



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»
MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

**Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

Τίτλος ΜΔΕ

**“Βιβλιογραφική Ανασκόπηση: Λάθη κατά την διεξαγωγή κλινικών δοκιμών”
“Literature review : Errors in conducting clinical trials”**

**Όνομα: Ζωή Κορνελάκη
Αρ. μητρώου: 20200265
Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: Ιδιωτικός Υπάλληλος**

**Επιβλέπων Καθηγητής ΜΔΕ: Κωνσταντίνος Κωνσταντόπουλος, Καθηγητής Παθολογίας –
Αιματολογίας, Νοσοκομείο “ΛΑΪΚΟ”**

ΑΘΗΝΑ 2022



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»
MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

**Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

Τίτλος ΜΔΕ

**“Βιβλιογραφική Ανασκόπηση: Λάθη κατά την διεξαγωγή κλινικών δοκιμών”
“Literature review : Errors in conducting clinical trials”**

Όνομα: Ζωή Κορνελάκη
Αρ. μητρώου: 20200265
Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: Ιδιωτικός Υπάλληλος

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Κωνσταντίνος Κωνσταντόπουλος, Καθηγητής Παθολογίας – Αιματολογίας, Νοσοκομείο
“ΛΑΪΚΟ”, Επιβλέπων Καθηγητής
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
Μιχαήλ Λιόντος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2022

1 ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας με θέμα «Λάθη κατά την διεξαγωγή κλινικών δοκιμών» έγινε στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών 'Κλινικές Μελέτες: Σχεδιασμός και Εκτέλεση', της Ιατρικής Σχολής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και ολοκληρώθηκε στο σύνολό της εντός του εξαμήνου Σεπτέμβριος 2021 – Ιανουάριος 2022 από την Ζωή Κορνελάκη.

Η ιδέα προέκυψε έπειτα από μια αρκετά συζητημένη και ολοένα μειούμενη κατηγορία σφαλμάτων που οφείλεται στην πλημμελή εκτίμηση της στατιστικής μιας κλινικής μελέτης. Δεδομένου του γεγονότος πως μια κλινική μελέτη είναι ένα πείραμα που αφορά συγκεκριμένη ομάδα ασθενών που θεραπεύονται κάτω από ορισμένες συνθήκες. Η μεταφορά και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ενός πειράματος στην καθημερινότητα, φυσικά και πρέπει να γίνεται ώστε να εξελίσσεται η θεραπευτική προσέγγιση, με πλήρη όμως επίγνωση των περιορισμών που υπάρχουν και με αποφυγή δογματικών θέσεων.

Η συμβολή του καθηγητή κ. Ευάγγελου Τέρπου και του Πρύτανη κ. Αθανάσιου Μελέτιου Δημόπουλου στη δημιουργία και στο σχεδιασμό αυτού του νέου μεταπτυχιακού τίτλου ήταν καθοριστική. Από τη θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επιστημονικό Υπεύθυνο Καθηγητή μου κ. Ευάγγελο Τέρπο που μου έδωσε την ευκαιρία να συμμετάσχω στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα και να ασχοληθώ ενδελεχώς με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα. Παράλληλες ευχαριστίες θα ήθελα να αποδώσω στον Επιβλέπων Καθηγητή μου, τον κ. Κωνσταντίνο Κωνσταντόπουλο για τη συνεχή καθοδήγηση, την πολύτιμη ενθάρρυνση και υποστήριξή του.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνεισέφεραν στη διεξαγωγή αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος διδάσκοντας με, τις βασικές αρχές των κλινικών μελετών αλλά και τις προϋποθέσεις διεξαγωγής μιας κλινικής μελέτης που βασίζεται στους Κανόνες Ορθής Πρακτικής κάνοντάς με σοφότερη "γρήρασκω αεί διδασκόμενη".

2 ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1 ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	3
2 ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	4
3 ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
4 ABSTRACT.....	8
5 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
6 ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	10
6.1.1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	10
6.1.1.2 ΚΩΔΙΚΑΣ ΤΗΣ ΝΥΡΕΜΒΕΡΓΗΣ.....	10
6.1.1.3 ΔΙΑΚΗΡΥΞΗ ΤΟΥ ΕΛΣΙΝΚΙ.....	11
6.1.1.4 BELMONT REPORT.....	12
6.1.1.5 ICH GCP.....	13
6.1.2 ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ.....	15
6.1.2.1 ΕΘΝΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ.....	15
6.1.2.1.1 EUDRALEX.....	15
6.1.2.2. EFFICACY GUIDELINES / ICH.....	15
6.1.3 ΦΑΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ.....	16
6.1.3.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΦΑΣΗΣ 0 Η' EARLY PHASE 1.....	16
6.1.3.2 ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΦΑΣΗΣ I.....	17
6.1.3.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΦΑΣΗΣ II.....	18
6.1.3.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΦΑΣΗΣ III.....	18
6.1.3.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΦΑΣΗΣ IV.....	19
6.1.4 ΣΥΜΒΑΛΛΟΜΕΝΑ ΜΕΡΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ.....	19
6.1.4.1 ΧΟΡΗΓΟΣ.....	19
6.1.4.2 ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ – ΙΔΡΥΜΑΤΑ.....	21
6.1.4.3 ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ.....	22
6.1.4.4 ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	23
6.1.4.5 ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ.....	24
6.1.5 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ.....	24
6.1.6 ΕΓΓΡΑΦΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ.....	25
6.1.6.1 ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ.....	25
6.1.6.2 ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ ΕΡΕΥΝΗΤΗ.....	26
6.1.6.3 ΕΓΓΡΑΦΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ.....	28
6.1.6.4 ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ.....	28
6.1.6.5 ΑΣΦΑΛΙΣΤΗΡΙΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ.....	28
6.1.6.6 ΣΥΜΒΑΣΗ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ.....	29
6.1.7 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΚΑΙ ΛΑΘΗ.....	30
6.1.7.1 Στατιστικά λάθη.....	30
6.1.7.1.α Το μέγεθος του δείγματος.....	30
6.1.7.1.β Ανάλυση ισχύος.....	31
6.1.7.1.γ Διάστημα εμπιστοσύνης.....	31
6.1.7.1.δ Προκατάληψη.....	32
6.1.7.1.ε Προκατάληψη στις κλινικές δοκιμές.....	32
6.1.7.1.στ Μεροληψία δημοσίευσης.....	32

6.1.7.1.ζ Προγνωστικές αξίες.....	33
6.1.7.1.η Ταίριασμα.....	33
6.1.7.2 Υπερβολικές παραβιάσεις πρωτοκόλλου (PV).....	33
6.1.7.3 Αδυναμία απόδειξης αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας.....	34
6.1.7.4 Δημοσιονομικές επιπτώσεις.....	35
6.1.7.5 Κριτήρια επιλεξιμότητας.....	36
6.1.7.6 Εφαρμογή ποσοτικών μέτρων.....	37
6.1.7.7 Επένδυση χρόνου ασθενούς.....	38
6.1.7.8 Ελλιπή εκπαίδευση ή κατάρτιση όλων των ενεχομένων σε μια μελέτη.....	39
7 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	40
8 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	46

3 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιατρική έρευνα που πραγματοποιείται πάνω σε ανθρώπους έχοντας τις ρίζες της στο μακρινό παρελθόν είναι πλέον πολύ διαδεδομένη. Η επιλογή της θεραπείας, υποστηρίζει ότι εκείνη πρέπει να βασίζεται στα αποτελέσματα καλά σχεδιασμένων ερευνών που έχουν ήδη δοκιμάσει και επιβεβαιώσει το ευεργετικό αποτέλεσμα της εν λόγω θεραπείας στον άνθρωπο.

Η ιστορία της κλινικής έρευνας βρίσκεται ανά τους αιώνες με παραδείγματα προσβολών κατά των έννομων αγαθών της προσωπικής ελευθερίας, της σωματικής ακεραιότητας και της ζωής λόγω έλλειψης πληροφοριών, κατευθυντήριων οδηγιών και νομοθετικού πλαισίου. Η θέσπιση κανόνων, κατευθυντήριων οδηγιών και νομοθετικού πλαισίου έγινε αναγκαιότητα γιατί οι κλινικές μελέτες είναι μονόδρομος για την ανάπτυξη και την έγκριση των νέων/καινοτόμων ερευνητικών προϊόντων, ώστε να εξασφαλίσουν την άδεια κυκλοφορίας τους. Τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ποιότητα στην διαβίωση των συμμετεχόντων σε μία κλινική μελέτη πλέον αποτελούν προτεραιότητα και προστατεύονται με κάθε κόστος.

Εφαρμόζοντας το Ευρωπαϊκό νομοθετικό πλαίσιο με Υπουργικές Αποφάσεις καθώς και τις 13 θεσπισμένες κατευθυντήριες οδηγίες του ICH GCP για όλες τις φάσεις των κλινικών δοκιμών για να προσδιοριστεί η θεραπευτική δόση, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για ένα νέο φάρμακο ή θεραπεία ή ιατροτεχνολογικό βοήθημα ή συσκευή.

Ο χορηγός, ο κατ' ανάθεση οργανισμός έρευνας, ο ερευνητής - ίδρυμα έως και οι αρμόδιες εγκριτικές αρχές της χώρας αναφέρονται με σαφείς προϋποθέσεις, οδηγίες και υποχρεώσεις. Ο αριθμός των πολυεθνικών και πολυκεντρικών δοκιμών προϋποθέτει να υπάρχουν τα κύρια έγγραφα που περιλαμβάνει μια κλινική δοκιμή είναι βασισμένα στις κατευθυντήριες οδηγίες του ICH GCP. Το πρωτόκολλο, το έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης του συμμετέχοντα, το εγχειρίδιο ερευνητή, και οποιαδήποτε άλλα έγγραφα προορίζονται για τους συμμετέχοντες, είναι προσαρμοσμένα στις οδηγίες που έχουν ανακοινωθεί από τις αρμόδιες εγκριτικές αρχές (ΕΟΦ/ΕΕΔ).

Η παρακολούθηση της κλινικής δοκιμής είναι υπευθυνότητα του χορηγού που μέσα από συγκεκριμένες διαδικασίες επίβλεψης και εξουσιοδοτημένους επιστημονικούς συνεργάτες με συγκεκριμένες αρμοδιότητες επιτήρησης (CRAs), διασφαλίζοντας ότι η κλινική δοκιμή διεξάγεται, τηρώντας τα δεδομένα σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τις πρότυπες διαδικασίες λειτουργίας, την ορθή κλινική πρακτική και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις. Κατά τη διάρκεια μιας κλινικής δοκιμής μπορούν να τροποποιηθούν όλα τα έγγραφα, είτε παρέχοντας καινούριες πληροφορίες, είτε διορθώνοντας τυχόν λάθη που εντοπίστηκαν. Όλες οι κλινικές δοκιμές υπόκεινται σε ελέγχους και επιθεωρήσεις. Σε κλινικές δοκιμές, δεν είναι ασυνήθιστο να συμβαίνουν σφάλματα. Τα σφάλματα μπορεί να αφορούν στατιστικά λάθη σε κλινικές μελέτες μέσω της ακατάλληλης χρήσης στοιχείων που συντελούν σε μια σειρά στατιστικών αναλύσεων. Ανατρέχοντας σ αυτά είναι το μέγεθος δείγματος, η ανάλυση ισχύος, το διάστημα εμπιστοσύνης, την προκατάληψη σε κλινικές δοκιμές, την προκατάληψη σε δημοσιεύσεις, τις προγνωστικές αξίες και την διασταύρωση στοιχείων. Η επίκληση στην προκατάληψη αποτελεί έναν γενικό στατιστικό όρο που σημαίνει συστηματική (όχι τυχαία) απόκλιση από την πραγματική τιμή.

Ωστόσο αξιοσημείωτο σφάλμα αποτελούν και οι υπερβολικές παραβιάσεις πρωτοκόλλου (PV), οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη των ασθενών και να εισαγάγουν λάθη στα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής που οδηγούν σε εσφαλμένα συμπεράσματα της δοκιμής. Η αδυναμία

απόδειξης αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας , οι ενδεχόμενες δημοσιονομικές επιπτώσεις, τα κριτήρια εκλεξιμότητας, η εφαρμογή ποσοτικών μέτρων, η επένδυση χρόνου ασθενούς και η ελλιπή εκπαίδευση ή κατάρτιση όλων των ενεχομένων σε μια μελέτη αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο αναφοράς σφαλμάτων κατά την διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής.

Ανατρέχοντας βιβλιογραφικά σε συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά αναλύσεις οι οποίες δημοσιεύτηκαν σε PubMed & PMC Labs αντλήθηκαν πληροφορίες για την προσέγγιση των ενδεχόμενων σφαλμάτων κατά την διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών.

Τέτοια σφάλματα έχουν τη δυνατότητα να εισαγάγουν μεροληψία στις εκτιμήσεις του αποτελέσματος της θεραπείας και να επηρεάσουν την εγκυρότητα της δοκιμής, ωστόσο υπάρχει μικρό κίνητρο για τους ερευνητές να αναφέρουν αυτά τα σφάλματα και δεν είναι σαφές πόσο συχνά συμβαίνουν.

4 ABSTRACT

Medical research that began on humans with its roots in the distant past is now very widespread. The choice of treatment, he argues, should be based on the results of well-designed research that has already tried and confirmed its beneficial effect due to treatment in humans.

The history of clinical research is replete with centuries of examples of insults against the legal goods of personal liberty, physical integrity and life due to lack of information, guidelines and legal framework. The establishment of rules, guidelines and legislation has become a necessity because clinical trials are the only way to develop and approve new / innovative research products in order to secure their marketing authorization. The rights, safety and quality of life of the participants in a clinical study are now a priority and are protected at all costs.

Implementing the European Legislative Framework with Ministerial Decisions as well as the 13 established ICH GCP guidelines for all phases of clinical trials to determine the therapeutic dose, efficacy and safety for a new drug or treatment or medical device or device.

The sponsor, the assigned research organization, the researcher - institution and even the competent approval authorities of the country are mentioned with clear conditions, instructions and obligations. The number of multinational and multicenter trials presupposes that the main documents included in a clinical trial are based on the ICH GCP guidelines. The protocol, the consent form after informing the participant, the researcher's manual, and any other documents intended for the participants, are adapted to the instructions announced by the competent approval authorities (EOF / NEC).

The monitoring of the clinical trial is the responsibility of the sponsor who through specific supervision procedures and authorized scientific associates with specific supervisory responsibilities (CRAs), ensuring that the clinical trial is conducted, adhering to the data in accordance with the protocol, standard operating procedures, practice and applicable regulatory requirements. During a clinical trial, all documents can be modified, either by providing new information or by correcting any errors found.

