονίστηκε ιδιαίτερα η αναγκαιότητα εθελοντικής συγκατάθεσης των συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες.

Πριν από το 1947, δεν υπήρχε κάποιος παγκόσμια αποδεκτός κώδικας που να ορίζει την ηθική της έρευνας σε ανθρώπους. Ο Κώδικας της Νυρεμβέργης ήταν ένα πρωτοποριακό για την εποχή του κείμενο, το οποίο όμως ακριβώς επειδή συνδυάστηκε με μια από τις σκοτεινότερες εποχές της μοντέρνας ιστορίας, άρχισε να χάνει τη

¹⁶ The main page of the General Ministerial Directive in Prussia, 1909, pp 188-189 (Centralblatt der gesamten Unterrichtsverwaltung in Preussen 1909)

¹⁷ Stauder A, The acceptable medical research in healthy and ill men (Die Zulassung Artzlicher Versuche an gesunden und kranken Menschen), Munch Med. Wschr, 1931

¹⁸ Howard-Jones N, Human experimentation in historical and ethical perspectives, Soc. Scien. Med. 1982

βαρύτητά του κατά τα μεταπολεμικά χρόνια, μια περίοδο που η Ανθρωπότητα θεωρώντας πως τα "άσχημα" είναι παρελθόν, προσπαθούσε να φανταστεί ένα ουτοπιστικά εξαγνισμένο μέλλον¹⁹.

Η εφαρμογή περισσότερο αυστηρών κανονισμών κατέστη επιτακτική μετά την τραγωδία της θαλιδομίδης, γνωστό φάρμακο που ανακαλύφθηκε το 1956 και χρησιμοποιήθηκε ευρέως ως ηρεμιστικό²⁰. Η θαλιδομίδη ήταν υπεύθυνη για την τερατογένεση, ύστερα από χορήγησή της σε έγκυες γυναίκες και ήταν η αφορμή για να δοκιμάζονται τα φάρμακα πρώτα σε ζώα πριν χορηγηθούν στον άνθρωπο²¹.

Το 1964, λοιπόν, η Παγκόσμια Ιατρική Ένωση (World Medical Association – WMA) κατά τη διάρκεια της 18^{ης} Συνόδου της στο Ελσίνκι, διαμόρφωσε ένα κείμενο το οποίο στην ουσία κωδικοποίησε τις ηθικές αρχές οι οποίες πρέπει να διέπουν την ιατρική έρευνα και τις οποίες πρέπει να ακολουθούν και να σέβονται οι εμπλεκόμενοι με αυτήν. Το κείμενο είναι έκτοτε γνωστό ως Διακήρυξη του Ελσίνκι που αφορά στην Ιατρική Έρευνα.

Το 1975, η Παγκόσμια Ιατρική Ένωση (World Medical Association – WMA), τροποποίησε στο Τόκιο το αρχικό έγγραφο της διακήρυξης του Ελσίνκι I και συνέταξε την διακήρυξη του Ελσίνκι II, η οποία αποτελεί και το βασικότερο νομοθετικό έγγραφο των κλινικών μελετών. Στην διακήρυξη του Ελσίνκι II, για πρώτη φορά γίνεται αναφορά στην ανάγκη έγκρισης των κλινικών μελετών από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας.

Από το 1975 η Διακήρυξη του Ελσίνκι έχει τροποποιηθεί 4 φορές, το 1983 στη Βενετία, το 1989 στο Χονγκ Κονγκ, το 1996 στη Νότια Αφρική και 2000 στη Σκωτία²². Κατά την 52^η συνεδρίαση του WMA υιοθετήθηκε η Πέμπτη αναθεώρηση της Διακήρυξης του Ελσίνκι που είχε υιοθετηθεί το 1996. Η αναθεώρηση της Σκωτίας το 2000 περιλάμβανε προσθήκες, οι οποίες αφορούσαν κυρίως την χρήση του εικονικού φαρμάκου στις κλινικές μελέτες, τη γραπτή συγκατάθεση ειδικών κατηγοριών ασθενών και τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών²³. Στο άρθρο 29, αναφέρεται ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μιας νέας θεραπείας θα πρέπει να συγκρίνεται με τα θεραπευτικά σχήματα που είναι ήδη γνωστά και αφορούν

¹⁹ <http://www.pharmacyold.upatras.gr>

²⁰ Great Britain, Ministry of Health Deformities cause by Thalidomide, HMSO, 1964

²¹ United States, Code of Federal Regulations, Title 21, Government Printing Office 1979

²² World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, Bulletin of the World Health Organization 2001

²³ World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, Bulletin of the World Health Organization 2001

φάρμακα που κυκλοφορούν στο εμπόριο. Η χρήση του εικονικού φαρμάκου επιτρέπεται μόνο στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει διαθέσιμη άλλη θεραπεία για την αντιμετώπιση της συγκεκριμένης νόσου²⁴. Ωστόσο, η σύγκριση ενός ερευνητικού φαρμάκου με το εικονικό είναι αρκετές φορές απαραίτητη, προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της νέας θεραπείας²⁵.

Επειδή δεν υπήρχε διαχωρισμός μεταξύ των ασθενειών σε απειλητικών για τη ζωή του ανθρώπου και άλλων λιγότερο επικίνδυνων, προέκυψε σοβαρό δίλημμα, καθώς δεν θεωρείται ηθικά ορθό να ισχύει η ίδια νομοθεσία για φάρμακα που θεραπεύουν την δύσπνοια, την διάρροια, τον πονοκέφαλο και για εκείνα που θεραπεύουν τον καρκίνο, την καρδιακή ανεπάρκεια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας²⁶ (Acquired Immunodeficiency Syndrome – AIDS). Στην περίπτωση των τελευταίων, η χρήση εικονικού φαρμάκου ως φάρμακο αναφοράς μπορεί πράγματι να χαρακτηριστεί ανήθικη, καθώς πρόκειται για καταστάσεις που απειλούν άμεσα την ζωή.

Όσον αφορά στη συγκατάθεση του ασθενούς, η Διακήρυξη κάνει μια ιδιαίτερη αναφορά στα παιδιά και τους ανήλικους, στους ψυχασθενείς, σε εκείνους που πάσχουν από πολύ βαριά νόσο και στους ασθενείς που δεν έχουν πρόσβαση σε άλλη θεραπεία (για παράδειγμα ασθενείς του τρίτου κόσμου).

Στις περιπτώσεις των παιδιών και των ανηλίκων, καθώς και των ψυχασθενών και των ατόμων που τεκμηριωμένα αδυνατούν να δώσουν οι ίδιοι την συγκατάθεσή τους, απαιτείται και η συγκατάθεση νομικού αντιπροσώπου τους και δύο μαρτύρων, προκειμένου να συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες. Στην 5^η αναθεώρηση της Διακήρυξης του Ελσίνκι, τονίζεται το γεγονός ότι ο σχεδιασμός και τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών θα πρέπει να δημοσιεύονται ανεξάρτητα από το αν το ερευνητικό φάρμακο αποδείχθηκε ανώτερο σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε σχέση με το συγκρινόμενο φάρμακο αναφοράς²⁷. Η δήλωση αυτή προκάλεσε την αντίδραση των φαρμακευτικών εταιριών, οι οποίες δεν επιθυμούν να ανακοινώνονται δημοσίως τα αποτελέσματα μιας ανεπιτυχούς μελέτης.

²⁴ Lewis JA, Jonsson B, Kreutz G, Placebo – Controlled trials and the Declaration of Helsinki, The Lancet 2002

²⁵ Lewis JA, Jonsson B, Kreutz G, Placebo – Controlled trials and the Declaration of Helsinki, The Lancet 2002

²⁶ Greco DB, Revising the Declaration of Helsinki: ethics vs. economics or the fallacy of urgency, Can HIV, AIDS Policy Law Review 2000

²⁷ A fifth amendment for Declaration of Helsinki, The Lancet 2000

Αρκετά συχνά αναφέρεται ως έλλειψη της Διακήρυξης του Ελσίνκι η απουσία της περιγραφής της σχέσης Επιτροπής Δεοντολογίας με τους υπόλοιπους παράγοντες μιας κλινικής μελέτης²⁸ (χορηγού, ερευνητή, ασθενών κλπ). Παρά το γεγονός ότι ο ρόλος της Επιτροπής είναι σαφής όσον αφορά στην έγκριση των ερευνητικών προγραμμάτων, δεν διευκρινίζονται τα καθήκοντά της κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής μιας κλινικής μελέτης.

Για όλους τους λόγους που αναφέρθηκαν παραπάνω, η τελευταία αναθεώρηση του Ελσίνκι δεν έχει γίνει αποδεκτή από όλους τους παράγοντες που εμπλέκονται στις κλινικές μελέτες. Έτσι, ενώ η Ευρώπη και η Ιαπωνία την έχουν αποδεχθεί, στην Αμερική οι εκπρόσωποι της Διεύθυνσης Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration – FDA) με δηλώσεις τους αρνήθηκαν να ενσωματώσουν τις νέες διατάξεις στους κανονισμούς που διέπουν την έρευνα των φαρμάκων στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής – ΗΠΑ. Πιο κάτω παρατίθενται μερικά από τα άρθρα που διέπουν την διενέργεια των κλινικών μελετών και την πιστή εφαρμογή των κανόνων Ορθής Κλινικής Πρακτικής.

Άρθρο 2

1. Τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευζωία των ατόμων που υποβάλλονται σε κλινική μελέτη υπερισχύουν των συμφερόντων της επιστήμης και της κοινωνίας.
2. Κάθε εμπλεκόμενο πρόσωπο στη διεξαγωγή μελέτης διαθέτει τα απαραίτητα, από πλευράς εκπαίδευσης, κατάρτισης και πείρας, προσόντα για την εκτέλεση των αντίστοιχων καθηκόντων του.
3. Οι κλινικές μελέτες πρέπει να είναι επιστημονικά έγκυρες και να διέπονται από κανόνες δεοντολογίας σε όλες τις πτυχές τους.
4. Πρέπει να τηρούνται οι απαραίτητες διαδικασίες διασφάλισης ποιότητας, ώστε να εξασφαλίζεται η ποιότητα κάθε πτυχής των μελετών.

Άρθρο 3

Οι κλινικές μελέτες διεξάγονται σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι σχετικά με τους κανόνες δεοντολογίας για την ιατρική έρευνα στην οποία συμμετέχουν άνθρωποι, οι οποίοι υιοθετήθηκαν στη γενική συνέλευση της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης

²⁸ Crawley FP, The dilemmas involved in revising the Declaration of Helsinki, Drug Dev. 2001

(1996). Για τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών λαμβάνονται υπόψη και οι λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύει η Επιτροπή ή ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Αξιολόγησης Φαρμάκων (εφεξής «Οργανισμός»).

Άρθρο 5

Η καταγραφή, η διαχείριση και η φύλαξη όλων των πληροφοριών που αφορούν στην κλινική μελέτη γίνονται κατά τρόπο ώστε να εξασφαλίζεται η ακριβής αναφορά, ερμηνεία και επαλήθευσή τους και παράλληλα να προστατεύεται η εμπιστευτικότητα των φακέλων των ατόμων που συμμετέχουν στις μελέτες.

Άρθρο 6

1. Η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας που ιδρύθηκε με το άρθρο 6 της υπ' αριθμ. 89292/2003 κοινής υπουργικής απόφασης, εφαρμόζει τους διαδικαστικούς κανόνες, που καθορίζονται με την υπ' αριθμ. ΔΥΓ3(α) 69150/2004 (ΦΕΚ Β'/1503) κοινή υπουργική απόφαση «Σύσταση και Κανονισμός λειτουργίας της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας (ΕΕΔ) για Κλινικές Μελέτες».

2. Η Ε.Ε.Δ φυλάσσει, σε κάθε περίπτωση, τα βασικά έγγραφα που σχετίζονται με μια κλινική μελέτη, όπως αναφέρεται στις υπουργικές αποφάσεις 89292/2003 (ιδ.αρθ.6) και ΔΥΓ3α (α) 69150/2004, επί τρία τουλάχιστον έτη μετά την ολοκλήρωσή της, εκτός και εάν άλλες διατάξεις προβλέπουν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Άρθρο 7

1. Ο χορηγός μπορεί να αναθέτει, εν όλω ή εν μέρει, καθήκοντά του σχετικά με τη μελέτη σε άτομο, εταιρεία, ίδρυμα ή οργανισμό. Σε κάθε περίπτωση, ο χορηγός εξακολουθεί να ευθύνεται για την τήρηση των διατάξεων των Υπ. Αποφάσεων αριθμ.89292/2003 και 69150/2004, τόσο κατά τη διεξαγωγή των μελετών όσο και κατά την εξαγωγή των τελικών δεδομένων που προκύπτουν από αυτές.

2. Ο ερευνητής και ο χορηγός μπορεί να είναι το ίδιο πρόσωπο.

Άρθρο 8

1. Οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται στο εγχειρίδιο του ερευνητή, το οποίο αναφέρεται στο άρθρο 2 στοιχείο ζ) της υπ'αριθμ. 89292/2003 κοινής υπουργικής απόφασης παρουσιάζονται με συνοπτική, απλή, αντικειμενική, ορθή και μη διαφημιστική μορφή και με τρόπο ώστε να παρέχεται η δυνατότητα σε έναν κλινικό

γιατρό ή πιθανό ερευνητή να τις κατανοήσει και να προβεί σε αμερόληπτη αξιολόγηση κινδύνου – οφέλους σχετικά με την καταλληλότητα της προτεινόμενης κλινικής μελέτης.

3. Το εγχειρίδιο του ερευνητή επικυρώνεται και ενημερώνεται σε τακτική βάση από τον χορηγό, τουλάχιστον μία φορά ετησίως.

Άρθρο 16

Η τεκμηρίωση της κλινικής μελέτης, που αποτελεί τον «κύριο φάκελο της μελέτης», αποτελείται από βασικά έγγραφα τα οποία επιτρέπουν τόσο τη διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης όσο και την αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων που προκύπτουν. Τα έγγραφα αυτά αποδεικνύουν τη συμμόρφωση του ερευνητή και του χορηγού προς τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές της ορθής κλινικής πρακτικής και προς τις εφαρμοστέες διατάξεις, ιδίως προς το παράρτημα Ι όπως ορίζεται στο άρθρο 153 της υπ' αριθμ. ΔΥΓ3 (α) 83657/2006 (ΦΕΚ Β' /59). Ο κύριος φάκελος της μελέτης αποτελεί τη βάση για τη διενέργεια ελέγχων από την ανεξάρτητη ελεγκτική υπηρεσία του χορηγού και επιθεωρήσεων από τον Ε.Ο.Φ. Το περιεχόμενο των βασικών εγγράφων πρέπει να συνάδει με τις ιδιαιτερότητες του κάθε σταδίου της κλινικής μελέτης.

Άρθρο 17

Ο χορηγός και ο ερευνητής φυλάσσουν τα βασικά έγγραφα που σχετίζονται με την κλινική μελέτη επί πέντε τουλάχιστον έτη μετά την ολοκλήρωσή της, εκτός εάν ορίζεται μεγαλύτερος χρόνος από άλλες διατάξεις ή από συμφωνία μεταξύ του χορηγού και του ερευνητή. Τα βασικά έγγραφα αρχειοθετούνται κατά τρόπον ώστε να είναι αμέσως διαθέσιμα στον Ε.Ο.Φ. ή στις αρμόδιες αρχές των λοιπών κρατών μελών, εφόσον ζητηθούν. Ο ιατρικός φάκελος του ατόμου που υποβάλλεται σε μελέτη φυλάσσεται σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία και για το μέγιστο χρονικό διάστημα που επιτρέπει το νοσοκομείο, το ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο.

Άρθρο 24

Ο ΕΟΦ θέτει στη διάθεση του κοινού τα έγγραφα που σχετίζονται με τη θέσπιση των αρχών ορθής κλινικής πρακτικής. Οι Επιθεωρητές του ΕΟΦ έχουν πρόσβαση σε κάθε χώρο όπου διεξάγονται κλινικές μελέτες και πρόσβαση σε όλα τα σχετικά δεδομένα οπουδήποτε και αν αυτά φυλάσσονται. Οι διατάξεις της κείμενης νομοθεσίας για τη διενέργεια επιθεωρήσεων του ΕΟΦ και για τους επιθεωρητές του ΕΟΦ εφαρμόζονται

αναλόγως και εν προκειμένω. Ο ΕΟΦ εξασφαλίζει τις ίδιες εξουσίες στους Επιθεωρητές των αρμοδίων Αρχών των λοιπών κρατών μελών, όταν εγκρίνει αίτημα της αρμόδιας αρχής άλλου κράτους μέλους για τη διεξαγωγή επιθεώρησης.

1.4. Η Ευρωπαϊκή οδηγία για τις κλινικές μελέτες

Σύμφωνα με τη νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, Οδηγία είναι η κοινοτική πράξη η οποία περιέχει ένα σύνολο επιδιωκόμενων αποτελεσμάτων, καθώς και την εντολή προς τα κράτη μέλη όπως, εντός ορισμένης προθεσμίας, θέσουν σε ισχύ τις αναγκαίες νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις για την επίτευξη των αποτελεσμάτων αυτών²⁹. Με βάση την αντίστοιχη οδηγία, το κράτος μέλος υποχρεούται να προσαρμόσει την εθνική του νομοθεσία, κατά τρόπο ώστε να επιτευχθούν τα αποτελέσματα τα οποία επιδιώκει αυτή. Συνεπώς, σκοπός των Οδηγιών είναι η προοδευτική, ελάχιστη ή μη, εναρμόνιση των εθνικών νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με ένα συγκεκριμένο θέμα.

Στις 26 Φεβρουαρίου του 2001 κυκλοφόρησε και άρχισε να ισχύει από 1 Μαΐου του 2001, το πρώτο έγγραφο της Ευρωπαϊκής Οδηγίας για τις κλινικές μελέτες, του οποίου η πρώτη μορφή είχε πρόχειρα σχεδιαστεί το 1991. Αποτελεί την πρώτη Οδηγία που αφορά μόνο στις κλινικές μελέτες και ισχύει για όλα τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ο κατάλογος αυτών των κρατών περιελάμβανε την Αυστρία, το Βέλγιο, την Γαλλία, την Γερμανία, την Δανία, την Ελλάδα, το Ηνωμένο Βασίλειο, την Ιρλανδία, την Ιταλία, την Φινλανδία, την Γαλλία, τη Γερμανία, την Ελλάδα, την Ιταλία, το Λουξεμβούργο, την Ολλανδία, την Πορτογαλία, την Σουηδία, και την Φινλανδία. Τα κράτη αυτά δεσμεύτηκαν να τροποποιήσουν την εθνική τους νομοθεσία μέχρι το Μάιο του 2003 και μέχρι το Μάιο του 2004 να την έχουν εφαρμόσει πλήρως.

Ο σκοπός της Οδηγίας είναι η απλοποίηση και η εναρμόνιση των κλινικών μελετών. Η επίτευξη του στόχου αυτού πραγματοποιείται μέσω σαφών και διαφανών διαδικασιών και με τη δημιουργία συνθηκών κατάλληλων για τον αποτελεσματικό συντονισμό των μελετών από τους αρμόδιους φορείς στην Κοινότητα³⁰. Πιο συγκεκριμένα, η εναρμόνιση αποσκοπεί κυρίως στην εξάλειψη διαφορών μεταξύ των κρατών μελών ως προς τον τρόπο διεξαγωγής και οργάνωσης των μελετών και ως προς τη λειτουργία των Επιτροπών Δεοντολογίας.

²⁹ Κανελλόπουλος Π, Το δίκαιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης Εκδόσεις Αντ. Ν. Σάκκουλα, 1999

³⁰ Singarayer N, Regulation of Clinical Trials in the European Union : New Regime, International Journal of Pharmaceutical Medicine 2001

Στην αρχή της Οδηγίας, γίνεται σαφές ότι βασίζεται στις αρχές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής, οι οποίες "αποτελούν το σύνολο διεθνώς αναγνωρισμένων ποιοτικών απαιτήσεων δεοντολογικού και επιστημονικού χαρακτήρα που πρέπει να τηρούνται κατά το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την καταγραφή και την κοινοποίηση των κλινικών μελετών στις οποίες συμμετέχουν άνθρωποι"³¹. Η τήρηση της ορθής κλινικής πρακτικής εξασφαλίζει την προστασία των δικαιωμάτων και της ακεραιότητας των συμμετεχόντων, όπως επίσης την ασφάλεια καθώς και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των δοκιμών.

Η καινούργια Οδηγία εστιάζεται κυρίως στην προστασία των συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες, στην Επιστημονική Επιτροπή, της οποίας ο ρόλος διευρύνεται και παράλληλα καθορίζεται ο χρόνος έγκρισης του ερευνητικού πρωτοκόλλου σε 30 ημέρες. Έμφαση επίσης δίνεται στις επιθεωρήσεις που είναι δυνατό να λάβουν χώρα σε οποιοδήποτε κράτος μέλος. Να σημειωθεί πως πριν την Οδηγία, ο αριθμός των επιθεωρήσεων που λάμβαναν χώρα στις χώρες της Ευρώπης ήταν πάρα πολύ μικρός³². Παράλληλα, τονίζεται η ανάγκη για γνωστοποίηση και αναφορά όλων των διαδικασιών, εγγράφων και ανεπιθύμητων ενεργειών στην αρμόδια υπηρεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Η εφαρμογή της Οδηγίας επιφέρει σημαντικές βελτιώσεις στον τομέα των κλινικών μελετών στην Ευρώπη. Αρχικά, επιτυγχάνεται εναρμόνιση όχι μόνο σε επίπεδο διαδικασιών, αλλά και σε επίπεδο προστασίας της ακεραιότητας των συμμετεχόντων, η οποία διέτρεχε συχνά κίνδυνο εξαιτίας των διαφορών στη νομοθεσία των κρατών μελών³³. Η εναρμόνιση αυτή οδηγεί σε μείωση του χρόνου έναρξης μιας κλινικής μελέτης, αφού θα απαιτούνται σε όλα τα κράτη μέλη τα ίδια έγγραφα, ενώ η απλούστευση των διαδικασιών έγκρισης από την Επιστημονική Επιτροπή μειώνει το κόστος και εξασφαλίζει την άριστη ποιότητα των μελετών.

Από την άλλη πλευρά όμως, υπάρχουν αρκετοί ενδοιασμοί και προβληματισμοί που αφορούν κυρίως στην πιθανή καθυστέρηση των κλινικών μελετών εξαιτίας της γραφειοκρατίας, της αύξησης του κόστους και του απαιτούμενου χρόνου δίχως την ταυτόχρονη βελτίωση του οφέλους για τους ασθενείς. Οι προαναφερόμενοι παράγοντες έχουν σαν τελικό αρνητικό αποτέλεσμα την απώλεια συγκριτικού πλεονεκτήματος

³¹ Οδηγία 2001/20/εκ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων 2001

³² Geussenhainer S, Status of the GCP guidelines in Europe, Methods Fin Exp. Clin. Pharmacol. 1993

³³ Watson R, EU harmonizes rules for trials, BMJ, 2001

έναντι των ΗΠΑ και κατά συνέπεια, την αδυναμία διενέργειας ανταγωνιστικού αριθμού μελετών στις χώρες της Ευρωπαϊκής ένωσης.

1.5. Νομοθετικό πλαίσιο κλινικών μελετών στην Ελλάδα

Η κλινική έρευνα στην Ελλάδα θεσμοθετήθηκε το 1984 με υπουργική απόφαση, όπου περιγράφηκαν για πρώτη φορά οι βασικές αρχές διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών. Σταθμός για την κλινική έρευνα αποτέλεσε η εναρμόνιση της ελληνικής νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική. Η εναρμόνιση αυτή οδήγησε στη σύσταση της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας για τις κλινικές μελέτες. Την τελευταία εικοσαετία τα δεδομένα έχουν αλλάξει ριζικά, καθώς από την περίοδο της "χαλαρής" διεξαγωγής των μελετών, έχουμε πλέον περάσει στην ύπαρξη ενιαίου αυστηρού κανονιστικού πλαισίου για τη διεξαγωγή της κλινικής έρευνας. Πρόκειται για ένα πλαίσιο, που διασφαλίζει την προστασία των συμμετεχόντων ασθενών, την ακεραιότητα καθώς και την αξιοπιστία των δεδομένων.

Η Ελλάδα βρισκόταν στην τελευταία θέση της Ευρώπης σε χρόνους έγκρισης και αριθμό κλινικών μελετών. Ωστόσο, από τον Ιούνιο του 2010, η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας, βελτίωσε σημαντικά τους χρόνους, καθιστώντας την Ελλάδα περισσότερο ανταγωνιστική. Χρειάζεται, όμως, η Πολιτεία να προχωρήσει άμεσα στις απαιτούμενες ενέργειες για την επίλυση πολλών ακόμα ζητημάτων, για να διαμορφωθεί ένα ενιαίο, εύρυθμο και αποτελεσματικό πλαίσιο διεξαγωγής των κλινικών μελετών στην χώρα μας.

Για την διεξαγωγή μιας παρεμβατικής κλινικής μελέτης στην Ελλάδα απαιτείται η έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής και του διοικητικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου, καθώς και η τελική έγκριση από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων - ΕΟΦ και την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (ΕΕΔ)³⁴.

Σύμφωνα με το Διεθνές Συνέδριο Εναρμόνισης (International Congress for Harmonization - ICH), η Επιστημονική Επιτροπή (το Επιστημονικό Συμβούλιο) και το Διοικητικό Συμβούλιο του νοσοκομείου στο οποίο πρόκειται να διεξαχθεί μία κλινική μελέτη αποτελούν μία ανεξάρτητη αρχή. Το Επιστημονικό και το Διοικητικό Συμβούλιο του νοσοκομείου εξετάζουν την ορθότητα του πρωτοκόλλου και επιβεβαιώνουν την ορθότητα του σκοπού διενέργειας του ερευνητικού προγράμματος,

³⁴ Νόμος 1984, Θέμα: Διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και προστασία του ανθρώπου, Ελληνική Δημοκρατία, Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας, Διεύθυνση Φαρμάκων και Φαρμακείων, Αθήνα 12Δεκεμβρίου 1984

με κύριο στόχο το όφελος του ασθενούς. Επίσης, το Επιστημονικό Συμβούλιο ελέγχει την καταλληλότητα του κύριου ερευνητή και των εγκαταστάσεων του κέντρου, επιθεωρεί το Έντυπο Συγκατάθεσης που θα υπογραφεί από τον ασθενή και παρακολουθεί τη πρόοδο της μελέτης καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής της. Κατά την διάρκεια της μελέτης, ενημερώνεται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανό να παρουσιαστούν και ενημερώνεται τόσο από τον ερευνητή όσο και από την χορηγό εταιρία, σε τακτά χρονικά διαστήματα, για την πορεία του ερευνητικού πρωτοκόλλου. Τα παραπάνω στοιχεία που αναφέρθηκαν διέπονται από τον κανονισμό του ICH³⁵.

Ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ) ιδρύθηκε στην Ελλάδα το 1983 με το Νόμο 1316 και είναι κάτι ανάλογο του FDA (Food And Drug Administration) της Αμερικής. Ο ΕΟΦ αποτελεί Νομικό Πρόσωπο Δημοσίου Δικαίου και υπόκειται στον έλεγχο του Υπουργείου Υγείας. Η αποστολή του είναι η προστασία της Δημόσιας Υγείας στην Ελλάδα, όσον αφορά στην κυκλοφορία φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης, όσον αφορά τα κτηνιατρικά φάρμακα και τις ζωοτροφές, τα συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα ειδικής διατροφής, τα βιοκτόνα προϊόντα, τα ιατρικά βοηθήματα καθώς και τα καλλυντικά³⁶.

Οι δράσεις του ΕΟΦ σχετικά με τις κλινικές μελέτες βασίζονται στο νόμο της 12^{ης} Δεκεμβρίου του 1984, ο οποίος μέσω των διατάξεών του, θέτει τις γενικές και ειδικές προϋποθέσεις για την προστασία του ανθρώπου κατά τη διάρκεια διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών και τους όρους διεξαγωγής τους³⁷. Σύμφωνα με τον παραπάνω νόμο "οι κλινικές δοκιμές είναι οι συστηματικές μελέτες σε ανθρώπους για την ανακάλυψη ή την επιβεβαίωση των ενεργειών ή των ανεπιθύμητων ενεργειών από φάρμακα, καθώς και οι μελέτες φαρμακοκινητικής". Ο Νόμος του 1984 ορίζει ότι οι κλινικές μελέτες επιτρέπεται να διεξάγονται όταν οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ιατρικά αποδεκτές, ο ασθενής έχει ενημερωθεί λεπτομερώς και έχει δώσει τη συγκατάθεσή του για τη συμμετοχή του στη μελέτη, ο ερευνητής διαθέτει επαρκή πείρα και το κέντρο είναι κατάλληλα εξοπλισμένο. Επίσης ο νόμος απαιτεί να έχουν προηγηθεί τοξικολογικοί και φαρμακολογικοί έλεγχοι του ερευνητικού φαρμάκου, ο γιατρός να έχει ενημερωθεί για τα αποτελέσματά τους και οι συμμετέχοντες να είναι ασφαλισμένοι από τη χορηγό εταιρία σε περίπτωση θανάτου ή

³⁵ www.ich.org/gcp.: Technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use

³⁶ www.eof.org

³⁷ O'Donnell, European Change is still in the air, Applied Clinical Trials, 2002

βλάβης της υγείας τους. Επίσης, σύμφωνα με τον παραπάνω νόμο, ο ΕΟΦ και η ΕΕΔ πρέπει να ενημερώνονται για τις πιθανές τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου και των έντυπων συγκατάθεσης ασθενούς κατόπιν ενημέρωσης για συμμετοχή στην μελέτη, την πιθανή αλλαγή του αριθμού των συμμετεχόντων ασθενών, καθώς και για πιθανές τροποποιήσεις στα υπόλοιπα ουσιώδη έγγραφα της μελέτης. Τέλος, πρέπει να δίνεται έγκριση από τις δυο προαναφερθείσες αρχές για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, για την εισαγωγή της ποσότητας των ερευνητικών φαρμάκων στην Ελλάδα, για τον προϋπολογισμό και την οικονομική διαχείριση του εκάστοτε ερευνητικού προγράμματος καθώς και για τα συμμετέχοντα κέντρα και ιατρούς της εκάστοτε κλινικής μελέτης.

Εξέλιξη του νόμου του 1984 αποτέλεσε η καινούργια οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, σύμφωνα με την οποία, η Ελλάδα όπως και όλα τα υπόλοιπα κράτη μέλη, συμφωνήσαν πως θα έχουν ολοκληρώσει την τροποποίηση της νομοθεσίας τους σύμφωνα με την παραπάνω οδηγία πριν το Μάιο του 2003, ενώ πριν τον Μάιο του 2004 συμφωνήθηκε πως οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα να διενεργούνται σε εναρμόνιση με τις υπόλοιπες χώρες της Κοινότητας. Αυτό έχει εφαρμοστεί πλήρως στην πράξη εδώ και πολλά χρόνια.

Το Φεβρουάριο του 2013, ύστερα από νέα Υπουργική Απόφαση, και την ισχύ του καινούργιου ΦΕΚ (ΦΕΚ 390/Β/21.02.2013) από τον Μάιο του 2013, αρκετά ήταν τα δεδομένα τα οποία τροποποιήθηκαν στο χώρο των μελετών. Βασικός σκοπός των αλλαγών και των νέων διατάξεων αποτελεί η διευκόλυνση των διαδικασιών και η μείωση των χρονοδιαγραμμάτων έναρξης των μελετών. Παράλληλα, η δημιουργία ενός ενιαίου πλαισίου διεξαγωγής των κλινικών μελετών, τόσο μεταξύ των Πανεπιστημιακών Νοσοκομείων και των Νοσοκομείων των Υγειονομικών Περιφερειών και των Λογαριασμών Κονδυλίων τους αντίστοιχα (ΕΛΚΕ και ΕΛΚΕΑ αντίστοιχα), διευκολύνει περισσότερο τις διαδικασίες έναρξης μιας μελέτης, ενώ αποτελεί ένα βήμα πιο κοντά στην πλήρη διαφάνεια των διαδικασιών εκμετάλλευσης των παρεχόμενων πόρων προς τους προαναφερθέντες φορείς.

Ταυτόχρονα, ο καθορισμός αυστηρότερων χρονοδιαγραμμάτων - τόσο στις εγκρίσεις από τα Επιστημονικά Συμβούλια, και τους αρμόδιους φορείς, αλλά βασικότερα και σημαντικότερα στην υπογραφή των συμβάσεων από τα συμβαλλόμενα μέρη - και η απόφαση πως μη τήρησή τους συνεπάγεται σιωπηρή θετική γνωμοδότηση για την έναρξη μιας μελέτης, αποτελεί ένα ακόμα πολύ σημαντικό βήμα για την ταχύτερη έναρξη νέων ερευνητικών προγραμμάτων στη χώρα μας.

1.6. Ορθή Κλινική Πρακτική (Good Clinical Practice – GCP)

Οι κανονισμοί διεξαγωγής των κλινικών μελετών που ίσχυαν στις ΗΠΑ θεωρούνταν για πολλά χρόνια οι πιο αυστηροί όπως επίσης, και οι δοκιμές που διενεργούνταν εκεί οι πιο αξιόπιστες. Έτσι οι αρμόδιες αρχές στην Αμερική που είναι υπεύθυνες για την έγκριση κυκλοφορίας νέων φαρμάκων, δηλαδή ο FDA, δεν δεχόταν στοιχεία μελετών που είχαν διεξαχθεί σε χώρες εκτός των ΗΠΑ. Το επιχείρημα που χρησιμοποιείτο ήταν ότι τα στοιχεία αυτά δεν είναι αξιόπιστα και η ποιότητά τους είναι φτωχή³⁸.

Πολλά κράτη της Ευρώπης, μεταξύ των οποίων η Αγγλία, η Γερμανία και η Γαλλία, προκειμένου να βελτιώσουν την ποιότητα των στοιχείων των μελετών που διενεργούνταν στις χώρες τους, καθιέρωσαν την εφαρμογή κανόνων για τις κλινικές δοκιμές που πρακτικά ήταν παρόμοια με εκείνους τους κανόνες που ίσχυαν στις ΗΠΑ³⁹.

Το 1991 εφαρμόστηκαν για πρώτη φορά στην Ευρώπη οι αρχές της "Ορθής Κλινικής Πρακτικής για μελέτες σε ιατρικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα". Οι αρχές αυτές υποστηρίζουν ότι οι κλινικές δοκιμές σε όλες τις φάσεις τους θα πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με την Ορθή Κλινική Πρακτική (GCP) και περιέχουν σαφείς οδηγίες για τους ρόλους όλων των μελών που εμπλέκονται στη διεξαγωγή των διαφόρων κλινικών μελετών.

Το 1997 στα πλαίσια του Διεθνούς Συνεδρίου Εναρμόνισης (International Conference of Harmonization – ICH), συντάχθηκαν οι πρώτες διεθνείς οδηγίες GCP (Good Clinical Practice), μετά από εκτενείς συζητήσεις μεταξύ των αντιπροσώπων της Ευρώπης, των ΗΠΑ και της Ιαπωνίας⁴⁰. Ο στόχος των κανόνων Ορθής Κλινικής Πρακτικής - GCPs είναι να εξασφαλιστεί ότι οι κλινικές μελέτες διενεργούνται σύμφωνα με υψηλά δεοντολογικά και επιστημονικά πρότυπα. Οι κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής - GCPs περιγράφουν με ακρίβεια και σαφήνεια το ρόλο, τις υποχρεώσεις και τις αρμοδιότητες όλων όσων εμπλέκονται στις κλινικές μελέτες⁴¹. Με τον τρόπο αυτό, εξασφαλίζεται υψηλή ποιότητα στο σχεδιασμό του ερευνητικού πρωτοκόλλου, στη διεξαγωγή της μελέτης και στην καταγραφή των στοιχείων που

³⁸ Hutchinson DR, How drugs are developed, Brookwood Medical Publications, 1993

³⁹ www.eof.org

⁴⁰ European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

⁴¹ Switula D, Principle of Good Clinical Practice in Clinical Research, Scin. Eng. Ethics, 2000

προέρχονται από την έρευνα, ενώ παράλληλα αυξάνεται η ευαισθησία και η γνώση για τα θέματα ηθικής που θα πρέπει να διέπουν τις κλινικές μελέτες⁴².