All clinical trials are subject to controls and inspections. In clinical trials, errors are not uncommon. Errors can be related to statistical errors in clinical trials through the inappropriate use of data that contribute to a number of statistical analyzes. Looking at these are sample size, strength analysis, confidence interval, bias in clinical trials, bias in publications, prognostic values, and cross-referencing. Invoking prejudice is a general statistical term that means a systematic (not random) deviation from the true value.

However, excessive protocol (PV) violations are also a notable mistake, which can lead to harm to patients and introduce errors in the results of a clinical trial that lead to erroneous test conclusions. The inability to prove efficacy or safety, the potential financial implications, the eligibility criteria, the implementation of quantitative measures, the investment of patient time and the lack of education or training of all those involved in a study are a cornerstone of error reporting in a clinical trial.

By referring to systematic reviews and then analyzes published in PubMed & PMC Labs, information was obtained on the approximation of possible errors during the clinical trials.

Such errors have the potential to introduce bias into treatment outcome assessments and affect test validity, however there is little incentive for researchers to report these errors and it is not clear how often they occur.

5 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ιστορικά σημαντικά γεγονότα τα οποία αφορούν την κλινική έρευνα όπως η μελέτη της σύφιλης, η μελέτη James Lind το 1747 για το σκορβούτο και τα Ναζιστικά πειράματα τα οποία αντί να θεωρηθούν έρευνα στο όνομα της επιστήμης κατέληξαν να είναι εγκλήματα τα οποία αποτέλεσαν στην ιστορία, την αιτία από όπου προέκυψε η αναγκαιότητα για θέσπιση κανόνων, κατευθυντήριων οδηγιών και νομοθετικού πλαισίου για τις κλινικές μελέτες προκειμένου να αναπτυχθούν, να εγκριθούν καινοτόμα ερευνητικά προϊόντα, ώστε να εξασφαλίσουν άδεια κυκλοφορίας.

Τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των συμμετεχόντων σε κλινική μελέτη αποτελεί προτεραιότητα και προστατεύονται με κάθε κόστος σήμερα. Η Ελλάδα ακολουθεί το Ευρωπαϊκό νομοθετικό πλαίσιο όπου υπάρχουν Υπουργικές Αποφάσεις καθώς και 13 θεσπισμένες κατευθυντήριες οδηγίες του ICH GCP για όλες τις φάσεις των κλινικών δοκιμών. Η έναρξη μιας κλινικής δοκιμής προϋποθέτει την κατάθεση του φακέλου της δοκιμής σε όλες τις αρμόδιες αρχές. Αφού αξιολογηθεί ο φάκελος, προκύπτει η έγκριση από τον ΕΟΦ, μετά από θετική γνωμοδότηση της ΕΕΔ και τίθενται οι υπογραφές στην «τετραμερή σύμβαση» από όλα τα μέλη.

Η εργασία αυτή προέκυψε από την ανάγκη να ανασκοπηθούν συγκεντρωτικά τα λάθη τα οποία προκύπτουν κατά την διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών με απώτερο σκοπό την αποφυγή ύπαρξής τους. Ελπίζεται να αποτελέσει συμβολή για την κατάρτιση όλων των ενεχομένων μιας κλινικής δοκιμής, που θα διαφυλάσσει τα δικαιώματα, την ασφάλεια και την ευημερία των συμμετεχόντων σε κλινική μελέτη.

Ύψιστης σημασίας είναι η αναγκαιότητα ύπαρξης περισσότερων κλινικών δοκιμών για την χώρα μας καθώς απορρέουν τεράστια οικονομικά οφέλη, πολιτικά αλλά και κοινωνικά.

Με την ύπαρξη νέων / καινοτόμων θεραπειών δημιουργείται ένα σημαντικό κεφάλαιο στην ιστορία των κλινικών δοκιμών. Με την αποφυγή λαθών κατά την διεξαγωγή τους συντελείται εκσυγχρονισμός αλλά και αξιοπιστία.

6 ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΈΡΕΥΝΑΣ

6.1.1.1 Ιστορική Αναδρομή Κλινικής Έρευνας

Η πρώτη τυχαioποιημένη κλινική δοκιμή σε πλοίο έγινε από τον James Lind το 1747 για το σκορβούτο (εξαιτίας αυτού κάθε χρόνο στις 20 Μαΐου έχει καθιερωθεί να εορτάζεται η Παγκόσμια Ημέρα Κλινικών Μελετών προς τιμή του). Ανέπτυξε τη θεωρία ότι τα εσπεριδοειδή θεραπεύουν το σκορβούτο καθώς όσοι έλαβαν εσπεριδοειδή βίωσαν “τα πιο αιφνίδια και καλά ορατά αποτελέσματα”. Εισηγήθηκε για τα οφέλη της υγείας ζητώντας καλύτερες συνθήκες για το ναυτικό προσωπικό με εξαερισμό στα πλοία, βελτιωμένη καθαριότητα των σωμάτων, βελτίωση της ένδυσης και των κρεβατιών καθώς και απολύμανση διά καπνού με θείο και αρσενικό κάτω από το κατάστρωμα. Προτάθηκε και η απόκτηση γλυκού νερού μέσω της απόσταξης θαλασσινού.

Το έργο του προχώρησε στην πρακτική της προληπτικής ιατρικής και της βελτίωσης της διατροφής. Ο σχεδιασμός της μελέτης έδωσε έμπνευση και παρείχε πληροφορίες για το σχεδιασμό των μελλοντικών κλινικών μελετών (Lind, 2012).

Όμως, δεν υπήρχε παγκόσμια αποδεκτός κώδικας που να ορίζει την ηθική της έρευνας σε ανθρώπους και τον Κώδικα της Νυρεμβέργης (1947).

6.1.1.2 Κώδικας της Νυρεμβέργης

Η διακήρυξη του Κώδικα της Νυρεμβέργης το 1947 ήταν το πρώτο διεθνές έγγραφο που αφορούσε ζητήματα ηθικής στις κλινικές μελέτες. Προέκυψε ως αποτέλεσμα των πειραμάτων που διεξάγονταν από γιατρούς σε φυλακισμένους και κρατούμενους χωρίς την θέληση τους κατά την διάρκεια του δευτέρου Παγκοσμίου πολέμου (Gilvary J., 2002).

Ο Κώδικας της Νυρεμβέργης έχει τις ρίζες του στην απόφαση του Στρατοδικείου της Νυρεμβέργης στην υπόθεση κατά Karl Brandt κ.α. του 1947 και συμπεριλαμβάνει δέκα κανόνες για τους ερευνητές και θεραπευτές κυρίως της ιατρικής επιστήμης, οι οποίες θέτουν περιορισμούς σε πειράματα με ανθρώπους (www.ruhr-uni-bochum.de/zme/Nuernberg.htm)

Οι κανόνες του Κώδικα της Νυρεμβέργης είναι στον αριθμό τους 10 και έχουν ως εξής:

1. Η εθελοντική συναίνεση του υποκειμένου είναι απολύτως απαραίτητη και θεμελιώδης.
2. Το πείραμα πρέπει να παράγει ωφέλη για το κοινωνικό σύνολο και αποτελέσματα που να μην μπορούν να πραγματοποιηθούν με άλλες μεθόδους ή μέσα διερεύνησης και να μην είναι το πείραμα αυτό κακοσχεδιασμένο, τυχαίο ή περιττό.
3. Να βασίζεται σε αποτελέσματα που έχουν προκύψει από πειράματα πάνω σε ζώα και στις γνώσεις για την ασθένεια ή για άλλο διερευνώμενο πρόβλημα, με τέτοιο τρόπο ώστε τα επερχόμενα αποτελέσματα να δικαιολογούν τη διεξαγωγή του,
4. Να διεξάγεται με σκοπό την αποφυγή κάθε μη αναγκαίας σωματικής και ψυχικής ταλαιπωρίας και ενδεχόμενης βλάβης των υποκειμένων,
5. Να μην διεξάγεται το πείραμα, εφόσον εικάζεται εκ των προτέρων ότι θα προκληθεί θάνατος ή τραυματισμός ως αποτέλεσμα αυτού, εκτός εάν οι ίδιοι οι επιστήμονες που το διεξάγουν είναι στην θέση του υποκειμένου του πειράματος,
6. Κατά το πείραμα η επίλυση του προβλήματος να έχει μεγαλύτερη ανθρωπιστική αξία από την ενδεχόμενη βλάβη που ίσως προκληθεί,
7. Να υπάρχουν οι κατάλληλες προετοιμασίες και κατάλληλες εγκαταστάσεις για την προστασία του εξεταζόμενου, προς αποτροπή κάθε πιθανής σωματικής βλάβης, αναπηρίας ή θανάτου,
8. Να διεξάγεται το πείραμα καθ' όλα τα στάδιά του από επιστημονικά εγκεκριμένα άτομα με ιδιαίτερες δεξιότητες με απώτερο σκοπό τον υψηλότερο βαθμό φροντίδας,
9. Κατά την διεξαγωγή του πειράματος ο εξεταζόμενος είναι ελεύθερος να εγκαταλείψει την πειραματική ομάδα, εφόσον η ψυχική και φυσική κατάσταση του καταδεικνύει αδυναμία στην συνέχιση της συμμετοχής του σ αυτό,

10. Ο επιστημονικά υπεύθυνος του πειράματος να είναι σε θέση να διακόψει το πείραμα σε οποιοδήποτε στάδιο, αν πιθανώς υπάρχει ενδεχόμενο κατά την συνέχισή του πειράματος μπορεί να προκληθεί βλάβη, αναπηρία ή θάνατος στα υποκείμενα που υποβάλλονται σε αυτό (U.S. Government Printing Office, 1949).

6.1.1.3 Διακήρυξη του Ελσίνκι

Τα διεθνή πρότυπα για την διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών τέθηκαν το 1964 από τον Παγκόσμιο Ιατρικό Σύλλογο (World Medical Association–WMA,) με την Διακήρυξη του Ελσίνκι, όπως αναθεωρήθηκε στο Τόκιο το 1989, στην Ν. Αφρική το 1996 και στο Εδιμβούργο, τελευταία φορά , τον Οκτώβριο του 2000 (Gilvary J., 2002).

Η διακήρυξη του Ελσίνκι είναι μια περιεκτική διεθνής δήλωση των κανόνων ηθικής που πρέπει να τηρούνται κατά την διεξαγωγή ερευνών σε ανθρώπους.

Πρόκειται για ένα σύνολο δεοντολογικών αρχών σχετικά με τον ανθρώπινο πειραματισμό που αναπτύχθηκε από την ιατρική κοινότητα και την Παγκόσμια Ιατρική Οργάνωση (World Medical Association) και θεωρείται ευρέως ως ο ακρογωνιαίος λίθος της ηθικής της ιατρικής έρευνας σε ανθρώπους (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects).

Θεμελιώδης αρχή είναι ο σεβασμός του ατόμου (άρθρο 8), το δικαίωμά του στην αυτοδιάθεση και το δικαίωμα λήψης τεκμηριωμένων αποφάσεων (άρθρα 20, 21 και 22) σχετικά με τη συμμετοχή στην έρευνα, τόσο σε αρχικό στάδιο όσο και κατά τη διάρκεια της έρευνας. Το καθήκον του ερευνητή είναι αποκλειστικά προς τον ασθενή (άρθρα 2, 3 και 10) ή τον εθελοντή (άρθρα 16, 18), και ενώ υπάρχει πάντα η ανάγκη για έρευνα (άρθρο 6), η ευημερία του υποκειμένου πρέπει πάντα να υπερισχύει των συμφερόντων του από την επιστήμη και την κοινωνία (άρθρο 5), και τα ηθικά ζητήματα πρέπει πάντα να υπερτερούν των νόμων και των κανονισμών (άρθρο 9). Η αναγνώριση των ευάλωτων ατόμων και ομάδων απαιτεί ιδιαίτερη επαγρύπνηση (άρθρο 8). Αναγνωρίζεται πως όταν ο συμμετέχων στην έρευνα είναι ανίκανος, σωματικά ή διανοητικά ανίκανος να παρέχει τη συγκατάθεσή του ή είναι ανήλικος (άρθρα 23, 24), τότε θα πρέπει να υποκαθίσταται με την συγκατάθεση από άτομο που ενεργεί προς το συμφέρον του υποκειμένου και η συγκατάθεσή θα πρέπει να εξακολουθήσει να λαμβάνεται εάν και εφόσον καθίσταται δυνατόν (άρθρο 25).

Έχουν πραγματοποιηθεί οι παρακάτω αναθεωρήσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι:

1. 29η Γενική Συνέλευση WMA, Τόκιο, Ιαπωνία, Οκτώβριος 1975
2. 35η Γενική Συνέλευση WMA, Βενετία, Ιταλία, Οκτώβριος 1983
3. 41η Γενική Συνέλευση WMA, Χονγκ Κονγκ, Σεπτέμβριος 1989
4. 48η Γενική Συνέλευση WMA, Somerset West, Δημοκρατία της 5. Νότιας Αφρικής, Οκτώβριος 1996
5. 52η Γενική Συνέλευση WMA, Εδιμβούργο, Σκωτία, Οκτώβριος 2000
6. 53η Γενική Συνέλευση WMA, Ουάσιγκτον DC, ΗΠΑ, Οκτώβριος 2002
7. 55η Γενική Συνέλευση WMA, Τόκιο, Ιαπωνία, Οκτώβριος 2004
8. 59η Γενική Συνέλευση WMA, Σεούλ, Δημοκρατία της Κορέας, Οκτώβριος 2008
- 64η Γενική Συνέλευση WMA, Φορταλέζα, Βραζιλία, Οκτώβριος 2013

6.1.1.4 Belmont Report

Η έκθεση του Belmont (από το Συνεδριακό Κέντρο Belmont που συνήλθαν οι συνεδριοί) συντάχθηκε από την Εθνική Επιτροπή για την Προστασία των Ανθρώπινων Υποκειμένων της Βιοϊατρικής και Συμπεριφορικής Έρευνας των ΗΠΑ. Η Επιτροπή, που συγκροτήθηκε ως αποτέλεσμα του Ομοσπονδιακού Νόμου για την Έρευνα του 1974 για τον προσδιορισμό των βασικών ηθικών αρχών, που θα έπρεπε να διέπουν τη διεξαγωγή της βιοϊατρικής και συμπεριφορικής έρευνας που αφορά ανθρώπινα υποκείμενα και να αναπτύξει κατευθυντήριες γραμμές για να διασφαλίσει ότι η έρευνα αυτή διεξάγεται σύμφωνα με συγκεκριμένες αρχές. Κατόπιν συνεχούς ενημέρωσης και αποτέλεσμα μηνιαίων συζητήσεων οι οποίες διήρκεσαν σχεδόν τέσσερα χρόνια και μετά από τέσσερις ημέρες εντατικών συζητήσεων το 1976, η Επιτροπή δημοσίευσε την έκθεση Belmont, η οποία συγκεκριμενοποιεί προσδιορίζοντας βασικές αρχές δεοντολογίας και κατευθυντήριες γραμμές που αντιμετωπίζουν ηθικά ζητήματα που προκύπτουν από τη διεξαγωγή δοκιμών με ανθρώπους.

Οι βασικές αρχές της έκθεσης του Belmont συνοψίζονται στα εξής:

- Σεβασμός προς τα πρόσωπα με την προστασία της αυτονομίας όλων των ανθρώπων με ευγενή και με κάθε σεβασμό μεταχείρισή τους προϋποθέτοντας την ενήμερη συναίνεσή τους. Οι ερευνητές πρέπει να είναι ειλικρινείς και να μην προβαίνουν σε οποιαδήποτε μορφή εξαπάτησης.
- Η διασφάλιση της ωφελιμότητας με την προαγωγή της φιλοσοφία του "Μη βλάπτεις" μεγιστοποιώντας τα οφέλη για την ερευνητική δραστηριότητα και ελαχιστοποιώντας τους κινδύνους για τα υποκείμενα της έρευνας.
- Δικαιοσύνη με την διασφάλιση της δίκαιης διαχείρισης των διαδικασιών — της δίκαιης κατανομής του κόστους και οφέλους των συμμετέχοντων στην έρευνα (Belmont Report, 2019).

Πίνακας 1 Βασικές Αρχές και Εφαρμογές, όπως περιγράφονται στην έκθεση BELMONT

Ηθικές Αρχές για Έρευνα	Εφαρμογές των Δεοντολογικών Αρχών για την Έρευνα - Σεβασμός για τους Ανθρώπους
Σεβασμός για τους Ανθρώπους -Τα άτομα χρήζουν διαχείρισης ως αυτόνομοι οργανισμοί - Τα άτομα με περιορισμένη αυτονομία έχουν το δικαίωμα προστασίας	Ενήμερη Συγκατάθεση - Η εκούσια συμμετοχή των εθελοντών σε έρευνα, στο βαθμό που είναι ικανοί, πρέπει να έχουν τη δυνατότητα να επιλέξουν τι θα συμβεί ή δεν θα συμβεί σε αυτούς Η διαδικασία συγκατάθεσης πρέπει να περιλαμβάνει τρία στοιχεία: - Πληροφορίες - Κατανόηση - Εθελοντική συμμετοχή
Ευημερία - Δεν θα πρέπει να βλάπτεται ο άνθρωπος - Μέσω της έρευνας να μεγιστοποιούνται τα πιθανά οφέλη και να ελαχιστοποιούνται οι πιθανοί κίνδυνοι	Αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών - Οι κίνδυνοι και τα οφέλη πρέπει να αξιολογούνται με συστηματικό τρόπο
Δικαιοσύνη - Τα οφέλη και οι κίνδυνοι της έρευνας πρέπει να κατανέμονται δίκαια	Επιλογή των Συμμετεχόντων - Εφαρμογή και τήρηση δίκαιων διαδικασιών και αποτελεσμάτων στην επιλογή των συμμετεχόντων στην έρευνα

6.1.1.5 ICH GCP

Όσον αφορά την ορθή κλινική πρακτική (GCP) πρόκειται για ένα διεθνές ηθικό και επιστημονικά ποιοτικό πρότυπο για το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την επίδοση, την παρακολούθηση, τον έλεγχο, την καταγραφή, την ανάλυση και την αναφορά κλινικών δοκιμών. Εφαρμόζοντας το GCP παρέχεται η διαβεβαίωση ότι τα δεδομένα και τα αναφερόμενα αποτελέσματα είναι αξιόπιστα και ακριβή και ότι τα δικαιώματα, η ακεραιότητα και η εμπιστευτικότητα των συμμετεχόντων τηρούνται και προστατεύονται (Malaysian Guideline for Good clinical practice, 2011).

Η Διεθνής Διάσκεψη προκειμένου να επιτύχει την εναρμόνιση των τεχνικών απαιτήσεων για την καταχώριση των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση (ICH) εξέδωσε τις κατευθυντήριες οδηγίες ICH: E6 κατευθυντήριες οδηγίες για το GCP συμβάλλοντας να ξεπεραστούν οι διεθνείς ασυνέπειες GCP σε όλες τις χώρες. Το ICH-GCP είναι πλέον ένα εναρμονισμένο πρότυπο το οποίο διασφαλίζει την προστασία των δικαιωμάτων, την ασφάλεια και την ευημερία των ανθρώπων, βελτιώνει την ποιότητα των δεδομένων, επιταχύνει την διάθεση νέων φαρμακευτικώνσκευασμάτων και μειώνει το κόστος για τους χορηγούς και το ευρύ κοινό. Το παρόν πρότυπο παρέχει τη δημόσια διαβεβαίωση ότι τα δεδομένα κλινικών δοκιμών είναι αξιόπιστα.

Οι δεκατρείς βασικές αρχές του ICH-GCP είναι οι εξής:

1. Βάσει των αρχών της ηθικής δεοντολογίας που έχουν προέλευση από την Διακήρυξη του Ελσίνκι και είναι σύμφωνες με το GCP και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις θα πρέπει να διεξάγονται οι κλινικές δοκιμές.
2. Πριν από την έναρξη της κλινικής δοκιμής, οι αναμενόμενοι κίνδυνοι και τα μειονεκτήματα θα πρέπει να αξιολογούνται προκειμένου να αντισταθμίζεται το αναμενόμενο όφελος για το μεμονωμένο άτομο και την κοινωνία. Μια δοκιμή πρέπει να ξεκινήσει και να συνεχιστεί μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν και δικαιολογούν τους κινδύνους.
3. Τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των ατόμων είναι τα ύψιστης σημασίας ζητήματα και πρέπει να υπερισχύουν του ενδιαφέροντος της επιστήμης και της κοινωνίας. 4. Τα διαθέσιμα κλινικά και μη κλινικά δεδομένα για ένα ερευνητικό προϊόν πρέπει να επαρκούν για την υποστήριξη της προτεινόμενης κλινικής δοκιμής.
5. Οι κλινικές δοκιμές πρέπει να είναι επιστημονικά τεκμηριωμένες και να περιγράφονται με σαφήνεια και λεπτομέρεια από το πρωτόκολλο.
6. Μια κλινική δοκιμή πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με το πρωτόκολλο που έχει λάβει έγκριση από την επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου (IRB) / ανεξάρτητη επιτροπή δεοντολογίας (IEC) / θετική γνώμοδότηση.
7. Η ιατρική περίθαλψη που παρέχεται και οι ιατρικές αποφάσεις που λαμβάνονται για λογαριασμό των ατόμων που συμμετέχουν σε μια κλινική δοκιμή πρέπει πάντα να είναι ευθύνη ενός ειδικευμένου ιατρού ή, κατά περίπτωση, ενός ειδικευμένου οδοντίατρου.
8. Κάθε άτομο σε θέση επιστημονικού συνεργάτη όπου καλείται να συμμετέχει στη διεξαγωγή μιας δοκιμής θα πρέπει να διαθέτει τα κατάλληλα προσόντα όπως εκπαίδευση, και πείρα για την εκτέλεση των αντίστοιχων καθηκόντων του.
9. Θα πρέπει να λαμβάνεται συνειδητή συναίνεση από κάθε άτομο με την πλήρη ελευθερία αυτού πριν από τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή.
10. Όλα τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών πρέπει να καταγράφονται, να διακινούνται και να αποθηκεύονται με τρόπο που να καθίσταται δυνατή η ακριβή αναφορά, ερμηνεία και επαλήθευση.
11. Απαραίτητη η τήρηση της εμπιστευτικότητας των αρχείων που θα μπορούσαν να εντοπίζουν τα άτομα, διαφυλάσσοντας τους κανόνες ιδιωτικής ζωής σύμφωνα με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.
12. Τα ερευνητικά προϊόντα πρέπει να παρασκευάζονται, να διακινούνται καθώς και να αποθηκεύονται σύμφωνα με την ισχύουσα ορθή παρασκευαστική πρακτική (GMP). Θα πρέπει να τηρείται το εγκεκριμένο πρωτόκολλο.
13. Πρέπει να εφαρμοστούν συστήματα με διαδικασίες που να διασφαλίζουν την ποιότητα σε μια κλινική δοκιμή. Όλες οι κλινικές δοκιμές θα πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές δεοντολογίας, με έγκυρα επιστημονικά στοιχεία καθώς με σαφή και λεπτομερή πρωτόκολλα. Τα ερευνητικά προϊόντα θα πρέπει να κατασκευάζονται σύμφωνα με την ορθή πρακτική παρασκευής (EMA,2002). Οι αρχές του ICH GCP τροποποιήθηκαν τον Νοέμβριο του 2016 συνεχίζοντας με την διασφάλιση προστασίας των ανθρώπων και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών. Επιπροσθέτως ενημερώθηκαν τα πρότυπα τήρησης ηλεκτρονικών αρχείων και τα βασικά έγγραφα που αποσκοπούν στην αύξηση της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας των κλινικών δοκιμών (ICH, 2019).

6.1.2 Νομοθετικό Πλαίσιο Κλινικών Δοκιμών

6.1.2.1 EudraLex

Το EudraLex είναι η νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης που αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα και αποτελείται από 10 τόμους. Στον τόμο 4 παρέχονται ακριβείς οδηγίες για τις διαδικασίες παραγωγής του φαρμακευτικού προϊόντος, τον έλεγχο ποιότητας, την διάθεση του ερευνητικού φαρμακευτικού προϊόντος, τις διαδικασίες τυφλοποίησης ,τους κωδικούς τυχαιοποίησης, την επισήμανση του φαρμακευτικού προϊόντος, τη συσκευασία την παραγγελία, την αποστολή, επιστροφή και καταστροφή των προμηθειών που παρέχονται σε μια κλινική δοκιμή. Στις κλινικές δοκιμές που αφορούν τον άνθρωπο ακολουθούμε τον τόμο 1, τόμο 2, τόμο 3, τόμο 4, τόμο 9 και τόμο 10. (Eudralex, 2019).

6.1.2.2 Efficacy guidelines/ICH

Οι πρακτικές βάσει του International Conference on Harmonisation (ICH) στο πλαίσιο της αποτελεσματικότητας αφορούν τον σχεδιασμό, την διεξαγωγή, την ασφάλεια και την αναφορά κλινικών δοκιμών. Καλύπτουν επίσης νέους τύπους φαρμάκων που προέρχονται από βιοτεχνολογικές μεθόδους και τη χρήση τεχνικών φαρμακογενετικής /φαρμακογονιδιωματικής για την παραγωγή καλύτερων στοχοθετημένων φαρμάκων. (ICH GCP, 2019).

6.1.2.3 Εθνική νομοθεσία

Υπουργική Απόφαση Α6/10983/1/1984 (ΦΕΚ Β' 886). Η πρώτη Υπουργική Απόφαση κάνει αναφορά στις γενικές και ειδικές προϋποθέσεις για την προστασία του ανθρώπου κατά τις κλινικές δοκιμές των φαρμάκων και τους όρους διεξαγωγής τους. Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/2003 (ΦΕΚ Β' 1973).

Η ανωτέρω Υπουργική Απόφαση εναρμόνιζε την Ελληνική Νομοθεσία προς την αντίστοιχη Κοινοτική Σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/EK της 4ης Απριλίου 2001 «για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο. Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3α/79602/25-1-07 (ΦΕΚ Β' 64). Η ανωτέρω Υπουργική Απόφαση εναρμόνιζε την Ελληνική Νομοθεσία προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνα με την Οδηγία 2005/28/EK της 8ης Απριλίου 2005 «για τον καθορισμό αρχών και λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών για την ορθή κλινική πρακτική όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο, καθώς και των απαιτήσεων για την έγκριση της παρασκευής ή εισαγωγής τέτοιων προϊόντων». Τροποποίηση της κοινής υπουργικής απόφασης ΔΥΓ3α/89292/31.12.2003 (Β' 1973) «Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/EK της 4ης Απριλίου 2001 για τη 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». Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/οικ. 18910 (ΦΕΚ Β' 390). Η ανωτέρω Υπουργική Απόφαση συμπληρώνει την υπ' αριθμ. ΔΥΓ3α/89292/2003 (ΦΕΚ Β' 1973) κοινή υπουργική απόφαση «Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/EK της 4ης Απριλίου 2001 για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο», όπως αυτή τροποποιήθηκε ήδη και ισχύει σήμερα, προς το σκοπό εναρμόνισης, απλούστευσης και εξορθολογισμού των διαδικασιών διεξαγωγής των Κλινικών Μελετών. Υπουργική Απόφαση Γ5α/59676/22-12-2016 (ΦΕΚ Β' 4131). Η ανωτέρω Υπουργική Απόφαση αναφέρει διατάξεις για την εφαρμογή του Κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Απριλίου 2014 για τις κλινικές δοκιμές που προορίζονται για τον άνθρωπο και την κατάργηση της Οδηγίας 2001/20/EK.

6.1.3 Φάσεις Κλινικών Δοκιμών

Η κλινική έρευνα αναφέρεται σε όλες τις έρευνες που πραγματοποιούνται σε ανθρώπους (υγιείς ή μη) και αποτελεί απαραίτητο μέσο για τη διερεύνηση και κατανόηση της ανθρώπινης φυσιολογικής λειτουργίας, των αιτιών των διαφόρων ασθενειών καθώς και για τον σχεδιασμό και την ανάπτυξη νέων, καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων με σκοπό την εξασφάλιση καλύτερης φροντίδας των ασθενών. Η κλινική έρευνα διέπεται από παγκοσμίως αποδεκτές και ιδιαίτερα αυστηρές επιστημονικές, δεοντολογικές και ηθικές αρχές καθότι αποτελεί το μοναδικό εγκεκριμένο τρόπο δημιουργίας και ανάπτυξης νέων φαρμάκων μέσω των κλινικών δοκιμών.

Συγκεκριμένα ο ορισμός της κλινικής δοκιμής δίνεται στο Άρθρο 2 της Ευρωπαϊκής Νομοθεσίας 2001/20ΕΚ ως εξής «Κλινική Δοκιμή»: κάθε διερεύνηση επί ανθρώπου η οποία αποβλέπει στον προσδιορισμό ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών ή/και άλλων φαρμακοδυναμικών δράσεων ενός ή περισσότερων δοκιμαζόμενων φαρμάκων ή/και στον εντοπισμό ενδεχόμενων παρενεργειών ενός ή περισσότερων δοκιμαζόμενων φαρμάκων ή/και στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων δοκιμαζόμενων φαρμάκων, με στόχο τον έλεγχο της ασφάλειας ή/και της αποτελεσματικότητάς τους.