1.7. Η ποιότητα στο χώρο των κλινικών μελετών

Η ποιότητα όπως έχει οριστεί από το INTERNATIONAL STANDARDIZATION ORGANIZATION (ISO), είναι "το σύνολο των χαρακτηριστικών και ιδιοτήτων ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας που αφορούν στη δυνατότητά τους να ικανοποιούν μια εκφρασμένη ή συναγόμενη ανάγκη του πελάτη"⁴³. Διαφορετικά, ποιότητα είναι ο βαθμός καταλληλότητας χρήσης ενός προϊόντων για το σκοπό που έχει κατασκευαστεί⁴⁴ (fitness for use). Εξάλλου, συχνά οι καταναλωτές ταυτίζουν την έννοια της ποιότητας με την ανωτερότητα και την αριστεία⁴⁵. Σύμφωνα με το διεθνές πρότυπο ISO/FDIS 2001:2000, "ποιότητα είναι ο βαθμός στον οποίο ένα σύνολο εγγενών χαρακτηριστικών πληροί απαιτήσεις".

Γίνεται αντιληπτό από τα όσα έχουν αναφερθεί παραπάνω ότι ο σκοπός διεξαγωγής των κλινικών μελετών είναι η ανακάλυψη νέων φαρμάκων με απώτερο στόχο την καταπολέμηση νόσων που πλήττουν για πολλά χρόνια τον άνθρωπο και την αντιμετώπιση νέων ασθενειών που εμφανίζονται και απειλούν τη ζωή του ανθρώπινου είδους.

Για τις φαρμακευτικές εταιρίες η διεξαγωγή των κλινικών μελετών διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο, δεδομένου ότι η ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών μορίων συνδέεται άμεσα με την μακροχρόνια επιβίωση μιας επιχείρησης στο χώρο των φαρμάκων. Επιχειρήσεις που δεν εντάσσουν συνεχώς στο δυναμικό τους νέα εξελιγμένα προϊόντα, δεν είναι ανταγωνιστικές και καθίστανται στάσιμες και προβληματικές, με τελικό αποτέλεσμα τον αποκλεισμό τους από τον χώρο της βιομηχανίας των φαρμάκων. Το παραπάνω φαινόμενο έχει καταστεί ιδιαίτερα έντονο τα τελευταία χρόνια εξαιτίας των αυξανόμενων πιέσεων του ανταγωνισμού. Στα πλαίσια λοιπόν του έντονου ανταγωνισμού που έχει διαμορφωθεί στον επιχειρηματικό κόσμο στις μέρες μας, η ανάγκη για ποιότητα των ερευνητικών προγραμμάτων γίνεται όλο και πιο επιτακτική.

⁴² Ramsch KD, Experiences with GCP in the pharmaceutical industry, Methods Find.Exp Clin Pharmacol, 1993

⁴³ ISO 8402

⁴⁴ Crosby P, Quality is free, New York: Mc Graw – Hill 1979

⁴⁵ Evans JR, Lindsaywm, The management and control of quality, South – western College Publishing 4th ed. 1999

Η έννοια της ποιότητας στο χώρο των κλινικών μελετών είναι διπλή. Αφορά στα δεδομένα που συλλέγονται από μια κλινική μελέτη και τα αποτελέσματά της, δεδομένου ότι η ποιότητά τους αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την εγκυρότητα και το κύρος της μελέτης σε παγκόσμιο επίπεδο, αλλά και για την αξία των συμπερασμάτων που προκύπτουν από τη διεξαγωγή της, προκειμένου τα πορίσματα της έρευνας να εφαρμοστούν ή όχι στην καθημερινή κλινική πρακτική. Επίσης η ποιότητα μιας κλινικής μελέτης συνδέεται άμεσα με την ασφάλεια και την τήρηση των δικαιωμάτων των συμμετεχόντων στα ερευνητικά προγράμματα, καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής τους. Παρά το γεγονός ότι ο στόχος των κλινικών μελετών είναι η ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών μορίων, ο στόχος αυτός δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να επιτυγχάνεται εις βάρος της υγείας και των δικαιωμάτων των συμμετεχόντων ασθενών.

Η ποιότητα στους τομείς της ανθρώπινης και επιχειρηματικής δραστηριότητας, επιτυγχάνεται με την εφαρμογή συστημάτων διασφάλισης ποιότητας. Μετά το Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, στα τέλη το 1940 και στις αρχές του 1950, ο κυριότερος στόχος των βιομηχανιών στις ΗΠΑ ήταν η αύξηση της παραγωγής, ενώ ο έλεγχος συνέχισε να αποτελεί καθήκον μόνο των υπευθύνων ποιότητας. Είναι ανάγκη, ωστόσο να τονιστεί το γεγονός ότι για την ποιότητα των κλινικών μελετών δεν έχουν καθοριστεί σαφείς και μετρήσιμοι δείκτες, με τους οποίους θα ήταν δυνατή η αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών μελετών μιας επιχείρησης, καθώς και η συγκριτική αξιολόγηση των επιχειρήσεων - όσον αφορά το ερευνητικό τους έργο - σε παγκόσμιο επίπεδο.

Με στόχο την ποιότητα, όπως έχει ήδη αναφερθεί, σχεδιάστηκαν και εφαρμόζονται παγκοσμίως κάποιες γενικές αρχές διεξαγωγής των κλινικών μελετών, τα GCPs. Η ανάγκη εφαρμογής των κανόνων των GCPs είναι επιτακτική, προκειμένου τα αποτελέσματα και τα στοιχεία που προκύπτουν από την έρευνα των φαρμακευτικών εταιριών να γίνονται αποδεκτά και σεβαστά για την ποιότητά τους από τις αρμόδιες αρχές σε όλο τον κόσμο.

Στην καθημερινή πράξη των κλινικών μελετών, οι κατευθυντήριες γραμμές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής πρέπει να καθορίζουν με σαφήνεια τις αρμοδιότητες των ατόμων που εμπλέκονται στις κλινικές μελέτες, τον τρόπο με τον οποίο θα εφαρμοστούν οι κανονισμοί και ο χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωση των διαφόρων φάσεων μιας κλινικής μελέτης. Στο χώρο λοιπόν των φαρμάκων, προκειμένου να διασφαλιστεί η ποιότητα των κλινικών μελετών, σχεδιάζονται και εφαρμόζονται διαδικασίες που ονομάζονται Καθορισμένες Επιχειρησιακές

Διαδικασίες (Standard Operating Procedures – SOPs). Τα SOPs καθορίζουν με λεπτομέρεια τον τρόπο με τον οποίο μια φαρμακευτική εταιρία μπορεί να εντάξει στην καθημερινή πρακτική της και στην διεξαγωγή των κλινικών μελετών τα πρότυπα των GCPs. Πρόκειται για διαδικασίες οι οποίες καθορίζουν τις δραστηριότητες που πρέπει να γίνουν, τα άτομα που είναι υπεύθυνα για τη διεκπεραίωσή τους, τον τρόπο, το χρόνο και τον τόπο που θα επιτευχθούν, καθώς και την αιτία για την οποία οι συγκεκριμένες διαδικασίες οφείλουν να εφαρμοστούν. Ο σχεδιασμός των διαδικασιών έχει ως στόχο να περιοριστούν τα λάθη στις διαδικασίες και όχι να εντοπίσει τα εμπλεκόμενα άτομα, τα οποία εφάρμοσαν με λάθος τρόπο μια συγκεκριμένη δραστηριότητα. Είναι άλλωστε πολύ σημαντικό, όλες οι διαδικασίες των συστημάτων διασφάλισης ποιότητας αλλά και οι επιχειρησιακές διαδικασίες να είναι καλά σχεδιασμένες, να περιέχουν απλά και κατανοητά νοήματα και να ορίζουν με σαφήνεια τις αρμοδιότητες των εμπλεκόμενων προσώπων. Στη αντίθετη περίπτωση, διαδικασίες πολύπλοκες με ασαφείς και δυσνόητες δραστηριότητες δεν έχουν εφαρμογή και προκαλούν σύγχυση στους εργαζομένους, όπως επίσης καθιστούν σχεδόν αναπόφευκτα τα λάθη.

1.8 Τυχαιοποιημένες Μελέτες

Η έννοια της τυχαιοποίησης χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά τη δεκαετία του 1920, από τον R.A. Fisher⁴⁶, ως μέθοδος για σχεδιασμό ερευνητικών προγραμμάτων στο γεωργικό κλάδο. Στις κλινικές μελέτες εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1940, χάρη στον Sir Bradford Hill⁴⁷. Η μέθοδος της τυχαιοποίησης μπορεί να περιγραφεί σαν το πείραμα που πραγματοποιείται με το στρίψιμο του νομίσματος. Οι ασθενείς λαμβάνουν το υπό μελέτη φάρμακο ή το φάρμακο σύγκρισης ή το εικονικό φάρμακο (placebo), με τυχαίο τρόπο, ο οποίος έχει προσδιοριστεί με συγκεκριμένη αναλογία, όπως αυτή έχει καθοριστεί από το ερευνητικό πρωτόκολλο.

Συνεπώς θα μελετηθούν ασθενείς με διαφορετική κουλτούρα, διατροφικές και άλλες συνήθειες, διαφορετικό γονιδίωμα, διαφορετική προδιάθεση στις διάφορες νόσους, διαφορετικό φύλο και διαφορετική φυλή. Έτσι, το αποτέλεσμα της μελέτης θα είναι ιδιαίτερα αξιόπιστο και θα έχει εφαρμογή σε όλους σχεδόν τους ασθενείς.

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου της τυχαιοποίησης είναι ότι βοηθά στην διεξαγωγή των τυφλών μελετών, επειδή διευκολύνει την απόκρυψη της ταυτότητας της θεραπείας από τον ερευνητή, τον ασθενή και οποιονδήποτε άλλο εμπλέκεται στη

⁴⁶ Fisher RA, The design of Experiments, London: Oliver and Boyo1935

⁴⁷ Armitage P, The role of Randomization in Clinical Trials, Stat. Med. 1982

διεξαγωγή της μελέτης (μόνο το κέντρο συντονισμού της μελέτης του χορηγού γνωρίζει τη θεραπεία που ακολουθούν οι ασθενείς της κλινικής δοκιμής). Να σημειωθεί πως το προαναφερθέν κέντρο δεν έχει πρόσβαση στα στοιχεία των ασθενών όπως επίσης δεν έχει πρόσβαση στους φακέλους των συμμετεχόντων.

Η τυχαιοποίηση περιορίζει την προκατάληψη απέναντι στη θεραπεία που λαμβάνει ο ασθενής. Οι συγκριτικές ομάδες δεν επιλέγονται ακούσια ή εκούσια από τους ερευνητές. Η έννοια της προκατάληψης αφορά τόσο τον περιορισμό της στις αποφάσεις των ερευνητών για την θεραπεία που θα ακολουθήσουν οι ασθενείς όσο και την ελαχιστοποίηση της στην ψυχολογία των συμμετεχόντων που γνωρίζουν ποια θεραπεία λαμβάνουν⁴⁸.

Για την διενέργεια τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου κατά συγκεκριμένης νόσου, η νόσος που μελετάται είναι μια νόσος, για την οποία δεν υπάρχει προς το παρόν ικανοποιητική ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια θεραπεία. Επιπλέον, συνήθως η υπό μελέτη ασθένεια παρουσιάζει μεγάλο ποσοστό θνησιμότητας, ενώ η ποιότητα ζωής των ατόμων που πάσχουν από αυτή είναι ιδιαίτερα υποβαθμισμένη.

Επίσης το υπό μελέτη φάρμακο πρέπει να ανήκει σε μία νέα κατηγορία φαρμάκου και να έχει ένα πρωτοποριακό μηχανισμό δράσης που δεν έχει μελετηθεί σε προηγούμενα ερευνητικά προγράμματα. Το γεγονός ότι είναι το πρώτο στην κατηγορία του, του δίνει ένα πολύ σημαντικό ανταγωνιστικό πλεονέκτημα σχετικά με τη μελλοντική πιθανή κυκλοφορία του. Με την προϋπόθεση πάντα πως τα αποτελέσματα τα οποία θα προκύψουν από τις κλινικές μελέτες που θα διεξαχθούν είναι αξιόπιστα, θετικά και αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου σκευάσματος.

⁴⁸ Kenneth F Schulz, Arimes D, Generation of Allocation Sequences in Randomized Trials: Chance, not Chance, The Lancet 2006

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Οργάνωση Κλινικής Μελέτης

2.1 Σχεδιασμός κλινικής μελέτης

Ο σχεδιασμός αποτελεί την αρχή της υλοποίησης της κλινικής μελέτης, και σε αυτό το στάδιο καθορίζονται και σχεδιάζονται οι στόχοι και γίνεται λεπτομερής ανάλυση των σταδίων και του τρόπου υλοποίησης της κλινικής δοκιμής.

Για την επιτυχία του σταδίου αυτού και προκειμένου να μη ξεφύγει κανείς από τα προκαθορισμένα χρονοδιαγράμματα, είναι απαραίτητος ο προσεκτικός καθορισμός του χρόνου υλοποίησης της κλινικής μελέτης, και των επιμέρους διαδικασιών της. Είναι αναγκαίος ο υπολογισμός του κόστους της υλοποίησης του προγράμματος. Επίσης χρειάζεται η ευθυγράμμιση των αποφάσεων του σχεδιασμού με τις επιδιώξεις και τους στόχους της Επιχείρησης και ειδικότερα του τμήματος Marketing⁴⁹.

Επί πλέον είναι ανάγκη να υπάρχει πρόβλεψη πιθανών προβλημάτων που μπορεί να προκύψουν κατά την διάρκεια υλοποίησης και διεξαγωγής της μελέτης καθώς επίσης και πιθανοί τρόποι αντιμετώπισης αυτών. Αξίζει να σημειωθεί ότι χρειάζεται να υπάρχουν εναλλακτικά σχέδια δράσης, σε περίπτωση που είναι αδύνατη ή ασύμφορη η υλοποίηση του αρχικού σχεδίου (Plan –B).

Ο προγραμματισμός του χρόνου κατάθεσης του φακέλου της μελέτης στις Αρμόδιες Αρχές για την έγκριση της κυκλοφορίας του φαρμάκου στην αγορά, αποτελεί κρίσιμο στοιχείο. Με τον σχεδιασμό θα πρέπει να επιδιώκεται γρήγορη κατάθεση του φακέλου της μελέτης που περιέχει τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών Φάσης I – III που πραγματοποιήθηκαν για το συγκεκριμένο φάρμακο, και η διασφάλιση ότι τα

⁴⁹ Στο σημείο αυτό θα ήταν αναγκαίο να διευκρινιστεί, πως βάσει των GCPs και των κανόνων δεοντολογίας των φαρμακευτικών εταιριών, οι κλινικές μελέτες δεν έχουν καμία εμπλοκή και ανάμειξη με το τμήμα των πωλήσεων και του Marketing. Το Ιατρικό Τμήμα κάθε φαρμακευτικής εταιρίας προφανώς και συνεργάζεται και συναναστρέφεται με τα δυο άλλα προαναφερθέντα τμήματα, αλλά ο τρόπος λειτουργίας, το σκεπτικό, ο στόχος και τα κίνητρα του Ιατρικού Τμήματος μελετών, οι διοικητικές αποφάσεις σχετικά με τα τρέχοντα προγράμματα, και οποιοδήποτε θέμα αφορά τις ιατρικές αποφάσεις του Τμήματος, δεν επηρεάζονται και είναι ανεξάρτητες από τα τμήματα του Marketing και των Πωλήσεων. Η συνεργασία τους κυρίως περιορίζεται στο κομμάτι το οικονομικό - χρηματοδότησης εσωτερικής του Ιατρικού Τμήματος από τις πωλήσεις για την οργάνωση και πραγματοποίηση διαφόρων Projects, καθώς και στο στρατηγικό κομμάτι. Μιλώντας για στρατηγική, αναφερόμαστε για τις αποφάσεις σχετικά με το ποιές μελέτες θα αποφασιστούν να διεξαχθούν από την φαρμακευτική εταιρία, ανάλογα με τις ενδείξεις των σκευασμάτων και τις ασθένειες στις οποίες στοχεύουν, τα υπάρχοντα κυκλοφορούντα φάρμακα, τις γενικότερες ανάγκες της αγοράς και τη δυνατότητα ανεύρεσης αρκούντος αριθμού ασθενών. Πρόκειται για πληροφορίες οι οποίες είναι διαθέσιμες από το Τμήμα κυρίως των Πωλήσεων, και λιγότερο από το Τμήμα του Marketing, καθώς και οι δυο απαιτείται να έχουν πλήρη εικόνα της αγοράς και των αναγκών της.

στοιχεία που κατατίθενται είναι επαρκή για την έγκριση της κυκλοφορίας του φαρμάκου.

Προκειμένου να επιτευχθούν τα παραπάνω, είναι απαραίτητη η άριστη συνεργασία και συνεννόηση όλων των εμπλεκόμενων ατόμων στο σχεδιασμό, προκειμένου να ολοκληρωθεί το στάδιο με επιτυχία.

Άλλο σημείο αυτού του σταδίου είναι η μορφοποίηση των Φύλλων Παρακολούθησης των ασθενών. Για να επιτευχθούν οι στόχοι αυτού του σταδίου πρέπει να είναι όσο το δυνατό καλύτερα σχεδιασμένο το ερευνητικό πρωτόκολλο και αυτό επιβάλλεται για τους εξής τρεις κυρίως λόγους:

- Ένα ερευνητικό πρωτόκολλο που δεν είναι σωστά σχεδιασμένο, είναι πολύ πιθανό να μην διαθέτει σωστά κριτήρια εισαγωγής με αποτέλεσμα να μην είναι ικανοποιητικός ο αριθμός των ασθενών που θα ενταχθούν στη μελέτη, και έτσι να καθυστερήσει σημαντικά η προσέλευση ασθενών και το χρονοδιάγραμμα της μελέτης. Επιπλέον, από το σχεδιασμό του πρωτοκόλλου εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό τα αποτελέσματα της μελέτης, αφού ένα μη σωστά σχεδιασμένο πρωτόκολλο είναι δυνατό να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα για το φάρμακο που μελετάται.
- Κατά την διάρκεια της κλινικής μελέτης, είναι δυνατό να χρειαστεί να γίνουν κάποιες τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου, οι οποίες μπορεί να αφορούν το σχέδιο της μελέτης, τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, τους ερευνητικούς στόχους της δοκιμής ή τις στατιστικές μεθόδους που θα χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση των στοιχείων που θα προκύψουν από αυτή. Ο αριθμός των τροποποιήσεων που θα προκύψουν κατά την διεξαγωγή της μελέτης εξαρτάται σημαντικά από τον καλό ή όχι σχεδιασμό του ερευνητικού πρωτοκόλλου. Ένα σωστά σχεδιασμένο πρωτόκολλο θα χρειαστεί μικρότερο αριθμό τροποποιήσεων που συνεπάγεται χαμηλότερο κόστος για την διεξαγωγή της κλινικής μελέτης.
- Τέλος, το ερευνητικό πρωτόκολλο θα πρέπει να είναι κατανοητό από τους ερευνητές, από την Επιστημονική Επιτροπή και το Διοικητικό Συμβούλιο του νοσοκομείου, από τις Αρμόδιες Αρχές Υγείας, από τον επιτηρητή της κλινικής

μελέτης και από όλους όσους πρόκειται να ασχοληθούν με τη διενέργεια της μελέτης.

2.2 Κατάρτιση του Πρωτοκόλλου

Με τον όρο πρωτόκολλο περιγράφεται το σχέδιο σύμφωνα με το οποίο θα διεξαχθεί η κλινική μελέτη⁵⁰. Η συγγραφή του απαιτεί ειδικές γνώσεις και αρκετό χρόνο, προκειμένου να ολοκληρωθεί. Το πρωτόκολλο της μελέτης περιλαμβάνει την ορθολογική δράση της μελέτης, τους στόχους της, τα κριτήρια επιλογής των ασθενών, τη θεραπεία που θα λάβουν και όλες τις διοικητικές και νομικές διαδικασίες που θα ακολουθηθούν κατά τη διάρκεια της μελέτης, καθώς και τις μεθόδους στατιστικής ανάλυσης που θα επακολουθήσουν. Τέλος, σημειώνονται οι βιβλιογραφικές αναφορές και τα άτομα με τα οποία μπορεί να επικοινωνήσει ο ερευνητής σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης ή αναφοράς σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας.

Ο σχεδιασμός του πρωτοκόλλου ξεκινά από τον Ιατρικό Σύμβουλο (Medical Advisor). Μαζί με τον Συνεργάτη από το χώρο των κλινικών μελετών, παρουσιάζουν το προσχέδιο του πρωτοκόλλου και μετά ο στατιστικολόγος εισάγει τις δικές του παρατηρήσεις και περιγράφει τις στατιστικές μεθόδους που ακολουθούνται. Τέλος, το πρωτόκολλο παρουσιάζεται σε μια ομάδα διεθνώς αναγνωρισμένων ερευνητών στο χώρο της νόσου που μελετάται. Οι ερευνητές συζητούν με την χορηγό εταιρία την επιστημονική ορθότητα του πρωτοκόλλου, και κυρίως τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών που θα λάβουν μέρος στη μελέτη. Οι απόψεις των ερευνητών είναι ιδιαίτερα σημαντικές, δεδομένου ότι λαμβάνουν υπόψη τη δυνατότητα προσέλκυσης ασθενών με βάση τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού.

Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη σωστή και ποιοτική διεξαγωγή μια κλινικής μελέτης διαδραματίζει ο σωστός σχεδιασμός των φύλλων παρακολούθησης των ασθενών. Τα φύλλα παρακολούθησης των ασθενών (CRF) πρέπει να είναι σωστά σχεδιασμένα και να είναι εύκολα κατανοητός ο τρόπος συμπλήρωσής τους από τους ερευνητές. Προκειμένου να μην αφήνονται περιθώρια διφορούμενων απαντήσεων και να μην δυσκολεύονται στη συμπλήρωσή τους, θα πρέπει να ζητούνται ακριβείς πληροφορίες που να βασίζονται σε αντικειμενικά κριτήρια, έτσι ώστε να υπάρχει ομογενοποίηση των απαντήσεων από τους ερευνητές σε όλο τον κόσμο και να μην υπόκεινται στην υποκειμενική κρίση του κάθε ιατρού. Επιπλέον, ο σχεδιασμός τους

⁵⁰ Raven A, Consider it pure joy, 3rd Ed

πρέπει να δίνει τη δυνατότητα ευκολίας στον έλεγχο τους από τους Επιτηρητές (monitors), ώστε να μη δαπανάται χρόνος και κόστος κατά την επιτήρηση.

Εάν τηρηθούν οι παραπάνω προϋποθέσεις, τότε οι διευκρινίσεις και οι διορθώσεις (Queries) που θα χρειαστεί να γίνουν μετά την εισαγωγή των στοιχείων στη βάση δεδομένων του χορηγού, θα περιοριστούν στο ελάχιστο και θα μειωθεί σημαντικά ο χρόνος που απαιτείται για την στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων της κλινικής μελέτης.

2.3 Επιλογή ερευνητικών κέντρων – Νοσοκομείων

Αφού έχει ολοκληρωθεί η διαδικασία σχεδιασμού του πρωτοκόλλου και των Φύλλων παρακολούθησης των ασθενών, ακολουθεί η επιλογή των ερευνητικών κέντρων, των κυρίων ερευνητών και των συνεργατών τους⁵¹. Προκειμένου να επιτευχθούν οι στόχοι επιλογής των καλύτερων κέντρων, με τους πλέον συνεπείς κύριους ερευνητές που πλαισιώνονται από έμπειρους συνεργάτες, πρέπει να πληρούνται τα παρακάτω σημεία:

- I. Το ερευνητικό κέντρο θα πρέπει να έχει τη δυνατότητα να εισάγει τον απαραίτητο αριθμό ασθενών στη μελέτη, δηλαδή τους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής.
- II. Οι εγκαταστάσεις του κέντρου θα πρέπει να είναι ικανοποιητικές για τη διεξαγωγή της μελέτης.
- III. Το τελευταίο σημείο ίσως και το πιο σημαντικό, είναι ο ερευνητής και οι συνεργάτες του. Ο ερευνητής είναι το άτομο που αναλαμβάνει την κλινική μελέτη, όσον αφορά στη χορήγηση του φαρμάκου και την παρακολούθηση του ασθενούς. Θα πρέπει, τόσο ο ίδιος, όσο και η ομάδα του, να έχουν βαθιά γνώση της νόσου που μελετάται, των GCPs και κατά προτίμηση να έχουν εμπειρία στη διεξαγωγή κλινικών μελετών, σύμφωνα με τις αναφορές και τις οδηγίες του ICH⁵².

⁵¹ Στην περίπτωση που αναφερόμαστε σε μια μελέτη η οποία διεξάγεται παγκοσμίως, θα πρέπει το τελικό εγκεκριμένο πρωτόκολλο να διανεμηθεί στις συμμετέχουσες χώρες, όπου θα πρέπει να μεταφραστεί. Μαζί με το πρωτόκολλο, η εκάστοτε χώρα λαμβάνει και τα έντυπα συγκατάθεσης, τα οποία προσαρμόζονται στις ανάγκες και κανονισμούς της εκάστοτε χώρας και στην συνέχεια μεταφράζονται, έτσι ώστε να μπορεί να κατατεθεί ο φάκελος για την έγκριση διεξαγωγής της μελέτης στους διάφορους αρμόδιους φορείς.

⁵² www.ich.org/gcp

Συχνά, αναφέρεται ο όρος κύριος ερευνητής (Principal Investigator – PI) και πρόκειται για τον γιατρό, ο οποίος επωμίζεται τη νομική ευθύνη για την διενέργεια της κλινικής δοκιμής. Με βάση την ελληνική πραγματικότητα, κύριος ερευνητής μπορεί να είναι κάθε γιατρός που έχει ολοκληρώσει την ειδικότητά του και συνήθως κατέχει τη θέση του Επιμελητή ή του Διευθυντή σε μια κλινική Νοσοκομείου.

Ο ερευνητής συνεπώς οφείλει να έχει μια βασική εκπαίδευση (ιατρική ή οδοντιατρική σχολή) και παράλληλα να γνωρίζει τους ορθούς κανονισμούς κλινικής πρακτικής (GCPs), ενώ βασικός παράγοντας για να επιλεγεί από τη χορηγό εταιρία είναι η εμπειρία του στη διεξαγωγή κλινικών μελετών και η προηγούμενη συμμετοχή του σε άλλα ερευνητικά πρωτόκολλα. Τα τυπικά προσόντα του εκάστοτε συμμετέχοντα ιατρού, τεκμηριώνονται από το πρόσφατο βιογραφικό του, το οποίο υποβάλλεται στη χορηγό εταιρία υπογεγραμμένο και με ημερομηνία ισχύος του εγγράφου από τους ίδιους τους ερευνητές, πριν την έναρξη διεξαγωγής της μελέτης.

Αφού ολοκληρώνεται ο αρχικός εντοπισμός των ερευνητών, αποστέλλεται στα υποψήφια ερευνητικά κέντρα ένα ερωτηματολόγιο ενδιαφέροντος (Site Feasibility Questionnaire). Με το ερωτηματολόγιο αυτό ο ερευνητής απαντά σε ερωτήσεις που αφορούν την καταλληλότητα του κέντρου. Συγκεκριμένα, μέσω του ερωτηματολογίου ο ερευνητής δηλώνει αρχικά το ενδιαφέρον του να συμμετέχει στο συγκεκριμένο ερευνητικό πρωτόκολλο. Για το σκοπό αυτό, στο ερωτηματολόγιο επισυνάπτεται μια περίληψη του πρωτοκόλλου και το Συμφωνητικό Εμπιστευτικότητας των πληροφοριών που περιέχονται στη σύνοψη του πρωτοκόλλου⁵³. Ο ερευνητής επίσης απαντά σε ερωτήσεις που σχετίζονται με την εμπειρία του, τόσο στο χώρο της ειδικότητάς του όσο και στη διεξαγωγή κλινικών μελετών, η οποία επιβεβαιώνεται από τη συμμετοχή του σε άλλα ερευνητικά προγράμματα τα τελευταία χρόνια και από το πρόσφατο βιογραφικό του.

Ταυτόχρονα, ενημερώνει το τμήμα κλινικών μελετών της εκάστοτε φαρμακευτικής εταιρίας για το αν παρακολουθεί ασθενείς, οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής του πρωτοκόλλου και είναι δυνατό να εισαχθούν στη μελέτη, για τους συνεργάτες που πιθανό να έχει και οι οποίοι μπορούν να αναλάβουν

⁵³ Πριν αποσταλεί οποιαδήποτε πληροφορία στον υποψήφιο συμμετέχοντα ιατρό σχετικά με το πρωτόκολλο και την κλινική μελέτη, ο Κύριος Ερευνητής και οι Υποερευνητές πρέπει να υπογράψουν συμφωνητικό εμπιστευτικότητας (Confidentiality Agreement), το οποίο πιστοποιεί και εξασφαλίζει πως οι πληροφορίες που θα παρασχεθούν στην ιατρική ομάδα είναι εμπιστευτικές και η κοινοποίηση τους με οποιονδήποτε τρόπο δεν επιτρέπεται χωρίς την πρότερη ενημέρωση της χορηγού εταιρίας.

συγκεκριμένες αρμοδιότητες στα πλαίσια της μελέτης και για τις εγκαταστάσεις και τους χώρους που υπάρχουν στο κέντρο.

Αφού συμπληρώσει το ερωτηματολόγιο το στέλνει στο χορηγό σε καθορισμένο χρονικό διάστημα. Μετά την επεξεργασία των απαντήσεων των ερευνητών επιλέγονται εκείνοι οι οποίοι ανταποκρίνονται καλύτερα στις προϋποθέσεις του πρωτοκόλλου και στους κανονισμούς των GCPs. Με διαφορετικά λόγια, επιλέγονται οι ερευνητές – συνεργάτες όπως το κέντρο – νοσοκομείο που πληρούν τις προϋποθέσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Η επεξεργασία των απαντήσεων και η επιλογή, μεταξύ των ερευνητών εκείνων που είναι καταλληλότεροι για τη διενέργεια της συγκεκριμένης μελέτης είναι αρμοδιότητα του υπεύθυνου του πρωτοκόλλου και του Προϊστάμενου του τμήματος των κλινικών μελετών.

2.4 Αξιολόγηση των κέντρων

Μετά την επιλογή των ερευνητικών κέντρων που πληρούν καλύτερα τις προϋποθέσεις για την διεξαγωγή του πρωτοκόλλου, γίνεται συνεννόηση για μία ή περισσότερες συναντήσεις με τους ερευνητές και τους συνεργάτες τους (Site Selection Visit). Πραγματοποιείται η/οι επίσκεψη/εις του Επιτηρητή των κλινικών μελετών στα ερευνητικά κέντρα και γίνεται συνάντηση με τους ερευνητές και τους συνεργάτες τους, στις οποίες συζητείται λεπτομερώς το πρωτόκολλο και οι απαιτήσεις των GCPs.

Ο επιτηρητής των κλινικών μελετών αποστέλλει στον κύριο ερευνητή πληροφορίες σχετικά με τα θέματα που πρόκειται να συζητηθούν, τον ακριβή χρόνο, τον τόπο της συνάντησης και τη διάρκειά της. Κατά τη διάρκεια της συνάντησης παρουσιάζει τα βασικά σημεία του πρωτοκόλλου, δηλαδή το μηχανισμό δράσης του ερευνητικού φαρμάκου το σκοπό της κλινικής μελέτης, τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, το σχεδιασμό και όποιες άλλες πληροφορίες μπορεί να θεωρηθούν απαραίτητες από το χορηγό, ανάλογα με τις επιμέρους απαιτήσεις του κάθε πρωτοκόλλου. Ακολουθεί συζήτηση μεταξύ της ερευνητικής ομάδας και του Επιτηρητή και δίδονται οι απαιτούμενες διευκρινίσεις και απαντήσεις στα διάφορα ερωτήματα.

Ακολούθως, ο ερευνητής απαντά στις ερωτήσεις που αφορούν τους συνεργάτες που έχει επιλέξει και το ρόλο του καθενός, καθώς και ερωτήσεις που αφορούν τον δικό του ρόλο, τις δικές του αρμοδιότητες και υποχρεώσεις καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής της κλινικής μελέτης. Γίνεται ξενάγηση στις εγκαταστάσεις του κέντρου και στους χώρους φύλαξης των ερευνητικών φαρμάκων, των φύλλων παρακολούθησης των

ασθενών και των υπόλοιπων εγγράφων της μελέτης. Επίσης ο κύριος ερευνητής εξηγεί τον τρόπο με τον οποίο θα εντοπίσει και θα προσελκύσει τους κατάλληλους για τη μελέτη ασθενείς και αναφέρει ενδεικτικούς αριθμούς ασθενών που έχει τη δυνατότητα να εντάξει στο ερευνητικό πρόγραμμα. Τέλος αναφέρεται στον χρόνο που θα χρειαστεί για να εντάξει στο πρωτόκολλο τον απαιτούμενο αριθμό ασθενών.

Στην συνέχεια, πραγματοποιείται συζήτηση μεταξύ των εμπλεκόμενων στην μελέτη, όπως ποιες είναι οι υποχρεώσεις που έχει ο ερευνητής σύμφωνα με τα GCPs και ο ερευνητής από την πλευρά του αναλύει τους πιθανούς προβληματισμούς ή τις δυσκολίες που είναι δυνατό να αντιμετωπίζει. Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή και τονίζεται από το χορηγό, η ανάγκη φύλαξης όλων των εγγράφων της μελέτης σε ασφαλές μέρος στο ερευνητικό κέντρο και η εξέχουσα σημασία για την κλινική μελέτη φάκελοι και έγγραφα – πηγές (Source Documents) των ασθενών που θα ενταχθούν στην έρευνα.

Μετά την ολοκλήρωση της επίσκεψης ο Επιτηρητής αναφέρει με λεπτομέρεια το περιεχόμενο της συνάντησης με το ερευνητικό προσωπικό απαντώντας στις ερωτήσεις της Φόρμας Αξιολόγησης του ερευνητικού κέντρου (Site Selection Report). Ο Επιτηρητής αποστέλλει στον κάθε ερευνητή μία επιστολή με την οποία γνωστοποιεί την απόφαση της εταιρίας να συνεργαστεί ή όχι με το συγκεκριμένο κέντρο. Σε περίπτωση απόρριψης, ο χορηγός εξηγεί με λεπτομέρεια τους λόγους που τον οδήγησαν στην απόφαση μη συνεργασίας. Για τα κέντρα τα οποία θα μπορούσαν να συμμετέχουν στη μελέτη, αλλά υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις, οι ελλείψεις που παρατηρήθηκαν αναφέρονται με λεπτομέρεια στην επιστολή και δίδεται η δυνατότητα στο κέντρο να βελτιώσει τις ατέλειες που έχει προκειμένου να μπορεί να ενταχθεί στην κλινική μελέτη στο μέλλον. Μετά το τέλος και αυτής της διαδικασίας επιλέγονται τα καταλληλότερα κέντρα που θα συμμετέχουν στην κλινική μελέτη.

Η όλη διαδικασία επιλογής των ερευνητικών κέντρων οφείλει να είναι όσο πιο σύντομη γίνεται, προκειμένου να εξοικονομηθούν πόροι και βασικότερο όλων, να πραγματοποιηθεί η έναρξη της μελέτης το γρηγορότερο δυνατόν - τόσο για το καλό των ασθενών και την ταχύτερη ένταξή τους στη μελέτη, όσο και για το όφελος της εκάστοτε φαρμακευτικής εταιρίας (εξοικονόμηση πόρων και αύξηση της πιθανότητας ένταξης ασθενών με την γρήγορη έναρξη της μελέτης στα συμμετέχοντα κέντρα).

2.5 Κινητοποίηση ερευνητικού κέντρου

Η χορηγός εταιρία προκειμένου να κινητοποιήσει τα κέντρα και τους ερευνητές, έτσι ώστε να στρατολογηθούν όσο το δυνατό περισσότεροι ασθενείς στο μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα, επιλέγουν μία από τις παρακάτω μεθόδους αμοιβής των ερευνητών:

1. Η αμοιβή του ερευνητή είναι ανάλογη με τον αριθμό των ασθενών που θα εισαχθούν από το κέντρο του στη μελέτη. Η στρατηγική αυτή επιλέγεται κυρίως όταν το κέντρο δεν έχει παλαιότερα διενεργήσει μελέτη της συγκεκριμένης εταιρίας.
2. Ο χορηγός λαμβάνει υπόψη του την απόδοση των κέντρων προς την εισαγωγή ασθενών σε μελέτες που διεξήχθησαν στο παρελθόν. Τα κέντρα με τη μεγαλύτερη απόδοση ως προς τη στρατολόγηση των ασθενών αμείβονται με μεγαλύτερα χρηματικά ποσά σε σχέση με τα αντίστοιχα που δεν έχουν μεγάλη δυνατότητα εισαγωγής ασθενών. Η μέθοδος αυτή είναι εξαιρετικά αποτελεσματική, αφού λαμβάνεται υπόψη η δυναμικότητα του κέντρου και δίνεται ιδιαίτερη έμφαση όχι τόσο στην γρήγορη εισαγωγή των πρώτων ασθενών, αλλά στον σταθερά υψηλό ρυθμό στρατολόγησης των συμμετεχόντων.

Την τελευταία πενταετία, οι φαρμακευτικές εταιρίες συνεργάζονται με συμβουλευτικές εταιρίες που ειδικεύονται στη στρατολόγηση ασθενών σε κλινικές δοκιμές. Οι σύμβουλοι των εταιριών αυτών έχουν την ικανότητα να μεταφράζουν το δυσνόητο περιεχόμενο των ερευνητικών πρωτοκόλλων σε απλά και κατανοητά για τους ασθενείς μηνύματα, με αποτέλεσμα τον υψηλό ρυθμό στρατολόγησης τους. Με την χρήση εργαλείων επικοινωνίας και με το σχεδιασμό των διαδικασιών της κλινικής μελέτης καταλήγουν σε ακριβείς εκτιμήσεις για τη χρηματοδότηση και τα χρονικά πλαίσια κάθε δοκιμής.

Για να επιτευχθούν οι στόχοι αυξημένης ένταξης ασθενών συγκροτείται ομάδα – εργασίας (task- force) για την επικοινωνία μεταξύ του ερευνητικού κέντρου και της χορηγού εταιρίας. Δημιουργείται βάση – δεδομένων των κέντρων ανάλογα με την δυνατότητά τους για στρατολόγηση ασθενών όπως επίσης συγκροτείται ομάδα ενημέρωσης των ασθενών. Η ομάδα αποτελείται από ειδικά εκπαιδευμένους επιστήμονες, των οποίων η αρμοδιότητα είναι να παρέχουν στους ενδιαφερόμενους ιατρούς το κατάλληλο ενημερωτικό υλικό, μέσω του οποίου να απαντώνται πιθανές ερωτήσεις και να εκπαιδεύονται οι ερευνητές. Με τον τρόπο αυτό μπορούν να

ενθαρρύνουν τους ασθενείς εξηγώντας σε βάθος το ερευνητικό πρωτόκολλο, με τρόπο σαφή και κατανοητό.

Είναι δυνατό, αφού η ομάδα των συμβούλων εξετάσει τα δημογραφικά στοιχεία του πρωτοκόλλου να προτείνουν κάποια τροποποίησή του, η οποία πιθανόν θα διευκολύνει την εισαγωγή ασθενών στη μελέτη, δίχως να επηρεάζει το στόχο και τα καταληκτικά της σημεία και δίχως να αλλοιώνει το ερευνητικό ενδιαφέρον και την αξιοπιστία της.

Επί πλέον μπορεί να γίνει προώθηση της κλινικής δοκιμής μέσω πολλαπλών, ποικίλου φάσματος μηνυμάτων που απευθύνονται στους ασθενείς. Η προβολή των μηνυμάτων γίνεται μέσω του καθημερινού τύπου, της τηλεόρασης, του ραδιοφώνου, του ταχυδρομείου, ανακοινώσεων στα πλαίσια επιστημονικών συνεδρίων, του διαδικτύου και με τη μορφή διαφημιστικών φυλλαδίων⁵⁴.

Είναι επίσης πολύ σημαντικό η χορηγός φαρμακευτική εταιρία να μπορεί να αντικαταστήσει σε σύντομο χρονικό διάστημα ένα ερευνητικό κέντρο, το οποίο δεν έχει εισάγει ασθενείς στην κλινική μελέτη για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το εναλλακτικό κέντρο θα πρέπει να εντοπιστεί πριν τη λήξη της περιόδου εισαγωγής ασθενών. Η φαρμακευτική εταιρία είναι δυνατό για το σκοπό αυτό να χρησιμοποιήσει τη βάση δεδομένων ερευνητών και ερευνητικών κέντρων.

2.6 Συντονισμός του χορηγού με τα ερευνητικά κέντρα

Αφού γίνονται όλες οι παραπάνω διαδικασίες της διεξαγωγής της μελέτης στα ερευνητικά κέντρα, ο χορηγός διοργανώνει συνάντηση μεταξύ των ερευνητών σε χώρο και χρόνο που καθορίζεται μετά από συνεννόηση με τους εμπλεκόμενους ερευνητές (Investigators Meeting). Στην συνάντηση αυτή, λαμβάνουν μέρος οι ερευνητές προκειμένου να ενημερωθούν για το πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης. Η συνάντηση αυτή συνήθως είναι μικρής διάρκειας, μίας ή δυο ημερών και η προετοιμασία της χρειάζεται είκοσι έως σαράντα πέντε ημέρες.

Την πρώτη ημέρα παρουσιάζεται αναλυτικά το πρωτόκολλο, καθώς και στοιχεία έρευνας των προηγούμενων μελετών για το φάρμακο. Στα πλαίσια της διοργάνωσης, οι ερευνητές έχουν την ευκαιρία να συζητήσουν με τους σχεδιαστές του πρωτοκόλλου για πιθανές απορίες, ανησυχίες ή αμφιβολίες σχετικά με τα κριτήρια εισαγωγής, τους στόχους και το ερευνητικό σχέδιο της μελέτης. Επίσης, γίνεται εκπαίδευση στις βασικές

⁵⁴ Στην Ελλάδα η προώθηση των κλινικών μελετών δεν πραγματοποιείται με τα μέσα αυτά, καθώς περιορίζεται από την Ελληνική νομοθεσία.

αρχές των GCPs και στον τρόπο συμπλήρωσης των CRF. Τέλος συζητούνται πιθανοί τρόποι γρήγορης και αποτελεσματικής προσέλκυσης ασθενών.

2.7 Προετοιμασία υλικών της μελέτης

Κατά την φάση αυτής της προετοιμασίας για την διενέργεια της κλινικής μελέτης προετοιμάζονται τα υλικά που θα χρησιμοποιηθούν στη δοκιμή, δηλαδή γίνεται εκτύπωση ικανοποιητικού αριθμού CRF (αν χρησιμοποιείται έντυπο CRF και όχι ηλεκτρονικό) ή η δημιουργία της βάσης δεδομένων και του ηλεκτρονικού CRF καθώς και των βιβλίων οδηγιών συμπλήρωσης των CRFs (CRF Completion Guidelines - CCGs) το οποίο θα χρησιμοποιηθεί για την κλινική μελέτη. Παράλληλα παρασκευάζονται και συσκευάζονται στην απαιτούμενη ποσότητα τα ερευνητικά προϊόντα που θα χρησιμοποιηθούν.

Ο χρόνος που απαιτείται για το στάδιο αυτό πρέπει να είναι μικρός για την ολοκλήρωση της διαδικασίας, προκειμένου να μην καθυστερήσει η έναρξη της μελέτης. Αξίζει να τονιστεί ότι αυτό είναι το τελευταίο στάδιο της υλοποίησης, στο οποίο είναι δυνατό να ελεγχθεί και να επηρεαστεί ο χρόνος έναρξης της μελέτης από την φαρμακευτική εταιρία, χωρίς να επηρεάζεται από εξωτερικούς παράγοντες (πχ. Αρμόδιες Ελεγκτικές Αρχές - Επιστημονικά Συμβούλια Νοσοκομείων, Εθνικές Επιτροπές Δεοντολογίας κοκ).

Η παρασκευή του υπό μελέτη φαρμάκου, η οργάνωση των διαδικασιών αποστολής και εφοδιασμού των ερευνητικών κέντρων καθώς και η παραγγελία της κατάλληλης ποσότητας φαρμάκων πρέπει να τηρηθεί με ευλάβεια, ώστε να αρκούν για τη διεξαγωγή της μελέτης και να πραγματοποιείται ο ανεφοδιασμός των ερευνητικών κέντρων χωρίς καθυστερήσεις και με όσο το δυνατό λιγότερο εμπόδια και προβλήματα. Από την άλλη πλευρά, είναι πολύ σημαντικό να μην παρασκευαστεί μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκων από αυτή που θα χρησιμοποιηθεί συνολικά στη μελέτη, προκειμένου να μην υπάρξει σπατάλη ανθρώπινου και υλικού δυναμικού.

Όλες οι παραπάνω αναφερθείσες προετοιμασίες των διαδικασιών της υλοποίησης, αφορούν στο χορηγό και συνεπώς την ευθύνη για τη σωστή και ταχεία υλοποίηση των δραστηριοτήτων φέρει αποκλειστικά η φαρμακευτική εταιρία.

Τα πιο σημαντικά σημεία επιτυχίας που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην γρήγορη και ποιοτική υλοποίηση των παραπάνω σταδίων είναι η ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ όλων των εμπλεκόμενων φορέων σε όλα τα στάδια, η ύπαρξη καθορισμένου πλαισίου και χρονοδιαγραμμάτων ολοκλήρωσης των επιμέρους

διαδικασιών καθώς και η εφαρμογή σχεδίου στοχοθέτησης, δηλαδή η συμφωνία όλων για τους στόχους που τίθενται, τον τρόπο και τους χρόνους υλοποίησής τους.

2.8 Εγκρίσεις της κλινικής μελέτης

Το επόμενο στάδιο στην υλοποίηση μιας κλινικής μελέτης είναι να εγκριθεί από την Επιστημονική Επιτροπή και το Διοικητικό Συμβούλιο των Νοσοκομείων, ενώ παράλληλα κατατίθεται φάκελος για έγκριση στις Αρμόδιες Αρχές Υγείας της κάθε χώρας. Συγκεκριμένα στην Ελλάδα η έγκριση δίνεται από τον Ε.Ο.Φ., με προϋπόθεση την θετική γνωμοδότηση της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας.

Η Επιστημονική Επιτροπή του κάθε νοσοκομείου αποτελεί έναν ανεξάρτητο όργανο και τα μέλη που την απαρτίζουν είναι άτομα που ανήκουν στην ιατρική κοινότητα αλλά και ανεξάρτητα της ιατρικής κοινότητας άτομα. Στην επιστημονική επιτροπή γίνεται κατάθεση του φακέλου της κλινικής μελέτης και δίδεται αριθμός πρωτοκόλλου. Ο φάκελος περιέχει το ερευνητικό πρωτόκολλο, το έντυπο συγκατάθεσης του ασθενούς, το εγχειρίδιο του ερευνητή και το ασφαλιστήριο συμβόλαιο, δηλαδή την ασφαλιστική κάλυψη των ασθενών που θα συμμετέχουν στη μελέτη.

Η Επιστημονική Επιτροπή μελετά το φάκελο της μελέτης και αξιολογεί το ερευνητικό πρωτόκολλο από ηθικής πλευράς, το βαθμό κατά τον οποίο θα ωφεληθεί ο ασθενής από τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης και την ασφάλεια που παρέχεται σε αυτόν, ελέγχει την καταλληλότητα του κύριου ερευνητή και των εγκαταστάσεων του κέντρου και επιθεωρεί το έντυπο ενημερωμένης συγκατάθεσης που θα υπογραφεί από τον ασθενή. Στην συνέχεια αξιολογείται από το Διοικητικό Συμβούλιο κυρίως η κάλυψη των δαπανών για την οποία δεσμεύεται ο χορηγός και η δυνατότητα του ερευνητικού κέντρου να καλύψει τις ανάγκες του ερευνητικού πρωτοκόλλου (εξοπλισμός, ανθρώπινοι και υλικοί πόροι). Το Επιστημονικό και το Διοικητικό Συμβούλιο του νοσοκομείου αφού εξετάσουν όλα τα παραπάνω, εγκρίνουν ή απορρίπτουν τη διενέργεια της κλινικής δοκιμής στο ερευνητικό κέντρο του Νοσοκομείου.

Παράλληλα με την έγκριση του πρωτοκόλλου από την Επιστημονική Επιτροπή και το Διοικητικό Συμβούλιο του νοσοκομείου, δυο ακόμα φάκελοι κατατίθενται στον Ε.Ο.Φ. και την Ε.Ε.Δ. αντίστοιχα, με τα δικαιολογητικά που απαιτεί ο κάθε φορέας. Τα ερευνητικά πρωτόκολλα απαιτείται σύμφωνα με την ελληνική νομοθεσία να λαμβάνουν έγκριση από τις προαναφερθείσες αρχές πριν ξεκινήσει η διενέργεια της δοκιμής, αφού

οι επιτροπές αξιολογούν την ορθότητα και χρησιμότητα του πρωτοκόλλου, την ασφαλιστική κάλυψη που παρέχει η χορηγός εταιρεία στους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν μέρος στην δοκιμή, το έντυπο ενημέρωσης συγκατάθεσης του ασθενούς και όλες τις πληροφορίες που υπάρχουν μέχρι τη στιγμή της διεξαγωγής της μελέτης σχετικά με το ερευνητικό προϊόν.

Έπειτα από τις παραπάνω εγκρίσεις⁵⁵, οι οποίες ολοκληρώνονται όσο το δυνατόν πιο γρήγορα, τα ερευνητικά κέντρα είναι έτοιμα για την ένταξη ασθενών στην κλινική μελέτη. Πρέπει να τονιστεί ότι το χρονικό διάστημα έγκρισης από τα παραπάνω συμβούλια αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην όλη διαδικασία. Ο χρόνος έγκρισης μπορεί να επηρεαστεί θετικά ή αρνητικά από πολλούς παράγοντες, όπως η πολύ καλή γνώση των απαιτήσεων των επιτροπών σχετικά με τα έγγραφα που θα πρέπει να κατατεθούν και τις διαδικασίες που θα πρέπει να ακολουθηθούν. Επίσης η γρήγορη προετοιμασία του φακέλου της μελέτης από τον επιτηρητή και η καλή του συνεργασία με τα συμμετέχοντα κέντρα και τους Κυρίους Ερευνητές, ώστε να κατατεθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα στις παραπάνω επιτροπές, είναι ευνόητο ότι επηρεάζει θετικά, υπό την έννοια απώλειας χρόνου. Είναι κατανοητό πως θετική επίδραση έχει η έγκαιρη επιλογή των ερευνητικών κέντρων, λαμβάνοντας υπόψη και το χρόνο που απαιτείται από τις Επιτροπές των νοσοκομείων για την έγκριση των μελετών.

2.9 Διαδικασία προσέλκυσης ασθενών

Ένα από τα πιο σημαντικά στάδια της κλινικής μελέτης είναι η προσέλκυση ικανοποιητικού αριθμού ασθενών στο προγραμματισμένο και προβλεπόμενο από το σχεδιασμό χρονικό διάστημα. Εδώ πρέπει να αναφερθούν τα παρακάτω:

- Είναι σημαντικό να περιοριστεί ο αριθμός των ασθενών που λόγω ανεπαρκούς ή ακόμη και λανθασμένης ενημέρωσης από τον Ερευνητή θα αρνηθούν να λάβουν μέρος στη μελέτη ενώ πληρούν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.

⁵⁵ Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί πως η έγκριση από τον ΕΟΦ και την ΕΕΔ απαιτείται μόνο για τη διεξαγωγή παρεμβατικών κλινικών μελετών. Στις περιπτώσεις των μη παρεμβατικών κλινικών μελετών, κατατίθεται φάκελος της μελέτης μόνο στο Επιστημονικό και Διοικητικό συμβούλιο των εκάστοτε νοσοκομείων. Παράλληλα, να σημειωθεί πως στις περιπτώσεις των παρεμβατικών κλινικών μελετών, η έναρξη της μελέτης μπορεί να πραγματοποιηθεί αμέσως μετά τη λήψη των εγκρίσεων από τον ΕΟΦ και την ΕΕΔ, χωρίς να είναι απαραίτητη προϋπόθεση η έγκριση των Επιστημονικών και Διοικητικών Συμβουλίων των νοσοκομείων.

- Κατά την διαδικασία επιλογής των ασθενών, ή αλλιώς περίοδος διαλογής (screening phase), πρέπει να περιοριστεί στο ελάχιστο ο αριθμός των ασθενών που περνούν την διαδικασία του screening αποκλείοντας όλους εκείνους εξ' αρχής, που δεν πληρούν τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού από τη μελέτη. Με τον τρόπο αυτό, εξοικονομείται χρόνος και κόπος από την πλευρά του κέντρου σχετικά με την ένταξη των σωστών αντικειμένων στην μελέτη, ενώ από την πλευρά του χορηγού (της φαρμακευτικής εταιρίας), εξοικονομούνται πόροι. Βασικότερο όλων, βέβαια αποτελεί το γεγονός πως δεν επηρεάζονται αρνητικά τα στατιστικά αποτελέσματα, λόγω υψηλού ποσοστού περιστατικών τα οποία απέτυχαν κατά τη διαλογή (screening failures).
- Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να εισαχθεί μεγάλος αριθμός σωστά επιλεγμένων ασθενών στην μελέτη στο προκαθορισμένο - από το στάδιο του σχεδιασμού - χρονικό διάστημα. Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες προσέλευσης ασθενών είναι ο χρόνος που καθορίζεται από το χορηγό για την εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη. Ο χρόνος που απαιτείται για την προσέλευση των ασθενών πρέπει να έχει λογική διάρκεια. Μικρό χρονικό διάστημα έχει ως αποτέλεσμα την ένταξη μη ικανοποιητικού αριθμού ασθενών στη μελέτη, ενώ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα θα οδηγούσε στην αδιαφορία των ερευνητών και την στροφή της προσοχής τους σε άλλες δραστηριότητες ή/και σε άλλα ερευνητικά προγράμματα. Παράλληλα ο μη επαρκής αριθμός ενταγμένων ασθενών, δεν θα έδινε ικανοποιητικά στατικά αποτελέσματα, λόγω μη αξιοπιστίας της έρευνας.

Τα πρώτα ερευνητικά κέντρα που κατορθώνουν να εισάγουν στην μελέτη τον απαιτούμενο αριθμό ασθενών σε όσο το δυνατό μικρότερο χρονικό διάστημα, έχουν το δικαίωμα να συμμετέχουν ενεργά στην παρουσίαση των τελικών αποτελεσμάτων της μελέτης και επιπλέον το ερευνητικό προσωπικό μπορεί να επιλέξει και να παρακολουθήσει οποιοδήποτε επιστημονικό συνέδριο επιθυμεί με την κάλυψη του κόστους από το χορηγό⁵⁶.

⁵⁶ Πρόκειται για έναν τρόπο "επιβράβευσης" του κέντρου από την εκάστοτε φαρμακευτική εταιρία, κάτι όμως που πρέπει να προσδιορίζεται εξ αρχής και να ορίζεται αναλυτικά στη σύμβαση που έχει υπογραφεί μεταξύ του χορηγού και του ερευνητή, έτσι ώστε να είναι όσο πιο διαφανής και ξεκάθαρη γίνεται η

2.10 Ενημέρωση υποψηφίων για ένταξη ασθενών - Συγκατάθεση του ασθενούς

Ο ασθενής, ο οποίος πληροί τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, καλείται από τον ερευνητή στο κέντρο, προκειμένου να αποφασίσει αν επιθυμεί να λάβει μέρος στο ερευνητικό πρωτόκολλο ή όχι. Στον υποψήφιο συμμετέχοντα δίνονται από τον ερευνητή αναλυτικές πληροφορίες για τη φύση της μελέτης, τη διαδικασία τυχαιοποίησης, τα πιθανά οφέλη που θα αποκομίσει από τη λήψη του ερευνητικού φαρμάκου, τις ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι δυνατόν να παρουσιαστούν και τις εναλλακτικές θεραπείες που μπορεί να λάβει ο ασθενής σε περίπτωση που αποφασίσει να μην συμμετέχει στην κλινική δοκιμή.

Ο ασθενής από την πλευρά του έχει το δικαίωμα να υποβάλει στον θεράποντα γιατρό οποιεσδήποτε ερωτήσεις-απορίες, που τυχόν μπορεί να έχει ή να του δημιουργηθούν σχετικά με το ερευνητικό πρωτόκολλο και να ζητήσει πιθανές περαιτέρω διευκρινίσεις για την συμμετοχή του. Βασικό μέλημα του ερευνητή είναι να καθιστά σαφές στον ασθενή το δικαίωμά του να αποχωρήσει από το ερευνητικό πρόγραμμα οποιαδήποτε στιγμή το αποφασίσει, όπως επίσης να περιγράψει με λεπτομέρεια τις υποχρεώσεις που έχει και ο ίδιος ο ασθενής κατά τη διάρκεια συμμετοχής του στην μελέτη. Ο ασθενής ενημερώνεται για το γεγονός ότι τα στοιχεία του αποτελούν εμπιστευτικά έγγραφα, στα οποία έχει πρόσβαση μόνο ο ερευνητής και το προσωπικό της μελέτης.

Δίδεται ικανοποιητικός χρόνος στον ασθενή για να αποφασίσει αν επιθυμεί να συμμετέχει στη μελέτη ή όχι. Ο πιθανός υποψήφιος συμμετέχων στο ερευνητικό πρόγραμμα έχει την δυνατότητα να συζητήσει το πρωτόκολλο με τους οικείους του, ακόμα και στο σπίτι, και του δίνεται η δυνατότητα να απαντήσει μέσα σε λίγα εικοσιτετράωρα (1 – 2 ημέρες).

Στην περίπτωση που συμφωνήσει να συμμετάσχει στην κλινική δοκιμή, ο ασθενής είναι υποχρεωμένος να επιβεβαιώσει την συγκατάθεσή του γραπτώς μέσω του εντύπου συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης για συμμετοχή στη μελέτη (Informed Consent Form). Με το έντυπο αυτό, ο ασθενής δηλώνει πως έχει ενημερωθεί για την κλινική μελέτη και πως επιθυμεί να συμμετέχει σε αυτή, αποδεχόμενος τις υποχρεώσεις και τα δικαιώματά του στα πλαίσια της μελέτης.

διαδικασία. Στο σημείο αυτό θα ήταν ωφέλιμο να αναφερθεί πως η μέθοδος αυτή δεν χρησιμοποιείται από όλες τις φαρμακευτικές εταιρίες και εξαρτάται από τον κώδικα συμπεριφοράς και διαφάνειας (code of conduct) της εκάστοτε φαρμακευτικής εταιρίας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι σύμφωνα με τις διατάξεις του ICH, στις περιπτώσεις ασθενών που πάσχουν από πολύ σοβαρή νόσο, και δεν είναι σε θέση να δώσουν οι ίδιοι την συγκατάθεσή τους για να συμμετέχουν στην μελέτη, καθώς και στις παιδιατρικές μελέτες, το έντυπο ενημερωμένης - συγκατάθεσης θα πρέπει να υπογράφεται από τον κηδεμόνα ή το νόμιμο εκπρόσωπο αυτών των ασθενών.

Αξίζει να σημειωθεί επίσης, ότι από σχετικές έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί στο χώρο των κλινικών μελετών, το ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν θετική στάση απέναντι στα ερευνητικά προγράμματα πλησιάζει το 70% - 80%⁵⁷. Ανάμεσα στα αίτια που ο ασθενής επιθυμεί να ενταχθεί σε μία κλινική μελέτη έχουν αναφερθεί:

- Η πεποίθηση ότι με την συμμετοχή του σε κλινική δοκιμή βοηθά τους ερευνητές στην απόκτηση γνώσης για το νέο φάρμακο με αποτέλεσμα τη σταδιακή βελτίωση των θεραπευτικών σχημάτων⁵⁸.
- Η μεγαλύτερη πληροφόρηση σχετικά με την ασθένειά τους και η καλύτερη παρακολούθηση από τους θεράποντες ιατρούς και το νοσοκομείο⁵⁹.
- Η άποψη τους αυτή φαίνεται να είναι γεγονός σε αρκετές περιπτώσεις, αφού οι ασθενείς των κλινικών μελετών ενημερώνονται περισσότερο για τις εναλλακτικές θεραπείες και τους δίνεται το δικαίωμα να υποβάλουν ερωτήσεις και να απαιτήσουν λεπτομερείς εξηγήσεις⁶⁰.
- Η άποψη ότι συμβάλλει στην δημιουργία καλής σχέσης με το προσωπικό της μελέτης⁶¹.
- Συμμόρφωση στην επιθυμία του γιατρού, για την εισαγωγή τους στη μελέτη⁶².

Από την άλλη πλευρά οι κυριότερες αιτίες για τις οποίες οι ασθενείς εκφράζουν δισταγμό ή υιοθετούν αρνητική στάση είναι ο φόβος μην αντιμετωπίζονται περισσότερο σαν πειραματόζωα και όχι σαν ασθενείς, όπως επίσης η αμφιβολία αν

⁵⁷ Fallowfield LJ, Jenkins V, Attitudes of Patients to Randomized Clinical Trials of Cancer Therapy European Journal of Cancer 1998

⁵⁸ Terenius L, Patient's satisfaction in clinical trials, Journal of Internal Medicine 2000

⁵⁹ Terenius L, Patient's satisfaction in clinical trials, Journal of Internal Medicine 2000

⁶⁰ Sharma RA, Symonds RP, Involving Patients in Treatment Decisions: Can we learn from clinical trials? Clin. Oncol. 2001

⁶¹ Madsen S, Holm S, Riis P, Ethical aspects of clinical trials : Attitudes of the public and out-patients, Journal of Internal Medicine 1999

⁶² Madsen S, Holm S, Riis P, Ethical aspects of clinical trials : Attitudes of the public and out-patients, Journal of Internal Medicine 1999

λαμβάνουν σωστή θεραπεία και αν παρακολουθούνται σε ικανοποιητικό βαθμό από τον γιατρό. Τέλος, οι ασθενείς που αρνούνται να συμμετάσχουν σε κλινικές δοκιμές φοβούνται την εμφάνιση περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τη θεραπεία που θα μπορούσαν να ακολουθήσουν στην περίπτωση που δεν συμμετείχαν σε κλινική δοκιμή⁶³.

Για τη διευκόλυνση των ερευνητών κατά την επιλογή των κατάλληλων ασθενών που μπορούν να συμμετέχουν στη μελέτη, ο χορηγός σχεδιάζει μια πλαστικοποιημένη κάρτα στην οποία αναγράφονται τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού του πρωτοκόλλου, καθώς και το χρονοδιάγραμμα των διαδικασιών της μελέτης (ποιες ενέργειες πραγματοποιούνται σε κάθε επίσκεψη και μέσα σε ποιά χρονικά περιθώρια).

2.10.1 Αιτίες χαμηλού ρυθμού προσέλκυσης ασθενών

Η κυριότερη αιτία του χαμηλού ρυθμού προσέλκυσης ασθενών είναι η ανακριβής εκτίμηση του ερευνητή για τον αριθμό ασθενών που πρόκειται να εισάγει στη μελέτη. Τις περισσότερες φορές οι ερευνητές δεν λαμβάνουν υπόψη τους τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού με αποτέλεσμα να υπολογίζουν πολύ μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ικανών να εισαχθούν στην κλινική δοκιμή σε σχέση με τον πραγματικό.

Ο αυξανόμενος αριθμός των κλινικών μελετών που διεξάγονται, καθώς και ο ανταγωνισμός μεταξύ των φαρμακευτικών εταιριών, που επενδύουν στην έρευνα και την ανάπτυξη παρόμοιων φαρμακευτικών ουσιών δυσχεραίνουν σε μεγάλο βαθμό την προσέλκυση ασθενών στη μελέτη. Από την άλλη όμως, η παρατηρούμενη τάση για αύξηση των κλινικών μελετών δημιουργεί εύφορο έδαφος για ορθότερη και καλύτερη εκπαίδευση των ιατρών και των ερευνητικών κέντρων, κάτι που θα οδηγήσει στην ανάπτυξη καλύτερων μεθόδων και τακτικών για την στρατολόγηση και εισαγωγή όλο και περισσότερων ασθενών.

⁶³ Health Care Strategic Management May 2002

2.11 Επίβλεψη της μελέτης

Σύμφωνα με το πλάνο της κλινικής μελέτης πρέπει να προβλεφθεί από τον αρχικό σχεδιασμό, ότι οι επισκέψεις επιτήρησης (Monitoring Visits) θα πρέπει να πραγματοποιούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, συνήθως κάθε 3-6 εβδομάδες, ανάλογα με το προσδοκώμενο αριθμό ασθενών που θα ενταχθούν στην μελέτη. Οι επισκέψεις πραγματοποιούνται από τον επιτηρητή των κλινικών δοκιμών (Monitor/Clinical Research Associate), που επιλέγεται από το χορηγό, όπως αναφέρθηκε παραπάνω ανά τακτά διαστήματα, σύμφωνα με συγκεκριμένο πρόγραμμα (Monitoring Plan).

Ο επιτηρητής των κλινικών μελετών θα πρέπει να έχει βαθιά γνώση των GCPs, των SOPs της εταιρίας, του πρωτοκόλλου και ικανοποιητικές γνώσεις για τη νόσο που μελετάται. Ο επιτηρητής στην πραγματικότητα, είναι ο συντονιστής των κλινικών δοκιμών. Οφείλει να έχει την ικανότητα να παρέχει λύσεις και βοήθεια στο επιστημονικό προσωπικό της μελέτης σχετικά με τη διενέργεια της δοκιμής, να επωμίζεται την ευθύνη για την επίλυση οποιασδήποτε δυσκολίας είναι δυνατό να αντιμετωπίσει ο ερευνητής, όπως στη συμπλήρωση του Φύλλου Παρακολούθησης των ασθενών, τον τρόπο διεξαγωγής του ερευνητικού πρωτοκόλλου, τις διοικητικές και νομικές διαδικασίες που απαιτούνται. Η ανταπόκριση του επιτηρητή στις κλήσεις των ερευνητών και συνεργατών αυτών, πρέπει να είναι άμεση.

2.12 Επιτήρηση της μελέτης

Είναι απαραίτητο ο επιτηρητής να διαθέτει άριστη ικανότητα επικοινωνίας. Η δυνατότητά του να μεταφέρει με ακρίβεια πληροφορίες σε διαφορετικούς ανθρώπους, και ιδιαίτερα σε επιστήμονες που ασχολούνται κυρίως με την καθημερινή κλινική πρακτική σε μεγάλες νοσοκομειακές μονάδες, επηρεάζει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της κλινικής μελέτης και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της. Ο ενθουσιασμός του επιτηρητή αποτελεί αρκετά συχνά κίνητρο για την στρατολόγηση ασθενών από τους ερευνητές. Αντίθετα, η έλλειψη επικοινωνιακής ικανότητας καθώς και εκπαιδευτικής μεταδοτικότητας είναι δυνατό να οδηγήσουν σε σύγχυση, λάθη, καθυστερήσεις και κακή ποιότητα ερευνητικών στοιχείων όπως επίσης και στην άρνηση συνεργασίας από την πλευρά του ερευνητικού κέντρου.

Με βάση τα παραπάνω, ο χορηγός θα πρέπει να παρέχει στους Επιτηρητές τη δυνατότητα συμμετοχής σε σεμινάρια ανάπτυξης και καλλιέργειας επικοινωνιακών ικανοτήτων καθώς και δεξιοτήτων management. Ταυτόχρονα, οι επιτηρητές σε τακτά χρονικά διαστήματα θα πρέπει να παρακολουθούν διεθνή συνέδρια κλινικών μελετών, προκειμένου να ενημερώνονται για τις εξελίξεις στο χώρο. Για το σκοπό αυτό, για κάθε Επιτηρητή κλινικών μελετών δημιουργείται ένα αρχείο που αφορά τις εκπαιδεύσεις που έχει λάβει στο παρελθόν αλλά καθορίζονται και οι ανάγκες που έχει για μελλοντική εκπαίδευση από τον ίδιο και τον προϊστάμενο του, ενώ ταυτόχρονα καθιερώνεται μια λίστα εκπαιδεύσεων από τις οποίες θα πρέπει υποχρεωτικά να περάσει κάθε Επιτηρητής πριν τη συμμετοχή του σε οποιαδήποτε μελέτη (Standard Training Plan - STP).

Κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης, ανά τακτά διαστήματα, ο Επιτηρητής θα πρέπει να επισκέπτεται το ερευνητικό κέντρο (κάθε 3 - 6 εβδομάδες) προκειμένου να ελέγξει την πρόοδο της κλινικής δοκιμής. Σε κάθε επίσκεψη επιτήρησης ελέγχονται τα παρακάτω:

- I. Η ύπαρξη και τήρηση φακέλου του ασθενούς με όλα τα στοιχεία του και με την πρόοδο της, όπως περιγράφεται στα CRF (Source Data Verification)
- II. Η φύλαξη του ερευνητικού φαρμάκου σε κατάλληλες συνθήκες θερμοκρασίας και η σωστή διαχείριση του από το ερευνητικό προσωπικό
- III. Ο ρυθμός εισαγωγής ασθενών στην μελέτη
- IV. Η σωστή, ακριβής και έγκυρη καταγραφή και αποστολή των Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (SAE)⁶⁴
- V. Η σωστή και ακριβής συμπλήρωση των CRF
- VI. Τέλος επιβεβαιώνεται και η καταλληλότητα του ερευνητικού προσωπικού

Μετά την επίσκεψη στο ερευνητικό κέντρο, ο Επιτηρητής αναφέρει λεπτομερώς τις παρατηρήσεις του και προτείνει συγκεκριμένες λύσεις για τα πιθανά προβλήματα που αντιμετωπίζει η ερευνητική ομάδα και φροντίζει για την άμεση λύση τους.

⁶⁴ Πρόκειται για βασική προτεραιότητα των Monitors κατά τις επισκέψεις τους στα ερευνητικά κέντρα, καθώς αφορούν την ασφάλεια των ασθενών, ενώ παράλληλα ενημερώνεται η βάση δεδομένων της εταιρίας σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του υπό μελέτη φαρμάκου (φαρμακοεπαγρύπνηση)

2.13 Περάτωση της μελέτης

Η επιτυχία μιας κλινικής μελέτης κρίνεται από το γεγονός ότι η διαδικασία ολοκληρώνεται, σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Είναι δυνατό, ωστόσο, ο χορηγός να αποφασίσει τον τερματισμό της μελέτης νωρίτερα, ή να παρατείνει τον χρόνο διαδικασίας ένταξης νέων ασθενών. Για παράδειγμα μπορεί να γίνει πρόωρη διακοπή της μελέτης αν διαπιστωθεί ή αποδειχθεί η ανωτερότητα του φαρμάκου με το οποίο γίνεται η σύγκριση του νέου φαρμάκου. Η συνέχιση της μελέτης στην προκειμένη περίπτωση θα την καθιστούσε μη ηθική για τους ασθενείς που λαμβάνουν το υπό μελέτη φάρμακο. Άλλος λόγος πρόωρης διακοπής της κλινικής μελέτης είναι η περίπτωση εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ή πολλών ανεπιθύμητων ενεργειών ή οποιαδήποτε άλλη αιτία θεωρεί σημαντική ο χορηγός.

Η απόφαση του χορηγού για τον πρόωρο τερματισμό ή για την χρονική επέκταση της μελέτης πέραν του προκαθορισμένου από το σχέδιο του πρωτοκόλλου χρόνου διεξαγωγής της, αποτελούν σοβαρές αποφάσεις και χρειάζεται πολύ προσοχή στην υλοποίησή τους.

Τέλος είναι υποχρεωτική η διατήρηση όλων των απαραίτητων εγγράφων στο ερευνητικό κέντρο, όπου διενεργείται η δοκιμή, μετά τον τερματισμό της μελέτης και για όσο χρονικό διάστημα ορίζεται νομικά σε κάθε κράτος.

2.14 Έλεγχος – Αξιολόγηση κλινικής μελέτης

Στα πλαίσια της σωστής λειτουργίας κάθε οργανισμός, εισάγει ένα σύνολο κανόνων, οι οποίοι του επιτρέπουν να επιτύχει συγκεκριμένους στόχους. Κάθε επιχείρηση στο σύγχρονο επιχειρηματικό κόσμο, έχει πλέον υιοθετήσει την αξιολόγηση των δράσεων και αποτελεσμάτων της είτε μόνη της είτε με την εμπλοκή τρίτων, προκειμένου να επιβεβαιώσει ότι οι κανόνες εφαρμόζονται σωστά. Παραδοσιακά, είναι γνωστό ότι οι περισσότερες συλλογικές αξιολογήσεις πηγάζουν από την έννοια του Ελέγχου⁶⁵.

Η έννοια του ελέγχου προήλθε από τον οικονομικό τομέα και σύμφωνα με το Παγκόσμιο Λεξικό του Webster, ως έλεγχος ορίζεται "μία συνηθισμένη εξέταση και παραβολή των λογαριασμών ή των οικονομικών αρχείων, μία εξόφληση ή ρύθμιση των λογαριασμών ή μία οριστική εξόφληση των λογαριασμών". Η χρήση των ελέγχων συχνά εξαπλώνεται και σε άλλους τομείς όπως είναι η Ποιότητα και το Περιβάλλον.

⁶⁵ Conti T, Αυτοαξιολόγηση επιχειρήσεων και οργανισμών Eco – Q, Εκδόσεις Management

Αποτελεί, δε, αδιαμφισβήτητη πραγματικότητα το γεγονός ότι σχεδόν για όλες τις μεγάλες εταιρίες η λειτουργία του ελέγχου συνδέεται με την εγγύηση της σωστής λειτουργίας σε όλους τους τομείς που η εταιρία θεωρεί ξεχωριστής σημασίας.