Οι κλινικές δοκιμές διακρίνονται σε αυτές που διεξάγονται είτε σε ένα μόνο κέντρο είτε σε πολλά κέντρα ταυτοχρόνως, σε ένα ή περισσότερα κράτη μέλη (Directive 2001/20/EC). Πριν από την χορήγηση οποιουδήποτε νέου φαρμακευτικού προϊόντος στον άνθρωπο, αυτό προϋποθέτει την δημιουργία του μέσα στο εργαστήριο, την δοκιμή του σε ζώα, και να χαρακτηριστεί όσον αφορά τη δομή, τη σταθερότητα και την καθαρότητα. Οι δοκιμές στα ζώα αφορούν τον έλεγχο της τοξικότητας, την αποτελεσματικότητα, την φαρμακοκινητική και την φαρμακοδυναμική. Στις ΗΠΑ, μια αίτηση Νέου Ερευνητικού Φαρμάκου (Investigational New Drug) απαιτεί την κατάθεση στον FDA προς έγκριση για την έναρξη των κλινικών δοκιμών.

Η συγκεκριμένη αίτηση συνοψίζει τα δεδομένα της χημείας και της σταθερότητας της δραστικής φαρμακευτικής ουσίας, μελέτες που χρησιμοποίησαν μεθόδους *in vitro*, δεδομένα για την τοξικότητα και την αποτελεσματικότητα που προήλθαν από μελέτες σε ζώα και οποιαδήποτε διαθέσιμα δεδομένα προέκυψαν για τους ανθρώπους.

Οι φάσεις της κλινικής έρευνας είναι τα στάδια στα οποία οι επιστήμονες διεξάγουν πειράματα με μια παρέμβαση υγείας με σκοπό να αποκτήσουν επαρκή στοιχεία για μια διαδικασία που θεωρείται αποτελεσματική ως ιατρική θεραπεία για τον άνθρωπο.

Συνεπώς οι κλινικές δοκιμές ταξινομούνται σε κλινικές δοκιμές Φάσης 0, Φάσης I, Φάσης II, Φάσης III και Φάσης IV. Οι άδειες κυκλοφορίας παρέχονται από οργανισμούς όπως τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α (FDA), τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων της χώρας μας (ΕΟΦ) (Dal Pan ET ALL.,2016)

6.1.3.1 Κλινική Δοκιμή Φάσης 0 ή Early Phase 1

Μια δοκιμή φάσης 0 είναι η πρώτη δοκιμή όπου ένα προτεινόμενο φάρμακο χρησιμοποιείται σε περιορισμένο αριθμό εθελοντών ανθρώπων. Η δοκιμή Φάσης 0 είναι η πρώτη ανθρώπινη κλινική δοκιμή ενός νέου και κυρίως μη δοκιμασμένου φαρμάκου. Λόγω των άγνωστων και των αναμενόμενων κινδύνων που παρουσιάζει το ΥΕΦΠ, το δείγμα των εθελοντών που επιλέγονται για αυτή τη φάση κυμαίνεται μεταξύ 10 και 12 ατόμων. Στο πρώτο στάδιο των δοκιμών, οι επιλεγμένοι άνθρωποι είναι συνήθως υγιείς εθελοντές και όχι άτομα που πάσχουν από την πάθηση για την

οποία ερευνάται το φάρμακο. Οι άγνωστοι κίνδυνοι που περιβάλλουν τη χρήση του φαρμάκου οδηγούν στην χρήση πολύ μικρών ποσοτήτων φαρμάκου (αυτές που βρέθηκαν μη τοξικές στις μελέτες σε ζώα) και για ελάχιστη διάρκεια (μικρότερη από αυτή των επτά ημερών). Αυτό γίνεται με σκοπό να περιορισμό τυχόν παρενεργειών που μπορεί να προκαλέσει η έκθεση στο φάρμακο.

Ο στόχος των κλινικών δοκιμών φάσης 0 δεν είναι να εξετάσει τα θεραπευτικά αποτελέσματα αλλά να ελεγχθεί η συμπεριφορά του φαρμάκου στους ανθρώπους και να συλλέξει προκαταρκτικά δεδομένα δράσης του φαρμάκου στο σώμα και της δράσης του σώματος με το φάρμακο. Επιπρόσθετα η κλινική δοκιμή φάσης 0 χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση των υποψήφιων φαρμάκων και την επιλογή αυτών που πρέπει να προχωρήσουν στη δοκιμή φάσης I. Οι κλινικές δοκιμές φάσης 0 επιτρέπουν με αυτόν τον τρόπο να εξασφαλίζονται αξιόπιστα δεδομένα. Τα φάρμακα που προχωρούν σε κλινικές δοκιμές φάσης I εξετάζονται σε αυξανόμενες δόσεις προκειμένου να καθιερωθεί η ασφαλής δοσολογία. Ωστόσο μια κλινική δοκιμή φάσης 0 ονομάζεται επίσης Δοκιμή πριν από τη φάση I ή κλινική δοκιμή "proof-of-concept". Απαιτείται η κλινική δοκιμή φάσης 0 για την αύξηση της ασφάλειας αλλά και της επιτυχίας των νέων δοκιμών φαρμάκων (Murgo, 2008).

6.1.3.2 Κλινική Δοκιμή Φάσης I

Η κλινική δοκιμή φάσης I ορίζεται ως μια κλινική δοκιμή που στοχεύει στη φαρμακολογική δοκιμή υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος όταν αυτό χορηγείται σε ανθρώπους και ο χορηγός και ο ερευνητής δεν γνωρίζουν οποιαδήποτε ένδειξη ότι το ΥΕΦΠ έχει δράσεις που μπορεί να είναι προς όφελος των συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή. Στις κλινικές δοκιμές φάσης I περιλαμβάνονται και οι δοκιμές πρώτης χορήγησης φαρμάκου σε ανθρώπους «First In Human» . Ο σκοπός των δοκιμών First In Humans είναι για να αξιολογηθεί κατά πρώτη φορά ένα υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν (ΥΕΦΠ) στον άνθρωπο, να μελετηθεί η φαρμακολογία του ανθρώπου, η ανοχή και η ασφάλεια του ΥΕΦΠ και να συγκριθεί ο τρόπος με τον οποίο οι επιπτώσεις που παρατηρούνται σε μη κλινικές μελέτες. Οι First In Humans κλινικές δοκιμές συσχετίστηκαν περισσότερο με ένα σχεδιασμό μοναδικής ανοδικής δόσης (Single Ascending Dose), το οποίο στη συνέχεια ακολουθήθηκε από κλινικές δοκιμές πολλαπλής ανοδικής δόσης (Multiple Ascending Dose). Η αυξανόμενη πρακτική είναι η διεξαγωγή κλινικών δοκιμών και οι κλινικές δοκιμές πρώιμης φάσης με ολοκληρωμένα πρωτόκολλα που συνδυάζουν διαφορετικά τμήματα μελέτης (π.χ. SAD, MAD και επιπτώσεις στα τρόφιμα). Η ασφάλεια και η ευημερία των συμμετεχόντων σε κλινικές δοκιμές (είτε πρόκειται για ασθενείς είτε για υγιείς εθελοντές) οφείλεται να είναι πάντα προτεραιότητα και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στον χαρακτηρισμό του κινδύνου και στην εφαρμογή κατάλληλων στρατηγικών για την ελαχιστοποίηση αυτού.

Στο πλαίσιο των First In Humans/πρώιμων κλινικών δοκιμών, τα δεδομένα που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την ενημέρωση των διαδικασιών λήψης αποφάσεων προκειμένου να συνεχιστεί το δοσολογικό σχήμα. Στις περιπτώσεις όπου χρησιμοποιείται ένα ολοκληρωμένο πρωτόκολλο, τα δεδομένα που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της δοκιμής θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για να ενημερώσουν την απόφαση να ξεκινήσουν ένα μετέπειτα τμήμα μελέτης (π.χ. MAD ή συνιστώσα τροφικής επίδρασης) ή να ενημερώσουν για την επιλογή των δόσεων του ΥΕΦΠ να αξιολογηθεί για τα συστατικά που διεξάγονται διαδοχικά ή με αλληλοεπικάλυψη, αντίστοιχα (EMA,2017).

6.1.3.3 Κλινική Δοκιμή Φάσης II

Στο στάδιο όπου η κλινική δοκιμή χαρακτηρίζεται ως φάσης II διεξάγεται για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ενός νέου συνδυασμού φαρμάκων ή φαρμάκων για μια

συγκεκριμένη ένδειξη. Η φάση 2 επικεντρώνεται περισσότερο στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών συνήθως 100 έως 300 ασθενείς, με στενά κριτήρια επιλογής/αποκλεισμού, για να επιτρέπουν τη στενή παρακολούθηση ενός σχετικά ομοιογενούς πληθυσμού ασθενών προκειμένου διαπιστώσει εάν το φάρμακο μπορεί εν τέλη να ωφελήσει τους ασθενείς και να μελετηθεί σε μια κλινική δοκιμή φάσης III. Οι κλινικές δοκιμές φάσης II είναι συνήθως τυχαιοποιημένες μελέτες ωστόσο ελεγχόμενες δοκιμές που αξιολογούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου για μια συγκεκριμένη πάθηση. Παρόλο που οι πληροφορίες που προκύπτουν για τις ασφαλείς και καλά ανεκτές δόσεις αποκτώνται στις προηγούμενες φάσεις ανάπτυξης του φαρμάκου, οι κλινικές δοκιμές φάσης II αξιολογούν ένα πολύ σημαντικό στοιχείο όπως αυτό των παραμέτρων ασφάλειας για να ελέγξουν για ενδεχόμενες δυσμενείς επιδράσεις που μπορεί να μην είχαν παρατηρηθεί νωρίτερα ή που μπορεί να είναι εμφανείς μόνο σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Ένας από τους κύριους και σημαντικούς στόχους των κλινικών δοκιμών φάσης II είναι να καθοριστεί μια κατάλληλη δόση και ένα θεραπευτικό σχήμα που μπορεί να δοκιμαστεί στις κλινικές δοκιμές φάσης III. Συνεπώς, οι μελέτες ανταπόκρισης δόσης μπορούν να διεξαχθούν και να επιβεβαιωθούν στις κλινικές δοκιμές φάσης II. Οι δοκιμές φάσης II χωρίζονται μερικές φορές σε: Φάση IIa Φάση IIb Η φάση IIa και ο διαχωρισμός έγκειται στις απαιτήσεις δοσολογίας.

Στην περίπτωση μικρού αριθμού ασθενών χορηγείται το φάρμακο σε διαφορετικές ποσότητες για να καταστεί εφικτή η αξιολόγηση σχέσης δόσης-ανταπόκρισης, η οποία είναι μια αύξηση της απόκρισης που συσχετίζεται με αυξανόμενες αυξήσεις της δόσης.

Προς διερεύνηση είναι και η βέλτιστη συχνότητα δόσης. Οι δοκιμές φάσης IIb έχουν σχεδιαστεί συγκεκριμένα για να ελέγχουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου προκειμένου να αξιολογηθεί το πόσο επιτυχημένη είναι η θεραπεία, η πρόληψη ή διάγνωση μιας νόσου (Gray, 2008).

6.1.3.4 Κλινική Δοκιμή Φάσης III

Το κύριο μέλημα των δοκιμών φάσης III είναι να αποδείξει και να επιβεβαιώσει τα προγενέστερα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν στις φάσεις I και II των μελετών πως το φάρμακο είναι μια ασφαλής, ευεργετική και αποτελεσματική θεραπεία. Η φάση III είναι η τελευταία φάση κατά την οποία πρέπει να υπάρξει λεπτομερής περιγραφή των φαρμάκων και των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών προκειμένου να υποβληθούν στις ρυθμιστικές αρχές για έγκριση και απελευθέρωση του φαρμάκου στην ανοικτή αγορά. Επομένως, η φάση III αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην ανάπτυξη ενός φαρμάκου καθότι μπορούν να δαπανηθούν δισεκατομμύρια για την πρόοδο του σε κλινικές δοκιμές φάσης III. Οι κλινικές δοκιμές φάσης III είναι συνήθως διεθνείς, πολυκεντρικές και τυχαιοποιημένες δοκιμές που περιλαμβάνουν από 1000 μέχρι 3.000 συμμετέχοντες. Στη φάση III μπορεί να μελετηθεί περαιτέρω η σχέση δόσης-ανταπόκρισης, των αποτελεσμάτων του φαρμάκου σε ευρύτερους πληθυσμούς και της αποτελεσματικότητάς του σε διαφορετικά στάδια της νόσου ή όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες. Το φάρμακο είναι δυνατόν να δοκιμαστεί σε υποομάδες με συν-νοσηρότητα. Άλλοι εξίσου σημαντικοί παράγοντες που μπορεί να εξετάζονται στην φάση III είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και των δευτερογενών οφελών του φαρμάκου. Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών φάσης III είναι αυτά τα οποία καθορίζουν εάν το νέο ΥΕΦΠ είναι ασφαλές και αποτελεσματικό και σε ποια ένδειξη. Επιπρόσθετα αποτελούν τη βάση για τις οδηγίες ορθής χρήσης του, μέσω της δημιουργίας της Περίληψης Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) και του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ), και καθορίζουν το πλάνο ευρείας παραγωγής ενός νέου φαρμάκου.

6.1.3.5 Κλινική Δοκιμή Φάσης IV

Μια κλινική δοκιμή φάσης IV ξεκινά μετά την έγκριση ενός φαρμάκου για χρήση στον γενικό πληθυσμό και μετά από επιτυχημένες κλινικές δοκιμές φάσης I, II και III αφού έχει ελεγχθεί αυστηρά η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του. Η κλινική δοκιμή φάσης IV αναφέρεται επίσης ως παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος. Ουσιαστικά ο κύριος στόχος της κλινικής δοκιμής φάσης IV είναι να ελέγξει την απόδοση του φαρμάκου στην πραγματική ζωή, να μελετήσει τους μακροπρόθεσμους ενδεχόμενους κινδύνους και τα οφέλη από τη χρήση του φαρμάκου και να ανακαλύψει τυχόν σπάνιες παρενέργειες. Πρόκειται για μελέτες παρατήρησης και όχι παρεμβατικές. Σε μια κλινική δοκιμή φάσης IV, κάθε σπάνια ή μακροπρόθεσμη επίδραση του φαρμάκου μπορεί να παρατηρηθεί σε σημαντικά μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών και σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Εάν η παρακολούθηση της ασφάλειας καταλήξει σε ανησυχίες σχετικά με το φάρμακο, μπορεί να αποσυρθεί και να μην διατίθεται πλέον. Άλλοι λόγοι για τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής φάσης IV περιλαμβάνουν την μελέτη παραγόντων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την απόδοση του φαρμάκου και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να μην έχουν παρατηρηθεί σε προηγούμενες κλινικές δοκιμές. Οι κλινικές δοκιμές φάσης IV διεξάγονται σε διάφορους πληθυσμούς σε πολλαπλά κέντρα. (ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292, 2001)

6.1.4 Συμβαλλόμενα μέρη κλινικών δοκιμών

6.1.4.1 Χορηγός

Κατά την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ Β' 1973/31-12-2003 καταγράφεται ο ορισμός του ΔΥΓ3/ χορηγού ως φυσικό πρόσωπο, επιχείρηση, ινστιτούτο ή οργανισμός υπεύθυνος για την έναρξη, την διαχείριση και/ή τη χρηματοδότηση κλινικής μελέτης (ΚΥΑ 89292,2001) .