Ο έλεγχος, μπορεί να επεκταθεί σε όλες τις συλλογικές δραστηριότητες που διοικούνται από ένα σύνολο κανόνων, όπως είναι για παράδειγμα η διοίκηση του προσωπικού. Αφού η έννοια της αξιολόγησης ποιότητας⁶⁶ έχει αναπτυχθεί, η σημασία του ελέγχου Ποιότητας έχει επεκταθεί παραλλήλως. Οι έλεγχοι μπορεί να υποδιαιρεθούν σε ελέγχους διαδικασίας, ελέγχους προϊόντων, και ελέγχους συστήματος. Τα τελευταία 30 χρόνια οι έλεγχοι συστήματος έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στο τομέα της ποιοτικής αξιολόγησης ειδικά μετά την εμφάνιση των προτύπων ISO σειράς 9000:1987.

Ο έλεγχος είναι μία διαδικασία μέτρησης των επιτεύξεων (αποτελεσμάτων), σύγκρισης τους με τα προγραμματισθέντα (στόχους), με σκοπό τη διόρθωση των τυχόν αποκλίσεων ώστε να εξασφαλιστεί η υλοποίηση των στόχων και να γίνουν πιθανώς βελτιωτικές ενέργειες που απαιτούνται. Η βασική διαδικασία Ελέγχου προαποφασίζεται κατά το στάδιο του Σχεδιασμού και συμφωνείται σε όλα τα επίπεδα της Εταιρίας⁶⁷. Για να είναι ο έλεγχος αποτελεσματικός θα πρέπει να είναι προληπτικός και να ανταποκρίνεται σε συγκεκριμένες ανάγκες και στην Οργανωτική Δομή της εταιρίας.

Στο χώρο των κλινικών μελετών τα αντίστοιχα κριτήρια ελέγχου είναι οι γενικοί κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής, που θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως "Λίστες Απαιτήσεων"⁶⁸, και οι καθιερωμένες επιχειρησιακές διαδικασίες (Standard Operating Procedures), που διαμορφώνονται από τα GCPs, ανάλογα με τις ανάγκες και την κουλτούρα κάθε επιχείρησης. Δηλαδή υπάρχουν κριτήρια θεσπισμένα ανάλογα με τις ανάγκες της εταιρίας και βέβαια το ίδιο το πρωτόκολλο της κάθε μελέτης που διεξάγεται.

Η επιτυχία μίας κλινικής μελέτης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιότητα των στοιχείων που προκύπτουν από τη διεξαγωγή της. Αν τα στοιχεία είναι καλά υπάρχει μεγάλη πιθανότητα και τα αποτελέσματα της έρευνας να είναι έγκυρα και αξιόπιστα. Ο έλεγχος της ποιότητας μίας κλινικής μελέτης θα πρέπει να ξεκινά στα πρώτα στάδια του σχεδιασμού και να συνεχίζεται μέχρι και τη δημοσίευση της τελικής

⁶⁶ Juran JM, Management of Quality Copy Wright Juran JM, NY, 1982

⁶⁷ Φραγκούλης –Π. Βορριάς, Το Management στην Πράξη, Τόμος 1, Αθήνα 1990

⁶⁸ Φραγκούλης –Π. Βορριάς, Το Management στην Πράξη, Τόμος 1, Αθήνα 1990

αναφοράς. Δεν αφορά μόνο τις διαδικασίες διεξαγωγής της, αλλά επεκτείνεται στο σχεδιασμό του ερευνητικού πρωτοκόλλου, την αξιολόγηση του ερευνητικού φαρμάκου, τις εγκαταστάσεις του κέντρου διενέργειας της μελέτης, του ερευνητικού προσωπικού, των εργαστηρίων και την αξιολόγηση του προσωπικού που ασχολείται με την έρευνα από την πλευρά του χορηγού.

Το ιδανικό σε μία έρευνα είναι να μην πραγματοποιείται κανένα λάθος σε κανένα από τα στάδιά της. Ωστόσο, μία τέτοια μελέτη είναι σχεδόν αδύνατο να πραγματοποιηθεί, αλλά ακόμα και αν θεωρηθεί ότι είναι εφικτή, οι πόροι που θα χρειαστεί να δαπανηθούν θα είναι υπέρογκοι και ασύμφοροι. Έτσι, ο στόχος για κάθε κλινική μελέτη θα πρέπει να είναι ο περιορισμός στο ελάχιστο δυνατό των λανθασμένων ενεργειών και το σημαντικότερο, η εφαρμογή διαδικασιών συνεχούς βελτίωσης.

Έχοντας υπ' όψιν τα παραπάνω στοιχεία, μια κλινική μελέτη θα πρέπει να αξιολογείται σε κάθε στάδιο και για κάθε διαδικασία που εφαρμόζεται σε καθένα από αυτά. Συνεπώς, καθίσταται αναγκαία η εφαρμογή συστήματος αυτοαξιολόγησης με τη βοήθεια της οποίας φωτογραφίζεται η παρούσα κατάσταση, εντοπίζονται τα αδύνατα σημεία και τα σημεία προς βελτίωση της κλινικής μελέτης και των διαδικασιών της. Με τον τρόπο αυτό, παρέχεται η δυνατότητα για σχεδιασμό πλάνου βελτιώσεων. Με τον συγκεκριμένο τρόπο οργάνωσης και λειτουργίας, κάθε ερευνητικό πρόγραμμα εντάσσεται στη λογική της συνεχούς βελτίωσης.

Στα πλαίσια των κλινικών μελετών θα μπορούσε να θεωρηθεί πως η διαδικασία της αξιολόγησης και πιο συγκεκριμένα της αυτοαξιολόγησης πραγματοποιείται σε δύο επίπεδα. Σε επίπεδο Επιτηρητή της κλινικής μελέτης και σε επίπεδο Αξιολογητή.

2.14.1 Επιτηρητής και η διαδικασία επιτήρησης των κλινικών μελετών

Ο οργανισμός που επιβλέπει τις διαδικασίες και όλες τις μετρήσεις που επιτρέπουν την διαρκή παρακολούθηση, την περιγραφή και την εκτίμηση της πορείας μιας κλινικής δοκιμής ονομάζεται "Επιτηρητής κλινικών μελετών"⁶⁹, και σύμφωνα με το ICH ορίζεται από το χορηγό. Μπορεί να είναι ο ίδιος ο χορηγός ή κάποια άλλη εταιρία, εξωτερική συνεργάτης, CRO (Clinical Research Organization).

⁶⁹ Pritsch Unnebrink Medizinische Klinik Monitoring klinischer Studien Begründungen Massnahmen und Konsequenzen 1999

Η κύρια εργασία ενός επιτηρητή είναι η επιμέλεια των Φύλλων Παρακολούθησης των Ασθενών (Case Report File- CRF) και ο έλεγχος των στοιχείων που αναγράφονται σε αυτά, σε σχέση με τα αποτελέσματα των εξετάσεων στις οποίες υποβάλλεται ο ασθενής στα πλαίσια του ερευνητικού πρωτοκόλλου ή/και σε σχέση με τα νοσοκομειακά αρχεία του ασθενούς⁷⁰.

Είναι σημαντικό όλες οι πληροφορίες της κατάστασης των ασθενών να καταγράφονται στον ιατρικό τους φάκελο και οι παραβιάσεις του ερευνητικού πρωτοκόλλου (protocol deviations) να περιορίζονται στο ελάχιστο⁷¹. Η παραπάνω διαδικασία ονομάζεται "Source Data Verification - SDV" και είναι η σημαντικότερη για τη διασφάλιση της ποιότητας μίας κλινικής μελέτης.

Ο επιτηρητής, πρέπει να φροντίζει η ερευνητική ομάδα να είναι σωστά εκπαιδευμένη για την σωστή αποθήκευση του φαρμάκου κάτω από τις κατάλληλες συνθήκες περιβάλλοντος – θερμοκρασίας, υγρασίας, κλπ- ώστε να μην υπόκεινται σε αλλοιώσεις. Στο σημείο αυτό, θα ήταν καλό να διευκρινιστεί, πως βάσει των Αρχών Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCP) ο Κύριος Ερευνητής και η ερευνητική ομάδα είναι εκείνοι οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τη σωστή αποθήκευση, συντήρηση και διαχείριση του φαρμάκου το οποίο είναι διαθέσιμο στο εκάστοτε ερευνητικό κέντρο. Ο κάθε επιτηρητής έχει την υποχρέωση να ελέγχει αν οι διαδικασίες του πρωτοκόλλου ακολουθούνται από την ομάδα, αν διατηρούνται και ενημερώνονται τα απαραίτητα αρχεία και αν η διαχείριση του φαρμάκου γίνεται με σωστό τρόπο. Ο κύριος ερευνητής έχει υποχρέωση να διαχειρίζεται σωστά το φάρμακο ενώ ο επιτηρητής έχει υποχρέωση να αναφέρει οποιαδήποτε παρατυπία, λάθος και κακοδιαχείριση πέσει στην αντίληψή του.

Παράλληλα ο επιτηρητής έχει την υποχρέωση να επιμελείται της επάρκειας του φαρμάκου στο κέντρο, προκειμένου να μην καθυστερείται η λήψη του από τους ασθενείς. Τέλος, οφείλει να καταμετρά την ποσότητα του φαρμάκου που επιστρέφεται από τους ασθενείς για να διαπιστώνεται η συμμόρφωση λήψης του ή όχι από τους συμμετέχοντες στη μελέτη.

Άλλη υποχρέωση του επιτηρητή είναι η φροντίδα για την καταστροφή των δειγμάτων που δεν χρησιμοποιούνται ή όταν είναι πιθανή η έκθεσή τους σε μεταβολές του περιβάλλοντος χώρου (υψηλές ή χαμηλές θερμοκρασίες). Τέλος, είναι υπεύθυνος

⁷⁰ Raven Ann. Consider it Pure Joy, 1997

⁷¹ De Pauw M, Quality control in data monitoring of clinical trials Acta Urologica Belgica 1994

για τη διασφάλιση των δικαιωμάτων των ασθενών και επιβεβαιώνει πως οι διαδικασίες εφαρμόζονται σύμφωνα με το ερευνητικό πρωτόκολλο, τα GCPs και τους κανονισμούς των τοπικών Αρμόδιων Αρχών.

Ο ρόλος του στη διασφάλιση της ποιότητας σε μια κλινική μελέτη είναι κομβικός και καθοριστικός, δεδομένου ότι είναι εκείνος που έρχεται σε συχνή επαφή με το ερευνητικό κέντρο και έχει τη δυνατότητα ανά πάσα στιγμή να ελέγξει τα στοιχεία της μελέτης και τις συνθήκες κάτω από τις οποίες διεξάγεται. Ο επιτηρητής των κλινικών δοκιμών, τέλος, οφείλει έπειτα από κάθε επίσκεψη επιμέλειας στο κέντρο διεξαγωγής της μελέτης – η συχνότητα επισκέψεων καθορίζεται από τον χορηγό, από το πρωτόκολλο και το monitoring plan κάθε μελέτης, συνήθως όμως είναι κάθε 4 έως 6 εβδομάδες- να καταθέτει στη χορηγό εταιρεία αναφορά για την κατάσταση στο κέντρο (Site Monitoring Visit Report). Στην αναφορά αυτή, περιγράφεται το status των ασθενών και η κατάσταση στην οποία βρίσκεται το κέντρο ενώ πρέπει να αναφέρονται τα πιθανά προβλήματα και λάθη που εντοπίστηκαν κατά την επίσκεψη καθώς και ο τρόπος επίλυσής τους ή οι πιθανές μέθοδοι βελτίωσης της διεξαγωγής της μελέτης και επίλυσης των δυσκολιών που παρουσιάζονται.

Προκειμένου, εξάλλου, να καταστεί σαφής η σπουδαιότητα της αξιολόγησης από τον Επιτηρητή σε μία κλινική δοκιμή, αρκεί να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι μια μελέτη διεξάγεται με στόχο να καθοριστεί εάν μία θεραπεία είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Στην περίπτωση, μάλιστα που αποδειχθεί ότι το υπό μελέτη φάρμακο είναι αναμφισβήτητα ανώτερο σε σχέση με το φάρμακο αναφοράς, η κλινική δοκιμή οφείλει, εξαιτίας κανόνων που επιβάλλονται από ηθική, να σταματήσει και να χορηγηθεί η θεραπεία σε όλους τους ασθενείς. Από την άλλη πλευρά αν το ερευνητικό φάρμακο δεν είναι αποτελεσματικό, ο χορηγός τερματίζει την δοκιμή πρόωρα προκειμένου να αποφύγει σπατάλη χρόνου και πόρων και συγχρόνως προκειμένου να εξασφαλίσει την καλύτερη θεραπεία των ατόμων που συμμετέχουν εθελοντικά στην μελέτη⁷².

Ωστόσο, η απόφαση για τον πρόωρο τερματισμό ενός ερευνητικού πρωτοκόλλου δεν είναι εύκολη. Βασίζεται στα στοιχεία που συλλέγονται από τα ερευνητικά κέντρα και έπειτα υπόκεινται σε στατιστικές αναλύσεις. Στην περίπτωση που τα δεδομένα της μελέτης δεν είναι ακριβή και ορθά οι αναλυτές και ο χορηγός καταλήγουν σε λανθασμένα συμπεράσματα, που είναι δυνατό να οδηγήσουν σε

⁷² De Pauw M, Quality control in data monitoring of clinical trials Acta Urologica Belgica 1994

μεγάλης σημασίας λανθασμένες αποφάσεις⁷³. Συνεπώς, ο επιτηρητής των κλινικών δοκιμών παίζει καθοριστικό ρόλο στη διασφάλιση της ποιότητας των ερευνητικών προγραμμάτων.

2.14.2 Ο Αξιολογητής – διαδικασία αξιολόγησης

Ο αξιολογητής (Auditor) είναι ο υπεύθυνος της διαδικασίας της αξιολόγησης, η οποία σύμφωνα με τον L.Stebbing, αποτελεί μια σχεδιασμένη και καταγεγραμμένη ανεξάρτητη δραστηριότητα, η οποία εφαρμόζεται με βάση γραπτών διαδικασιών και έχει ως στόχο την επιβεβαίωση μέσω έρευνας και εξέτασης – εκτίμησης των αντικειμενικών αποδείξεων (έγγραφα πηγές), ότι τα στοιχεία του συστήματος ποιότητας έχουν αναπτυχθεί, καταγραφεί και εφαρμοστεί με αποτελεσματικό τρόπο, σε συμφωνία με τις καθορισμένες διαδικασίες⁷⁴.

Οι αξιολογητές αποτελούν συνήθως προσωπικό του χορηγού, ωστόσο, θεωρούνται ανεξάρτητη ομάδα, με μοναδική δραστηριότητα την εφαρμογή συστημάτων Αυτοαξιολόγησης στα πλαίσια των κλινικών μελετών, ενώ μπορεί να είναι και ανεξάρτητος οργανισμός.

Οι αξιολογητές επιλέγουν ένα συγκεκριμένο αριθμό ερευνητικών κέντρων, τα οποία πρόκειται να αξιολογήσουν. Τα κέντρα επιλέγονται με βάση τον αριθμό των ασθενών που έχουν εισαχθεί στο ερευνητικό πρωτόκολλο (συνήθως επιλέγονται κέντρα με μεγάλο αριθμό ασθενών), από τα πιθανά προβλήματα που παρουσιάστηκαν σε αυτό, όπως περιγράφονται από τις αναφορές των Επιτηρητών (συνήθως βάσει των Protocol Deviations των κέντρων) και από τη σπουδαιότητα της ανάπτυξης του φαρμάκου για την ίδια την επιχείρηση.

Στα πλαίσια αυτά, ο Αξιολογητής εντοπίζει τη λανθασμένη εφαρμογή των διαδικασιών, τα τυχαία λάθη, τα σημεία προς βελτίωση, αλλά βασικότερο μέλημα όλων είναι η ανίχνευση συστημικών λαθών και η παραποίηση των δεδομένων. Τα βήματα που ακολουθούνται κατά τη διαδικασία της αξιολόγησης είναι τα ακόλουθα: Ο αξιολογητής επισκέπτεται το κέντρο, συλλέγει τα στοιχεία στο ερευνητικό κέντρο και ελέγχει τους φακέλους της μελέτης και το ερευνητικό φάρμακο. Πραγματοποιεί

⁷³ Fleming TR, Watelet LF, Approaches to monitoring clinical trials, Journal of the National Cancer Instit. 1989

⁷⁴ Stebbing L, Quality Assurance , Ellis Horwood, 3rd ed. 1993

συνεντεύξεις του ερευνητικού προσωπικού και των ατόμων που εμπλέκονται στην κλινική μελέτη από την πλευρά του χορηγού (τμήμα κλινικών μελετών).

Ο αξιολογητής εκτιμά τα στοιχεία που συνέλεξε με γνώμονα την Ορθή Κλινική Πρακτική (GCP), τις καθιερωμένες διαδικασίες του χορηγού και τις απαιτήσεις των τοπικών αρμόδιων αρχών. Ο αξιολογητής διαβιβάζει το αποτέλεσμα του ελέγχου μόνο, χωρίς να προτείνει δράσεις για τη βελτίωση των αδύνατων σημείων τα οποία εντόπισε.

Το σχέδιο δράσης (CAPA⁷⁵) καταρτίζεται από τους Επιτηρητές των κλινικών μελετών, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την εφαρμογή του σε χρονικό διάστημα, το οποίο καθορίζεται συνήθως από τις τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας (Standard Operating Procedures). Προκειμένου η διαδικασία της αξιολόγησης να είναι εποικοδομητική, είναι απαραίτητο τόσο οι Επιτηρητές, όσο και οι αξιολογητές να γνωρίζουν το νομικό πλαίσιο που διέπει τις κλινικές μελέτες στη χώρα του κέντρου το οποίο αξιολογείται, τα GCPs και τα SOPs της χορηγού εταιρίας. Επιπλέον, είναι απαραίτητο να έχουν πολύ καλή γνώση του πρωτοκόλλου και των επιμέρους διαδικασιών που ακολουθούνται κατά τη διεξαγωγή της μελέτης. Είναι επίσης θεμιτό να διαθέτουν γνώσεις επιστημών συναφών με τις κλινικές μελέτες, όπως είναι η φαρμακολογία, η βιοχημεία, η φυσιολογία και η βιολογία⁷⁶.

Ο πιο σημαντικός, ωστόσο, παράγοντας για μια επιτυχημένη αξιολόγηση, είναι η συνειδητοποίηση από όλους τους εμπλεκόμενους ότι δεν αποτελεί διαδικασία ελέγχου, αλλά δυνατότητα βελτίωσης και επιμόρφωσης του ερευνητικού κέντρου και του χορηγού⁷⁷. Μόνο μέσω της εκπαίδευσης όλοι οι εμπλεκόμενοι θα κατανοήσουν ότι η αξιολόγηση αποσκοπεί σε βελτίωση της ποιότητας, η οποία είναι ο μοναδικός δρόμος που οδηγεί μια επιχείρηση στην πρόοδο και την καθιστά ανταγωνιστική και βιώσιμη στον κλάδο της.

Στο σημείο αυτό θα ήταν καλό να διευκρινίσουμε πως η πραγματοποίηση ελέγχων από την ίδια την εταιρία - είτε πρόκειται για επιτηρητές οι οποίοι είναι προσωπικό της "μητέρας" εταιρίας, είτε πρόκειται για διάθεση του έργου σε εξωτερικό συνεργάτη - αποτελεί μια εντελώς διαφορετική διαδικασία από τους ελέγχους που διεξάγονται από τις αρμόδιες αρχές. Τέτοιου είδους επιθεωρήσεις (inspections)

⁷⁵ CAPA: Corrective and Preventive Actions.

⁷⁶ Raven Ann. Consider it Pure Joy, 1997

⁷⁷ Templeton MA, Edelman B, Houston C, Begg C, Quality control in clinical trials: protocol compliance auditing, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY.

⁷⁸ Weiss RB, Systems of protocol review, quality assurance, and data audit, Cancer Chemother Pharmacol. 1998

πραγματοποιούνται από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκου, από την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας, από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και τον Αμερικανικό FDA. Επίσης υπάρχει το ενδεχόμενο ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων της χώρας στην οποία ανήκει η "μητέρα" εταιρία, να προχωρήσει σε επιθεώρηση τοπικά, σε κέντρο κάποιας από τις χώρες στις οποίες διεξάγεται μελέτη.

Προκειμένου λοιπόν οι μεγάλες φαρμακευτικές εταιρίες να είναι προετοιμασμένες για τέτοιου είδους ελέγχους και προκειμένου να βελτιστοποιήσουν την ποιότητα διεξαγωγής των κλινικών τους μελετών, έχουν δημιουργήσει αντίστοιχα τμήματα Ποιότητας. Το Τμήμα Ποιότητας μιας φαρμακευτικής εταιρίας (Quality Assurance Department), έχει ως βασικό στόχο τη συνεχή βελτίωση και τελειοποίηση των διαδικασιών που πραγματοποιούνται σε μια επιχείρηση. Το συγκεκριμένο τμήμα πραγματοποιεί ελέγχους στα διάφορα τμήματα της εταιρίας (Quality Checks), με σκοπό τον εντοπισμό αδυναμιών στον τρόπο εκτέλεσης των διαδικασιών, στην βελτίωσή τους ή ακόμα καλύτερα στην τελειοποίησή τους. Στην περίπτωση των quality checks, όπως και την περίπτωση των επιτηρήσεων, βασικός στόχος είναι η συνεχής βελτίωση και επιμόρφωση των εμπλεκόμενων μερών. Με τον τρόπο αυτό βελτιώνεται η ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών της εταιρίας (είτε προς τα υπόλοιπα συνεργαζόμενα τμήματα εντός της εταιρίας, είτε προς τους εξωτερικούς συνεργάτες, ακόμα και προς τους ίδιους τους πελάτες, ιατρούς ή ασθενείς). Ταυτόχρονα, σε περίπτωση πραγματοποίησης κάποιας επιθεώρησης, η εταιρία θα είναι σωστά προετοιμασμένη και σε θέση να αποφέρει θετικά αποτελέσματα, κάτι που θα βελτιώσει τη φήμη της στην αγορά και θα καταστήσει τα προϊόντα της περισσότερο ανταγωνιστικά στον κλάδο (λόγω καλύτερης ποιότητας από άλλα συναφή προϊόντα ανταγωνιστικών εταιριών).

2.15 Εισαγωγή στοιχείων της μελέτης και στατιστική επεξεργασία

Μετά από τον τερματισμό της μελέτης, συγκεντρώνονται όλα τα απαραίτητα στοιχεία της στη βάση δεδομένων της Εταιρίας και γίνεται στατιστική ανάλυση. Για να γίνει αυτή η διαδικασία, απαιτείται η έγκαιρη αποστολή των CRFs και των απαντήσεων στα ερωτήματα – απορίες, που τυχόν προκύπτουν στην διάρκεια της μελέτης (Queries) από τα ερευνητικά κέντρα.

Η αντίστοιχη διαδικασία που ακολουθείται σε περίπτωση που χρησιμοποιείται ηλεκτρονικό CRF στην μελέτη είναι η ακόλουθη: εισαγωγή των δεδομένων από την ερευνητική ομάδα μέχρι κάποια καθορισμένη ημερομηνία, πραγματοποίηση του ελέγχου από τον επιτηρητή της μελέτης (SDV), απάντηση όσων ερωτημάτων προκύψουν από την ομάδα ανάλυσης των δεδομένων (Data Management), μέχρι κάποια πάλι καθορισμένη ημερομηνία. Το τελευταίο βήμα αποτελεί η ηλεκτρονική υπογραφή των CRFs από τον Κύριο Ερευνητή, η οποία πιστοποιεί από την πλευρά του κέντρου την ορθότητα και την εγκυρότητα των δεδομένων που έχουν περαστεί στο ηλεκτρονικό σύστημα. Με τον τρόπο αυτό, ο κύριος ερευνητής πιστοποιεί πως έχει λάβει γνώση των όσων δεδομένων έχουν εισαχθεί και πως συμφωνεί με αυτά, λαμβάνοντας παράλληλα την ευθύνη για την ορθότητα και την εγκυρότητα τους. Η προαναφερθείσα διαδικασία, "κλειδώματος" και πιστοποίησης των δεδομένων από την πλευρά του κέντρου ονομάζεται Data Base Lock⁷⁹.

Όταν το ερευνητικό κέντρο ολοκληρώσει την μελέτη, όπως έχει οριστεί από το πρωτόκολλο, όλα τα υλικά της μελέτης που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί, καθώς και το ερευνητικό φάρμακο συλλέγονται από τον επιτηρητή και επιστρέφονται στη χορηγό εταιρία.

Ο ερευνητής έχει καθήκον να διατηρήσει στο ερευνητικό κέντρο τα CRFs, τους φακέλους των ασθενών, καθώς και τα ονόματα όσων συμμετείχαν στην κλινική μελέτη, όπως απαιτεί η νομοθεσία.

Μετά τον τερματισμό της μελέτης αφού έχει ολοκληρωθεί η προοδευτική εισαγωγή των δεδομένων, ακολουθεί η στατιστική ανάλυση. Ο ρόλος του στατιστικολόγου και της ομάδας του σε αυτό το στάδιο είναι καθοριστικής σημασίας. Η εισαγωγή των δεδομένων, είναι μία δύσκολη και επίπονη διαδικασία. Οι ερευνητές υποχρεούνται να δίνουν απαντήσεις στις απορίες (queries) των στατιστικολόγων και

⁷⁹ Η συγκεκριμένη διαδικασία δεν πραγματοποιείται μόνο στο τέλος της μελέτης, αλλά και κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της, σε τακτά χρονικά διαστήματα - ανάλογα με τις ανάγκες του εκάστοτε πρωτοκόλλου. Ο σκοπός που εξυπηρετεί το "κλείδωμα" των δεδομένων είναι διπλός: ακόμα και τα λιγότερο συνεργάσιμα συμμετέχοντα κέντρα θα προχωρήσουν σε εισαγωγή δεδομένων, καθώς πρόκειται για μια πολύ σημαντική και καθοριστικής σημασίας διαδικασία για την πορεία της μελέτης. Από την άλλη πλευρά, η περιοδική συγκέντρωση των δεδομένων καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, δίνει τη δυνατότητα στην φαρμακευτική εταιρία να συλλέξει δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, στατιστικά δεδομένα για την ασφάλεια των ασθενών και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και πολλές άλλες πληροφορίες καθοριστικές για την συνέχιση ή διακοπή της μελέτης. Με τα συλλεγόμενα στοιχεία, η ομάδα διαχείρισης των δεδομένων αποφασίζει σε συνεργασία με την ιατρική ομάδα για το αν υπάρχει ανάγκη πραγματοποίησης τροποποιήσεων στις διαδικασίες τους πρωτοκόλλου, των στατιστικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται ή οποιασδήποτε άλλης αλλαγής θεωρείται απαραίτητη για την καλύτερη διεξαγωγή της μελέτης, τον ασφαλέστερο χειρισμό των ασθενών και την εξαγωγή ποιοτικότερων αποτελεσμάτων.

αυτών που εισάγουν και ελέγχουν τις πληροφορίες, δηλαδή στην ομάδα διαχείρισης των δεδομένων (Data Management), σε συγκεκριμένα, προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα .

Αφού έχουν ολοκληρωθεί οι διαδικασίες της στατιστικής ανάλυσης και εφ' όσον έχουν προκύψει τα τελικά συμπεράσματα, ακολουθεί η επιλογή διεθνώς αναγνωρισμένων ερευνητών για την ανακοίνωση της μελέτης. Τα τελικά αποτελέσματα αποστέλλονται για κρίση και δημοσίευση σε αξιόπιστα επιστημονικά διεθνή περιοδικά όπως επίσης ανακοινώνονται σε διεθνούς εμβέλειας συνέδρια. Ο χρόνος της δημοσίευσης θα πρέπει να συμβαδίζει με τις προτεραιότητες, το στρατηγικό σχεδιασμό και τους στρατηγικούς στόχους της εταιρίας.

2.16 Δημοσίευση των αποτελεσμάτων

Το τελευταίο στάδιο μίας κλινικής μελέτης είναι η αναφορά των αποτελεσμάτων, ύστερα από τη συγκέντρωση όλων των στοιχείων του πρωτοκόλλου, των CRFs και μετά από την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων. Τα αποτελέσματα της μελέτης κοινοποιούνται στις Αρμόδιες Αρχές, με την κατάθεση του φακέλου τελικής έκθεσης της κλινικής μελέτης (Clinical Study Report - CSR). Επιλέγεται το πιο κατάλληλο ιατρικό περιοδικό, όπου αποστέλλεται η τελική φόρμα με την μεθοδολογία, το υλικό, τα αποτελέσματα και τα τελικά συμπεράσματα. Να σημειωθεί πως τα αποτελέσματα αυτά ανακοινώνονται σε διεθνή ιατρικά συνέδρια.

Προκειμένου τα αποτελέσματα της μελέτης να γίνουν ευρέως γνωστά σε όλους τους κλάδους της ιατρικής κοινότητας παγκοσμίως, δημοσιεύεται περίληψη της μελέτης (abstract) στο διαδίκτυο σε συχνά επισκεπτόμενες από τον ιατρικό κόσμο σελίδες. Επιπλέον, για την ενημέρωση και των ενδιαφερόμενων ασθενών, παρέχονται πληροφορίες για το φάρμακο σε διευθύνσεις του διαδικτύου που απευθύνονται στο ευρύ κοινό, γνωστότερη και εγκυρότερη των οποίων είναι το ClinicalTrials.gov.

Εν τούτοις, υπάρχει ένα ενδιαφέρον σημείο: όταν οι κλινικές μελέτες δεν παράγουν τα αναμενόμενα αποτελέσματα, συχνά δε δέχεται κανένα ιατρικό περιοδικό να δημοσιεύσει την ανακοίνωσή τους. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να μην γίνονται γνωστοί οι λόγοι και τα δεδομένα που οδήγησαν σε αρνητικά αποτελέσματα. Για τη δημιουργία ασφαλούς άποψης για μια κλινική μελέτη, είναι απαραίτητη η ελεύθερη πρόσβαση σε όλα τα δεδομένα για αυτή, είτε αυτά είναι θετικά είτε είναι αρνητικά.

Το ecancermedicalscience⁸⁰ είναι ένα περιοδικό ανοικτό για το ευρύ ιατρικό κόσμο (open access journal), αλλά αντίθετα από άλλους εκδότες ιατρικών περιοδικών, η δημοσίευση είναι δωρεάν άνευ κόστους. Η υποβολή ανακοινώσεων προς δημοσίευση μπορεί να γίνει με εγγραφή στο [ecancer](http://ecancer.org/myaccount/ecms) (<http://ecancer.org/myaccount/ecms>) ή με e-mail στον εκδότη (editor@ecancer.org). Ας σημειωθεί ότι το ecancer.org είναι μια σημαντική διαδικτυακή Ευρωπαϊκή πλατφόρμα για την ογκολογία, όσον αφορά την επικοινωνία και την κατάρτιση αλλά και τη βελτίωση της ογκολογικής περίθαλψης.

Η δημοσίευση των θετικών αλλά και των αρνητικών αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών είναι ζωτικής σημασίας, όχι μόνον για τους ασθενείς που συμμετέχουν στις έρευνες και προσδοκούν να γνωρίσουν τα αποτελέσματά τους, αλλά και για τους ίδιους τους ερευνητές. Μέχρι σήμερα, τα αρνητικά αποτελέσματα είτε δεν γίνονταν δεκτά προς δημοσίευση ή παρακρατούνταν από τις Εταιρίες χορηγούς.

Ο Peter C Gotzsche, Πρόεδρος του Nordic Cochrane Center σε άρθρο του, τον Νοέμβριο 2011, αναφέρει ότι "οι αιτήσεις για πρόσβαση σε δεδομένα (κλινικών μελετών) είχαν κυρίως περιοριστεί σε έρευνες που είχαν δημόσια χρηματοδοτηθεί, αλλά αμφισβητώ τη διάκριση μεταξύ δημόσια χρηματοδοτούμενης και έρευνας χρηματοδοτούμενης από τη βιομηχανία ως τεχνητή και μη έχουσα σχέση, καθώς τα συμφέροντα των ασθενών πρέπει να υπερέχουν των εμπορικών συμφερόντων"⁸¹.

Οι κλινικές μελέτες είναι σημαντικές για τους ασθενείς διότι παρέχουν πρόσβαση σε νέα φάρμακα και θεραπείες. Οι συμμετέχοντες ασθενείς όμως θέλουν να έχουν ελεύθερη πρόσβαση στα αποτελέσματα των ερευνών στις οποίες συμμετέχουν, δεδομένου ότι πρόκειται για νέα φάρμακα, μη δοκιμασμένα, κάτι που σημαίνει πως πρόκειται για φάρμακα για τα οποία δεν υπάρχει προηγούμενη βιβλιογραφία και επομένως καμία διαθέσιμη προς το ευρύ κοινό και τους ασθενείς πληροφορία.

Η Ευρωπαϊκή Οδηγία για τις Κλινικές Μελέτες του 2001 είναι υπό αναθεώρηση και προσφάτως εγκρίθηκε η πρόταση νέου κανονισμού που θα οδηγήσει στην έκδοση της νέας αναθεωρημένης Οδηγίας περίπου το 2016. Η συζήτηση για τις διάφορες πτυχές των κλινικών μελετών συνεχίζεται. Στα πλαίσια αυτά, ο EMA (European Medicines Agency), ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων διοργάνωσε μία συζήτηση στοργουβλής τραπέζης για το πώς θα γίνεται η δημοσίευση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών. Όμως η EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), η επαγγελματική οργάνωση της Ευρωπαϊκής φαρμακοβιομηχανίας,

⁸⁰ <http://ecancer.org/journal/journal.php>

⁸¹ <http://epatientgr.wordpress.com/2013/01/20>

διαφώνησε ως προς την καθολική πρόσβαση και πρότεινε την κατά περίπτωση. Επίσης η EFPIA επέμεινε στη διαφύλαξη των πνευματικών δικαιωμάτων της βιομηχανίας στις έρευνες, γεγονός που σημαίνει ότι θέλει να διατηρήσει το δικαίωμα της δημοσίευσης ή όχι των αποτελεσμάτων. Επίσης διαφώνησε ως προς την δημοσίευση των αποτελεσμάτων για προϊόντα που έχουν αποσυρθεί ή που έτυχαν αρνητικής αποδοχής. Ο EMA έχει ήδη κινήσει τη διαδικασία για τη δημιουργία σχεδίου πολιτικής για τη διαφάνεια στα δεδομένα των κλινικών μελετών.

2.17 Αξιολόγηση - Assessment

Μετά από την διενέργεια μιας πολυκεντρικής μελέτης γίνεται αξιολόγηση σε ότι αφορά την σωστή ή όχι επιλογή των κέντρων, τον χρόνο για τις εγκρίσεις των επιτροπών, τον ρυθμό και αριθμό εισαγωγής ασθενών και σημειώνονται τα κέντρα με την μεγαλύτερη συμμετοχή.

Μετά από την δημοσίευση των αποτελεσμάτων, θετικών ή αρνητικών, πραγματοποιείται μια αξιολόγηση, εάν επιτεύχθηκαν οι στόχοι ως προς τον αριθμό των ασθενών που έπρεπε να εισαχθούν στην μελέτη, εάν η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τα GCPs και τα SOPs της εταιρίας και εάν τηρήθηκαν τα δικαιώματα των ασθενών σύμφωνα με τους διεθνείς κανονισμούς.

Τέλος γίνεται υπολογισμός του κόστους για την ολοκλήρωση της μελέτης και εάν ξεπέρασε το προκαθορισμένο από το σχεδιασμό κόστος (προϋπολογισμός τη μελέτης) ή όχι. Επίσης εξετάζεται το εάν επιτεύχθηκε ο κύριος τελικός σκοπός της εκάστοτε κλινικής μελέτης, ο οποίος δεν είναι άλλος από την κυκλοφορία του νέου φαρμάκου ή την προώθηση και επέκταση κυκλοφορίας κάποιου ήδη υπάρχοντος προϊόντος.

2.18 Αξιολόγηση σχεδιασμού πρωτοκόλλου

Οι ερευνητές ερωτώνται εάν το πρωτόκολλο ήταν κατανοητό στο ερευνητικό προσωπικό και στις επιτροπές εγκρίσεων, εάν υπήρξαν ενστάσεις και αιτήσεις για διευκρινίσεις ή αλλαγές/ τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου. Μεγάλη ευθύνη έχει ο χορηγός στην επιβράβευση των κέντρων με την μεγαλύτερη ένταξη ασθενών, την συνέπεια και τα λιγότερα λάθη.

Όταν ο αριθμός των αποριών προς διευκρίνιση (queries), που προκύπτουν έπειτα από την πρώτη εισαγωγή των στοιχείων των CRF στη βάση δεδομένων, είναι πολύ μικρός, σημαίνει ότι υπάρχει καλός σχεδιασμός των CRF. Σε αντίθετη περίπτωση, υπάρχουν πολλές παράμετροι οι οποίες μπορεί να ευθύνονται για τον μεγάλο αριθμό ερωτημάτων, μεταξύ των οποίων είναι το ίδιο το πρωτόκολλο και ο σχεδιασμός του CRF ή επίσης το ερευνητικό κέντρο, όταν δεν συμπληρώνει επαρκώς τα φύλλα παρακολούθησης ασθενών, λόγω ασυνέπειας, ή λόγω μη επαρκούς εκπαίδευσης.