Αναφορικά με το ICH GCP E6 (R2) ενότητα 5, ο χορηγός μιας κλινικής δοκιμής:

- Είναι υπεύθυνος για την προστασία των συμμετεχόντων και την εγγύτητα των αποτελεσμάτων της δοκιμής.
- Αναλαμβάνει να αναγνωρίζει τους πιθανούς κινδύνους της δοκιμής και να τους αξιολογήσει με βάση την πιθανότητα εμφάνισης και τον βαθμό στον οποίο θα είναι ανιχνεύσιμα.
- Αναλαμβάνει να διαχωρίσει ποιους κινδύνους θα μειώσει και ποιους θα τους αποδεχθεί. Κρίνεται αναγκαία η ύπαρξη καθορισμού «ορίων ανοχής» ποιότητας λαμβάνοντας υπόψη τα ιατρικά και στατιστικά χαρακτηριστικά των μεταβλητών καθώς και του στατιστικού σχεδιασμού της δοκιμής για τον εντοπισμό συστηματικών ζητημάτων που μπορούν να επηρεάσουν την ασφάλεια κάθε συμμετέχοντος ή ακόμη και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της δοκιμής.
- Αναλαμβάνει την καταγραφή αρχών διαχείρισης της ποιότητας.
- Προβαίνει σε περιοδική αξιολόγηση των μέτρων ελέγχου για κινδύνους προκειμένου να εξακριβώσει αν οι εφαρμοζόμενες αρχές διαχείρισης της ποιότητας παραμένουν αποτελεσματικές.
- Απαραίτητα περιγράφει τον τρόπο προσέγγισης διαχείρισης ποιότητας που εφαρμόστηκε στη δοκιμή και να συνοψίζει σημαντικές παρεκκλίσεις από τα προκαθορισμένα όρια ανοχής ποιότητας και διορθωτικά μέτρα που λαμβάνονται στην τελική έκθεση κλινικής δοκιμής.
- Είναι υπεύθυνος για την εφαρμογή και τη διατήρηση συστημάτων διασφάλισης της ποιότητας και ελέγχου ποιότητας με έγγραφες τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι δοκιμές διεξάγονται και ότι τα δεδομένα παράγονται, τεκμηριώνονται (καταγράφονται) και αναγράφονται σε απόλυτη συμφωνία με το πρωτόκολλο, το GCP και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.
- Είναι υπεύθυνος για ανάλογες έγγραφες συμβάσεις και συμφωνίες.
- Είναι υπεύθυνος για τον έλεγχο ποιότητας καθόλα τα στάδια επεξεργασίας των δεδομένων.

- Υπάρχει η δυνατότητα να μεταβιβαστούν εγγράφως, μερικά ή όλα τα καθήκοντα σε εταιρεία Contract Research Organisation, ΟΜΩΣ διατηρεί την τελική ευθύνη για την ποιότητα και ακεραιότητα της δοκιμής. Όσα καθήκοντα δεν αναφέρονται συγκεκριμένα στην συμφωνία με την εταιρεία CRO παραμένουν κύρια αρμοδιότητα του χορηγού. Τα παραπάνω ισχύουν και για τις εταιρείες CRO.
- Είναι υπεύθυνος για τον ορισμό κατάλληλα καταρτισμένου και εκπαιδευμένου ιατρικού και λοιπού προσωπικού για όλα τα στάδια μιας κλινικής δοκιμής.
 - Του ανήκει επίσης ως κύρια μέριμνα η επίβλεψη της δοκιμής, η σωστή διαχείριση των δεδομένων και η διατήρηση των εγγράφων.
- Είναι υπεύθυνος για την αξιολόγηση και επιλογή των κατάλληλων ερευνητών ανάλογα με την εκάστοτε κλινική δοκιμή.
- Διασφαλίζει πως συμμορφώνεται με:
 - Το πρωτόκολλο της δοκιμής
 - Τους κανόνες GCP και με τις νομοθεσίες που είναι σε ισχύ
 - Τις διαδικασίες που αφορούν στοιχεία καταγραφής και αναφοράς των αποτελεσμάτων
 - Τον έλεγχο, την επιθεώρηση και την παρακολούθηση καθώς και
 - αρχειοθέτηση και τη διατήρηση των κύριων εγγράφων
- Στην περίπτωση βλάβης ή θανάτου που αποδίδεται στην κλινική δοκιμή είναι υπεύθυνος να έχει ήδη ασφαλίσει (και να αποζημιωθούν) οι παθόντες συμμετέχοντες της κλινικής δοκιμής.
- Έχει αναλάβει την δυνατότητα για την πλήρη χρηματοδότηση της δοκιμής.
- Εξασφαλίζει τη σύμφωνη γνωμοδότηση των επιτροπών Ηθικής & Δεοντολογίας, και ανελλιπώς ενημερώνει τις αρμόδιες αρχές.
- Παρέχει τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από προηγούμενες προκλινικές και κλινικές δοκιμές τα οποία συντελούν στην αιτιολογία της νέας κλινικής δοκιμής.
- Ενημερώνει με τα δεδομένα που προκύπτουν το εγχειρίδιο ερευνητή.
- Διασφαλίζει ότι όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη ενημερώνονται με σαφήνεια και επάρκεια και δίνουν έγγραφη δήλωση συγκατάθεσης.
- Είναι εξίσου υπεύθυνος για την παρασκευή, τη συσκευασία, τη σήμανση, την παροχή κωδικών, τη διάθεση, τη διανομή και το χειρισμό των υπό μελέτη προϊόντων.
- Είναι υπεύθυνος για την αξιολόγηση της ασφάλειας του προϊόντος που μελετάται, και για τη παράλληλη ενημέρωση των ερευνητών, των επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας και των αρμοδίων αρχών.
- Ύψιστης σημασίας κρίνεται η ενημέρωση με ευθύνη του όλων των εμπλεκόμενων στη μελέτη για ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ή/και σοβαρές ενέργειες των υπό μελέτη προϊόντων.
- Με την επιθεώρηση της μελέτης διασφαλίζεται:
 - Η προστασία όλων των συμμετεχόντων
 - Η συμμόρφωση με το πρωτόκολλο, με τους κανόνες GCP και με τους γενικότερους κανονισμούς κατά τη διεξαγωγή της μελέτης
 - Διενεργούνται άμεσα διορθωτικές κινήσεις σε τυχόν περιπτώσεις μη συμμόρφωσης
 - Γνωστοποιούνται στους ερευνητές, στις επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας και στις αρμόδιες αρχές όλες τις πληροφορίες για την δοκιμή όπως η πρόοδος της δοκιμής, τον τερματισμό ή τον πρόωρο τερματισμό της δοκιμής, καθώς και τα αποτελέσματά της

6.1.4.2 Ερευνητής – Ιδρύματα

Στην Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/31-12-2003 δίνεται ο ορισμός του ερευνητή ως ιατρός ή πρόσωπο με επάγγελμα το οποίο είναι αναγνωρισμένο ως κατάλληλο για τη διεξαγωγή έρευνας βασισμένο στην επιστημονική κατάρτιση και στην εμπειρία κατά την φροντίδα των ασθενών. Ο ερευνητής είναι ο κύριος υπεύθυνος ή «κύριος ερευνητής» μέλος μιας ομάδας επιστημόνων για τη διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης σε συγκεκριμένο κέντρο.

Σύμφωνα με το ICH GCP E6 (R2) ενότητα 4, ως προϋποθέσεις και οι υποχρεώσεις του ερευνητή αυτός διαθέτει:

- Τεκμηριωμένη κατάρτιση και εμπειρία
- Εξοικείωση με την κατάλληλη χρήση του ΥΕΦΠ όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο και στο εγχειρίδιο του ερευνητή
- Τηρεί την εκάστοτε συμμόρφωση όταν προκύπτει με την ισχύουσα νομοθεσία και τους κανόνες ορθής κλινικής πρακτικής.
- Επιτρέπει άμεση πρόσβαση στις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές να παρακολουθούν, να ελέγχουν και να επιθεωρούν όποτε κρίνεται
- Διασφαλίζει το άρτια καταρτισμένο προσωπικό για την εξυπηρέτηση σημαντικών καθηκόντων
- Διασφαλίζει απαραίτητα την ύπαρξη κατάλληλων ασθενών, χρόνου, προσωπικού και ιατροτεχνολογικού εξοπλισμού για την διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής
- Είναι υπεύθυνος για την εποπτεία οποιουδήποτε ατόμου το οποίο μετέχει με τα ανάλογα καθήκοντα που εκχωρούνται και τις διαδικασίες οι οποίες είναι σχετικές με την κλινική δοκιμή στο ερευνητικό κέντρο
- Διασφαλίζει ότι κάθε άτομο ή συμβαλλόμενο μέρος έχει τα προσόντα για την εκτέλεση των καθηκόντων και λειτουργιών που σχετίζονται με τη δοκιμή
- Είναι υπεύθυνος όλων των αποφάσεων σχετικών με την δοκιμή
- Μεριμνά για την παροχή απαραίτητης ιατρικής φροντίδας στους συμμετέχοντες στην δοκιμή
- Τηρεί τις διαδικασίες ενημέρωσης του προσωπικού γιατρού του συμμετέχοντος, μετά από συναίνεσή του
- Εξακριβώνει τους λόγους τυχόν απόσυρσης ενός συμμετέχοντα, με απόλυτο σεβασμό των δικαιωμάτων του
- Επικοινωνεί με τις επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας με σκοπό να ληφθεί έγκριση πριν από την έναρξη της δοκιμής, να προσκομισθεί το εγχειρίδιο του ερευνητή και να διαθέσει στους επίτροπους όλα τα έγγραφα για επιθεώρηση κατά τη διάρκεια της δοκιμής
- Πρέπει να συμμορφώνεται με το πρωτόκολλο και να μην παρεκκλίνει ή να τροποποιεί το πρωτόκολλο χωρίς την συναίνεση του χορηγού και της έγκρισης των ρυθμιστικών αρχών, εκτός των περιπτώσεων όπου κρίνεται απαραίτητο για την εξάλειψη άμεσου κινδύνου των συμμετεχόντων ή όταν οι αλλαγές είναι καθαρά διαδικαστικές.
- Αιτιολογεί κάθε τυχόν παρέκκλιση από το εγκεκριμένο πρωτόκολλο
- Η μοναδική περίπτωση που μπορεί να τον κάνει να παρεκκλίνει από το πρωτόκολλο χωρίς έγκριση των αρμοδίων αρχών, είναι μόνο για να εξαλείψει τον άμεσο κίνδυνο των συμμετεχόντων. Βέβαια στο άμεσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να κατατεθεί στις αρμόδιες αρχές η παρέκκλιση ή η αλλαγή, οι λόγοι καθώς και αν χρειάζεται τροποποίηση του πρωτοκόλλου: στις επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας, στον Χορηγό και στις Ρυθμιστικές Αρχές.
- Πρέπει ο ερευνητής ή εξουσιοδοτημένο πρόσωπο να καταγράφει τα υπό έρευνα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν διατηρώντας πλήρες αρχείο και να τα αποθηκεύει πάντα σε κατάλληλες συνθήκες. Η σωστή χρήση του ΥΕΦΠ κρίνεται μέγιστης σημασίας να εξηγείται στους συμμετέχοντες.
- Να τηρείται σεβασμός στις διαδικασίες τυχαιοποίησης και τυφλοποίησης

- Διατήρηση των εγγράφων όλων των συμμετεχόντων της κλινικής δοκιμής βάσει των αρχών Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate, Complete (Αποδοτέο, Ευανάγνωστο, Πρωτότυπο, Ακριβές, Πλήρες)
- Πρέπει να συμπληρώνει τα έντυπα καταγραφής περιστατικού
- Να διατηρεί σε ασφαλές μέρος τα ουσιαστικά έγγραφα της κλινικής δοκιμής για τουλάχιστον 2 χρόνια μετά τη λήξη της δοκιμής ή για όσα χρόνια ορίζεται από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές.
- Να υποβάλει ετήσιες εκθέσεις και την τελική έκθεση στις επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας
- Να πραγματοποιήσει άμεση αναφορά σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων στο χορηγό. Σε περιπτώσεις θανάτου θα πρέπει να παρέχει επιπλέον πληροφορίες σχετικές με το συμβάν ενδεχομένως μέσω της νεκροψίας
- Πρέπει να πληροφορεί όλους τους συμμετέχοντες καθώς και τις επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας σε περίπτωση που πρόωρα τερματιστεί ή ανασταλεί η δοκιμή (ICH,2016).

6.1.4.3 Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας

Η Επιτροπή Δεοντολογίας θα πρέπει να αποτελείται από ένα εύλογο αριθμό μελών, τα οποία προβλέπεται να έχουν τα προσόντα και την εμπειρία για την ανασκόπηση και την αξιολόγηση της επιστήμης, των ιατρικών πτυχών και της ηθικής της προτεινόμενης δοκιμής. Έτσι συνιστάται η Επιτροπή Δεοντολογίας να περιλαμβάνει: • Τουλάχιστον πέντε μέλη. • Τουλάχιστον ένα μέλος του οποίου ο βασικός τομέας ενδιαφέροντος να είναι μη επιστημονικός. • Τουλάχιστον ένα μέλος της να είναι ανεξάρτητο από το ίδρυμα/χώρο δοκιμών. (ICH,2016) Η ίδρυση της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας στην Ελλάδα, άρχεται το 2003 με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/31-12-2003. Για να διεξαχθούν κλινικές μελέτες συνιστάται Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας για Κλινικές Μελέτες (εφ'εξής «ΕΕΔ»), η οποία λειτουργεί ως ανεξάρτητο γνωμοδοτικό όργανο, με έδρα τον ΕΟΦ. Η ΕΕΔ συγκροτείται και στελεχώνεται κατόπιν απόφασης του Υπουργού Υγείας και Πρόνοιας έπειτα από πρόταση του ΔΣ του ΕΟΦ. Η ΕΕΔ αποτελείται από δέκα μέλη και η συγκρότηση προκύπτει από 6 επιστήμονες του τομέα της υγείας, ένα νομικό, ένα θεολόγο, έναν επιστήμονα με εξειδίκευση στη βιοηθική και ένα μέλος - εκπρόσωπο από κάποιο σύλλογο ασθενών. Η θητεία των μελών ορίζεται στην τριετία και είναι ανανεώσιμη. Η ΕΕΔ καλεί κατά περίπτωση επιστήμονες ειδικούς σε επιμέρους τομείς, οι οποίοι μετέχουν στις συνεδριάσεις της ως πραγματογνώμονες χωρίς δικαίωμα ψήφου. Η σύσταση και ο κανονισμός λειτουργίας της ΕΕΔ θα ρυθμιστούν σύμφωνα με την παρούσα Υπουργική Απόφαση. Με απόφαση του Προέδρου του ΕΟΦ ορίζεται ο Γραμματέας της ΕΕΔ και ο αναπληρωτής του. (ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292, 2001). Η Επιτροπή Δεοντολογίας σύμφωνα με τον ορισμό του άρθρου 2, της Υπουργικής Απόφασης Γ5α/59676/22-12-2016, ορίζεται ως η ανεξάρτητη γνωμοδοτική επιτροπή, πανελλαδικής εμβέλειας, αποκαλούμενη εφεξής «Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας» (ΕΕΔ), με αντικείμενο τη διατύπωση, κατόπιν αξιολόγησης, γνωμοδοτήσεων επί του Δεοντολογικού, Μέρους II της αίτησης, όπως ορίζεται στον Κανονισμό (ΕΕ) 536/2014, λαμβάνοντας μέριμνα για τις απόψεις μη ειδικών, ιδιαίτερα των ασθενών ή των οργανώσεων ασθενών. Η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας είναι εξ' ορισμού η αρμόδια και για την διατύπωση γνωμοδοτήσεων επί των δεοντολογικών πτυχών των κλινικών μελετών που αφορούν σε ιατροτεχνολογικά προϊόντα (Γ5α/59676/22-12-2016). Η Επιτροπής Δεοντολογίας έχει συγκεκριμένες αρμοδιότητες και όπως είναι διατυπωμένες στο ICH GCP E6 R(2) δηλώνουν τα εξής: Διασφαλίζει τα δικαιώματα, την ασφάλεια και την ευημερία όλων των συμμετεχόντων της δοκιμής. Πραγματοποιεί ανασκόπηση όλων των εγγράφων του πλήρη φακέλου της κλινικής δοκιμής, σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα για να τεκμηριώσει εγγράφως τις απόψεις της, προσδιορίζοντας έτσι με σαφήνεια τη δοκιμή, τα έγγραφα που ανασκοπήθηκαν και τις ημερομηνίες για τα ακόλουθα όπως : Έγκριση/θετική

γνωμοδότηση κλινικής δοκιμής, Τροποποιήσεις που απαιτούνται πριν από την έγκριση/θετική γνωμοδότηση, Απόρριψη/αρνητική γνωμοδότηση κλινικής δοκιμής, Τερματισμός/αναστολή οποιασδήποτε έγκρισης/θετικής γνωμοδότησης, Εξετάζει τα προσόντα των ερευνητών. Θα πρέπει να διεξάγει επανελέγχους κάθε δοκιμής που διεξάγεται σε διαστήματα ανάλογα με το βαθμό κινδύνου που υπάρχει για τους συμμετέχοντες, αλλά τουλάχιστον μια φορά το χρόνο. Ανασκοπεί τα ποσά, την μέθοδο και τα χρονοδιαγράμματα των πληρωμών των συμμετεχόντων για να διασφαλίσει ότι δεν παρουσιάζονται προβλήματα ανάλογα εξαναγκασμού ή αδικαιολόγητης επιρροής. Διασφαλίζει πως όλα τα παραπάνω αναγράφονται με σαφήνεια και λεπτομερώς στο έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και σε οποιοδήποτε έγγραφο προορίζεται για τον συμμετέχοντα. Ωστόσο θα πρέπει να καθοριστεί ο τρόπος που θα γίνονται οι πληρωμές.

6.1.4.4 Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Η έναρξη μιας κλινικής δοκιμής ξεκινά αφότου υποβληθεί εγγράφως η αίτηση και ο πλήρης φάκελος της υπό έγκριση μελέτης στον ΕΟΦ και εγκριθεί κατά τα ειδικότερα οριζόμενα στις επόμενες παραγράφους του άρθρου αυτού και υπό την προϋπόθεση ότι η ΕΕΔ έχει γνωμοδοτήσει θετικά. Στην περίπτωση που η ΕΕΔ γνωμοδοτήσει αρνητικά, τότε ο ΕΟΦ δεν μπορεί να χορηγήσει την έγκριση. Σε αντίθετη περίπτωση όπου η γνώμη της ΕΕΔ είναι θετική τότε ο ΕΟΦ δύναται να χορηγήσει την έγκριση. Υπάρχουν ωστόσο και περιπτώσεις όπου η προθεσμία για λήψη απόφασης από τον ΕΟΦ μπορεί να παρέλθει άπρακτη και εφόσον η ΕΕΔ έχει γνωμοδοτήσει θετικά, μπορεί να αρχίσει η κλινική μελέτη με σιωπηρή έγκριση του ΕΟΦ. Στην περίπτωση όπου ο ΕΟΦ γνωστοποιήσει στον χορηγό ότι έχει αιτιολογημένες αντιρρήσεις, ο χορηγός μπορεί, για μια και μόνη φορά, να τροποποιήσει ή να συμπληρώσει το περιεχόμενο της αίτησης. Αν ωστόσο ο χορηγός δεν ανταποκριθεί αναλόγως στην προκειμένη αίτηση, η τελευταία θεωρείται ότι έχει απορριφθεί και η κλινική μελέτη δεν μπορεί να διεξαχθεί. Η εξέταση της νομότυπης αίτησης για έγκριση από τον ΕΟΦ πραγματοποιείται δεν ξεπερνά τις 60 ημέρες. Στο διάστημα αυτό ο ΕΟΦ μπορεί να κοινοποιήσει στον χορηγό, ακόμη και πριν από τη λήξη της περιόδου αυτής, ότι δεν προκύπτουν αντιρρήσεις. Εξαίρεση για παράταση της προθεσμίας του προηγούμενου εδαφίου χορηγείται μόνο σε μελέτες που σχετίζονται με φάρμακα γονιδιακής θεραπείας, θεραπείας σε σωματικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένης της αλλογονιδιακής κυτταρικής θεραπείας, για τα οποία χορηγείται παράταση της προθεσμίας για 30 επιπλέον ημέρες. Υπάρχει ωστόσο και το ενδεχόμενο για τα προϊόντα αυτά η προθεσμία των 90 ημερών να παραταθεί για 90 ακόμη ημέρες σε περίπτωση διαβουλεύσεων μιας επιτροπής. Στην περίπτωση βέβαια της αλλογονιδιακής κυτταρικής θεραπείας δεν υπάρχει χρονικό όριο για την προθεσμία έγκρισης. Κρίνεται απαιτητή η γραπτή άδεια διεξαγωγής για την έναρξη κλινικών μελετών που αφορούν φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας, θεραπείας σε σωματικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένης της αλλογονιδιακής κυτταρικής θεραπείας καθώς και όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν γενετικών τροποποιημένους οργανισμούς. Ύψιστης σημασίας αναφορά αποτελεί η μη διενέργεια μελετών γονιδιακής θεραπείας που οδηγούν σε τροποποίηση της γενετικής ταυτότητας του συμμετέχοντος. Η άδεια διεξαγωγής χορηγείται με την πάσα επιφύλαξη της εφαρμογής, ενδεχομένως, της Υπουργικής Απόφασης 952/95 (ΦΕΚ 1030/Β/1995) για την περιορισμένη χρήση γενετικών τροποποιημένων μικροοργανισμών και της Υπουργικής Απόφασης 887/995 (ΦΕΚ 1008/Β/1995) για τη σκόπιμη ελευθέρωση γενετικώς τροποποιημένο οργανισμών στο περιβάλλον (ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292,2001).

6.1.4.5. Υγειονομική Περιφέρεια

Η τετραμερής σύμβαση κλινικής μελέτης διαβιβάζεται στο φορέα οικονομικής διαχείρισης, προκειμένου να υπογραφεί εντός δέκα (10) ημερών από την υπογραφή της στο επίπεδο Νοσοκομείου. Όταν προκύπτει καθυστέρηση στην υπογραφή της σύμβασης από πλευράς της Διοίκησης του Φορέα Οικονομικής Διαχείρισης και συγκεκριμένα πέραν των δεκαπέντε (15) ημερών θα επιβάλλονται πειθαρχικές και διοικητικές κυρώσεις στους υπευθύνους για τις καθυστερήσεις και την απώλεια των σχετικών εσόδων. Η σύμβαση υπογράφεται από το Φορέα Οικονομικής Διαχείρισης με κύριο δεδομένο ότι η έναρξη της κλινικής μελέτης θα γίνει αφού υπάρξει η έγκρισή της από την ΕΕΔ και τον ΕΟΦ, το Επιστημονικό Συμβούλιο και τη Διοίκηση του Νοσοκομείου, ανάλογα ωστόσο με τον σχεδιασμό της μελέτης και των απαιτήσεων της κείμενης νομοθεσίας. Στην περίπτωση όπου δεν εγκριθεί μία κλινική μελέτη από τους αρμόδιους φορείς, η υπογεγραμμένη σύμβαση παραμένει ανενεργή. Τότε ο χορηγός θα πρέπει να ενημερώσει άμεσα τον φορέα οικονομικής διαχείρισης για την έγκριση ή τη μη έγκριση της κλινικής μελέτης, αμέσως μόλις έχει στην διάθεσή του τις ανάλογες αποφάσεις. Από τον χορηγό προβλέπεται να καταβάλλεται ποσό πεντακοσίων ευρώ στο νοσοκομείο για την αξιολόγηση του φακέλου κατάθεσης και των συμβάσεων αντίστοιχα ανεξάρτητα από την έκβαση υλοποίησης ή μη μιας κλινικής δοκιμής(ΕΟΦ,2019)

6.1.5. Πρωτόκολλο

Τα πρωτόκολλο με βάση το ICH GCP E6 (R2) θα πρέπει σε γενικές γραμμές να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

1. Γενικές πληροφορίες που αφορούν την κλινική δοκιμή
2. Πληροφορίες υποβάθρου όπως
3. Προσδιορισμός των στόχων και των σκοπών της δοκιμής
4. Σχεδιασμός δοκιμής
5. Επιλογή και απόσυρση
6. Θεραπεία των ασθενών
7. Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας
8. Αξιολόγηση της ασφάλειας με τον καθορισμό των παραμέτρων ασφάλειας.
9. Στατιστικές, με την περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν, συμπεριλαμβανομένου του χρονοδιαγράμματος των ενδιάμεσων προγραμματισμένων αναλύσεων με προγραμματισμένο αριθμό συμμετεχόντων.
10. Άμεση πρόσβαση σε δεδομένα/έγγραφα
11. Ποιοτικός έλεγχος και διασφάλιση ποιότητας
12. Δεοντολογία Περιγραφή των ηθικών ζητημάτων που σχετίζονται με τη δοκιμή
13. Χειρισμός δεδομένων και διατήρηση αρχείων
14. Χρηματοδότηση και ασφάλιση δεν αποτελούν μέρος ξεχωριστής συμφωνίας
15. Πολιτική δημοσίευσης (ICH, 2016)

6.1.6 Έγγραφα Κλινικής Δοκιμής

6.1.6.1 Έντυπο Συγκατάθεσης Κατόπιν Ενημέρωσης

Σύμφωνα με τον ορισμό που δίνεται στην Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/20/EC, "informed consent": decision, which must be written, dated and signed, to take part in a clinical trial, taken freely after being duly informed of its nature, significance, implications and risks and appropriately documented, by any person capable of giving consent or, where the person is not capable of giving consent, by his

or her legal representative; if the person concerned is unable to write, oral consent in the presence of at least one witness may be given in exceptional cases, as provided for in national legislation.

Ο ορισμός που δίνεται στην Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/31-12-2003, Συγκατάθεση ακόλουθη της ενημέρωσης (εφεξής «Συγκατάθεση»): Η απόφαση για τη συμμετοχή σε κλινική μελέτη, που λαμβάνεται ελεύθερα μετά από κατάλληλη ενημέρωση για τη φύση της, τη σημασία της, τις συνέπειές της και τους κινδύνους που συνεπάγεται και πρέπει να είναι γραπτή, κατάλληλα τεκμηριωμένη και να φέρει ημερομηνία και υπογραφή. Η γραπτή συγκατάθεση πρέπει να προέρχεται από πρόσωπο ικανό να δώσει την συγκατάθεσή του ή, εάν πρόκειται για πρόσωπο μη δυνάμενο να το πράξει, από το νόμιμο εκπρόσωπό του. Σε περιπτώσεις όπου το πρόσωπο δεν είναι σε θέση να γράψει, μπορεί να δοθεί προφορική συγκατάθεση από την παρουσία δύο(2) μαρτύρων που θα υπογράψουν το σχετικό έγγραφο, στο οποίο θα πρέπει να αναφέρονται και τα πλήρη στοιχεία του. Εγγράφεται και χρονολογείται η συγκατάθεση του συμμετέχοντος ή του νόμιμου εκπροσώπου και λαμβάνεται από τον ερευνητή εφόσον ο συμμετέχοντας αναγνώσει και κατανοήσει τις γραπτές πληροφορίες όπως αποτυπώνονται με σαφήνεια και ακρίβεια στο Έντυπο Συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση. Στον συμμετέχοντα δίνεται η δυνατότητα να λάβει το έντυπο πριν το υπογράψει, προκειμένου να το συζητήσει περαιτέρω με τα οικεία του πρόσωπα ή τον προσωπικό του ιατρό. Η υπογραφή της συγκατάθεσης γίνεται πάντα με φυσική παρουσία του συμμετέχοντος και ποτέ με αποστολή μέσω courier ή email, παρουσία του Ερευνητή που υπογράφει ταυτόχρονα. Όπως προβλέπεται από την νομοθεσία ο συμμετέχων στην κλινική μελέτη θα υπογεγραμμένο αντίγραφο του Εντύπου παρέχοντας του την δυνατότητα να ανατρέξει σ αυτό αν προκύψουν απορίες κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής.