2.19 Αξιολόγηση - Έγκριση από τις Επιτροπές

Η πληρότητα προετοιμασίας των φακέλων για την κατάθεσή τους στις Επιτροπές αποτελεί σημαντικό παράγοντα. Για την αποφυγή απώλειας χρόνου, στην αναμονή προκειμένου να δοθεί η τελική έγκριση, απαιτείται η σωστή ενημέρωση του ερευνητή από την ίδια την εταιρία - χορηγό (σχετικά με τη σημαντικότητα τήρησης των χρονοδιαγραμμάτων), καθώς και η σωστή ενημέρωση και σαφήνεια με την οποία ενημερώνονται οι ασθενείς για τα ενδεχόμενα οφέλη από την ένταξη τους στην θεραπεία. Η επαρκής πληροφόρηση και η πειστικότητα των επιχειρημάτων έχει σαν συνέπεια την ελαχιστοποίηση του αριθμού ασθενών που δεν δέχονται να ενταχθούν στην μελέτη, ενώ πληρούν τα κριτήρια ένταξης. Η σύντομη και βάσει των χρονοδιαγραμμάτων ένταξη των ασθενών, έχει ως αποτέλεσμα την έγκυρη ολοκλήρωση της διαδικασίας, κάτι που σημαίνει πως τα τελικά αποτελέσματα θα ληφθούν βάσει του αρχικού χρονικού σχεδιασμού. Η τήρηση των αρχικών υπολογισθέντων χρόνων ή ακόμα και η μείωσή τους, έχει ως αποτέλεσμα και την έγκυρη κατάθεση του τελικού φακέλου της μελέτης στις Αρχές. Το γεγονός αυτό, με τη σειρά του θα οδηγήσει είτε στην ταχύτερη, είτε στην χωρίς καθυστερήσεις έγκριση του νέου σκευάσματος και εν τέλει στην χωρίς καθυστέρηση κυκλοφορία του υπό έρευνα σκευάσματος, κάτι που αποτελεί και τον τελικό στόχο της εκάστοτε φαρμακευτικής εταιρίας. Δεν θα πρέπει να ξεχνάμε, πως η κυκλοφορία νέων φαρμάκων αποτελεί ζωτικής σημασίας ενέργεια για τη βιωσιμότητα μιας εταιρίας στον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας.

Οι εταιρίες μαθαίνοντας από προηγούμενες μελέτες, φροντίζουν να έχουν ειδικό αρχείο ερευνητών. Το αρχείο αυτό περιλαμβάνει συγκεκριμένα, τα προσωπικά στοιχεία του ερευνητή (όνομα, διεύθυνση, τηλέφωνο), την ειδικότητά του, το νοσοκομείο ή το ίδρυμα με το οποίο συνεργάζεται, καθώς και μία αξιολόγηση της απόδοσης του

κέντρου στις κλινικές μελέτες που συμμετείχε. Η απόδοση βασίζεται, κυρίως, σε πραγματικά και μετρήσιμα κριτήρια, προκειμένου η αξιολόγηση να είναι αντικειμενική και να μην υπόκειται στην υποκειμενική κρίση των εμπλεκόμενων σε αυτή ατόμων. Οι παράμετροι που λαμβάνονται υπόψη είναι ο αριθμός των ασθενών που εισήχθησαν στη μελέτη σε σχέση με τον αρχικό στόχο ασθενών του κέντρου, ο αριθμός των διορθώσεων (queries) που χρειάστηκε να γίνουν στις σελίδες παρακολούθησης των ασθενών (CRF) και στο μοναδικό υποκειμενικό κριτήριο που είναι η αξιολόγηση με κλίμακα 0-10 της συνεργασίας του ερευνητικού προσωπικού με το χορηγό καθώς και η αξιολόγηση της συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου και των GCPs. Και οι τρεις παράμετροι έχουν την ίδια βαρύτητα και ο μέσος όρος καθορίζει την τελική αξιολόγηση του ερευνητή. Από τη βάση δεδομένων εντοπίζονται οι ερευνητές, οι οποίοι έχουν την ειδικότητα που σχετίζεται με τη νόσο που ερευνάται στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο και στην συνέχεια, από αυτούς επιλέγονται εκείνοι με την καλύτερη αξιολόγηση. Για την τελική επιλογή λαμβάνεται υπόψη και ο χρόνος που απαιτείται για την έγκριση της κλινικής μελέτης από τις Επιτροπές του νοσοκομείου στο οποίο υπόκειται το κάθε κέντρο.

Υπολογίζεται ότι το 80% των κλινικών μελετών δεν ολοκληρώνονται εγκαίρως και το 20% καθυστερούν για 6 ή περισσότερους μήνες. Αν ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι για κάθε ημέρα που καθυστερείται η διεξαγωγή της μελέτης, το κόστος για τη χορηγό εταιρία είναι περίπου ένα εκατομμύριο δολάρια, καθίσταται απαραίτητη η προσπάθεια μείωσης του χρόνου εισαγωγής των ασθενών στο ερευνητικό πρωτόκολλο και η όσο το δυνατόν πιστότερη τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων (από την στιγμή έναρξης δημιουργίας του πρωτοκόλλου και οργάνωσης της μελέτης, μέχρι την έκδοση και κατάθεση της τελικής έκθεσης της μελέτης).

2.20 Νέος τρόπος διενέργειας κλινικών μελετών

Ιδιαίτερης σημασίας και αξίας είναι ο νέος τρόπος καταγραφής και διαχείρισης της πορείας των κλινικών μελετών. Η διαδικτυακή υπηρεσία λογισμικού (Software as a Service – SaaS) Agilis e-CRF, απευθύνεται σε φορείς διεξαγωγής και επιτήρησης κλινικών μελετών Clinical Research Organizations (CROs), φαρμακευτικές εταιρίες, πανεπιστημιακά και ερευνητικά ιδρύματα και οργανισμούς, και επιτρέπει τον σχεδιασμό και την οργάνωση της κλινικής έρευνας.

Μέσα στις παρεχόμενες υπηρεσίες είναι η συλλογή, η διαχείριση, ο έλεγχος και η τελική επεξεργασία των δεδομένων με εύρηστο, ασφαλή και αξιόπιστο τρόπο. Πρόκειται για μια μέθοδο η οποία ελαχιστοποιεί το κόστος διεξαγωγής μιας κλινικής μελέτης σε σχέση με τον τυπικό τρόπο. Η υπηρεσία υποστηρίζει την συμμόρφωση με τα διεθνή πρότυπα σχετικά με την οργάνωση και τον έλεγχο της πραγματοποίησης των κλινικών μελετών και περιλαμβάνει ξεχωριστές λειτουργίες για τους διάφορους χρήστες που εμπλέκονται σε μία κλινική έρευνα, όπως :

- Ερευνητές (Investigators), οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την εισαγωγή των ασθενών και την πρωτογενή συλλογή των στοιχείων.
- Υπεύθυνους Μελέτης (Medical Project Managers – MPM) και επιτηρητές κλινικών ερευνών (CRAs- Clinical Research Associates), οι οποίοι μπορούν να δουν σε πραγματικό χρόνο την πορεία της συλλογής δεδομένων και τα αποτελέσματα της έρευνας, να κάνουν ελέγχους, να ζητήσουν διορθώσεις – διευκρινίσεις από τους ερευνητές και να εξάγουν στατιστικά συμπεράσματα.
- Διαχειριστές (administrators) οι οποίοι έχουν ως αρμοδιότητα την εισαγωγή χρηστών, ομάδων χρηστών, τον ορισμό των σχετικών ρόλων και δικαιωμάτων, όπως επίσης την εισαγωγή και τον σχεδιασμό ερωτηματολογίων κλινικών ερευνών, την έναρξη και τον τερματισμό – ολοκλήρωση κλινικών ερευνών κλπ.

Το λογισμικό είναι εγκατεστημένο σε κέντρο δεδομένων (data center), το οποίο πληροί όλες τις απαιτήσεις ασφαλείας δεδομένων και παρέχει λειτουργικότητα όπως:

- Διαχείριση κλινικών δεδομένων (data management) - on-line σχεδιασμό και διαχείριση των ηλεκτρονικών ερωτηματολογίων CRF (Case Report Forms), του πρωτοκόλλου της έρευνας και της οργάνωσής της σε πολλαπλά κέντρα συλλογής δεδομένων, των πιθανώς εμφανιζόμενων προβλημάτων κλπ.
- Συλλογή δεδομένων (data capture): on-line συμπλήρωση από τους ερευνητές των ερωτηματολογίων ανά επίσκεψη ασθενή σε Η/Υ ή φορητές συσκευές και έλεγχος της ορθότητας και ακεραιότητας των δεδομένων σε πραγματικό χρόνο, σύμφωνα με προκαθορισμένους ελέγχους.

- Καταγραφή ενεργειών (audit trail) για την διασφάλιση της δυνατότητας ελέγχου πιθανών παρεμβάσεων στα δεδομένα καθώς και για τη διασφάλιση της διαφάνειας των διαδικασιών.
- Ανάλυση αποτελεσμάτων, αναφορές και στατιστικά αποτελέσματα, τόσο σχετικά με την οργάνωση και την διαχείριση της έρευνας όσο και για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων αυτών καθ' εαυτών.

Συμπερασματικά, ανεξάρτητα προοδευτικών, εξελιγμένων ή κλασσικών τρόπων πραγματοποίησης μιας μελέτης, κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της, θα πρέπει ο καθένας να δώσει ιδιαίτερη σημασία και να τονίσει τα παρακάτω.

Για να χαρακτηριστεί μία κλινική μελέτη επιτυχημένη χρειάζεται να προηγηθεί της έναρξης της μελέτης, η επαρκής και σε βάθος εκπαίδευση των Επιτηρητών στο πρωτόκολλο, στις διαδικασίες του, στην ασθένεια η οποία μελετάται και βέβαια στα SOP της εταιρίας. Η δοκιμή πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με το προκαθορισμένο Σχέδιο Επιτήρησης (Monitoring Plan). Η διαδικασία της μελέτης επιβάλλεται να συνεπάγεται μικρό αριθμό αποριών (queries), που αποτελεί ένδειξη για την ποιοτική και επαρκή επιτήρηση της μελέτης. Ο Επιτηρητής οφείλει να έχει επικοινωνιακές ικανότητες. Οι Επιτηρητές των κλινικών μελετών θα πρέπει να συμμετέχουν σε προγράμματα ενημέρωσης για την καινούργια Ευρωπαϊκή Οδηγία των κλινικών μελετών. Παράλληλα θα πρέπει να έχουν ανεπτυγμένη μεταδοτικότητα καθώς και εκπαιδευτικές ικανότητες, έτσι ώστε να είναι σωστή, αποδοτική και επαρκής η ενημέρωση και εκπαίδευση των συμμετεχόντων ερευνητικών ομάδων.

Η αποστολή των φύλλων καταγραφής να ολοκληρώνεται σε μικρό χρονικό διάστημα και να μην καθυστερεί η εισαγωγή και η επεξεργασία των στατιστικών στοιχείων. Η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της μελέτης να γίνεται σε διεθνή συνέδρια με ανάλογο αντικείμενο. Να πραγματοποιείται δημοσίευση σε ιατρικά περιοδικά διεθνούς φήμης και η δημοσίευση να λαμβάνει χώρα πριν από οποιαδήποτε άλλη δημοσίευση ανταγωνιστικού υπό έρευνα φαρμάκου. Να γίνεται ενημέρωση του κοινού στα μέσα ενημέρωσης για τα κύρια σημεία της μελέτης και κυρίως για τα τελικά συμπεράσματα.

Να αποφεύγονται οι καθυστερήσεις των εγκρίσεων από τις Επιστημονικές Επιτροπές. Να γίνεται συνεχής προσπάθεια για να ελαχιστοποιηθεί ο αριθμός των τροποποιήσεων στην διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης. Η εισαγωγή των ασθενών στα ελληνικά κέντρα να μην γίνεται με σχετικά αργό ρυθμό, προκειμένου να επιτευχθεί ο

στόχος ένταξης που είχε τεθεί αρχικά. Αυτό επιτυγχάνεται όταν ο χορηγός διατηρεί αμείωτο το ενδιαφέρον των ερευνητών.

Στη φάση του σχεδιασμού του πρωτοκόλλου, να πραγματοποιείται η συνάντηση όσο το δυνατόν μεγαλύτερου αριθμού ερευνητών από όλο τον κόσμο, οι οποίοι θα δώσουν πληροφορίες για τον πληθυσμό των ασθενών, επιδημιολογικά στοιχεία και τις μεθόδους αντιμετώπισης της εκάστοτε νόσου στη χώρα τους. Με τον τρόπο αυτό, περιορίζεται η πιθανότητα ανάγκης τροποποιήσεων κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Η συμβολή των κλινικών μελετών στην Οικονομία

3.1 Οι Κλινικές Μελέτες στην Ελλάδα

Οι δυσκολίες στην διενέργεια των κλινικών μελετών σε παγκόσμιο επίπεδο είναι πολλές και ένα μεγάλο κομμάτι οφείλεται στην απαραίτητη αλλά χρονοβόρα και ταυτόχρονα πολύπλοκη γραφειοκρατία που χαρακτηρίζει τον κλάδο της έρευνας. Στην χώρα μας, οι δυσκολίες εκπόνησης των κλινικών μελετών ενισχύονται από την έλλειψη ερευνητικής κουλτούρας στους επαγγελματίες υγείας, στους εμπλεκόμενους διοικητικούς φορείς, στην ίδια την πολιτεία, αλλά και στην κοινωνία γενικότερα. Διάφορες επιτροπές, υπό-επιτροπές, φορείς και πρόσωπα που εμπλέκονται στην έγκριση και διεξαγωγή κλινικής έρευνας, λειτουργούν πολλές φορές, ως τροχοπέδη στη διεξαγωγή της.

Πρέπει να αναφερθεί κατ' αρχήν ότι στην χώρα μας, από τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα δεδομένα, φαίνεται ότι υπολειπόμαστε ακόμα στην τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων που προβλέπονται από τη νομοθεσία, αν και οι αρχές υγείας και η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας, που ιδρύθηκε τον Οκτώβριο του 2005 ως απόρροια της υλοποίησης της οδηγίας της Ε.Ε, έχουν καταφέρει να μειώσουν αισθητά τις καθυστερήσεις και τους χρόνους εγκρίσεων, ενδεικτικά μπορούμε να αναφέρουμε πως η έγκριση ενός πρωτοκόλλου πια πραγματοποιείται εντός των προβλεπόμενων 60 ημερών.

Πολλοί επιστήμονες στην χώρα μας έχουν ενεργό συμμετοχή σε διάφορες κλινικές μελέτες για διαφορετικές παθήσεις. Οι πιο πολλές από αυτές είναι διεθνείς παρεμβατικές και μη παρεμβατικές μελέτες φάσης III, ενώ άλλες πραγματοποιούνται σε εθνικό τοπικό επίπεδο.

Στην Ελλάδα εγκρίνονται περίπου 150 έως 250 κλινικές μελέτες ετησίως, ενώ σήμερα βρίσκονται σε εξέλιξη 600 μελέτες. Από το 2006 έως το 2013 εγκρίθηκαν, διεξήχθησαν και διεξάγονται περίπου 920 κλινικές έρευνες. Το 2013 στην Ελλάδα πραγματοποιήθηκαν 130 μη παρεμβατικές μελέτες από τις οποίες τα δύο τρίτα είχαν

χορηγό κάποια φαρμακευτική εταιρεία, ενώ οι υπόλοιπες χορηγούνται από τα πανεπιστήμια⁸².

Κατά την περίοδο 2008 – 2011, το 90% των κλινικών μελετών στην Ελλάδα σχετίζονταν με την Ογκολογία και την Αιματολογία, ενώ στο 90% αυτών συμμετείχαν πανεπιστημιακοί ερευνητές. Επίσης το 98% των δημοσιεύσεων κλινικών μελετών φάσης II και III, αφορούσαν την Ογκολογία – Αιματολογία και σε αυτές τις δημοσιεύσεις οι πανεπιστημιακοί ερευνητές είχαν συμμετοχή στο 99%, ενώ το 100% των δημοσιευμένων μελετών φάσης III αφορούσαν τους κλάδους της Ογκολογίας και Αιματολογίας με 100% συμμετοχή πανεπιστημιακών Ερευνητών⁸³. Ο αριθμός των ανοικτών κλινικών μελετών κατά την περίοδο 2008 -2011, στην Ελλάδα ήταν 1047, ενώ την ίδια περίοδο ενδεικτικά αναφέρουμε ότι στην Αγγλία ήταν 5.809, στην Γαλλία 6.755, στην Γερμανία 7.923, στην Ελβετία 2.349, στην Ισπανία 3.871 και 4.405 στην Ιταλία⁸⁴. Από αυτές τις κλινικές δοκιμές μόνο το 16% είναι πολυκεντρικές, διεθνείς μελέτες, φάσης II και III.

Η Ελλάδα δυστυχώς, είναι ουραγός στην φαρμακευτική έρευνα και ετησίως χάνονται εκατομμύρια ευρώ, λόγω γραφειοκρατίας⁸⁵. Ταυτόχρονα, χώρες της διευρυμένης Ε.Ε. των 27, όπως η Τσεχία, η Ρουμανία και η Ουγγαρία σημειώνουν αξιοζήλευτη πρόοδο στον τομέα αυτό. Σήμερα διεξάγονται περίπου 250 κλινικές μελέτες στην Ελλάδα με συνολικό προϋπολογισμό 84 εκατομμύρια, τα οποία επενδύουν κυρίως οι 30 μεγαλύτερες διεθνείς φαρμακοβιομηχανίες. Το ποσό αυτό μπορεί να τετραπλασιαστεί, εφ' όσον διεκπεραιώνεται εγκαίρως η έγκρισή τους από τις αρμόδιες αρχές.

Στον Πίνακα 2.1 παρουσιάζονται συνοπτικά οι κλινικές μελέτες οι οποίες έχουν καταγραφεί στο clinicaltrials.gov από τις φαρμακευτικές εταιρίες στην Ελλάδα. Να σημειωθεί πως πρόκειται για πληροφορίες οι οποίες συλλέχθηκαν ενδεικτικά για μερικές από τις μεγαλύτερες πολυεθνικές φαρμακευτικές εταιρίες, οι οποίες δραστηριοποιούνται στον τομέα των κλινικών μελετών στην χώρα μας και αφορούν μόνο παρεμβατικές μελέτες. Στην χώρα μας συνολικά έχουν διεξαχθεί και διεξάγονται πάνω από 1600 παρεμβατικές μελέτες. Μόνο το 2012, εγκρίθηκαν 224 μελέτες, οι

⁸² Ανταχοπούλου Τίνα , Medical Director , Abbvie. Pharmaceuticals S.A., Clinical Research Conference, 15-16/Jan./2014, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα

⁸³ Κούκλη Ιωάννα , General Manager, Pharmassist Ltd., Το Μέλλον των κλινικών Μελετών στην Ελλάδα, Clinical Research Conference 5/Δεκεμβρίου/ 2012, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής

⁸⁴ www.clinicaltrials.gov

⁸⁵ Λιντζέρης Δημήτρης Πρόεδρος ΕΟΦ, 15-16/Ιανουαρίου/2014, Clinical Research Conference, 15-16/Jan./2014, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα

οποίες αντιστοιχούν σε 8.139.000 ευρώ, ενώ το 2013, ο αριθμός αυτός αυξήθηκε σε 362 κλινικές μελέτες, οι οποίες αποφέρουν στην ελληνική οικονομία το ποσό των 13.156.000 ευρώ⁸⁶. Είναι εύκολο λοιπόν να αντιληφθούμε το μέγεθος των εσόδων που έχει εισέλθει στην ελληνική οικονομία από τον συνολικό αριθμό των 1600 παρεμβατικών κλινικών στην χώρα μας.

Επιστρέφοντας στον Πίνακα 2.1 και τα στοιχεία που μας παρουσιάζει, παρατηρούμε πως υπάρχει μια τάση για αλλαγή όσον αφορά την ισχύ και τον αριθμό των μελετών που χρηματοδοτούνται από τις φαρμακευτικές εταιρίες. Παρατηρούμε πως εταιρίες όπως η GlaxoSmithKline, η Pfizer και η Bristol - Mayer, ενώ σε συνολικό αριθμό παρεμβατικών κλινικών μελετών πλησιάζουν ή ξεπερνούν τις 100 στην χώρα μας, το 2014, ο αντίστοιχος αριθμός των ενεργών τους μελετών δεν ξεπερνά τις 20. Παρατηρούμε από την άλλη, πως άλλες φαρμακευτικές εταιρίες, με σημαντικά χαμηλότερο συνολικό αριθμό μελετών, έχουν μεγαλύτερο αριθμό ενεργών μελετών το 2014. Πρόκειται για δυο νούμερα τα οποία μπορούν να μας δώσουν μια σχετική εικόνα για την τάση των φαρμακευτικών εταιριών στην Ελλάδα και τις προθέσεις τους σχετικά με τη διεξαγωγή παρεμβατικών κλινικών μελετών.

Στην Ελλάδα η φαρμακευτική εταιρεία GlaxoSmithKline (GSK) επενδύει περίπου 2.5 εκατομμύρια ευρώ ετησίως στην κλινική έρευνα. Και διεξάγει περισσότερες από 25 κλινικές δοκιμές (παρεμβατικές και μη παρεμβατικές) στους τομείς της ογκολογίας, των καρδιαγγειακών παθήσεων, της νευρολογίας του αναπνευστικού συστήματος και της ουρολογίας. Η GSK κατέχει ηγετικό ρόλο στον χώρο των κλινικών μελετών καθώς ήταν μία από τις πρώτες εταιρείες στην Ελλάδα που διεξήγαγαν πολυεθνικές-πολυκεντρικές μελέτες σε Ελληνικά νοσοκομεία^{87,88}.

Άλλη φαρμακευτική εταιρία που παίζει σημαντικό ρόλο στην Ελλάδα, είναι η Novartis που το 2010 διεξήγαγε στην Ελλάδα 48 αποκλειστικά τοπικές και ακόμη 42 παγκόσμιες κλινικές δοκιμές γενικής ιατρικής και ογκολογικών μελετών, με τη συμμετοχή περισσότερων από 54.000 ασθενείς, για τις οποίες η εταιρία επένδυσε περισσότερα από 8 εκατ. Ευρώ. Οι μελέτες αφορούν πολλές παθήσεις όπως: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), Σκλήρυνση κατά Πλάκας, Σακχαρώδη Διαβήτη, Υπέρταση, Καρκίνο, Αιματολογικές Κακοήθειες, Θαλασσαιμία, ενώ

⁸⁶ Καλλιόπη Αγγελοπούλου, Προϊστάμενη του Τμήματος Έρευνας και Ανάπτυξης της Υγειονομικής Περιφέρειας Αττικής, Clinical Research Conference, Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων στην Ελλάδα, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15 – 16 Ιανουαρίου 2014

⁸⁷ www.glaxosmithcline.gr/ereuna.html

⁸⁸ www.clinicaltrials.gov

αποτελεί μια από τις ηγετικές εταιρίες στην προσπάθεια καταπολέμησης των σπάνιων παθήσεων⁸⁹.

Κατά τη διάρκεια του 2^{ου} Συνεδρίου Κλινικής Έρευνας, που διεξήχθη τον Ιανουάριο του 2014 στο Συνεδριακό Κέντρο της Εθνικής Ασφαλιστικής, κοινό συμπέρασμα και προβληματισμός όλων των συμμετεχόντων αποτελούσε ο μικρός αριθμός των κλινικών μελετών που διεξάγονται στη χώρα μας. Ενώ ο αριθμός των μελετών που διεξάγονται αυξάνεται, το ποσοστό αύξησής τους - τόσο σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες των Βαλκανίων όσο και με τις χώρες που διαθέτουν ίδια χαρακτηριστικά με τη δική μας - είναι αρκετά αποθαρρυντικό.

Ο βασικότερος λόγος για τον οποίο η χώρα μας δεν προσελκύει μεγαλύτερο αριθμό μελετών και παράλληλα δεν είναι ιδιαίτερα ανταγωνιστική με άλλες χώρες της Ευρώπης είναι η αυξημένη γραφειοκρατία. Ο σημαντικότερος αυτός παράγοντας οδηγεί σε καθυστερήσεις στις διαδικασίες εγκρίσεων από τους δημόσιους κυρίως φορείς, ενώ η πολυπλοκότητα των διοικητικών δομών, η απουσία υποδομών και η ύπαρξη πεπαλαιωμένων συστημάτων επιδεινώνουν το ήδη μη φιλόξενο περιβάλλον για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών.

Παράλληλα, η απουσία της κλινικής έρευνας ως εκπαιδευτικού αντικειμένου στα προγράμματα εκπαίδευσης των νέων ιατρών, η έλλειψη ερευνητικής κουλτούρας στους επαγγελματίες υγείας, τους εμπλεκόμενους διοικητικούς, στην ίδια την Πολιτεία, αλλά και στην κοινωνία γενικότερα, έχει ως αποτέλεσμα η πλειοψηφία του ελληνικού πληθυσμού να είναι αρνητικοί απέναντι στη διεξαγωγή αλλά και τη συμμετοχή σε κλινικές μελέτες, δίχως ουσιαστικά να γνωρίζουν ακριβώς σε τι ακριβώς "εναντιώνονται".

⁸⁹ Σύμφωνα με τον ορισμό της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), ένα νόσημα θεωρείται σπάνιο όταν προσβάλει 5 στα 10.000 άτομα στην Κοινότητα. Οι σπάνιες παθήσεις χαρακτηρίζονται από χαμηλή συχνότητα εμφάνισης και υψηλή ετερογένεια και στην πλειονότητά τους είναι γενετικής φύσης (αυτοάνοσα νοσήματα, συγγενείς δυσπλασίες, κ.λπ.). Απειλούν τη ζωή ή επιφέρουν χρόνια αναπηρία, το 80% είναι γενετικής αιτιολογίας, το δε 50% αυτών εμφανίζεται στην παιδική ηλικία. Παρά τη σπανιότητά τους, ο αριθμός των ασθενών που νοσούν είναι συνολικά υψηλός για το λόγο ότι υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι σπάνιων παθήσεων και υπολογίζεται ότι περίπου 37.000.000 Ευρωπαίοι έχουν προσβληθεί από μία σπάνια ασθένεια. Συνολικά έχουν καταγραφεί παγκοσμίως 6.000 – 8.000 σπάνια νοσήματα. Ένας εμπειριστατωμένος κατάλογος με τις σπάνιες παθήσεις κατά αλφαβητική σειρά περιέχεται στον επίσημο ιστοχώρο της ΕΕ για τις σπάνιες παθήσεις (www.orpha.net). Στο πλαίσιο της Ευρωπαϊκής συνεργασίας για την προώθηση της έρευνας και την ανταλλαγή γνώσεων και εμπειρίας στον τομέα των σπάνιων παθήσεων, η Ελλάδα συμμετέχει στην Επιτροπή Εμπειρογνομόνων της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τις Σπάνιες Νόσους (European Committee of Experts on Rare Diseases - EUCERD) (www.eucerd.eu). Η Επιτροπή επικεντρώνεται στη βοήθεια της Κοινότητας στην προετοιμασία και εφαρμογή σχετικών με τα Σπάνια Νοσήματα δράσεων σε συνεργασία με τους εξειδικευμένους φορείς των χωρών μελών, τις αρμόδιες ευρωπαϊκές αρχές στον τομέα της έρευνας και της δημόσιας υγείας και τα άλλα εμπλεκόμενα μέρη (stakeholders). Το τρέχον θέμα το οποίο επεξεργάζεται η Επιτροπή είναι ο ορισμός κριτηρίων ποιότητας για τα κέντρα Αριστείας για τις Σπάνιες Παθήσεις (80).

Επιπρόσθετα, η απουσία της έννοιας της κλινικής έρευνας και της έρευνας γενικότερα από το Εθνικό Σύστημα Υγείας, έχει ως αποτέλεσμα οι δομές υγείας και ιδιαίτερα τα Νοσοκομεία, να είναι οργανωμένα μόνο για παροχή υγειονομικής περίθαλψης, δημιουργώντας ένα περιβάλλον όχι ιδιαίτερα ευνοϊκό και ευπροσάρμοστο για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών.

Η κατάσταση αυτή του ΕΣΥ επιδεινώνεται, αν προστεθεί σε όλα αυτά, η άγνοια και η απροθυμία των Διοικήσεων των Νοσοκομείων για θέματα κλινικής έρευνας, η οποία δημιουργεί τεράστια γραφειοκρατικά προβλήματα κυρίως στην υπογραφή των απαραίτητων συμβάσεων. Δεν υφίστανται Επιτροπές Ηθικής και Δεοντολογίας στα Νοσοκομεία και οι σχετικές αρμοδιότητες έχουν μετατεθεί στα Επιστημονικά Συμβούλια των Νοσοκομείων. Τα Επιστημονικά Συμβούλια των Νοσοκομείων (με ρόλο στην αξιολόγηση της διεξαγωγής κλινικών μελετών) με τη σειρά τους, ασχολούνται με τα κλινικά ερευνητικά προγράμματα αντιμετωπίζοντας τα τις περισσότερες φορές ως τελευταία προτεραιότητα και συνήθως υπολειτουργούν. Τα μέλη αυτών των Επιτροπών πολλές φορές δεν έχουν επαρκή γνώση των δεδομένων της κλινικής έρευνας.

Η αντικατάσταση των Εθνικών Επιτροπών Δεοντολογίας στα Νοσοκομεία από τα Επιστημονικά Συμβούλια έχει σαν αποτέλεσμα την απουσία ενός ενιαίου πλαισίου και μιας κοινής γραμμής από όλα τα Νοσοκομεία, με αποτέλεσμα να δημιουργείται σύγχυση και καθυστερήσεις κατά τη διάρκεια της κατάθεσης των απαραίτητων εγγράφων προς έγκριση, ενώ δεν είναι λίγες οι φορές που οι απαιτήσεις και τα προαπαιτούμενα έγγραφα κατάθεσης αλλάζουν ανάλογα με τα μέλη και τον εκάστοτε Πρόεδρο του Επιστημονικού Συμβουλίου. Δυστυχώς στην χώρα μας κανένας μηχανισμός ή οργάνωση Νοσοκομείου δεν υποστηρίζει στο βαθμό που πρέπει την διεξαγωγή κλινικών μελετών.

Σχετικά με την οικονομική διαχείριση των κλινικών μελετών, η απουσία ενιαίου πλαισίου (διαδικασίες και έντυπα) για την οικονομική διαχείριση των κλινικών μελετών από τους ΕΛΚΕΑ⁹⁰ των Υγειονομικών Περιφερειών (Υ.ΠΕ.) και τους ΕΛΚΕ⁹¹ των

⁹⁰ ΕΛΚΕΑ: Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας και Ανάπτυξης. Οι ΕΛΚΕΑ δημιουργήθηκαν για την αξιοποίηση των κονδυλίων υλοποίησης ερευνητικών, αναπτυξιακών και εκπαιδευτικών προγραμμάτων, επιμορφωτικών προγραμμάτων, έργων κατάρτισης και παροχής επιστημονικών και τεχνολογικών υπηρεσιών, την εκπόνηση ειδικών μελετών, ειδικών μετρήσεων εργαστηριακών εξετάσεων και αναλύσεων, προγραμμάτων ανταλλαγής εμπειριών, καθώς και άλλων σχετικών υπηρεσιών ή δραστηριοτήτων που αποτελούν ερευνητικά προγράμματα ή έργα και προέρχονται από προτάσεις των εργαζομένων στο Ε.Σ.Υ., οι οποίοι θα είναι και οι επιστημονικά υπεύθυνοι για το εκτελούμενο έργο ή παρεχόμενη υπηρεσία (Έντυπο αποδοχής διαχείρισης έργου).

Πανεπιστημίων, έχει ως αποτέλεσμα την ακόμα μεγαλύτερη καθυστέρηση και παρακώληση των διαδικασιών έναρξης μιας μελέτης, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό την ανταγωνιστικότητα της χώρας μας σε παγκόσμιο επίπεδο. Την κατάσταση αυτή έρχονται να επιδεινώσουν ακόμα περισσότερο οι τριβές μεταξύ Πανεπιστημίου (ΕΛΚΕ) και Υγειονομικών Περιφερειών (ΕΛΚΕΑ) για την οικονομική διαχείριση των κλινικών μελετών που διεξάγονται σε Πανεπιστημιακές κλινικές των Νοσοκομείων του ΕΣΥ.

Η φαρμακευτική βιομηχανία, μαζί με την Ναυτιλία και τον τουρισμό, αποτελεί έναν από τους βασικότερους πυλώνες της ελληνικής οικονομίας, παρά τις δυσκολίες και τα εμπόδια που αντιμετωπίζει στο τομέα των κλινικών μελετών. Η κλινική έρευνα θα μπορούσε να αποτελέσει έναν από τους σημαντικότερους πυλώνες ανάπτυξης για την οικονομία, προσφέροντας σημαντικά έσοδα στην χώρα, τα οποία θα μπορούσαν να φτάσουν ακόμα και τα 500 εκατομμύρια ευρώ⁹². Για τον λόγο αυτό, είναι επιτακτική η ανάγκη να γίνει η χώρα μας και οι ελληνικές εταιρίες ανταγωνιστικές στον τομέα της έρευνας. Δεν θα πρέπει να ξεχνάμε πως τα αξιόπιστα αποτελέσματα κλινικών μελετών διαφημίζουν την ποιότητα της δουλειάς των ελληνικών εταιριών και επιστημόνων στο εξωτερικό, ενισχύοντας με τον τρόπο αυτό την εικόνα του ανθρώπινου δυναμικού της ελληνικής φαρμακευτικής αγοράς διεθνώς.

Ανεξάρτητα όμως από τα οικονομικά κέρδη, την χρηματοδότηση του κράτους και των νοσηλευτικών ιδρυμάτων και την προσέλκυση νέων επενδύσεων για την ελληνική κοινωνία, η επένδυση στις κλινικές μελέτες επιτρέπει την ταχύτερη πρόσβαση των ασθενών σε νέα φαρμακευτικά σκευάσματα και μεθόδους, την εξοικείωση, την εκπαίδευση και έκθεση του προσωπικού σε νέες τεχνολογίες αιχμής⁹³.

Από το 2013, έχουν τεθεί οι πρώτες βάσεις προς την σωστή κατεύθυνση, με την εφαρμογή της νέας Υπουργικής Απόφασης για τις κλινικές μελέτες, βάσει της οποίας εναρμονίζονται οι διαδικασίες, μειώνεται η γραφειοκρατία και επιταχύνονται όλες οι

⁹¹ ΕΛΚΕ: Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας. Σκοπός της ίδρυσής τους είναι η διάθεση και η διαχείριση κονδυλίων που προέρχονται από οποιαδήποτε πηγή και προορίζονται για την κάλυψη δαπανών απαραίτητων για τις ανάγκες των έργων που αναλαμβάνει να υλοποιήσει. Τα έργα εκτελούνται ή παρέχονται από τα μέλη ΔΕΠ, τους φοιτητές και το λοιπό προσωπικό του Ιδρύματος ή/και με τη συνεργασία άλλων ειδικών επιστημόνων. Αφορούν κατά κύριο λόγο στην έρευνα, στην εκπαίδευση και στην επιμόρφωση, καθώς και στην ανάπτυξη και στην αναβάθμιση των υπηρεσιών που προσφέρει το Ίδρυμα.

⁹² Πασχάλης Αποστολίδης, Διευθύνων Σύμβουλος Abbvie Pharmaceuticals SA – Αντιπρόεδρος του ΣΦΕΕ, Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων στην Ελλάδα, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15 – 16 Ιανουαρίου 2014

⁹³ Ευάγγελος Ζέκκας, Μέλος της ΠΕΦ και πρόεδρος της HELP, Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων στην Ελλάδα, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15 – 16 Ιανουαρίου 2014

διαδικασίες για την έγκαιρη έναρξη των κλινικών μελετών. Θα πρέπει όμως να αντιμετωπιστούν και κάποια υπολειπόμενα σημαντικά εμπόδια, όπως είναι η πολυπλοκότητα των διαδικασιών, αλλά κυρίως η απουσία πολιτικής βούληση για τη δημιουργία ενός αποδοτικού και διαφανούς πλαισίου⁹⁴. Σύμφωνα με τα λεγόμενα του Διευθύνοντος Συμβούλου της φαρμακευτικής εταιρίας Roche A.E., “το Οικοσύστημα Φαρμακευτικής καινοτομίας στην Ελλάδα χαρακτηρίζεται ως μη ευνοϊκό για επενδύσεις στην Έρευνα και Ανάπτυξη, με πολιτική και νομική αβεβαιότητα, περικοπές σε τιμές, rebate και claw back και ουσιαστικά χωρίς υποστήριξη στις νέες θεραπείες”.

Παρ’ όλα τα αναφερθέντα παραπάνω, η Ελλάδα διαθέτει όλα τα εχέγγυα και βρίσκεται στην εμπροσθοφυλακή, από άποψη επιστημονικής κατάρτισης των ερευνητών της, εμπειρίας των αρχών και επιτροπών του ΕΟΦ και της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας στην αξιολόγηση, έγκριση και παρακολούθηση των κλινικών μελετών. Η Ελλάδα μπορεί να αναδειχθεί σε κέντρο διεξαγωγής κλινικών μελετών, με διεθνή απήγηση, εξασφαλίζοντας σημαντικά οφέλη για τη Δημόσια Υγεία και την Εθνική Οικονομία. Ταυτόχρονα, η χώρα μας πληροί τα πληθυσμιακά κριτήρια (επαρκής αριθμός ασθενών για μια αρκετά μεγάλη γκάμα ασθενειών), διαθέτει επαρκή αριθμό δημόσιων νοσοκομείων και πανεπιστημιακών ιδρυμάτων, ενώ υπάρχει αξιόπιστο εργατικό δυναμικό (ιατρικών, παραϊατρικών και ερευνητικών ειδικοτήτων). Παράλληλα προσφέρει ανταγωνιστικό κόστος σε σχέση με τις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες. Τα πλεονεκτήματα αυτά ενισχύονται ακόμα περισσότερο με το νέο νομοθετικό πλαίσιο που αφορά τις κλινικές μελέτες και έχει τεθεί σε ισχύ από την Άνοιξη του 2013.

3.2 Οι κλινικές μελέτες στον Κόσμο

Το 2003, δαπανήθηκαν σε παγκόσμιο επίπεδο περισσότερα από 125 δις δολάρια για ιατρική έρευνα. Περίπου τα μισά από αυτά δαπανήθηκαν για την έρευνα και ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Η φαρμακευτική βιομηχανία αποτελεί τον κύριο χορηγό της ιατρικής έρευνας και συνέβαλε, σε σημαντικό βαθμό στην τεχνολογική πρόοδο των τελευταίων δεκαετιών.

⁹⁴ Dr. Alexander Zehnder, Πρόεδρος και Διευθύνων Σύμβουλος της Roche A.E, Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων στην Ελλάδα, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15 – 16 Ιανουαρίου 2014

Σύμφωνα με ανάλυση για την έρευνα από φαρμακευτικές εταιρείες και από τους βιομήχανους της Αμερικής⁹⁵, σε συνεργασία με την εταιρεία Burrell & Company, παρά την Εθνική οικονομική κρίση, το 2008 οι φαρμακευτικές εταιρείες και οι εταιρείες Βιοτεχνολογίας επένδυσαν 65,2 δισεκατομμύρια δολάρια στην έρευνα και την ανάπτυξη για νέα φάρμακα και εμβόλια και η επενδύσεις αυτές ήταν μεγαλύτερες κατά δύο δισεκατομμύρια από τις επενδύσεις του 2007⁹⁶. Όπως φαίνεται και από τον πίνακα 3.1, οι φαρμακευτικές εταιρείες στην πλειονότητα τους, επενδύουν το 56,9 % της έρευνας και ανάπτυξής τους στον κλάδο των κλινικών μελετών. Το μεγαλύτερο ποσοστό από τις επενδύσεις αυτές διατίθεται σε μελέτες φάσεις ΙΙΙ (35,7%), ενώ ακολουθούν οι μελέτες φάσεις ΙΙ με ποσοστό 12,5 % και τέλος οι μελέτες φάσεις Ι και ΙV με ποσοστό 8,7% και 9,8% αντίστοιχα. Όπως αντιλαμβανόμαστε, είναι έντονη η τάση για επένδυση στον κλάδο των κλινικών μελετών, καθώς η ανάγκη για ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών προϊόντων είναι έντονη από τις ίδιες τις εταιρίες. Σε πολλές περιπτώσεις, οι εταιρίες έρχονται αντιμέτωπες με τη λήξη των πατεντών των φαρμάκων τους, κάτι που δημιουργεί αυτόματα την ανάγκη για απελευθέρωση στην αγορά νέων προϊόντων, προκειμένου να αντισταθμιστεί η απώλεια των εσόδων τους από τις ληγμένες πατέντες. Η ανάγκη τους για έρευνα και ανάπτυξη είναι συνεχής και αυξανόμενη καθώς η ανταγωνιστικότητα στον κλάδο αυξάνεται, όπως και τα κόστη για τη δημιουργία νέων προϊόντων. Ενδεικτικά στον Πίνακα 3.2 παρουσιάζεται η επένδυση των Ευρωπαϊκών χωρών στην Έρευνα και την Ανάπτυξη. Η Ελβετία πρωτοστατεί στην επένδυση σε Έρευνα και Ανάπτυξη, κάτι που είναι απολύτως λογικό αν λάβει κανείς υπόψη του πως μερικές από τις μεγαλύτερες πολυεθνικές φαρμακευτικές εταιρίες του κόσμου είναι Ελβετικής προέλευσης (Novartis και Roche, οι ισχυρότερες πολυεθνικές εταιρίες την παρούσα περίοδο, εδρεύουν και οι δυο στην Βασιλεία της Ελβετίας) ενώ δεν είναι λίγες εκείνες που έχουν τα κεντρικά τους γραφεία στην Ελβετία. Την δεύτερη θέση κατέχει η Γαλλία, και ακολουθεί το Βέλγιο το οποίο θεωρείται από τις ισχυρότερες και ανταγωνιστικότερες χώρες στον τομέα της έρευνας, όχι μόνο σε Ευρωπαϊκό επίπεδο αλλά και σε παγκόσμιο.

Η τελευταία εικοσαετία είναι ενδεικτική της παγκοσμιοποίησης στη φαρμακευτική βιομηχανία, καθώς τα περισσότερα φάρμακα εισάγονται στην παγκόσμια αγορά σχεδόν ταυτόχρονα, με σκοπό την άμεση πρόσβαση των ασθενών.

⁹⁵ Pharmaceutical Research and Manufacturers of America –PhRMA

⁹⁶ Reiter Lawrence , Ph. D. Director of Global Affairs, View on Clinical Operations P.D. Published in June 2009

Το αποτέλεσμα είναι η αναγκαιότητα εκπόνησης μεγαλύτερων πολυκεντρικών και πολυεθνικών μελετών, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών και ως εκ τούτου προϋποθέτουν τεράστιο κόστος. Λόγω του αυξανόμενου κόστους, γίνεται μεγάλη προσπάθεια από πλευράς των εταιριών για μείωση των χρονοδιαγραμμάτων εγκρίσεων, κάτι όμως το οποίο εξαρτάται κατά μεγάλο ποσοστό από τους κρατικούς φορείς των κρατών στις οποίες διεξάγονται οι μελέτες.

Τα κόστη που απαιτούνται για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων έχουν αυξηθεί δραματικά, καθώς οι αρχές απαιτούν περισσότερες πληροφορίες και στοιχεία και μεγαλύτερες κλινικές μελέτες, τόσο σε πληθυσμό όσο και σε διάρκεια, για να καλύψουν τις πλέον αυστηρές απαιτήσεις για την ασφάλεια. Από το 2000, οι αμερικανικές φαρμακευτικές εταιρίες έχουν αυξήσει τις δαπάνες τους για την έρευνα και ανάπτυξη κατά 55%, από 26 δις δολάρια σε περίπου 40 δις δολάρια μέσα στο 2005. Ενώ για να τονιστεί η σημασία του ελέγχου και έγκρισης των κλινικών μελετών, το FDA επιβραβεύτηκε από το Harvard Kenney School of Government, ως ο καλύτερος κυβερνητικός Οργανισμός.

Όπως φαίνεται στον ιστότοπο του ClinicalTrials.gov (Εικόνα 2), στις 13 Μαρτίου 2014, υπάρχουν 163.090 μελέτες που διενεργούνται στις πενήντα πολιτείες της Αμερικής και σε 185 χώρες παγκοσμίως και ο ιστότοπος αυτός δέχεται κάθε μήνα 98 εκατομμύρια επισκέπτες, 64.000 επισκέπτες ημερησίως. Το 40% των μελετών διενεργείται αποκλειστικά στις ΗΠΑ, 45% σε άλλες χώρες (εκτός από τις ΗΠΑ), 6% στις ΗΠΑ και τον υπόλοιπο κόσμο, 9% σε αδιευκρίνιστο χώρο⁹⁷.

Το 2012 στις ΗΠΑ διενεργούνταν 84.623 κλινικές μελέτες σε πάνω από 15.000 ερευνητικά κέντρα. Την ίδια χρονιά οι αντίστοιχοι αριθμοί για την Ελλάδα ήταν 788 μελέτες σε λιγότερα από 700 κέντρα. Για την Γερμανία ήταν 11.711 μελέτες σε περίπου 12.000 κέντρα, ενώ για το Ηνωμένο Βασίλειο οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 5.178 μελέτες σε λιγότερα από 6.000 κέντρα⁹⁸. Το 2010 στην Γερμανία δαπανήθηκαν 30 δισεκατομμύρια ευρώ σε συνταγογραφούμενα φάρμακα, ενώ το 2015 προβλέπεται να φθάσουν τα 45 δις⁹⁹.

Στην Ευρώπη πραγματοποιούνται 38.900 κλινικές έρευνες (Εικόνα 3). Στο Βέλγιο το 2010 επενδύθηκαν 1.8 δισεκατομμύρια ευρώ στην Έρευνα και στην Τεχνολογία. Στην περιοχή της Μέσης Ανατολής και στην Τουρκία διενεργούνται περί

⁹⁷ www.clinicaltrials.gov

⁹⁸ Hartman . Trials, 2012, 13:53

⁹⁹ Germany Trade and Inves. Berlin, Germany: January 2011 BPI Pharma-data, 2011

5.853 μελέτες, και από αυτές οι 4.000 πραγματοποιούνται στο Ισραήλ (89). Θα ήταν σημαντικό να αναφέρουμε πως μια θέση εργασίας στην έρευνα συμβάλλει στην δημιουργία άλλων 3,7 θέσεων εργασίας (90), προκειμένου να αντιληφθούμε το μέγεθος της επιρροής που πιθανόν να έχει σε μια οικονομία η ανάπτυξη του κλάδου των κλινικών μελετών.

Από την δεκαετία του 1990, όταν η Γερμανική κυβέρνηση αποφάσισε να υιοθετήσει την πολιτική πως η κλινική έρευνα αποτελεί σημαντικό τροχό για την παροχή υπηρεσιών υγείας υψηλής ποιότητας προς τους πολίτες, οι κλινικές μελέτες τέθηκαν ως εθνική προτεραιότητα και καθιερώθηκε το Συντονιστικό Κέντρο Κλινικών Μελετών με στόχο την ενίσχυση της ακαδημαϊκής έρευνας¹⁰⁰. Το 2011, η Γερμανία επένδυσε 1.2 δισεκατομμύρια ευρώ στην Υγεία και στην Βιοϊατρική έρευνα και ανάπτυξη. Παράλληλα στα πλαίσια ενίσχυσης των κλινικών μελετών, παρέχει εργασιακά κίνητρα, υποστήριξη στην στρατολόγηση ασθενών ακόμη και μισθολογικές επιδοτήσεις¹⁰¹. Η Γερμανική κυβέρνηση χρηματοδότησε νέες εταιρείες βιοτεχνολογίας και δημιούργησε τρεις περιοχές (Bio-regions), για την φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη (το 1990). Σήμερα υπάρχουν 20 παρόμοιες περιοχές, ενώ παράλληλα ενίσχυσε την συνεργασία μεταξύ πανεπιστημίων και φαρμακευτικής βιομηχανίας. Η πολιτική αυτή είχε σαν αποτέλεσμα την ανάδειξη της Γερμανίας σε παγκόσμιο ηγέτη στις κλινικές δοκιμές και στην παραγωγή χημικών και προϊόντων βιοτεχνολογίας¹⁰². Από την άλλη πλευρά, προκειμένου να κατατεθεί ένας φάκελος για έγκριση μελέτης φάσης III, η φαρμακευτική εταιρεία υποχρεούται να προκαταβάλλει ποσό 3.800 Ευρώ για την Επιτροπή Ηθικής και ποσό από 200 Ευρώ έως 4.000 Ευρώ για την Επιτροπή Δεοντολογίας. Επίσης, στην Αγγλία υπάρχει φόρος που τιμάται σε 4.374 Ευρώ, για την Αντίστοιχη Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας¹⁰³ (apply to the Agency an Ethics Committees).

Στο Ηνωμένο Βασίλειο τα δύο τρίτα των φαρμακευτικών κλινικών μελετών διενεργείται από τις φαρμακοβιομηχανίες, οι οποίες επενδύουν 12.1 εκατομμύρια λίρες Αγγλίας καθημερινά στην έρευνα και την ανάπτυξη. Η φαρμακευτική βιομηχανία απασχολεί 67.000 άτομα από τους οποίους οι 25.000 εργάζονται στην έρευνα και την ανάπτυξη. Επίσης στο Ηνωμένο Βασίλειο αντιστοιχούν 8 ερευνητές για κάθε 1.000

¹⁰⁰ Maier – Lenz Applied Clinical Trials online, April 2011

¹⁰¹ Germany Trade and Invest. Berlin, Germany: January 2011 BPI Pharma-data, 2011.

¹⁰² BIOPRO Baden-Wuttermberg GmbH, BiotechQuide 2011/2012. Germany Trade and Invest. Bioregions in Germany, Berlin, Germany, March2012

¹⁰³ Safranyos , Sharon Understanding Clinical Trials Costs in eastern Europe, What's New at the CHLA. CHLA Canadian Healthcare Licensing Association 14 Sep2011

εργαζόμενους ενώ στην Ευρωπαϊκή Ένωση των 15 κρατών, ο αντίστοιχος αριθμός είναι 7. Η Αγγλία διαθέτει τον μεγαλύτερο αριθμό ερευνητών σε σύγκριση με την υπόλοιπη Ευρώπη¹⁰⁴. Παρά ταύτα, ο αριθμός των αιτήσεων για εγκρίσεις νέων κλινικών δοκιμών μειώθηκε από τις 1.484 αιτήσεις το 2004 στις 947 το 2011, που αντιστοιχεί σε μείωση 36%. Σύμφωνα με την Europe Economics που διενήργησε μελέτη για την Novartis με τίτλο "Economic Research into the Environment for Clinical Research in the UK, A Report prepared for Novartis", χρειάζονται κατά μέσον όρο 12 χρόνια για να ολοκληρωθεί η έρευνα για ένα φαρμακευτικό σκεύασμα από την προκλινική φάση έως την κυκλοφορία του στην αγορά, και το κόστος μιας τέτοιας επένδυσης μπορεί να φθάσει το 1,15 δισεκατομμύρια λίρες¹⁰⁵.

Στόχος της Ευρωπαϊκής Ένωσης είναι να εξελιχθεί στη δυναμικότερη "οικονομία της γνώσης" στον κόσμο. Ο ανταγωνισμός είναι σκληρός, οι δαπάνες της Ε.Ε. και των κρατών μελών της στους τομείς της έρευνας και της ανάπτυξης είναι πολύ χαμηλότερες από τις αντίστοιχες δαπάνες, τόσο των ΗΠΑ, όσο και της Ιαπωνίας, κάτι που την τοποθετεί σε πλεονεκτική θέση σχετικά με τη δυνατότητα αύξησης του αριθμού των διεξαχθέντων κλινικών μελετών. Η θετική προδιάθεση της Ένωσης απέναντι στην ανάπτυξη του συγκεκριμένου κλάδου, γίνεται αντιληπτή από τη συνεχή προσπάθεια για βελτίωση των Ευρωπαϊκών Οδηγιών και τη εναρμόνιση των νομοθετικών πλαισίων και διαδικασιών μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, με στόχο τη διευκόλυνση διεξαγωγής των μελετών και κατ' επέκταση τη δημιουργία πρόσφορου εδάφους για την πραγματοποίησή τους.

Από την άλλη πλευρά όμως, η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει να αντιμετωπίσει έναν ανερχόμενο ανταγωνιστή στον τομέα της Έρευνας και της Ανάπτυξης που δεν είναι άλλος από τις χώρες της Ανατολής και του Νότιου Ειρηνικού, με βασικότερες χώρες την Κίνα, την Ινδία, την Νότια Κορέα, την Σιγκαπούρη αλλά και την Αυστραλία. Οι χώρες αυτές έχοντας ιδιαίτερα χαμηλά κόστη και βελτιώνοντας συνεχώς τα χρονοδιαγράμματά τους, έχουν αρχίσει να αναδεικνύονται σε ισχυρούς "παίκτες" στον κλάδο της Έρευνας στο χώρο της φαρμακοβιομηχανίας. Ταυτόχρονα, διαθέτουν καινοτόμες τεχνολογίες, και ιδιαίτερα καταρτισμένο, εκπαιδευμένο και ταλαντούχο ανθρώπινο δυναμικό.

¹⁰⁴ OECD, Science and Technology Indicators (20August 2012)

¹⁰⁵<http://www.abpi.org.uk/industry-info/knowledge-hub/randd/pages/new-medicines.aspx>

Πιο συγκεκριμένα, η Αυστραλία έχει καταφέρει να αναπτύξει ένα αποτελεσματικό νομοθετικό και ρυθμιστικό πλαίσιο, το Clinical Trial Notification (CTN). Μέσω του CTN, οι εταιρίες μπορούν να εξασφαλίσουν έγκριση από τις αρμόδιες αρχές, μέσα σε λίγες εβδομάδες. Με τόσο μικρά χρονοδιαγράμματα, οι φαρμακευτικές επιχειρήσεις καταφέρνουν να κερδίσουν χρόνο και να μειώσουν το κόστος τους, κάτι που αναδεικνύει την Αυστραλία σε ιδιαίτερα δημοφιλή προορισμό για τη διεξαγωγή μελετών, ειδικότερα για μελέτες με μικρό χρόνο ζωής. Από την άλλη πλευρά όμως, η υψηλή φορολογία, η οποία ανέρχεται στο 45% στα προγράμματα έρευνας και ανάπτυξης, έχει ως αποτέλεσμα το κόστος να αυξάνεται. Προκειμένου να αντισταθμιστεί το κόστος των απαιτούμενων παρακρατήσεων, οι φαρμακευτικές εταιρίες αναζητούν εναλλακτικούς τρόπους διεξαγωγής των μελετών στην Αυστραλία, πιο οικονομικούς, και τη λύση αυτή την προσφέρουν οι εξωτερικοί συνεργάτες, δηλαδή οι CROs εταιρίες.

Όσον αφορά της χώρες της Ανατολής, η Σιγκαπούρη διαθέτει ένα ιδιαίτερα ανεπτυγμένο δίκτυο μεταφορών και επικοινωνιών, το οποίο εξυπηρετεί τη μετακίνηση των ασθενών στα μεγάλα ερευνητικά κέντρα και το οποίο θεωρείται από τις φαρμακευτικές εταιρίες ιδιαίτερα ελκυστικό και για την ανάπτυξη των logistics και την δημιουργία τοπικών αποθηκών. Με τον τρόπο αυτό, μπορεί να δημιουργηθεί ένα σύστημα τροφοδοσίας, όχι μόνο της χώρας με τα ερευνητικά και μη φαρμακευτικά σκευάσματα αλλά και τις γειτονικές χώρες. Η δυνατότητα αυτή, σε συνδυασμό με το καλά εκπαιδευμένο και πολλά υποσχόμενο εργατικό δυναμικό και ταυτόχρονα διαθέτοντας ένα αρκετά ευνοϊκό ρυθμιστικό και διοικητικό πλαίσιο, τοποθετεί την Σιγκαπούρη στις πρώτες θέσεις των προτιμήσεων των μεγάλων πολυεθνικών φαρμακοβιομηχανιών για επενδύσεις στον τομέα της Έρευνας και Ανάπτυξης.

Ταυτόχρονα, η Νότια Κορέα έχει αρχίσει να αναδεικνύεται σε κορυφαίο κέντρο ερευνητικής ανάπτυξης για την Ασία, καθώς η καλλιέργεια του κλάδου της Έρευνας και Ανάπτυξης αποτελεί πρωταρχικό στόχο και προτεραιότητα της κυβέρνησης στο τομέα της Υγείας. Απόδειξη της στρατηγικής αυτής της Κορεατικής κυβέρνησης, αποτελεί η δημιουργία του οργανισμού KoNeCT (Korean National Enterprise for Clinical Trials), ο οποίος δημιουργήθηκε το 2007, προκειμένου να δοθεί ώθηση και να ενισχυθεί ο τομέας της Υγείας και των κλινικών μελετών στην χώρα. Ενδεικτικά, το 2011 επενδύθηκε το ποσό του ενός δισεκατομμυρίου δολαρίων για την ανάπτυξη τουλάχιστον 10 νέων φαρμακευτικών προϊόντων μέχρι το 2019. Από την άλλη πλευρά όμως, το χαμηλό ποσοστό του πληθυσμού το οποίο είναι εξοικειωμένο με την αγγλική

γλώσσα, αποτελεί βασικό μειονέκτημα και εμπόδιο για την ανάπτυξη της χώρας σε παγκόσμιο επίπεδο.

Αναμφίβολα, η Κίνα τα τελευταία χρόνια αναδεικνύεται σε μια από τις ισχυρότερες οικονομίες παγκοσμίως. Δεν θα μπορούσε λοιπόν, να μην αποτελεί μέρος των αναπτυξιακών της σχεδίων ο κλάδος της Έρευνας και της Ανάπτυξης και κατ' επέκταση οι κλινικές μελέτες. Ο πληθυσμός της Κίνας είναι ιδιαίτερα ελκυστικός για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών, όχι μόνο του αδιαμφισβήτητου μεγέθους του, αλλά και λόγω της ποικιλομορφίας τους και της μικρής έκθεσης του σε πολλών ειδών θεραπείες (treatment naïve population). Το περιβάλλον αυτό, έρχεται να ενισχυθεί ακόμα περισσότερο από το χαμηλό κόστος του εργατικού δυναμικού και κατά συνέπεια το χαμηλό κόστος διεξαγωγής ερευνητικών προγραμμάτων. Από την άλλη πλευρά, η μη εξοικείωση του πληθυσμού με την αγγλική γλώσσα και των ρυθμιστικών αρχών με τις απαιτούμενες διαδικασίες, αποτελούν εμπόδια για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών. Επίσης η ελλιπής γνώση της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCP) και η αμφισβητούμενες πρακτικές που εφαρμόζονται στις πόλεις εκτός του Χονγκ Κονγκ αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες για τις φαρμακευτικές εταιρίες¹⁰⁶.

Η ινδική αγορά από την άλλη, δεν βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο ανάπτυξης όπως της Κίνας, καθώς το 2010 στη χώρα πραγματοποιήθηκαν 500 κλινικές μελέτες, 75 από τις οποίες ήταν πολυκεντρικές και διεθνείς. Παρ' όλα αυτά, εκτιμάται πως το 2016, ο αριθμός των ερευνητικών πρωτοκόλλων θα έχει αυξηθεί κατά 17% περίπου, φτάνοντας τις 1.200 μελέτες. Ανταγωνιστικά πλεονεκτήματα και στην περίπτωση της ινδικής αγοράς αποτελούν το χαμηλό κόστος διεξαγωγής μιας μελέτης και ο μεγάλος και ποικιλόμορφος πληθυσμός της χώρας. Η τάση για τη δημιουργία μεσοαστικής τάξης, έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνονται και οι προοπτικές για τη μελέτη χρόνιων ασθενειών που οφείλονται στο τρόπο ζωής του πληθυσμού (καρδιαγγειακά νοσήματα, κακοήθειας κτλ). Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν εμπόδια από τους ρυθμιστικούς και διοικητικούς φορείς, η εξοικείωση των οποίων με τις κλινικές μελέτες είναι σε πρώιμο στάδιο. Ακόμα υπάρχει έντονη ανησυχία για το κατά πόσο είναι ηθικές οι πρακτικές που ακολουθούνται, ενώ αμφισβητείται η ποιότητα και η αυθεντικότητα των συλλεγόμενων δεδομένων.

¹⁰⁶ European Federation of Pharmaceutical industries and Associations, "The pharmaceutical industry in figures", Key Data, 2013

3.3 Τα οφέλη από τις κλινικές μελέτες

Οι μεγάλες διεθνείς πολυκεντρικές μελέτες πολύ συχνότερα από όσο θα θέλαμε, και από ότι αναμένεται, αποτυγχάνουν τόσο στην τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων τους, όσο και στην στρατολόγηση των ασθενών. Οι διαδικασίες που ακολουθούνται από την ανακάλυψη μιας χημικής ουσίας, που δυνητικά μπορεί να χαρακτηριστεί ως φάρμακο, έως την εμπορική κυκλοφορία ενός νέου φαρμακευτικού σκευάσματος έχουν διάρκεια 10 – 15 έτη και το κόστος του υπολογίζεται 400 – 650 εκατομμύρια δολάρια¹⁰⁷ ενώ μπορεί να φθάσει ακόμα και το 1,4 δις. Δεν πρέπει να ξεχνάμε παράλληλα πως κατά τη διάρκεια των προαναφερθεισών διαδικασιών, δεν αποκλείεται ο κίνδυνος αποτυχίας του φαρμάκου να ολοκληρώσει τον κύκλο της ανάπτυξής του. Το ρίσκο μάλιστα είναι αρκετά υψηλό, αφού ένα μόνο φάρμακο στα 100.000 θα καταφέρει να περάσει επιτυχώς τις δοκιμασίες ασφαλείας και αποτελεσματικότητας στις οποίες υποβάλλεται.

Οι διαρκώς αυξανόμενες απαιτήσεις για ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα σε συνδυασμό με την ανάγκη για βελτιστοποίηση της ποιότητας των στοιχείων που προκύπτουν από την έρευνα, έχουν προκαλέσει σημαντική αύξηση του κόστους, το οποίο έχει τετραπλασιαστεί τα τελευταία 20 χρόνια¹⁰⁸, όπως επίσης και του χρόνου που χρειάζεται και απαιτείται από την ανακάλυψη έως την κυκλοφορία ενός νέου σκευάσματος. Σύμφωνα με τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA), περισσότερο από 12 χρόνια και 1 δισεκατομμύριο δολάρια δαπανώνται για να φτάσει ένα φάρμακο από τις πρώτες του δοκιμές στην εμπορική του κυκλοφορία και στα χέρια του κλινικού γιατρού. Ο FDA υπολογίζει ότι ένας παράγοντας που εισέρχεται σήμερα σε κλινικές δοκιμές φάσης I, έχει μόλις 8% πιθανότητες επιτυχίας για την επίτευξη του τελικού στόχου, την έγκριση από τις αρχές και την εμπορική κυκλοφορία.

Οκτώ έως εννέα στις δέκα μελέτες, δηλαδή 80% με 90% των μελετών παρουσιάζουν καθυστερήσεις οποιασδήποτε αιτίας. Επίσης μία στις δύο κλινικές δοκιμές, ποσοστό 50%, καθυστερούν λόγω χαμηλού ρυθμού ένταξης των ασθενών και τέλος πάνω από το 70% των κλινικών δοκιμών δεν ολοκληρώνονται εμπρόθεσμα¹⁰⁹.

¹⁰⁷ Bjerrum OJ, New safe medicines faster: A proposal for a key action within the European Union's 6th framework program, Pharmacol Toxicol, 2000

¹⁰⁸ Bjerrum OJ, New safe medicines faster: A proposal for a key action within the European Union's 6th framework program, Pharmacol Toxicol, 2000

¹⁰⁹ Κούκκλη Ιωάννα, General Manager, Pharmassist Ltd. Clinical Research Conference, Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων στην Ελλάδα, 05/Δεκεμβρίου/ 2012, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα.

Επίσης η πιθανότητα επιτυχίας ενός φαρμάκου δεν υπερβαίνει το 10 – 15% που σημαίνει στην πράξη ότι από τις 100 μελέτες φάσης I, το 10% , δηλαδή 10 μελέτες, καταφέρουν να φτάσουν στην φάση III¹¹⁰.

Παρά το γεγονός πως το κόστος για τις φαρμακευτικές εταιρίες είναι ιδιαίτερα υψηλό και όπως προαναφέραμε το ρίσκο ολοκλήρωσης ενός ερευνητικού προγράμματος είναι επίσης μεγάλο, η φαρμακοβιομηχανία συνεχίζει να επενδύει μεγάλο κομμάτι ανάπτυξής της σε προγράμματα κλινικών μελετών. Ο λόγος ο οποίος συμβαίνει αυτό είναι πρώτον πως η δημιουργία νέων σκευασμάτων είναι βιοτικής σημασίας για τις φαρμακευτικές εταιρίες και δεύτερον είναι ο μόνος τρόπος με τον οποίο μπορούν να γίνουν ανταγωνιστικές στον κλάδο τους, δημιουργώντας ένα ισχυρό προφίλ καινοτομίας και παράλληλα προσφέροντας νέα ιατροφαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία καταρχήν θα βοηθήσουν στη θεραπεία των ασθενών και κατά δεύτερον θα παρέχουν διαφόρων ειδών οφέλη για την κοινωνία.

Τα οφέλη οικονομικά και μη, από την διενέργεια των κλινικών δοκιμών αφορούν τους επιστήμονες και τα ιδρύματα όπου απασχολούνται, αφορούν τους συνεργάτες των επιστημόνων – κύριων ερευνητών, όπως και το παρα-ιατρικό προσωπικό των κέντρων που συμμετέχουν στην κλινική έρευνα, αφορούν τα ίδια τα νοσοκομεία, τους ασθενείς και τους συγγενείς τους, που νοσηλεύονται σε αυτά, τα ασφαλιστικά ταμεία, τις ίδιες τις φαρμακευτικές εταιρίες και τελικά ενισχύουν την τοπική αλλά και την εθνική οικονομία.

Η συμμετοχή ενός κέντρου σε διεθνείς κλινικές μελέτες σημαίνει καταρχήν ότι το κέντρο και οι γιατροί του πληρούν τα διεθνή κριτήρια καλής κλινικής πρακτικής, έχουν επαφή με το διεθνές γίγνεσθαι και είναι ενημερωμένοι όχι μόνο για το παρόν αλλά και για το μέλλον της κλινικής πρακτικής.

¹¹⁰ Σιβολαπέγκο Γρηγόρης Αναπ. καθηγητής Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Πατρών, Clinical Research Conference, Συνεδριακό κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15-16 Ιανουαρίου 2014

3.3.1 Οφέλη για τους ασθενείς

Οι συμμετέχοντες ασθενείς ή τα υγιή άτομα, όπως έχουμε προαναφέρει, σε όλες τις περιπτώσεις είναι εθελοντές, οι οποίοι δεν λαμβάνουν καμία χρηματική αμοιβή και μπορούν να αποχωρήσουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης. Ιδιαίτερα σημαντικά είναι τα οφέλη για τους συμμετέχοντες ασθενείς, καθώς έχουν καλύτερη φαρμακευτική περίθαλψη, καλύτερη ιατρική φροντίδα χωρίς επιβάρυνση του ασφαλιστικού φορέα τους και του νοσοκομείου, πρόωμη δωρεάν πρόσβαση σε φάρμακα που δεν κυκλοφορούν την αγορά, πρόσβαση σε καινοτόμα φάρμακα και σε ορφανά φάρμακα (για σπάνια νοσήματα), εντατικότερη απ' ό,τι συνήθως παρακολούθηση των συμπτωμάτων και της κατάστασης της υγείας τους κατά την διάρκεια της μελέτης, δωρεάν επισκέψεις καθώς και εξετάσεις.

Παράλληλα, ειδικά στις κλινικές μελέτες των ογκολογικών φαρμάκων, η θεραπεία που προσφέρεται στους ασθενείς μέσω της κλινικής μελέτης, αποτελεί και την τελευταία εναλλακτική για την αντιμετώπιση της ασθένειάς τους, με την έννοια πως έχουν χρησιμοποιηθεί στον υποψήφιο ασθενή τα ήδη υπάρχοντα θεραπευτικά πρωτόκολλα και η μόνη εναλλακτική που απομένει είναι το νέο πειραματικό σκεύασμα από το οποίο ίσως ωφεληθεί. Τέλος στα πλαίσια της εκάστοτε μελέτης, μπορεί να προκύψουν στοιχεία, τα οποία μπορεί μελλοντικά να βοηθήσουν στην ανάπτυξη νέων θεραπειών για τους ασθενείς, ακόμα και για μια καινούρια, διαφορετική ένδειξη από αυτή για την οποία προοριζόταν αρχικά το φάρμακο.

Το σημαντικότερο όλων από όσα αναφέρθηκαν παραπάνω για τους συμμετέχοντες ασθενείς είναι ότι έχουν άμεση πρόσβαση στις νέες θεραπείες, που ερμηνεύεται στην κλινική πράξη ότι υποβάλλονται σε θεραπείες που θα αντικαταστήσουν ή θα βελτιώσουν κάποιες προγενέστερες, που πιθανόν να έχουν χορηγηθεί ήδη στον ασθενή, προφανώς χωρίς το προσδοκώμενο αποτέλεσμα.

Δεύτερον η προσθήκη νέας φαρμακευτικής αγωγής ή μιας νέας τεχνικής αυτόματα προσφέρει περισσότερες επιλογές στον ασθενή προκειμένου να επιτευχθεί ο τελικός στόχος. Ο στόχος αυτός είναι διπλός για κάθε ασθενή, να αυξηθεί ο χρόνος επιβίωσης και να επιτευχθεί καλύτερη ποιότητα ζωής.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα της σημασίας της εισαγωγής καινοτόμων φαρμακευτικών παραγόντων στην καθημερινή κλινική πρακτική αποτελεί αυτό της μείωσης των εμφραγμάτων. Συγκεκριμένα, από το 1960 έως το 2000, έχει σημειωθεί

μείωση κατά 54% των θανάτων που οφείλονται σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, η οποία οφείλεται κατά 33% - 50% στην εισαγωγή νέων φαρμάκων. Το AIDS επίσης αποτελεί κατάλληλο παράδειγμα για την αξία της φαρμακευτικής καινοτομίας, καθώς 3 μόλις έτη μετά την ταυτοποίηση του ιού, υπήρξε διαθέσιμη η πρώτη αντιρετροϊκή αγωγή για χρήση σε κλινικές μελέτες, ενώ 16 μήνες μετά την εμπορική κυκλοφορία της αντιρετροϊκής αγωγής, οι εισαγωγές οροθετικών ασθενών στο νοσοκομείο μειώθηκαν κατά 43% και η θνητότητα από τη νόσο ελαττώθηκε δραματικά. Σήμερα υπάρχουν 4 γενεές θεραπειών για το AIDS και περισσότερα από 20 φάρμακα για τη θεραπεία της νόσου και των σχετιζομένων με αυτή νοσημάτων, ενώ η θνητότητα έχει ελαττωθεί κατά 70%. Στην ογκολογία τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης αυξήθηκαν κατά 19% ενώ το 50%-60% της προόδου αυτής αποδίδεται στην συνεισφορά των νέων φαρμάκων. Παράλληλα, η διάγνωση καρκίνου σε παιδιά θεωρείτο σχεδόν θανατική ποινή 50 χρόνια πριν, ενώ σήμερα η επιβίωση στον ευαίσθητο αυτό πληθυσμό αγγίζει το 80%.

Μία παρεμβατική κλινική μελέτη συνήθως χορηγεί δωρεάν τόσο το ερευνητικό όσο και το παλιότερο (καθιερωμένο) φάρμακο και επιχορηγεί τις εξετάσεις των ασθενών και τις ιατρικές αμοιβές. Η αύξηση των θεραπευτικών επιλογών, ιδίως σε φάσεις της νόσου με περιορισμένη φαρέτρα θεραπευτικών επιλογών, μπορεί να αποτελέσει αληθινό όφελος για τους ασθενείς. Η συμμετοχή σε μία παρεμβατική κλινική μελέτη θέτει τον ασθενή κάτω από μία διεθνή "ομπρέλα προστασίας", όπου συνήθως τα δεδομένα όλων των εξετάσεων και η πορεία της θεραπείας του υφίστανται κεντρικής αξιολόγησης. Οι ασθενείς βρίσκονται σε συνεχή παρακολούθηση από την ομάδα των ερευνητών οι οποίοι είναι και οι θεράποντες ιατροί και γίνεται αξιολόγηση της κατάστασης της υγείας του κάθε ασθενούς ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Επίσης οι ασθενείς έχουν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την πάθησή τους, την εξέλιξή της και το προσδόκιμο επιβίωσης. Τέλος οι ασθενείς υποβάλλονται σε όλες τις θεραπείες και τις κλινικο-εργαστηριακές εξετάσεις χωρίς καμία οικονομική υποχρέωση.