Η γραπτή πληροφόρηση πρέπει να αναφέρεται:

1. Τίτλο και Χορηγό της Κλινικής Δοκιμής
2. EudraCT (φαρμακευτικό προϊόν) ή EUDAMED CIV ID (ιατροτεχνολογικό)
- 3.Ερευνητή/ Ερευνητικό Κέντρο
- 4.Περιγραφή της Δοκιμής
5. Η συγκατάθεση του συμμετέχοντος είναι εθελοντική και ελεύθερη με δυνατότητα ανάκλησης χωρίς κυρώσεις στην περαιτέρω δικαιούμενη παροχή ιατρικής φροντίδας.
- 6.Πληροφόρηση για τη νόσο - Πληροφόρηση για το ερευνητικό φάρμακο (ή) ιατροτεχνολογικό προϊόν)
7. Λόγος για τον οποίο προτείνεται η δοκιμή, ειδικά αν διακόπτεται προηγούμενη θεραπεία (π.χ. μη ανταπόκριση στη θεραπεία, ανεπιθύμητες ενέργειες κλπ.)
- 8.Θεραπευτικές αγωγές της δοκιμής
- 9.Θεραπεία μετά την περάτωση της δοκιμής
10. Διαδικασίες της μελέτης συμπεριλαμβανομένης και της συλλογής και φύλαξης βιολογικών δειγμάτων
11. Διάρκεια της μελέτης (για τον συμμετέχοντα) και περιπτώσεις πρόωρης διακοπής
- 12.Δικαιώματα και Υποχρεώσεις του συμμετέχοντα
- 13.Πιθανοί Κίνδυνοι από θεραπείες ή διαδικασίες (Ανεπιθύμητες ενέργειες) Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή συμπληρώματα διατροφής, τρόφιμα. Αποφυγή συγκεκριμένων δραστηριοτήτων/αλλαγές στο συνήθη τρόπο ζωής
- 14.Προφυλάξεις σε σχέση με την κύηση
- 15.Άλλες προφυλάξεις (π.χ. Οδήγηση/ Χειρισμός μηχανημάτων, Θηλασμός)
- 16.Αναμενόμενες ωφέλειες

- 17.Κόστος συμμετοχής στη δοκιμή
18. Αποζημίωση σε περίπτωση βλάβης της υγείας από τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή
- 19.Αποζημίωση εξόδων μετακίνησης για τις ανάγκες της κλινικής δοκιμής
- 20.Υπομελέτες / περαιτέρω χρήση των βιολογικών δειγμάτων (αναφορά στο Κύριο Έντυπο και ξεχωριστό, ειδικό Έντυπο Συγκατάθεσης μετά από Ενημέρωση, στις περιπτώσεις όπου η συμμετοχή είναι προαιρετική)
- 21.Προστασία των προσωπικών δεδομένων
- 22.Διαθεσιμότητα πληροφοριών της δοκιμής σε δημόσιες βάσεις δεδομένων
- 23.Ενημέρωση για νέα δεδομένα της δοκιμής ή του υπό έρευνα προϊόντος (ΕΟΦ, 2019)

6.1.6.2 Εγχειρίδιο Ερευνητή

Κατόπιν ορισμού όπως δίνεται στην Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/20/EC, αναφέρει ότι το Εγχειρίδιο Ερευνητή: περιλαμβάνει την συλλογή των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων για το ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν που σχετίζονται με την μελέτη του προϊόντος ή των προϊόντων στον άνθρωπο. Η συλλογή των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων για το ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν που σχετίζονται με τη μελέτη του προϊόντος στον άνθρωπο αναφέρεται στο Εγχειρίδιο Ερευνητή βάσει το ICH GCP E6 (R2) ενότητα 7.

Σκοπός του είναι να παρέχει στους ερευνητές και σε όλους όσους εμπλέκονται σε μια κλινική δοκιμή τις απαραίτητες πληροφορίες προκειμένου να υπάρξει συμμόρφωσή με πολλά βασικά χαρακτηριστικά του πρωτοκόλλου, όπως η δόση, η συχνότητα/το διάστημα χορήγησης της δόσης, οι μέθοδοι χορήγησης: και τις διαδικασίες παρακολούθησης της ασφάλειας. Το Εγχειρίδιο Ερευνητή επιπρόσθετα παρέχει πληροφορίες για τη στήριξη της κλινικής διαχείρισης των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής. Ένας ιατρός ή πιθανός ερευνητής μέσα από συνοπτικές, απλές, αντικειμενικές και ισορροπημένες πληροφορίες έχει την δυνατότητα να πραγματοποιήσει την δική του αμερόληπτη αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους της καταλληλότητας της προτεινόμενης δοκιμής. Συνεπώς η συμμετοχή του ιατρικού προσωπικού στην συγγραφή του Εγχειριδίου Ερευνητή είναι καθοριστική εφόσον τα περιεχόμενα του Εγχειριδίου Ερευνητή εγκριθούν από τους κλάδους που δημιουργήσαν τα περιγραφόμενα δεδομένα. Ο τύπος και η έκταση των διαθέσιμων πληροφοριών θα ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης του ερευνητικού προϊόντος. Εάν το ερευνητικό προϊόν κυκλοφορήσει στο εμπόριο και η φαρμακολογία του είναι ευρέως κατανοητή από τους ιατρούς, ενδεχομένως να μην είναι απαραίτητο ένα εκτεταμένο Εγχειρίδιο Ερευνητή. Στην περίπτωση προϊόντος που διατίθεται στο εμπόριο και μελετάται για μια νέα χρήση (δηλ. μια νέα ένδειξη), θα πρέπει να συνταχθεί ένα ειδικό για τη νέα χρήση Εγχειρίδιο Ερευνητή. Το Εγχειρίδιο Ερευνητή πρέπει να ανασκοπείται ετησίως και να αναθεωρείται όπως απαιτείται σύμφωνα με τις γραπτές διαδικασίες του χορηγού. Στο ενδεχόμενο πιο συχνούς αναθεώρησης μπορεί να είναι σκόπιμη ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης και την παραγωγή νέων σχετικών πληροφοριών. Ωστόσο, σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική, οι νέες πληροφορίες που προκύπτουν μπορεί να είναι τόσο σημαντικές ώστε να κριθεί αναγκαία η κοινοποίηση από τους ερευνητές και ενδεχομένως στα Επιστημονικά Συμβούλια Εγκρίσεων/στις Ανεξάρτητες Επιτροπές Δεοντολογίας ή/και στις ρυθμιστικές αρχές πριν συμπεριληφθούν σε μια αναθεωρημένη έκδοση του Εγχειριδίου Ερευνητή. Ο χορηγός είναι υπεύθυνος να διασφαλίσει ότι η επικαιροποιημένη έκδοση του Εγχειριδίου Ερευνητή είναι διαθέσιμη στους ερευνητές και οι ερευνητές είναι υπεύθυνοι για την διάθεση του ενημερωμένου Εγχειριδίου Ερευνητή στις αρμόδιες αρχές. Σε περίπτωση δοκιμής όπου η χρηματοδότηση απορρέει από έναν ερευνητή, ο χορηγός-

ερευνητής θα πρέπει να καθορίσει εάν το εγχειρίδιο είναι διαθέσιμο από τον εμπορικό κατασκευαστή. Στην περίπτωση όπου το ερευνητικό προϊόν παρέχεται από τον χορηγό-ερευνητή, τότε αυτός/αυτή θα πρέπει να παράσχει τις απαραίτητες πληροφορίες στο προσωπικό της δοκιμής. Υπάρχουν ενδεχόμενα η προετοιμασία ενός επίσημου Εγχειριδίου Ερευνητή να καταστεί ανέφικτη, τότε ο χορηγός-ερευνητής θα πρέπει να παράσχει ως υποκατάστατο, εκτεταμένες πληροφορίες υποβάθρου στο πρωτόκολλο της δοκιμής που θα εμπεριέχει τις ελάχιστες τρέχουσες πληροφορίες που περιγράφονται σε αυτή την κατευθυντήρια οδηγία όπως:

1. Γενικές πληροφορίες
2. Περιεχόμενα του Εγχειριδίου Ερευνητή
3. Αποτελέσματα στον άνθρωπο:
 - i. Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός του προϊόντος στον άνθρωπο
 - ii. Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα
 - iii. Εμπορία προϊόντος
 - iv. Σύνοψη δεδομένων και οδηγίες για τον ερευνητή

6.1.6.3 Έγγραφα συμμετεχόντων

Περιλαμβάνονται οποιαδήποτε έγγραφα δίνονται προς συμπλήρωση ή ενημέρωση στους συμμετέχοντες, όπως:

- Ημερολόγια ασθενών
- Κάρτες ασθενών
- Ενημερωτικά ή εκπαιδευτικά φυλλάδια, οδηγίες κα.

Βασική προϋπόθεση σε όλα τα έγγραφα που προορίζονται για τους συμμετέχοντες θα πρέπει να εμφανίζεται ο κωδικός της κλινικής δοκιμής, η έκδοση καθώς και η ημερομηνία του εγγράφου.

6.1.6.4 Ερωτηματολόγια Ποιότητας Ζωής

Η σύγχρονη ιατρική επικεντρώνει την προσοχή της τόσο στα αποτελέσματα των ιατρικών πράξεων, όσο και στις επιπτώσεις που έχουν αυτές στη ζωή του αρρώστου.

Ο συνδυασμός αυτών των δύο συνισταμένων καθορίζει και την διαμόρφωση του πλαισίου μέσα στο οποίο τοποθετείται η μελέτη για την βελτίωση ποιότητας ζωής. Αφενός η προσωπική, υποκειμενική εμπειρία ενός ατόμου για τη ζωή του και αφετέρου η εκτίμηση εξωτερικών παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής του (αντικειμενική διάσταση). Η χρήση ερωτηματολογίων είναι μια μεθοδολογία μέτρησης της ποιότητας ζωής, που λαμβάνει υπόψη τις υποκειμενικές και αντικειμενικές διαστάσεις της και που αποσκοπεί στην επιστημονική διερεύνησή. Σκοπός είναι η ικανοποίηση των βασικών απαιτήσεων και προϋποθέσεων της έρευνας. Αρκετά και ποικίλλα τα όργανα μέτρησης της ποιότητας ζωής, όργανα μέτρησης που εκφράζουν διαφορετικές προσεγγίσεις και αντανακλούν διαφορετικές θεωρητικές απόψεις. Ανεξάρτητα αυτών, κάθε μέσο μέτρησης πρέπει να πληροί ορισμένες βασικές προϋποθέσεις και συνθήκες που συντελούν στην αξιοπιστία, στην εγκυρότητα, στην ειδικότητα και στην ευαισθησία ενός οργάνου μέτρησης. Αφενός για να ανταποκρίνονται τα αποτελέσματα των μετρήσεων στην πραγματικότητα και αφετέρου να είναι δυνατή η ερμηνεία τους. (Υfantopoulos, 2001).

6.1.6.5 Ασφαλιστήριο Συμβόλαιο

Η ύπαρξη του ασφαλιστηρίου συμβολαίου συντελεί στην κάλυψη όλων των ασθενών καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης από την έναρξη μέχρι και τη λήξη της. Η φαρμακευτική εταιρία-χορηγός είναι υπεύθυνη για κάθε άμεση ή έμμεση ζημία που ενδεχομένως προκληθεί στον συμμετέχοντα από τη χορήγηση του φαρμάκου ή από οποιαδήποτε κλινική παρέμβαση ή διαδικασία στο πλαίσιο της συμμετοχής του στη μελέτη, η οποία δεν θα είχε πραγματοποιηθεί, αν ο συμμετέχων δεν είχε λάβει μέρος στη μελέτη. Καλύπτονται και ασφαλίζονται όλα τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα/ενέργειες που προκύπτουν, σύμφωνα με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/31.12.2003. Η φαρμακευτική εταιρία-χορηγός απαλλάσσεται από την ανωτέρω ευθύνη, στην περίπτωση που η ζημία οφείλεται αποκλειστικά σε πταίσμα του συμμετέχοντος ή τη μη τήρηση των οδηγιών που του δόθηκαν. Στην περίπτωση εγκυμοσύνης όπου το νεογνό εμφανίσει προβλήματα υγείας οφειλόμενα αποδεδειγμένα στο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν, παρότι στο πρωτόκολλο και στο έντυπο συγκατάθεσης προβλέπεται ειδική λεπτομερής ενημέρωση για τους κινδύνους του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος και την αποφυγή εγκυμοσύνης και παρότι το υποκείμενο της μελέτης έλαβε όλα τα ενδεικνυόμενα μέτρα αντισύλληψης καλύπτονται και ασφαλίζονται και αυτές (ΕΟΦ, 2019).

Σύμφωνα με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/2003, ΦΕΚ Β' 1973, πρέπει να έχει συναφθεί σύμβαση ασφάλισης από ασφαλιστικό φορέα που η έδρα του βρίσκεται εντός της κοινότητας και παρέχει όλες τις υπηρεσίες του στην Ελλάδα για την κάλυψη της ευθύνης του ερευνητή και του χορηγού. Το ύψος της αποζημίωσης πρέπει να καλύπτει τις ενδεχόμενες βλάβες ή αναπηρίες που θα προκύψουν από τη συμμετοχή στην κλινική μελέτη και σε περίπτωση θανάτου ή διαρκούς ανικανότητας προς εργασία να ανέρχεται τουλάχιστον σε 200.000 ευρώ (ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292,2001).

6.1.6.6 Σύμβαση Διεξαγωγής Κλινικής Δοκιμής

Για να επισπευσθούν οι διαδικασίες ελέγχου και υπογραφής των συμβάσεων τόσο από τη Διοίκηση του Νοσοκομείου όσο και από τη Διοίκηση των ΕΛΚΕ/ΕΛΚΕΑ θεσμοθετούνται πρότυπα τετραμερούς σύμβασης καθώς και πρότυπα έντυπα για τον προϋπολογισμό έργου, την ερευνητική ομάδα και την αποδοχή διαχείρισης έργου, και έχουν προετοιμασθεί και υιοθετηθεί από την ΕΕΔ. Η τετραμερής σύμβαση λαμβάνει υπογραφές από το Χορηγό, τον Επιστημονικά Υπεύθυνο, Το Διοικητή του Νοσοκομείου καθώς και από τον Υπεύθυνο Διαχείρισης του ΕΛΚΕ/ΕΛΚΕΑ. Ωστόσο η σύμβαση με τη Διοίκηση του Νοσοκομείου υπογράφεται από το Χορηγό, τον Επιστημονικά Υπεύθυνο και το Διοικητή. Η διαδικασία επισκόπησης και υπογραφής ολοκληρώνεται εντός 35 ημερών.