Βασικό σημείο, το οποίο επισημαίνεται σε όλα Έντυπα Συγκατάθεσης Κατόπιν Ενημέρωσης για συμμετοχή στη εκάστοτε μελέτη (ICF) αποτελεί η δυνατότητα που έχουν όσοι συμμετέχουν στις κλινικές δοκιμές να διακόψουν την συμμετοχή τους στην μελέτη ανά πάσα στιγμή και να αναζητήσουν άλλες θεραπείες, χωρίς να έχουν καμία επίπτωση ή επιπλέον υποχρέωσης. Επίσης επιβάλλεται να είναι σαφές στους ασθενείς ότι η τυχόν άρνηση συμμετοχής σε κλινική μελέτη που τους προτείνεται ή η αποχώρησή τους από αυτή δεν θα έχει καμία επίπτωση στην θεραπευτική τους αντιμετώπιση από τον θεράποντα ιατρό τους.

3.3.2 Οφέλη για τον ιατρό

Προκειμένου να τονιστεί η σημασία της συμμετοχής των ιατρών στις κλινικές δοκιμές πρέπει να αναφερθεί ότι όλα τα ογκολογικά τμήματα του εξωτερικού, μεγάλα ή μικρά, συμμετέχουν ενεργά σε πολλές μεγάλες κλινικές μελέτες, προσπαθώντας να βρισκονται μέσα στις διεθνείς εξελίξεις αλλά και να προσφέρουν τις καλύτερες δυνατές επιλογές στους ασθενείς που παρακολουθούν.

Σε ότι αφορά τους επαγγελματίες υγείας, η συμμετοχή των ιατρών, από μόνη της σημαίνει αναγνώριση της επιστημονικής τους κατάρτισης. Η συμμετοχή αυτή τους υποχρεώνει να παρακολουθούν ό,τι νεώτερο συμβαίνει στο συγκεκριμένο τομέα υγείας προκειμένου να είναι πλήρως και εγκαίρως ενημερωμένοι. Οι ιατροί έχουν νέα φάρμακα και τους δίνεται η δυνατότητα επιλογής της κατάλληλης θεραπείας. Επίσης τους προσφέρεται η δυνατότητα να δώσουν απαντήσεις σε επιστημονικά ερωτήματα, να διευρύνουν τις γνώσεις τους και να αυξήσουν την προσωπική τους εμπειρία.

Οι συμμετέχοντες κύριοι ερευνητές και οι συνεργάτες τους, απολαμβάνουν καθορισμένες αμοιβές για τον χρόνο και την γνώση που προσφέρουν στην εταιρία – χορηγό, που αυτό έχει άμεση θετική επίπτωση στην ατομική οικονομία, αυξάνοντας σημαντικά το εισόδημά τους. Υπολογίζεται ότι η συμμετοχή σε κλινικές έρευνες αυξάνει κατά μέσο όρο το εισόδημα των ερευνητών κατά 5%¹¹¹.

Επιπλέον η πρόσθεση των δημοσιεύσεων στο βιογραφικό των ερευνητών και συνεργατών αυτών, τους καθιστά πιο ανταγωνιστικούς, τόσο σε τοπικό, όσο και σε διεθνές επίπεδο. Η επιβράβευση των κέντρων με την μεγαλύτερη, την αποτελεσματικότερη αλλά και την σωστότερη συμμετοχή είναι επιπλέον κίνητρο για τους επιστήμονες, και οφείλουν οι φαρμακοβιομηχανίες να το εφαρμόσουν στην πράξη, με πάντα διαφανή, αντικειμενικό και ορθό τρόπο, βασισμένο στις Αρχές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής.

Ακόμα δε η συμμετοχή σε διεθνείς πολυκεντρικές μελέτες αναγκάζει τις ομάδες των ερευνητών να είναι πιο συνεπείς στις υποχρεώσεις τους, ενώ τους υποχρεώνει να εργαστούν και πέραν των καθιερωμένων καθημερινών υποχρεώσεων, καθώς οι απαιτήσεις των κλινικών δοκιμών είναι πολύ μεγάλες.

¹¹¹ Blundell, Dearden Meghir(1996), as cited in Richard Blundell , Lauraine Dearden, Costas Meghir and Barbara Sianesi (1999), Human Capital Investment: The returns from education and training to the individual, the firm and the economy, Fiscal Studies, Vol.20, No 1, pp 1 – 23

Η εκπαίδευση των νέων ιατρών σε όλες τις λεπτομέρειες διεξαγωγής κλινικών δοκιμών αποτελεί επιτακτική ανάγκη στην προσπάθεια εξασφάλισης των αυστηρών προϋποθέσεων που απαιτούν αυτές. Σημαντικό θεωρείται το γεγονός της προσωπικής βελτίωσης των ιατρών - και ειδικότερα των νεότερων ειδικευόμενων μέσα από την συμμετοχή τους σε ανάλογες μελέτες.

3.3.3 Οφέλη για το νοσοκομείο

Το πρώτο ευεργετικό αποτέλεσμα για τις νοσοκομειακές μονάδες αφορά το θέμα της αύξησης των εσόδων των μονάδων υγείας. Αυτό αποτελεί πολύ σημαντικό στοιχείο καθώς είναι υποχρεωτικό οι απαιτούμενες εξετάσεις, τόσο για την ένταξη των ασθενών στο ερευνητικό πρόγραμμα όσο και εκείνες που είναι απαραίτητες κατά τη διάρκεια της διενέργειας της δοκιμής όπως επίσης και εκείνες που πραγματοποιούνται μετά από το πέρας της μελέτης στα πλαίσια της υποχρεωτικής παρακολούθησης των ασθενών (follow up) να πραγματοποιούνται στα κέντρα που διεξάγονται οι κλινικές μελέτες. Όλες οι εξετάσεις των ασθενών που εντάσσονται στις μελέτες και τα αναλογούντα έξοδα για αυτά καλύπτονται από τις φαρμακευτικές βιομηχανίες. Συνεπώς τα έσοδα των νοσοκομείων αυξάνονται καθώς στις μεγάλες μελέτες εντάσσεται πολύ μεγάλος αριθμός ασθενών που υποβάλλονται σε έλεγχο ανά τακτά χρονικά διαστήματα, και συνήθως για πολλά χρόνια. Προκειμένου να γίνει πλήρως κατανοητό το όφελος μιας μελέτης για το νοσοκομείο, ενδεικτικά παρατίθεται στο Παράρτημα I, προϋπολογισμός μελέτης, στον οποίο είναι ξεκάθαρο το όφελος του Νοσοκομείου, το οποίο ισοδυναμεί με παρακράτηση 15% του ποσού που κατατίθεται στον Κύριο Ερευνητή στα πλαίσια της μελέτης, ενώ παράλληλα αποζημιώνεται και για τις εξετάσεις, οι οποίες πιθανόν να πραγματοποιούνται στα εργαστήρια του νοσοκομείου στα πλαίσια της εκάστοτε μελέτης.

Το δεύτερο θετικό ευεργετικό αποτέλεσμα έχει σχέση με τις υποδομές και τον εξοπλισμό των μονάδων υγείας. Τα νοσοκομεία που έχουν ερευνητικά κέντρα πρέπει να πληρούν τις διεθνείς προδιαγραφές (International standards organization – ISO), και αυτό τους ωθεί και τους αναγκάζει να βελτιώνουν τους χώρους υποδοχής των ασθενών, τους χώρους νοσηλείας αυτών, όπως επίσης να έχουν σύγχρονο εξοπλισμό. Επιπλέον τους ενεργοποιεί και κινητοποιεί να φροντίζουν την διατήρηση άριστου αρχείου ασθενών και τέλος τους υποχρεώνει να έχουν ικανοποιητικό σύστημα πυρασφάλειας.

Συνεπώς, η συμμετοχή σε πολυκεντρικές μελέτες διεθνούς επιπέδου, συνεπάγεται καλύτερες τεχνολογικές υποδομές νοσοκομείων με αποτέλεσμα καλύτερες παροχές υγείας. Επί πλέον αυτό έχει άμεσο θετικό αντίκτυπο, στους εργαζομένους σε αυτές τις μονάδες υγείας αλλά και στους νοσηλευόμενους ασθενείς.

Στην Ελλάδα, όπου η έρευνα είναι γενικώς περιορισμένη τόσο σε κλινικό αλλά πολύ περισσότερο σε προκλινικό επίπεδο, η διεξαγωγή κλινικών δοκιμών θα αποτελέσει σημαντικό παράγοντα εξύψωσης των ερευνητικών ιδρυμάτων, διευρύνοντας τις προοπτικές στην εργαστηριακή και κλινική έρευνα.

3.3.4 Οφέλη για την εθνική οικονομία

Για την Εθνική Οικονομία η διενέργεια πολυκεντρικών διεθνών μελετών, θεωρείται σημαντική επένδυση, πόσο μάλλον όταν εφαρμοστεί στην καθημερινή πράξη. Στις πολυκεντρικές μελέτες μπορεί να συμμετάσχουν πάνω από ένα κέντρα σε κάθε χώρα. Όπως αναφέρθηκε στο πρώτο μέρος, η πραγματοποίηση κλινικής δοκιμής περνά από πολλά στάδια που μεταφράζεται σε απασχόληση πολλών ατόμων σε διάφορους τομείς. Τα άτομα αυτά αμείβονται συνήθως ικανοποιητικά και έτσι αυτό έχει σαν συνέπεια την εισροή συναλλάγματος από το εξωτερικό ή κίνηση κεφαλαίου από το εσωτερικό μιας χώρας.

Η εκπόνηση αυτών των μελετών αποτελεί σημαντική επένδυση σε μια χώρα, όχι μόνο γιατί προσφέρει αρκετές θέσεις εργασίας αλλά διότι αποτελεί αναγνώριση του επιστημονικού επιπέδου των εργαζομένων στον τομέα της ιατρικής και της φαρμακολογίας, αλλά και την αποδοχή του επιπέδου διοικητικής δομής, της οργάνωσης και λειτουργίας των μονάδων υγείας.

Η διενέργεια κλινικών μελετών συνεπάγεται την εισροή επενδύσεων στην Ελλάδα, την δημιουργία νέων θέσεων εργασίας σε νευραλγικούς τομείς - όπως είναι της υγείας- καθώς και την αξιοποίηση του ανθρώπινου δυναμικού σε εξειδικευμένους τομείς. Το επίπεδο των παρεχομένων υπηρεσιών από το Εθνικό Σύστημα Υγείας είναι υψηλότερο, όσες περισσότερες μελέτες διενεργούνται σε μια χώρα. Αυτό είναι αυτονόητο καθώς όπως αναφέρθηκε στο πρώτο μέρος πριν την έναρξη διενέργειας μιας κλινικής μελέτης αλλά και κατά την διάρκεια πραγματοποίησης, γίνονται επισκέψεις στο χώρο όπου γίνεται η δοκιμή, αναγνωρίζονται τα μηχανήματα, ελέγχονται οι χώροι φύλαξης των ιατρικών φακέλων, ελέγχονται τα συστήματα πυρασφάλειας του νοσοκομείου και προτείνονται τρόποι βελτίωσης και τελειοποίησης των διαδικασιών,

που πολλές φορές ακολουθούνται από χρηματοδοτήσεις και συνεισφορές από την πλευρά των χορηγών - φαρμακευτικών εταιριών.

Η αντιμετώπιση της κλινικής έρευνας ως επένδυσης θα μπορούσε να μετατρέψει τις αρνητικές επιδράσεις της κρίσης σε ευκαιρίες ανάπτυξης της εθνικής οικονομίας. Στην κρίσιμη αυτή περίοδο για την χώρα μας, η Πολιτεία πρέπει να στηρίζει κάθε δυνατή πρωτοβουλία που θα συνεισφέρει στην προσέλκυση διενέργειας κλινικών μελετών, δηλαδή επενδύσεων.

Η κλινική έρευνα δημιουργεί και προσφέρει εξειδικευμένη απασχόληση, εισάγει και ενσωματώνει στο ελληνικό αναπτυξιακό πρότυπο τη διεθνή τεχνογνωσία. Η κλινική έρευνα για την εθνική οικονομία σημαίνει εισροή επενδύσεων στην Ελλάδα, νέες θέσεις εργασίας σε δομές Υγείας, αξιοποίηση ανθρώπινου δυναμικού σε εξειδικευμένους τομείς.

Τέλος αξίζει να αναφερθεί ότι αντικαθιστώντας ένα παλαιότερο φάρμακο με ένα κατά 15 χρόνια νεότερο, αυξάνουμε τη φαρμακευτική δαπάνη κατά μέσο όρο κατά 18 δολάρια, αλλά ταυτόχρονα , που είναι και το ζητούμενο, μειώνουμε τις συνολικές δαπάνες για την υγεία κατά 129 δολάρια. Είναι φανερό ότι η έρευνα και ανάπτυξη που προέρχεται από τη φαρμακευτική βιομηχανία έχει μια σημαντική συνεισφορά στην οικονομική και κοινωνική ανάπτυξη, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει το επίπεδο υγείας των πληθυσμών.

3.4 Η συμβολή των κλινικών μελετών στην οικονομία

Η κλινική έρευνα αποτελεί το κύριο εργαλείο, μέσα από τον οποίο οι επιστημονικές ανακαλύψεις μεταφράζονται σε καινοτόμες ιατρικές θεραπείες. Η απάντηση για το πόσο σημαντική είναι η κλινική έρευνα, ήλθε με την οδηγία 2001/20/EC της 4^{ης} Απριλίου του 2001 για την προσέγγιση των νομοθετικών κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών, όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο, με την οποία εναρμονίστηκαν οι σχετικές νομοθεσίες των χωρών μελών της Ε.Ε. Στον τομέα αυτό και στη χώρα μας, μεταφράστηκε σε Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/2003 που δημοσιεύτηκε στο φύλλο της Εφημερίδας της Κυβερνήσεως στις 31 Δεκεμβρίου του 2003, ενώ η εφαρμογή τέθηκε σε ισχύ από την 1^η Μαΐου του 2004. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, στην Ελλάδα ο ΕΟΦ (Ελληνικός Οργανισμός Φαρμάκων) και η ΕΕΔ (Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας) είναι υπεύθυνοι για τις κλινικές μελέτες, και στον ιστότοπο και των δυο υπάρχει η σχετική νομοθεσία.

Η ενασχόληση της Ευρωπαϊκής Ένωσης, των Ηνωμένων Πολιτειών, της Ιαπωνίας και τα τελευταία χρόνια της Κίνας με την σωστή διενέργεια των κλινικών μελετών, δεν έχει σαν στόχο μόνο την ασφάλεια των ασθενών και την πρόοδο της επιστήμης. Τα τελευταία χρόνια, έχει παρατηρηθεί έντονη αύξηση του αριθμού των κλινικών μελετών που διεξάγονται σε παγκόσμια επίπεδο, και σαν συνέπεια έχει αυξηθεί η απασχόληση του εργατικού δυναμικού της εκάστοτε χώρας στον συγκεκριμένο κλάδο. Ως συνέπεια, λαμβάνεται σοβαρά υπόψη από κάθε κράτος η συμβολή των κλινικών προγραμμάτων στην ανάπτυξη της εθνικής οικονομίας και κατά συνέπεια της παγκόσμιας οικονομίας.

Διεθνώς 138 δισεκατομμύρια δολάρια επενδύονται στην έρευνα και 60% από αυτά απευθύνονται στην κλινική έρευνα, όταν πριν από δέκα χρόνια το ποσοστό αυτό δεν υπερέβαινε το 36%. Είναι εύκολο λοιπόν να συμπεράνουμε πως η αύξηση αυτή των επενδύσεων στον τομέα της έρευνας συνοδεύεται και από αύξηση του εργατικού δυναμικού που απασχολείται στον κλάδο αυτό. Πρόκειται για θέσεις εργασίες οι οποίες απαιτούν ιδιαίτερη εξειδίκευση και αμείβονται με μισθούς μεγαλύτερους του μέσου όρου και μπορούν να συμβάλουν στην μείωση της ανεργίας. Όπως δήλωσε και ο διευθύνων σύμβουλος της φαρμακευτικής εταιρίας Roche, Alexander Zehnder, κατά τη διάρκεια του 2^{ου} Συνεδρίου Κλινικής Έρευνας στην Ελλάδα, το οποίο διεξήχθη στις 15 και 16 Ιανουαρίου του 2014, οι κλινικές μελέτες αποτελούν μια μεγάλη επενδυτική δύναμη, καθώς κάθε θέση ερευνητή βιοτεχνολογίας δημιουργεί ταυτόχρονα άλλες πέντε θέσεις εργασίας στην αλυσίδα του φαρμάκου¹¹². Την άποψη αυτή ενισχύει έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε στην Νότια Καρολίνα των ΗΠΑ, βάσει της οποίας στα πλαίσια διεξαγωγής βιοφαρμακευτικών ερευνών, υπολογίστηκε πως απασχολούνται περισσότεροι από 4.800 επιστήμονες και συνολικά 18.045 εργαζόμενοι στη συγκεκριμένη πολιτεία¹¹³.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, βασικός στόχος των κλινικών μελετών αποτελεί η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών όπως επίσης και του προσδόκιμου επιβίωσης. Έρευνες έχουν αποδείξει πως η βελτίωση του προσδόκιμου ζωής συμβάλει στην οικονομική ανάπτυξη. Συγκεκριμένα, μελέτη του London School of Economics έδειξε πως τα τελευταία χρόνια, στις χώρες τις Ευρώπης, η οικονομική ανάπτυξη οφείλεται κατά ένα ποσοστό 30% στην βελτίωση του προσδόκιμου ζωής.¹¹⁴ Ενώ

¹¹² <http://www.tovima.gr/society/article/?aid=557354>

¹¹³ <http://www.corridorbusiness.com/news/clinical-trials-impact-economy/>

¹¹⁴ Figueras et al.2008

αντίστοιχη μελέτη του Πανεπιστημίου του Σικάγο, εκτίμησε πως τα οικονομικά οφέλη στην οικονομία των ΗΠΑ από την αύξηση του προσδόκιμου της ζωής τις τελευταίες δεκαετίες, ανέρχεται περίπου στα 2.400 δισεκατομμύρια δολάρια. Ενώ από την μελέτη των Bloom et al αποδείχθηκε η αύξηση του ΑΕΠ κατά 4%, λόγω της αύξησης του προσδόκιμου ζωής κατά ένα έτος.

Στα πλαίσια της λογικής αυτής, διαπιστώνουμε πως η βελτίωση της υγείας των πολιτών, η οποία αναμφίβολα επιτυγχάνεται μέσω των κλινικών μελετών οδηγεί στην οικονομική ευημερία μίας χώρας. Είναι απόλυτα κατανοητό και λογικό πως τα άτομα τα οποία νοσούν, είναι λιγότερο παραγωγικά και αποτελεσματικά στην εργασία τους, ενώ υποστηρίζεται από έρευνα που διεξήχθη σε εννέα χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, πως οι υπάλληλοι που είναι ασθενείς είναι πολύ πιο πιθανό να εγκαταλείψουν την απασχόλησή τους, ενώ συχνά αντιμετωπίζουν σημαντική μείωση των εισοδημάτων τους¹¹⁵.

Τα συμπεράσματα αυτά ενισχύονται από μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2005, στην οποία αποδεικνύεται η άμεση σχέση που υπάρχει ανάμεσα στην υγεία και την οικονομία αλλά και το πώς το υψηλότερο επίπεδο υγείας μπορεί να οδηγήσει σε οικονομική ανάπτυξη και ευημερία, τόσο σε ατομικό όσο και σε εθνικό επίπεδο¹¹⁶. Αντίστοιχα, σε μελέτη των Jamison et al., υποστηρίζεται πως από το 1960 έως το 1990, η οικονομική ανάπτυξη των ΗΠΑ κατά 5%, (από το 10% στο 15%) οφείλεται στη μείωση της θνησιμότητας των ενηλίκων. Συνεπώς, στο βαθμό που οι κλινικές μελέτες βελτιώνουν οριακά το προσδόκιμο ζωής και τα κλινικά αποτελέσματα σε σχέση με τους ασθενείς που νοσηλεύονται εκτός μελετών, γίνεται αντιληπτό ότι υπάρχει ένα ευρύτερο όφελος για την οικονομία¹¹⁷.

Στα ερευνητικά πρωτόκολλα, η κάλυψη τις ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης των συμμετεχόντων ασθενών αποτελεί πάγια τακτική, κυρίως για τις μελέτες φάσης I έως III και σπανίως στις μελέτες φάσης IV. Συνεπώς, οι ασθενείς έχουν πρόσβαση σε νέα καινοτόμα φάρμακα, τα οποία συνήθως είναι και ιδιαίτερα ακριβά, χωρίς να επιβαρύνουν το εθνικό σύστημα υγείας της χώρας τους και τα ασφαλιστικά τους ταμεία. Μελέτη του Πανεπιστημίου το Οχάιο, υποστηρίζει πως η συμμετοχή των ασφαλισμένων σε κλινικές μελέτες μειώνει το κόστος για τους ασφαλιστικούς φορείς.

¹¹⁵ Figueras et al.2008

¹¹⁶ Suhrcke et al. 2005

¹¹⁷ Νίκος Μανιαδάκης, Διευθυντής Τομέα Οργάνωσης και Διοίκησης Υπηρεσιών Υγείας - Αναπληρωτής Κοσμήτορας Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, Όφελος από τις κλινικές μελέτες, Αθήνα, 15 Ιανουαρίου 2014

Πιο συγκεκριμένα, η προαναφερθείσα μελέτη υπολόγισε πως για έναν και μόνο ασθενή, ο φορέας εξοικονομεί 100.000 δολάρια (τα οποία αντιστοιχούν για την κάλυψη μιας ογκολογικής θεραπείας τεσσάρων μηνών), απλά και μόνο εντάσσοντας τον ασθενή αυτό στο κατάλληλο θεραπευτικό πρωτόκολλο. Την άποψη αυτή, ενισχύει αντίστοιχη μελέτη του Memorial Sloan - Kettering Cancer Center της Νέας Υόρκης, βάσει της οποίας το κόστος θεραπείας των ασθενών που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες είναι κατά 17% χαμηλότερο από ότι εάν λάμβαναν την αντίστοιχη θεραπεία της συνήθους κλινικής πρακτικής¹¹⁸ (standard care).

Πρόκειται για συμπεράσματα απόλυτα λογικά, αν συλλογιστεί κανείς, πως στην περίπτωση συμμετοχής ασθενών σε κλινικές μελέτες, η ιατροφαρμακευτική περίθαλψη του ασθενούς καλύπτεται από τον χορηγό, δηλαδή την φαρμακευτική εταιρία, με αποτέλεσμα το ασφαλιστικό ταμείο και το εθνικό σύστημα υγείας να μην επιβαρύνεται καθόλου. Βάσει έρευνας που πραγματοποιήθηκε από τους Bredin et al, υπολογίστηκε πως το κόστος εξοικονόμησης των φαρμάκων ανέρχεται από 14 δολάρια έως 286.650 δολάρια. Βάση της ανασκόπησης αυτής σε 101 μελέτες, το μέσο όφελος ανά ασθενή ξεκινά από 1.377 δολάρια και μπορεί να φτάσει έως και τα 46.600 δολάρια¹¹⁹. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη των Li-Jiuan Shena, et al., η οποία έδειξε πως ένα ερευνητικό κέντρο στο οποίο πραγματοποιούνταν 194 κλινικές μελέτες, εξοικονόμησε από την φαρμακευτική δαπάνη μόνο για ένα έτος (το 2008), 11,2 εκατομμύρια δολάρια, ποσό που αντιστοιχεί σε 58.000 δολάρια ανά μελέτη και περίπου σε 3.900 δολάρια ανά ασθενή¹²⁰.

Τα οφέλη για το εθνικό σύστημα υγείας και τα ασφαλιστικά ταμεία είναι ακόμα μεγαλύτερα όταν πρόκειται για μελέτες ογκολογίας και θεραπείες κατά του καρκίνου, όπου το κόστος θεραπείας για τους ασθενείς είναι ιδιαίτερα υψηλό. Πρόκειται για μια ιατρική ειδικότητα και ένα σύνολο ασθενειών (νεοπλασίες), οι οποίες απασχολούν σε μεγάλο βαθμό τους κρατικούς φορείς, όχι μόνο λόγω του υψηλού κόστους των διαθέσιμων θεραπειών αλλά και λόγω του γεγονότος πως αποτελούν την δεύτερη επικρατέστερη αιτία θανάτου παγκοσμίως (εικόνα 1). Στα πλαίσια αυτά, εκτιμήθηκε ότι η μείωση των θανάτων από καρκίνο κατά 1%, δημιουργεί κέρδη περίπου 500 δισεκατομμυρίων δολαρίων. Ενώ ταυτόχρονα, μελέτη στις ΗΠΑ αναφορικά με την αξία

¹¹⁸ Quirk J, Schrag D, Radzyner M, et al. Clinical trial costs are similar to and may be less than standard care and inpatient (InPT) charges at an academic medical center (AMC) are similar to major, minor, and non-teaching hospitals, Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:433a. (abstr 1696).

¹¹⁹ Bredin et al, 2010

¹²⁰ Li-Jiuan Shena, et al., 2011

της επένδυσης στο σύστημα υγείας, ενισχύει την άποψη αυτή, καθώς έδειξε πως για κάθε επιπλέον δολάριο που ξοδεύεται στην διαχείριση του καρκίνου του μαστού, επιστρέφονται πενταπλάσια χρήματα από την αυξημένη παραγωγικότητα στην οικονομία¹²¹. Στο σημείο αυτό, θα ήταν σκόπιμο να αναφέρουμε πως το ποσοστιαίο κέρδος για το σύστημα υγείας, αλλά και πιο συγκεκριμένα για το νοσοκομείο στο οποίο διεξάγεται μια κλινική μελέτη, εξαρτάται από τη φύση της ασθένειας, το εκάστοτε θεραπευτικό πρωτόκολλο και τις απαιτήσεις τους, όπως επίσης και από το υπό μελέτη φάρμακο.

Ανεξάρτητα όμως από την ιατροφαρμακευτική κάλυψη η οποία επιτυγχάνεται μέσω των κλινικών μελετών, δεν είναι λίγοι εκείνοι που υποστηρίζουν πως το συνολικό κόστος θεραπείας ενός ασθενούς εντός κάποιο θεραπευτικού πρωτοκόλλου είναι μικρότερο από τις περιπτώσεις ασθενών που νοσηλεύονται εκτός μελέτης. Πιλοτική μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε από τον Αμερικανικό Συνεταιρισμό Ινστιτούτων κατά του καρκίνου¹²², έδειξε πως οι μέσες χρεώσεις οι οποίες πραγματοποιούνται σε συμμετέχοντες σε κλινικές μελέτες, είναι μικρότερες από αυτές των ασθενών οι οποίοι δεν συμμετέχουν¹²³¹²⁴. Απόδειξη της παραπάνω μελέτης αποτέλεσε το γεγονός πως το κόστος νοσηλείας ασθενών που νοσηλεύθηκαν στα πλαίσια κλινικών μελετών ήταν μικρότερο κατά 6.000 δολάρια περίπου, από το αντίστοιχο μιας όμοιας επιλεγμένης ομάδας ασθενών που νοσηλεύθηκαν εκτός μελέτης¹²⁵.

Επιπρόσθετα, δεν θα πρέπει να ξεχνάμε πως οι μελέτες αυτές δίνουν την δυνατότητα στο σύστημα υγείας να αξιολογήσει αναποτελεσματικές θεραπείες και να εξοικονομήσει σημαντικούς πόρους μακροπρόθεσμα¹²⁶. Δίνεται στους φορείς υγείας η δυνατότητα να αντικαταστήσουν μη αποτελεσματικές και δαπανηρές θεραπείες, με νέες θεραπείες καλύτερες και αποτελεσματικότερες για τον πληθυσμό και παράλληλα πιο οικονομικές. Με τον τρόπο αυτό, αυξάνεται το προσδόκιμο ζωής των πολιτών και

¹²¹ Νίκος Μανιαδάκης, Διευθυντής Τομέα Οργάνωσης και Διοίκησης Υπηρεσιών Υγείας - Αναπληρωτής Κοσμήτορας Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, Όφελος από τις κλινικές μελέτες, Αθήνα, 15 Ιανουαρίου 2014

¹²² American Association of Cancer Institutes (AACI)

¹²³ Το παραπάνω φαινόμενο κυρίως οφείλεται στο γεγονός πως η εκάστοτε φαρμακευτική εταιρία προσπαθεί για την εξασφάλιση καλύτερων τιμών από τα συμβαλλόμενα διαγνωστικά κέντρα και τα ίδια τα νοσοκομεία.

¹²⁴ Bennett CL, Stinson TJ, Vogel V et al. Evaluating the financial impact of clinical trials in oncology: Results from a pilot study from the Association of American Cancer Institutes/Northwestern University Clinical Trials Costs and Charges Project. J Clin Oncol 2000;18:2805-10

¹²⁵ Νίκος Μανιαδάκης, Διευθυντής Τομέα Οργάνωσης και Διοίκησης Υπηρεσιών Υγείας - Αναπληρωτής Κοσμήτορας Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, Όφελος από τις κλινικές μελέτες, Αθήνα, 15 Ιανουαρίου 2014

¹²⁶ Aaron et al 2003

ταυτόχρονα μειώνεται η ιατροφαρμακευτική δαπάνη. Πρόκειται για δυο συνέπειες των μελετών με θετικό αντίκτυπο στην οικονομία μιας χώρας.

Ταυτόχρονα, τα Νοσοκομεία και τα Πανεπιστήμια, τα οποία διαθέτουν κλινικές που αποτελούν κέντρα διεξαγωγής κλινικών μελετών, όπως και οι υγειονομικοί και ρυθμιστικοί φορείς, μπορούν να επωφεληθούν οικονομικά από αυτά. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί ενισχύοντας τη συμμετοχή σε νέα θεραπευτικά πειραματικά πρωτόκολλα και μέσω αυτών, αυξάνοντας τα έσοδά τους, μέσω των παρακρατήσεων που απαιτούν για την διεξαγωγή των προγραμμάτων αυτών. Ταυτόχρονα, ενισχύεται η τοπική οικονομία, καθώς για τη διευκόλυνση των ασθενών, οι φαρμακευτικές εταιρίες συνάπτουν συμφωνίες με τα τοπικά διαγνωστικά κέντρα και εργαστήρια, για τη πραγματοποίηση των απαραίτητων εξετάσεων και ελέγχων στα πλαίσια των θεραπευτικών πρωτοκόλλων τους. Το κράτος από την άλλη, μέσω του φόρου που απαιτείται, έχει ένα επιπρόσθετο έσοδο. Όλα τα παραπάνω, σε συνδυασμό με τη μείωση του κόστους της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης που επιτυγχάνεται μέσω της κάλυψης της από τη χορηγό εταιρία για τη θεραπεία των συμμετεχόντων ασθενών, αποτελούν αρκετά ισχυρά επιχειρήματα για το κατά πόσο ωφελεί την οικονομία μιας χώρας η διεξαγωγή κλινικών μελετών.

Έμμεσο τρόπο στην βελτίωση της οικονομίας, αποτελούν τα στοιχεία τα οποία μπορεί να προσφέρει μια κλινική μελέτη. Δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις στις οποίες η κλινική έρευνα χρησιμοποιείται ως μέσο για την διεξαγωγή κλινικο - οικονομικών ή φαρμακο-οικονομικών ερευνών, οι οποίες μπορούν να προσφέρουν ιδιαίτερα σημαντικές και χρήσιμες πληροφορίες αναφορικά με τον τρόπο εξοικονόμησης πόρων στο σύστημα υγείας. Πρόσφατη κλινική μελέτη στην Ελλάδα που συνέλεξε οικονομικά στοιχεία για την διαχείριση ασθενών με καρκίνο κεφαλής και αυχένα, έδειξε πως δυο θεραπείες που ήταν εξίσου αποτελεσματικές από άποψη επιβίωσης, διέφεραν κατά 3.500 ευρώ ανά ασθενή στο κόστος θεραπείας με αποτέλεσμα, να συμβάλει σημαντικά η συγκεκριμένη μελέτη στην γνώση αναφορικά με την εξοικονόμηση πόρων στο σύστημα υγείας¹²⁷.

¹²⁷ Fountzilias et al 2006

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Προτάσεις και Συμπεράσματα

Η πολιτεία και οι αρμόδιοι παράγοντες μπορούν και πρέπει να προχωρήσουν άμεσα στις κατάλληλες θεσμικές και βελτιωτικές κινήσεις για την ανάπτυξη της κλινικής έρευνας στην Ελλάδα, πάντα εντός του Ευρωπαϊκού νομικού και ρυθμιστικού πλαισίου και με τη συναίνεση όλων των εμπλεκομένων φορέων. Παράλληλα, προκειμένου να επιτευχθεί μεγαλύτερη εξοικείωση του ιατρικού και παραϊατρικού κόσμου με τις κλινικές μελέτες, τις υποχρεώσεις γύρω από αυτές και τα οφέλη τους, θα μπορούσε να εισαχθεί νέο μάθημα στην διάρκεια των φοιτητικών σπουδών.

Θα πρέπει η ίδια η πολιτεία να ενθαρρύνει τις φαρμακευτικές εταιρίες για πραγματοποίηση περισσότερων μελετών στην χώρα μας μειώνοντας τον απαιτούμενο χρόνο των διαδικασιών εγκρίσεων. Με τον τρόπο αυτό η Ελλάδα θα φαντάζει στις "μητέρες" φαρμακευτικές εταιρίες του εξωτερικού ως μια χώρα ανταγωνιστική και φερέγγυα προκειμένου να επενδύσουν σε αυτήν και να αυξήσουν τις οικονομικές τους παροχές προς τα Ελληνικά CPOs (Country Pharmaceutical Organization).

Από την άλλη πλευρά, η σωστή και επαρκής ενημέρωση των ασθενών, αυξάνει την πιθανότητα να συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες, κάτι που θα βελτιώνει και θα ενίσχυε και πάλι την εικόνα της χώρας μας προς της φαρμακευτικές εταιρίες του εξωτερικού.

Επίσης, η ενθάρρυνση συνεργασίας ανάμεσα στο ΕΟΦ, την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας, τις κανονιστικές αρχές, τις διοικήσεις των νοσοκομείων, τα Επιστημονικά Συμβούλια των νοσοκομείων, τις Υγειονομικές Περιφέρειες, τους ερευνητές, τις ιατρικές εταιρίες, τους χορηγούς και τις εταιρίες κλινικών μελετών (Clinical Research Organizations - CROs), αποτελεί έναν σημαντικότατο παράγοντα, ο οποίος θα περιόριζε την αχανή γραφειοκρατία που επικρατεί στην χώρα μας. Με τον τρόπο αυτό, θα μειώνονταν σημαντικά οι καθυστερήσεις και τα χρονοδιαγράμματα, ενώ ταυτόχρονα θα μειωνόταν και το κόστος διεξαγωγής μια μελέτης, στοιχεία τα οποία θα έκαναν ακόμα πιο ανταγωνιστική τη χώρα μας και πιο πρόσφορο το έδαφος για την ροή περισσότερων ερευνητικών προγραμμάτων σε αυτή.

Ειδικότερα την σημερινή εποχή, όπου οι περικοπές στον χώρο της Υγείας και πιο συγκεκριμένα στον χώρο του φαρμάκου είναι συνεχόμενες και αρκετά επίπονες για

τους ίδιους τους ασθενείς, οι δημόσιοι φορείς και ειδικά το Υπουργείο Υγείας θα έπρεπε να ενθαρρύνει με κάθε δυνατό τρόπο την πραγματοποίηση μελετών στην χώρα μας, όσο πιο ανώδυνα και ταχύτερα γίνεται. Ο λόγος για την επιτακτική αυτή ανάγκη στροφής προς τις κλινικές μελέτες είναι η παροχή νέων θεραπειών ή ακόμα και η παροχή ήδη υπαρχόντων θεραπειών (μέσω των μελετών φάσης IV) σε ασθενείς, οι οποίοι κατά πάσα πιθανότητα να μην μπορούσαν να ανταπεξέλθουν οικονομικά στην απόκτηση της θεραπείας τους. Έτσι το όφελος για την κυβέρνηση είναι διπλό, καθώς πραγματοποιείται κοινωνικό έργο απέναντι στους ασθενείς οι οποίοι έχουν εναλλακτικούς τρόπους θεραπείας, ενώ παράλληλα δεν ζημιώνεται το κράτος. Συγκεκριμένα, όχι μόνο το κράτος ωφελείται και φροντίζει για το καλό των πολιτών του, αλλά έχει και επιπλέον έσοδα από τις διάφορες παρακρατήσεις των φορέων καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης. Η κυβέρνηση, λοιπόν θα πρέπει να νιώθει υποχρεωμένη να υποστηρίξει την κλινική έρευνα στην χώρα μας και να διευκολύνει την διενέργεια κλινικών μελετών, άροντας τα εμπόδια και βρίσκοντας μεθόδους για την μείωση αν όχι αποφυγή των όποιων καθυστερήσεων.

Από την άλλη πλευρά, η κυβέρνηση θα μπορούσε να μειώσει το κόστος της κλινικής έρευνας με άμεσο τρόπο, συμμετέχοντας η ίδια στην διαδικασία χρηματοδότησης, χορηγώντας υποτροφίες, δημιουργώντας ειδικά κέντρα κλινικών ερευνών και μειώνοντας την φορολογία, και πολύ περισσότερο έμμεσα, δημιουργώντας κατάλληλες υποδομές, απαραίτητες για την διενέργεια των κλινικών δοκιμών. Τέλος θα διευκόλυνε ιδιαίτερα η δημιουργία Εθνικού Αρχείου Κλινικών Ερευνών.

Το κράτος, εν κατακλείδι θα πρέπει να δημιουργήσει τις κατάλληλες συνθήκες, ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα, που δεν είναι άλλο από το να καταστεί η χώρα μας κέντρο διεξαγωγής Εθνικών και Διεθνών Κλινικών Μελετών και ανταγωνιστική δύναμη όχι μόνο στην Ευρώπη, αλλά και παγκοσμίως. Ακολουθώντας το παράδειγμα άλλων χωρών, η Ελληνική Κυβέρνηση θα πρέπει να δώσει έμφαση και να ενισχύσει συγκεκριμένες διαδικασίες και τομείς οι οποίοι είναι ζωτικής σημασίας για την καλλιέργεια και ανάπτυξη των κλινικών μελετών.

Αρχικά θα πρέπει να δημιουργηθεί ένα υποστηρικτικό κυβερνητικό δίκτυο, το οποίο θα απαρτίζεται ουσιαστικά από τους ρυθμιστικούς φορείς (ΕΟΦ, ΕΕΔ και Επιτροπές των Νοσοκομείων), οι οποίοι θα διαθέτουν εξειδικευμένο και αφοσιωμένο στην έρευνα και τις κλινικές μελέτες προσωπικό. Με τον τρόπο αυτό, θα υπάρχει έμπιστη, έγκυρη και συνεχής ενημέρωση των ενδιαφερομένων από τους φορείς αυτούς,

ενώ θα βελτιωθούν κατά μεγάλο ποσοστό τα χρονοδιαγράμματα, καθώς θα μειωθούν οι καθυστερήσεις λόγω της μεγάλης εμπειρίας και εξειδίκευσης των εμπλεκόμενων.

Ταυτόχρονα, θα πρέπει να καλλιεργηθεί και να ενισχυθεί το ήδη υπάρχον δίκτυο εξειδικευμένων ερευνητικών κέντρων. Πρόκειται για μια προσπάθεια η οποία θα πρέπει να στηριχθεί πρωτίστως από το Υπουργείο Υγείας σε συνεργασία με το Υπουργείο Παιδείας, καθώς οι Πανεπιστημιακές Κλινικές των Νοσοκομείων αποτελούν το βασικό πυλώνα υλοποίησης της προσπάθειας αυτής. Οι Πανεπιστημιακές Κλινικές όχι μόνο διαθέτουν το κατάλληλα εκπαιδευμένο ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό, αλλά είναι και εξοικειωμένες σε μεγαλύτερο βαθμό με την έρευνα, ενώ ταυτόχρονα διαθέτουν και κατάλληλο εξοπλισμό. Σε συνέχεια του οράματος αυτού, θα μπορούσαν να δοθούν αρκετά κίνητρα και στα νοσοκομεία του ιδιωτικού τομέα, έτσι ώστε να γίνουν περισσότερο ανταγωνιστικά στον τομέα των κλινικών μελετών. Δεν είναι λίγες οι κλινικές ιδιωτικών νοσοκομείων οι οποίες συμμετέχουν στη διεξαγωγή κλινικών μελετών, αλλά ο αριθμός τους θα μπορούσε να αυξηθεί ακόμα περισσότερα αν δημιουργούταν κίνητρα για τα ίδια τα νοσοκομεία, και όχι μόνο για τους εμπλεκόμενους ερευνητές ιατρούς. Ένα πρώτο βήμα προς την υλοποίηση της κίνησης αυτής, θα μπορούσε να είναι ο καθορισμός - μέσω Υπουργικής Απόφασης - για παρακράτηση και από τα ιδιωτικά νοσοκομεία του αντίστοιχου ποσού που παρακρατείται από τις Υγειονομικές Περιφέρειες, τα Πανεπιστήμια και τα συμμετέχοντα Νοσοκομεία.

Τέλος, σημαντικό ρόλο στην μείωση των χρονοδιαγραμμάτων και την επιτάχυνση των εγκρίσεων από τους αρμόδιους φορείς θα μπορούσε να βοηθήσει αρκετά η τυποποίηση των διαδικασιών όπως και ορισμένων προαπαιτούμενων εγγράφων. Η σύνταξη μιας και μόνο εγκεκριμένης φόρμας σύμβασης, μέσω της Υπουργικής Απόφασης, αποτέλεσε ένα πρώτο βήμα προς την κατεύθυνση αυτή. Η προσπάθεια αυτή θα μπορούσε να ενισχυθεί με τη δημιουργία τυποποιημένων εντύπων συγκατάθεσης, και αιτήσεων προς τις αρμόδιες αρχές. Με τον τρόπο αυτό, θα διευκολύνονταν όχι μόνο οι εταιρίες στην διαδικασία προετοιμασίας των φακέλων προς κατάθεση προς τους ρυθμιστικούς φορείς, αλλά κυρίως θα απλοποιούνταν ο τρόπος ελέγχου των φακέλων από τις ελεγκτικές αρχές (ΕΟΦ, ΕΕΔ και Επιστημονικά Συμβούλια).

Από την άλλη πλευρά, η ενίσχυση των κλινικών μελετών και η διεθνής εικόνα της χώρας μας παγκοσμίως, θα μπορούσε να προωθηθεί μέσω της ανάπτυξης των CRO εταιριών. Αναμφίβολα, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αυξημένη τάση συνεργασίας

των φαρμακευτικών εταιριών με τις εταιρίες παροχής κλινικών υπηρεσιών, κάτι που φαίνεται και από την Εικόνα 4, όπου τέτοιου είδους εταιρίες κατέχουν την δεύτερη θέση στο ποσοστό επιρροής των κλινικών μελετών από τα διάφορα εμπλεκόμενα μέρη. Ενδεικτικά, έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε από την Pricewaterhouse Cooper, για λογαριασμό της Βελγικού κράτους, αναφέρει πως από το 2012 έως το 2017, ο αριθμός των CROs και η επιρροή τους αναμένεται να αυξηθεί σε μεγάλο ποσοστό, όχι μόνο στην αγορά του Βελγίου αλλά και σε παγκόσμιο επίπεδο¹²⁸. Οι εταιρίες CRO επιλέγονται κυρίως λόγω της γνώσης και της εξειδίκευσής τους στον τομέα των κλινικών μελετών ενώ ταυτόχρονα μειώνουν το κόστος διεξαγωγής μιας μελέτης. Επίσης αποτελούν μέσω βελτίωσης της αποδοτικότητας, κυρίως όσον αφορά την ευελιξία και τη διαχείριση των πόρων μιας φαρμακευτικής εταιρίας.

Οι ευκαιρίες για την προώθηση και την περαιτέρω ανάπτυξη της κλινικής έρευνας υφίστανται. Το δυναμικό της χώρας μας, όσον αφορά στους επιστήμονες, την τεχνογνωσία, την προθυμία, το όραμα αυτό καθεαυτό υπάρχει. Οι συγκεκριμένοι παράγοντες μπορούν να μετατραπούν σε ευκαιρίες οικονομικής ανάπτυξης και η κλινική έρευνα πολύτιμο εργαλείο αυτής.

Η σωστή ανάπτυξη και η οργάνωση στον τομέα της κλινικής έρευνας, μπορεί να αποτελέσει ευκαιρία για εισροή επενδύσεων στην Ελλάδα και αντίδοτο στην ύφεση και την ανεργία. Όπως ανέφερε και ο ίδιος ο Πρόεδρος του ΕΟΦ, κατά τη διάρκεια του 2^{ου} Συνεδρίου Κλινικών Μελετών: "Η ανάπτυξη του τομέα των κλινικών μελετών θα μπορούσε να αποτελέσει αιμοδότη στο χειμαζόμενο σύστημα υγείας εν μέσω κρίσης"¹²⁹. Είναι πέραν πάσης αμφιβολίας πως η συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές ωφελεί σημαντικά τους ασθενείς, τους επιστήμονες και βέβαια τα ιδρύματα όπου μπορεί να διενεργηθεί κλινική έρευνα.

Για την φαρμακευτική επιχείρηση οι εργαζόμενοι, όταν εργάζονται σε μια υγιή επιχείρηση, με επιτυχημένα και αναγνωρισμένα προϊόντα, με ανθρωποκεντρικό και έντονα κοινωνικό χαρακτήρα, αντλούν ευχαρίστηση από την εργασία τους και νιώθουν ότι όλοι έχουν το κοινό όραμα της βελτίωσης της ανθρώπινης ζωής. Μια αναπτυσσόμενη εξάλλου επιχείρηση ανταμείβει υλικά και ηθικά τους εργαζόμενους της και προσφέρει δυνατότητες προσωπικής εξέλιξης και κοινωνικής καταξίωσης.

¹²⁸ Price Waterhouse Cooper, Clinical Research Footprint and Strategic Plan to Promote Clinical Trials in Belgium, 2012

¹²⁹ Δημήτρης Λιντζέρης, Πρόεδρος ΕΟΦ, Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων στην Ελλάδα, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15 – 16 Ιανουαρίου 2014

Η ανακάλυψη ενός φαρμάκου για την αντιμετώπιση μιας νόσου, για την οποία δεν υπάρχει προς το παρόν ικανοποιητική θεραπεία, ανακουφίζει, παρηγορεί και δίνει ελπίδες στο κοινωνικό σύνολο για την αναβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών και γενικότερα για την καταπολέμηση ανίατων ασθενειών που για πολλά χρόνια μαστίζουν και υποβαθμίζουν την ανθρώπινη ζωή.














Η υποστήριξη της κλινικής έρευνας αποτελεί σημαντικό εργαλείο για την δημιουργία νέων θέσεων εργασίας, την μείωση της ανεργίας και τελικά συμβάλλει τα μέγιστα στην ανάπτυξη της Εθνικής οικονομίας.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

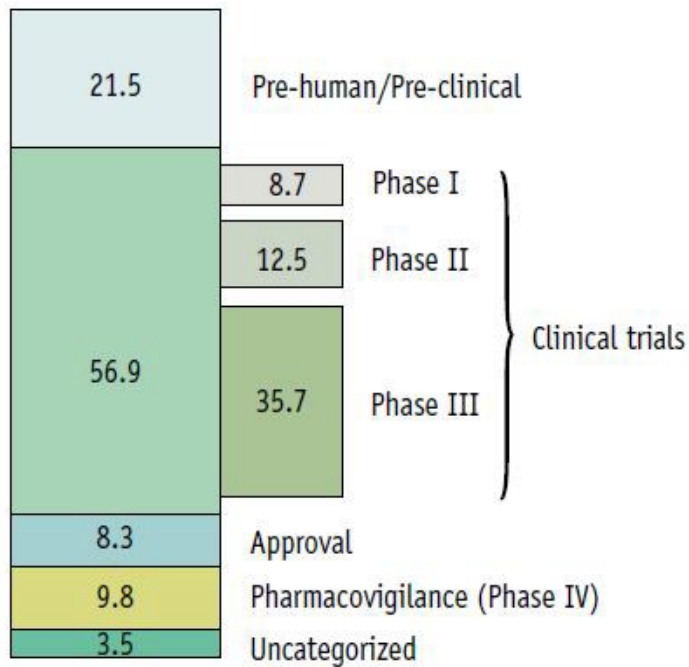
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 2.2
Κλινικές Παρεμβατικές Μελέτες στην Ελλάδα

Φαρμακευτική Εταιρία	Αριθμός Ενεργών Παρεμβατικών Μελετών	Παρεμβατικές Μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί
	31	138
	42	97
	10	61
	13	90
	15	112
	4	20
	9	71
	19	36
	9	44
	30	145
	7	40
	7	73
	6	67
Πηγή: ClinicalTrials.gov, 2014		

Πίνακας 3.1
Ποσοστιαία Κατανομή Έρευνας &
Ανάπτυξης

ALLOCATION OF R&D INVESTMENTS BY FUNCTION (%)



Source: PhRMA, Annual Membership Survey 2013 (percentages calculated from 2011 data)

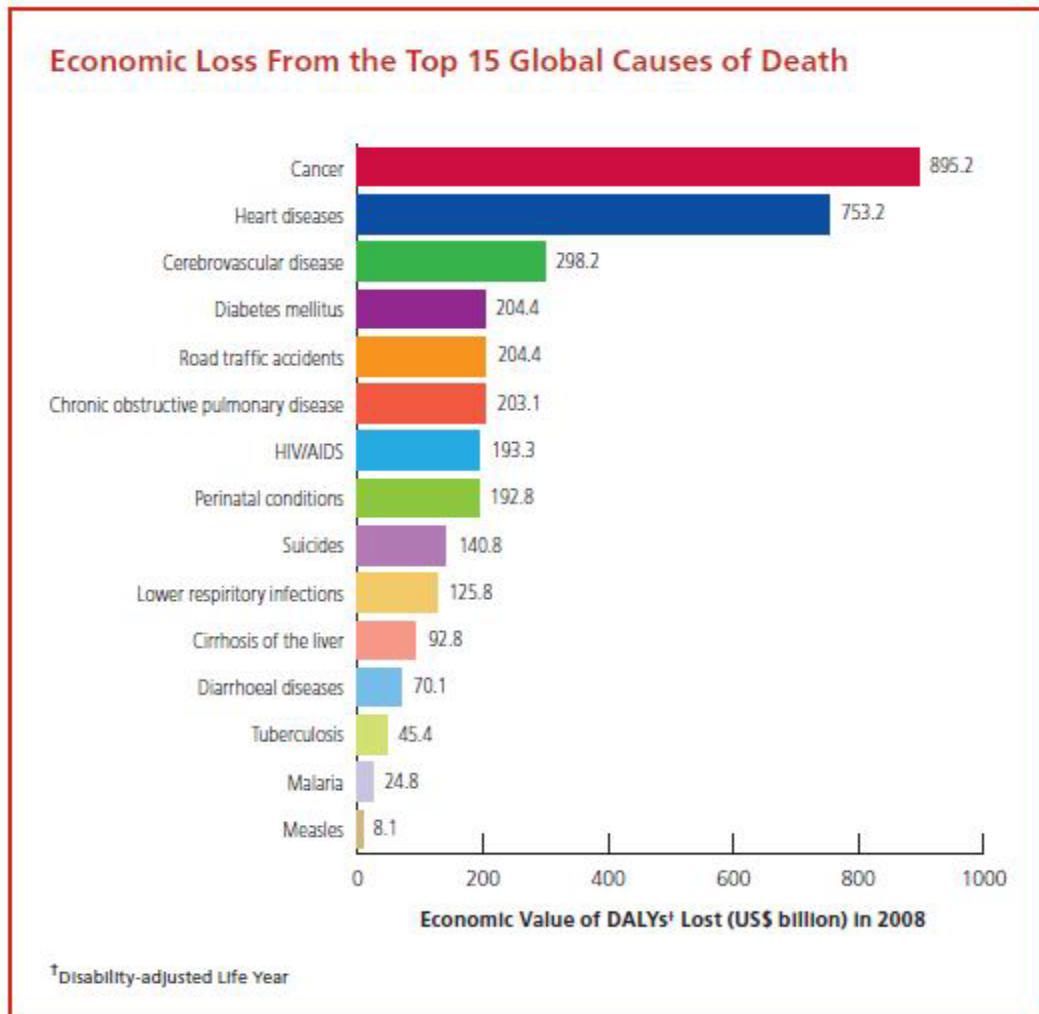
Πηγή: Νίκος Μανιαδάκης, Διευθυντής Τομέα Οργάνωσης και Διοίκησης Υπηρεσιών Υγείας - Αναπληρωτής Κοσμήτορας Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, Όφελος από τις κλινικές μελέτες, Αθήνα, 15 Ιανουαρίου 2014

Πίνακας 3.2
Έρευνα & Ανάπτυξη των φαρμακευτικών εταιριών στην Ευρωπαϊκή Ένωση

PHARMACEUTICAL INDUSTRY RESEARCH AND DEVELOPMENT IN EUROPE	
EFPIA 2011	€ million
Austria	193
Belgium	1,907
Bulgaria	n.a.
Croatia	40
Cyprus	14
Czech Republic	49
Denmark	1,102
Estonia	n.a.
Finland	264
France	4,787
Germany	5,318
Greece	84
Hungary	149
Ireland	194
Italy	1,250
Latvia	n.a.
Lithuania	n.a.
Malta	n.a.
Netherlands	642
Norway	141
Poland	223
Portugal	78
Romania	218
Serbia	n.a.
Slovakia	n.a.
Slovenia	91
Spain	981
Sweden	864
Switzerland	4,972
Turkey	43
United Kingdom	5,588
Total	29,192
Note: The figures relate to the R&D carried out in each country. Denmark, France, Poland, Portugal, Slovenia, Turkey: 2010 data; Austria, Czech Republic: 2009 data; Cyprus: 2007 data Belgium, Croatia, Denmark, France, Greece, Ireland, Italy, Netherlands, Norway (LMI members), Poland, Romania, Slovenia, Sweden (LIF members), Switzerland (Interpharma members): estimate	

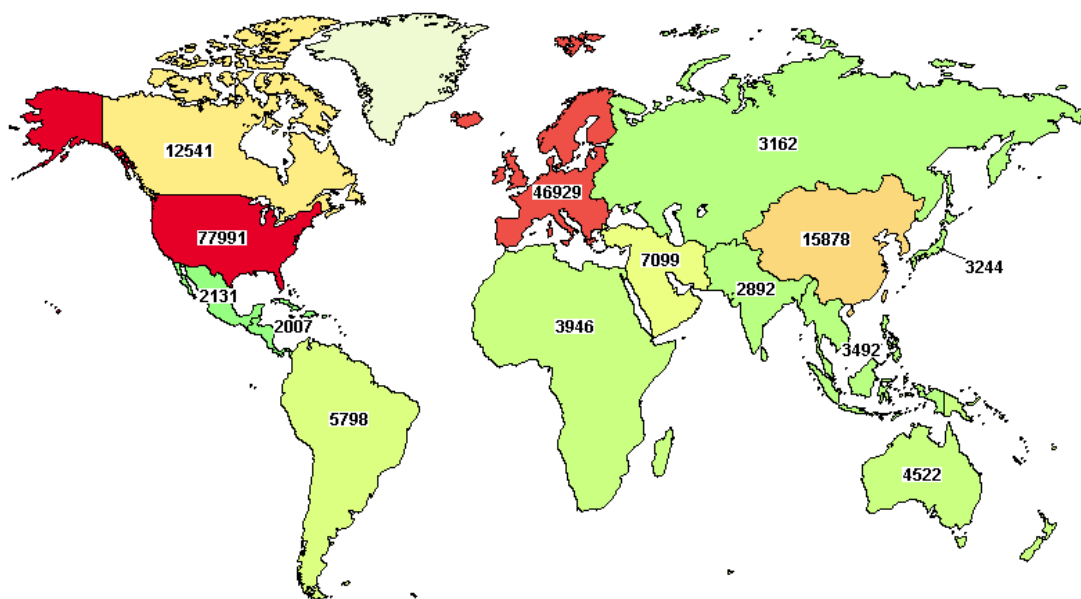
Πηγή: EFPIA

Εικόνα 1
Οικονομικές απώλειες βάσει των επικρατέστερων αιτιών θανάτου



Πηγή: European Federation of Pharmaceutical industries and Associations, “The pharmaceutical industry in figures”, Key Data, 2013

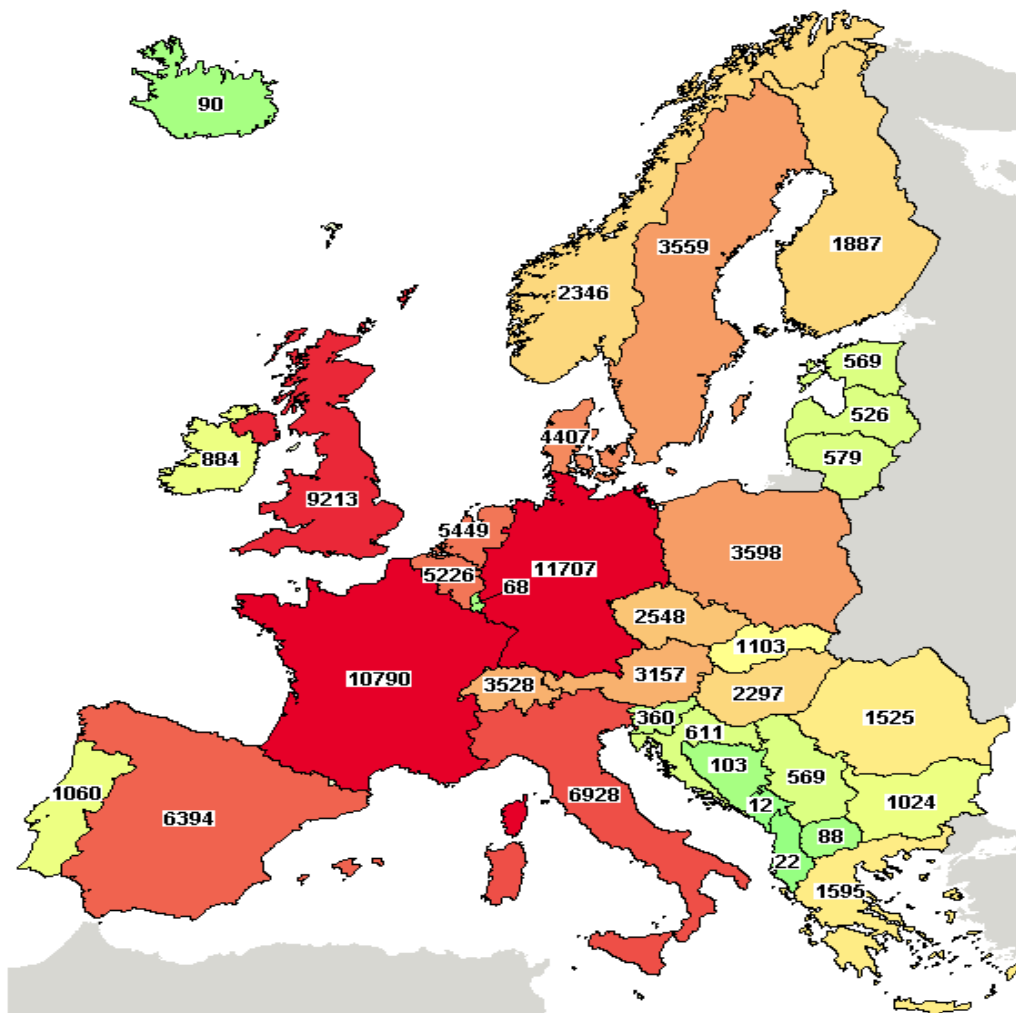
Εικόνα 2
Map of All Studies worldwide in ClinicalTrials.gov



Πηγή: www.clinicaltrials.gov

Πανεπιστήμιο

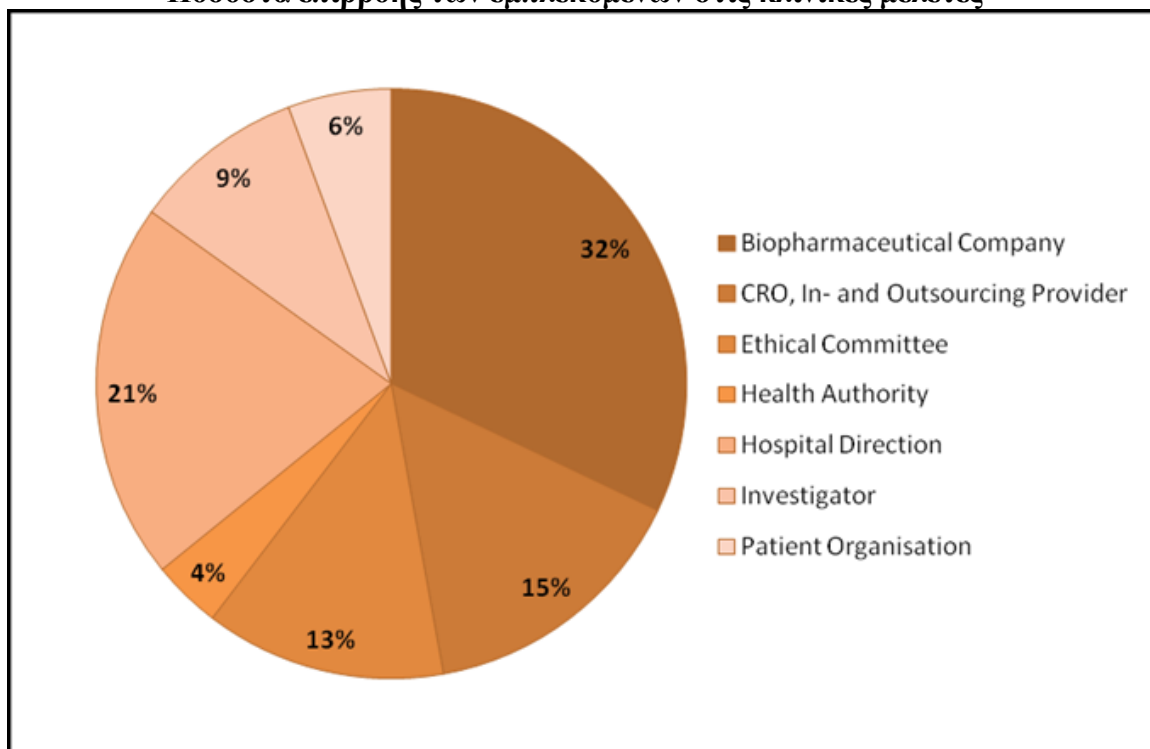
Εικόνα 3
Map of All Studies in
ClinicalTrials.gov



Πηγή: www.clinicaltrials.gov

ΠΑΝΕΠΙ

Εικόνα 4
Ποσοστά επιρροής των εμπλεκόμενων στις κλινικές μελέτες



Πηγή: European Federation of Pharmaceutical industries and Associations, “The pharmaceutical industry in figures”, Key Data, 2013

Πανεπιστήμιο

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνική

2nd Clinical Research Conference, Συνεδριακό κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, 15 - 16 Φεβρουαρίου 2014

Αγγελοπούλου Καλλιόπη, Προϊστάμενη του Τμήματος Έρευνας και Ανάπτυξης της Υγειονομικής Περιφέρειας Αττικής, Clinical Research Conference, Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων στην Ελλάδα, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15 – 16 Ιανουαρίου 2014

Ανταχοπούλου Τίνα , Medical Director, Abbvie. Pharmaceuticals S.A., Clinical Research Conference, , Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα 15 - 16 Ιανουαρίου 2014

Αποστολίδης Πασχάλης, Διευθύνων Σύμβουλος Abbvie Pharmaceuticals SA – Αντιπρόεδρος του ΣΦΕΕ, Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων στην Ελλάδα, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15 – 16 Ιανουαρίου 2014.

Βορριά Ελένη - Μαρία, Οι Κλινικές Μελέτες στην Ελλάδα. Εφαρμογή των Εργαλείων της Ολικής Ποιότητας σε κλινική μελέτη περίπτωσης, Αθήνα Ιούνιος 2003

Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων ,Οδηγία 2001/20/εκ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, 2001

Ζέκκας Ευάγγελος, Μέλος της ΠΕΦ και πρόεδρος της HELP, Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων στην Ελλάδα, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15 – 16 Ιανουαρίου 2014

Ζερβακάκης Τ., Αντιπρόεδρος Zeincro, Clinical Research Conference, Συνεδριακό κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15 -16 ,Ιανουαρίου 2014

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

Κούκλη Ιωάννα , General Manager, Pharmassist Ltd., Το Μέλλον των κλινικών Μελετών στην Ελλάδα, Clinical Research Conference, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15 – 16 Ιανουαρίου 2014

Λιντζέρης Δημήτρης, Πρόεδρος ΕΟΦ, Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων στην Ελλάδα, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15 – 16 Ιανουαρίου 2014

Μανιαδάκης Νίκος, Διευθυντής Τομέα Οργάνωσης και Διοίκησης Υπηρεσιών Υγείας - Αναπληρωτής Κοσμήτορας Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, Όφελος από τις κλινικές μελέτες, Αθήνα, 15 Ιανουαρίου 2014

Μπαρούτσου Βαρβάρα, Μποσκοπούλος Πάρις, Εντατική θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Φάρμακα, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδη, Αθήνα - Νοέμβριος 2006

Νόμος 1984, Θέμα: Διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και προστασία του ανθρώπου, Ελληνική Δημοκρατία , Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας , Διεύθυνση Φαρμάκων και Φαρμακείων, Αθήνα 12 Δεκεμβρίου 1984

Σιβολαπέγκο Γρηγόρης Αναπ. καθηγητής Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Πατρών, Clinical Research Conference, Συνεδριακό κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15-16 Ιανουαρίου 2014

Σκαλτσά - Διαμαντίδου Ε, Τσιτσά-Τζαρδή Ε. Σημειώσεις Ιστορίας της φαρμακευτικής 1993

Φραγκούλης –Π. Βορριάς, Το Management στην Πράξη, Τόμος 1, Αθήνα 1990

Φώσκολος Γ. Φαρμακευτική ανάλυση, 1990

Conti T, Αυτοαξιολόγηση επιχειρήσεων και οργανισμών Eco – Q, Εκδόσεις Management, 2001

Dr. Alexander Zehnder, Πρόεδρος και Διευθύνων Σύμβουλος της Roche A.E, Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων στην Ελλάδα, Συνεδριακό Κέντρο Εθνικής Ασφαλιστικής, Αθήνα, 15 – 16 Ιανουαρίου 2014

Ξενόγλωσση

Armitage P, The role of Randomization in Clinical Trials, Stat. Med., 1982

Bennett CL, Stinson TJ, Vogel V et al. Evaluating the financial impact of clinical trials in oncology: Results from a pilot study from the Association of American Cancer Institutes/Northwestern University Clinical Trials Costs and Charges Project. J Clin Oncol 2000;18:2805-10

BIOPRO Baden-Wuttemberg GmbH, BiotechQuide 2011/2012. Germany Trade and Invest. Bioregions in Germany, Berlin, Germany, March 2012

Bjerrum OJ, New safe medicines faster: A proposal for a key action within the European Union's 6th framework program , Pharmacol Toxicol, 2000

Blundell, Dearden Meghir(1996), as cited in Richard Blundell , Lauraine Dearden, Costas Meghir and Barbara Sianesi (1999), Human Capital Investment: The returns from education and training to the individual, the firm and the economy, Fiscal Studies, Vol.20, No 1, pp 1 – 23

Brown M, Top of the form, Drug Discovery Today, 2002

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

Cassileth BR, Lusk EJ, Attitudes toward clinical trials among patients and public JAMA 1982

Claus BL, Underwood DJ, Discovery Informatics: it's evolving role in drug discovery, Drug Discovery Today, 2002

Crawley FP, The dilemmas involved in revising the Declaration of Helsinki, Drug Dev. 2001

Crosby P, Quality is free , New York: Mc Graw – Hill 1979

De Boer M, The Rotterdam Cancer Institute, Good Clinical Practice, 1995

De Pauw M, Quality control in data monitoring of clinical trials Acta Urologica Belgica 1994

European Federation of Pharmaceutical industries and Associations, “The pharmaceutical industry in figures”, Key Data, 2013

Evans JR, Lindsaywm, The management and control of quality, South – western College Publishing 4th ed., 1999

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

Fisher RA, The design of Experiments, London: Oliver and Boyo, 1935

Fleming TR, Watelet LF, Approaches to monitoring clinical trials, Journal of the National Cancer Instit. 1989

Great Britain Ministry of Health Deformities cause by Thalidomide, HMSO, 1964

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

Gedeck P, Analysis of pharmaceutical scientists, trends in pharmacological sciences 2002.

Germany Trade and Inves. Berlin, Germany: January 2011 BPI Pharma-data, 2011

Geussenhainer S, Status of the GCP guidelines in Europe, Methods Fin Exp. Clin. Pharmacol. 1993

Good Clinical Practice for Trials on Medicinal product in the European Community (91/507/EEC), 1991.

Hartman . Trials, 2012, 13:53

Howard-Jones N, Human experimentation in historical and ethical perspectives, Soc. Scien. Med. 1982

Hutchinson DR, How drugs are developed, Brookwood Medical Publications, 1993

Juran JM, Management of Quality Copy Wright Juran JM, NY, 1982

Kenneth F Schulz, Arimes D, Generation of Allocation Sequences in Randomized Trials: Chance, not Chance, The Lancet 2006

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

Legler UF, Experiences with GLP/GCP from pharmaceutical industry's viewpoint, Methods Find EXP. Clin. Pharmacol.,1993

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

Liebman MN, Biomedical informatics: the future for drug development Drug Discovery Today, 2002

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

Maier – Lenz Applied Clinical Trials online, April 2011

O'Donnell, European Change is still in the air, Applied Clinical Trials, 2002

Panchagnula R, Thomas NS, Biopharmaceutical Pharmacokinetics in drug research, International Journal of Pharmaceutics, 2000

Pateman T, Bayliss M, Pharmacokinetic Optimization in drug research, Drug Discovery Today 2001

Peet NP, The utility of predictivity in drug discovery and use Drug Discovery Today, 2002

Price Waterhouse Cooper, Clinical Research Footprint and Strategic Plan to Promote Clinical Trials in Belgium, 2012

Pritsch Unnebrink Medizinische Klinik Monitoring klinischer Studien Begründungen Massnahmen und Konsequenzen, 1999

Proschan MA, Statistical Methods for Monitoring Clinical Trials , Journal of Biopharmaceutical Statistics 1999

Quirk J. Schrag D, Radzyner M, et al. Clinical trial costs are similar to and may be less than standard care and inpatient (InPT) charges at an academic medical center (AMC) are similar to major, minor, and non-teaching hospitals, Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:433a. (abstr 1696)

Raven A, Consider it pure joy, 3rd Ed., 1997

Ramsch KD, Experiences with GCP in the pharmaceutical industry, Methods Find.Exp Clin Pharmacol, 1993

Reiter Lawrence , Ph. D. Director of Global Affairs, View on Clinical Operations P.D.
Published in June 2009

Rooney KF, Snoeck E, Watson PH, Modeling and simulation in clinical drug
development , DDT, 2001

Safranyos , Sharon Understanding Clinical Trials Costs in eastern Europe, What's New
at the CHLA. CHLA Canadian Healthcare Licensing Association, 14 Sep2011

Sharma RA, Symonds RP, Involving Patients in Treatment Decisions: Can we learn
from clinical trials? Clin. Oncol. 2001

Singarayer N, Regulation of Clinical Trials in the European Union : New Regime,
International Journal of Pharmaceutical Medicine 2001

Stebbing L, Quality Assurance , Ellis Horwood, 3rd ed. 1993

Stauder A, The acceptable medical research in healthy and ill men (Die Zulassigkeit
Arztlicher Versuche an gesunden und kranken Menschen), Munch Med. Wschr, 1931

Switula D, Principle of Good Clinical Practice in Clinical Research, Scin. Eng. Ethics,
2000

Templeton MA, Edelman B, Houston C, Begg C, Quality control in clinical trials:
protocol compliance auditing, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY.

Terenius L, Patient's satisfaction in clinical trials , Journal of Internal Medicine, 2000

The Lancet, A fifth amendment for Declaration of Helsinki, 2000

The main page of the General Ministerial Directive in Prussia, 1909, pp 188-189
(Centralblatt der gesamten Unterrichtsverwaltung in Preussen 1909)

United States, Code of Federal Regulations, Title 21, Government Printing Office 1979

Wanke LA, DuBose RF, Desiner drugs: the evolving science of drug discovery, Pharm. Pract. Manag. Q., 1998

Watson R, EU harmonizes rules for trials, BMJ, 2001

Weiss RB, Systems of protocol review, quality assurance, and data audit, Cancer Chemother Pharmacol. 1998

World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, Bulletin of the World Health Organization 2001

Διαδικτυακές Πηγές

<http://www.pharmacyold.upatras.gr>.

www.ich.org/gcp.

www.eof.org

<http://www.iso.org/iso/home.html>

<http://ecancer.org/journal/journal.php>

<http://epatientgr.wordpress.com/2013/01/20>

www.glaxosmithcline.gr/ereuna.html

www.clinicaltrials.gov

<http://www.keelpno.gr>

<http://www.phrma.org/>

<http://www.oecd.org/greece/>

<http://www.oecd.org/>

<http://www.abpi.org.uk/industry-info/knowledge-hub/randd/pages/new-medicines.aspx>

<http://www.tovima.gr/society/article/?aid=557354>

<http://www.corridorbusiness.com/news/clinical-trials-impact-economy/>

<http://www.efpia.eu/>

Πανεπιστήμιο Πειραιώς