Εφόσον υπάρξει υπογραφή της σύμβασης σε επίπεδο Νοσοκομείου, η υπογεγραμμένη σύμβαση διαβιβάζεται εντός 5 ημερών στον διαχειριστή του ΕΛΚΕ/ΕΛΚΕΑ για τη σχετική επισκόπηση και υπογραφή σε διάστημα δέκα (10) ημερών από την υπογραφή της σε επίπεδο Νοσοκομείου. Επισυνάπτεται σε σχετικό παράρτημά της όταν απαιτούνται περαιτέρω διευκρινήσεις επί της Προτύπου Σύμβασης. Σε περίπτωση όπου σημειώνεται σημαντική απόκλιση από το πρότυπο σύμβασης, ο χορηγός απευθύνεται στην ΕΕΔ ή οποία γνωμοδοτεί σχετικά με την καταλληλότητα που παραρτήματος της σύμβασης.

Η ΕΕΔ τότε γνωμοδοτεί εντός τριάντα (30) ημερών από την κατάθεση του σχετικού αιτήματος, και η απόφασή της οφείλει να γίνεται αυτόματα αποδεκτή από όλα τα εμπλεκόμενα μέρη. Στην

περίπτωση όπου προκύψει οποιαδήποτε τροποποίηση των συμβάσεων με το Νοσοκομείου και τους Φορείς Οικονομικής Διαχείρισης, ισχύουν οι ίδιες διαδικασίες, τα ίδια δικαιολογητικά και τα ίδια χρονοδιαγράμματα που περιγράφονται στην παρούσα απόφαση (ΚΥΑ ΔΥΓ3(α)18910,2013). Κατά την παράγραφο 1, 2, 4 του άρθρου 8 της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03, σχετικά με την Έναρξη κλινικής μελέτης δηλώνεται: Η κλινική μελέτη άρχεται μετά από απόφαση του ΕΟΦ κατά τα όσα ορίζονται στις επόμενες παραγράφους του άρθρου αυτού και υπό την προϋπόθεση ότι η ΕΕΔ έχει γνωμοδοτήσει θετικά ο ΕΟΦ δύναται να χορηγήσει την έγκριση. Σε περίπτωση που η ΕΕΔ γνωμοδοτήσει αρνητικά, ο ΕΟΦ δεν μπορεί να χορηγήσει την έγκριση. (ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292, 2001)

6.1.7 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΚΑΙ ΛΑΘΗ

Οι κλινικές δοκιμές για φαρμακευτικά προϊόντα και ιατροτεχνολογικά προϊόντα έχουν πολλές ευκαιρίες για αποτυχία. Οι αποτυχίες είναι δυνατόν να προκύψουν έπειτα από πολλούς παράγοντες όπως η έλλειψη αποτελεσματικότητας, προβλήματα ασφάλειας ή έλλειψη χρηματοδότησης για την ολοκλήρωση μιας δοκιμής, καθώς και από άλλους παράγοντες όπως η αποτυχία διατήρησης καλών πρωτοκόλλων παραγωγής, η αποτυχία τήρησης των οδηγιών του FDA ή προβλήματα με την πρόσληψη ασθενών, την εγγραφή και διατήρηση. Η παραγωγή ακριβών και

επαρκών αποτελεσμάτων για να καθοριστεί εάν υπάρχει ή όχι αξία για τη συνέχιση είναι σημαντική σε κάθε στάδιο διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής. Οι επενδύσεις όπως πόρων, χρόνου και χρηματοδότησης αυξάνονται παράλληλα με την διαδοχή των σταδίων, από την προ κλινική έως τη φάση 3. Συνεπώς το κόστος μιας αποτυχημένης δοκιμής φάσης 3 δεν είναι μόνο το κόστος που σχετίζεται με την ίδια τη δοκιμή αλλά και με το κόστος όλων των προηγούμενων δοκιμών καθώς και το κόστος του χρόνου που χρειάστηκε για την αναζήτηση μιας δυνητικά βιώσιμης εναλλακτικής λύσης. Η διατήρηση μιας φιλοσοφίας που σηματοδοτεί τη συνεχή βελτίωση σε σχέση με τις κλινικές δοκιμές γενικά και συγκεκριμένα με στόχο τη βελτιστοποίηση κάθε πτυχής της διαδικασίας έρευνας και ανάπτυξης, είναι σημαντικό να διαφυλαχθεί. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με αποτυχημένες δοκιμές που μπορούν με ανάλογες συστάσεις να συντελέσουν στη βελτίωση των πιθανοτήτων επιτυχίας.

6.1.7.1 Στατιστικά λάθη

Κατά την εκπόνηση κάθε επιστημονικής εργασίας οι στατιστικές αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της. Τα στατιστικά λάθη μπορούν να νομιμοποιήσουν εσφαλμένα δεδομένα κατά την διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης. Όπως σημείωσε ο Song et al «Η ακατάλληλη χρήση της στατιστικής ανάλυσης μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα». Ο Paul Manske² στο άρθρο του με τίτλο: Lies, Damn Lies and Statistics (Benjamin Disraeli, 1804–1881) σημείωσε ότι η στατιστική ανάλυση σε εργασίες επιστημονικού περιεχομένου είχε αποκτήσει μια σκοτεινή φήμη εν μέρει επειδή είχε χρησιμοποιηθεί για τη χειραγώγηση γεγονότων παρά να τις αξιολογήσει, το οποίο ενσαρκώνεται από το ρητό ότι «Οι στατιστικές θα αποδείξουν οτιδήποτε, ακόμη και την αλήθεια» (άγνωστος συγγραφέας). Ο Szabo επισήμανε ότι η εφαρμογή της καλύτερης στατιστικής μεθοδολογίας σε δεδομένα κακής ποιότητας είναι ανάλογη με τον ακόλουθο ισχυρισμό ότι «η εγχείρηση ήταν επιτυχής αλλά ο ασθενής πέθανε». Η γνώση και η εφαρμογή του κατάλληλου στατιστικού τεστ που πρέπει να εφαρμοστεί σε κάθε δεδομένη κατάσταση είναι σημαντική αλλά σημαντική είναι και η ικανότητα αναγνώρισης κοινών στατιστικών σφαλμάτων. (J Wrist Surg, 2013)

6.1.7.1α Το μέγεθος του δείγματος

Ο έλεγχος σημαντικότητας είναι μια στατιστική διαδικασία μέσω της οποίας επιτυγχάνεται ο προσδιορισμός της πιθανότητας, ότι τα δεδομένα που συλλέγονται είναι συνεπή με τη συγκεκριμένη υπόθεση που ερευνάται. Η προεπιλεγμένη θέση σηματοδοτεί ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ δύο μετρούμενων φαινομένων ή ότι μια πιθανή ιατρική θεραπεία για κάποιο νόσημα δεν έχει κανένα αποτέλεσμα. Αυτό χαρακτηρίζεται ως μηδενική υπόθεση. Ο ερευνητής πρέπει να διαψεύσει το μηδενικό για να δείξει ότι υπάρχει μια σχέση. Κατά συνθήκη, μια τιμή P πρέπει να είναι μικρότερη από 5% ($P < 0,05$) για να θεωρείται στατιστικά σημαντική. Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (RCT) που δεν σημειώνουν σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπειών που συγκρίνονται συχνά ονομάζονται αρνητικές. Αυτός ο όρος υποδηλώνει ότι λανθασμένα η μελέτη έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά, ενώ το μόνο που έχει αποδειχθεί είναι η απουσία απόδειξης διαφοράς. Όταν τα νούμερα είναι πολύ μικρά δεν μπορεί να υπάρξει και συμπέρασμα.

Το μέγεθος του δείγματος των ελεγχόμενων δοκιμών χαρακτηρίζεται κατά γενική ομολογία ανεπαρκές. Πολλές μελέτες είναι πολύ μικρές για να ανιχνεύσουν ακόμη και μεγάλες επιπτώσεις. Συνέπεια αυτού οι συγγραφείς με αρνητικά αποτελέσματα δεν μπορούν να καταλήξουν σε συμπεράσματα εκτός εάν το RCT διαθέτει επαρκή ισχύ. Αυτό το σφάλμα εντοπίζεται σε συχνότερο βαθμό σε μετα-αναλύσεις δημοσιευμένων δοκιμών, όταν λίγες ή καμία από τις μεμονωμένες

δοκιμές δεν ήταν στατιστικά αρκετά μεγάλες. “Η απουσία αποδείξεων δεν αποτελεί απόδειξη απουσίας”. (J Wrist Surg,2013)

6.1.7.1β Ανάλυση Ισχύος

Αναλογικά όσο μικρότερο είναι το μέγεθος του δείγματος, τόσο μεγαλύτερη θα είναι η διαφορά μεταξύ των βαθμολογιών της υπάρχουσας ομάδας προκειμένου να επιτευχθεί η στατιστική σημασία. Η στατιστική ανάλυση ισχύος είναι ένα σύνολο διαδικασιών και τύπων που μας επιτρέπουν να προσδιορίσουμε πόσο πιθανό είναι να επιτευχθεί η στατιστική σημασία με ένα συγκεκριμένο μέγεθος δείγματος δεδομένου ότι υπάρχει πραγματική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Εάν η πιθανότητα είναι καλή (π.χ. μεγαλύτερη ή ίση με πιθανότητα 80%), τότε το μέγεθος του δείγματος χαρακτηρίζεται ως επαρκές. Μια ανάλυση ισχύος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό του ελάχιστου απαιτούμενου μεγέθους δείγματος, έτσι ώστε να ανιχνευθεί ένα αποτέλεσμα. Η ισχύς ενός στατιστικού τεστ είναι η πιθανότητα ότι το τεστ θα απορρίψει τη μηδενική υπόθεση όταν η εναλλακτική υπόθεση παράλληλα είναι αληθής. Όταν αυξάνεται η ισχύς τότε μειώνονται οι πιθανότητες εμφάνισης ψευδώς αρνητικού (σφάλμα τύπου II). Όσο μεγαλύτερο είναι το δείγμα τόσο μεγαλύτερη είναι η ισχύς. Η αύξηση του μεγέθους του δείγματος εξαρτάται από παράγοντες όπως το κόστος, τον χρόνο, το χρήμα και την προσπάθεια, επομένως είναι σημαντικό το μέγεθος του δείγματος να είναι αρκετά μεγάλο. Η ισχύς υπολογίζεται μέσω συγκεκριμένου λογισμικού προγράμματος υπολογιστή. (J Wrist Surg,2013)

6.1.7.1γ Διάστημα εμπιστοσύνης

Ένα διάστημα εμπιστοσύνης (CI) αντιπροσωπεύει την ακρίβεια ή ακρίβεια μιας συγκεκριμένης παραμέτρου, όπως μια μέση ή τυπική απόκλιση. Το CI αντιπροσωπεύει ένα εύρος τιμών. Το επιθυμητό επίπεδο εμπιστοσύνης είναι μια συνισταμένη η οποία ορίζεται από τον ερευνητή και δεν καθορίζεται από τα δεδομένα. Ωστόσο ένα μεγάλο διάστημα εμπιστοσύνης σημαίνει ότι το μέγεθος του δείγματος ήταν πολύ μικρό. Στην περίπτωση μικρού μεγέθους δείγματος δεν σημαίνει ότι τα αποτελέσματα είναι λανθασμένα αλλά μάλλον ότι τα δεδομένα είναι συνεπή με ένα ευρύ φάσμα πιθανών υποθέσεων. Ένα μεγάλο διάστημα εμπιστοσύνης υποδεικνύει την αναγκαιότητα για συλλογή πληροφοριών από μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης επηρεάζονται καθοριστικά από τον αριθμό των ατόμων που ελέγχονται. Μεγαλύτερες έρευνες θα παράγουν εκτιμήσεις με στενά διαστήματα εμπιστοσύνης συγκριτικά με μικρότερες έρευνες. Εάν οι μετρήσεις των αποτελεσμάτων είναι λιγότερο ακριβείς πιθανότατα να διευρυνθούν τα διαστήματα εμπιστοσύνης. (J Wrist Surg,2013)

6.1.7.1δ Προκατάληψη

Το Bias είναι ένας γενικός στατιστικός όρος που σημαίνει συστηματική (όχι τυχαία) απόκλιση από την πραγματική τιμή. Μια μεροληψία που ενδεχομένως συμβεί σε μια μέτρηση ή μια διαδικασία δειγματοληψίας μπορεί να δημιουργήσει σοβαρό πρόβλημα για τον ερευνητή από τα τυχαία σφάλματα, επειδή δεν μπορεί να μειωθεί με μια απλή αύξηση του μεγέθους του δείγματος και του μέσου όρου των αποτελεσμάτων. Μέσω της τυχαιοποίησης επιτυγχάνεται ο καλύτερος τρόπος αποφυγής μεροληψίας, αλλά δεν είναι πάντα εφικτή ή κατάλληλη. Τα ακόλουθα παραδείγματα

μεροληψίας αποτελούν μέρος από μια σειρά για τις σημειώσεις Statistics στο British Medical Journal (<http://wwwusers.york.ac.uk/~mb55/pubs/pbstnote.htm>).

Μερικές προκαταλήψεις που επηρεάζουν τις μελέτες παρατήρησης:

- Προκατάληψη θεραπείας ανά ένδειξη: διαφορετικές θεραπείες χορηγούνται σε διαφορετικές ομάδες ασθενών λόγω διαφορών που εντοπίζονται στην κλινική τους κατάσταση.
- Ιστορικοί έλεγχοι: τείνουν να μεγαλοποιούν το αποτέλεσμα της θεραπείας καθώς οι πρόσφατοι ασθενείς επωφελοούνται από βελτιώσεις στην υγειονομική περίθαλψη με την πάροδο του χρόνου.
- Αναδρομική συλλογή δεδομένων: η διαθεσιμότητα και η καταγραφή συμβάντων και των χαρακτηριστικών που φέρουν οι ασθενείς μπορεί να σχετίζονται με τις ομάδες που συγκρίνονται.
Ορισμένες προκαταλήψεις που επηρεάζουν τις μελέτες παρατήρησης και τις κλινικές δοκιμές:
Προκατάληψη επιλογής: χαμηλό ποσοστό ανταπόκρισης ή υψηλό ποσοστό άρνησης
- Ενημερωτική εγκατάλειψη – περιορίστηκε η παρακολούθηση για λόγους που συνδέονται με το πρωταρχικό αποτέλεσμα. (J Wrist Surg,2013)

6.1.7.1ε Προκατάληψη στις Κλινικές Δοκιμές

Σε κανέναν δεν πρέπει να είναι γνωστό ποια θα είναι η επόμενη τυχαία κατανομή, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει το εάν ή πότε ο ασθενής θα εισαχθεί στη δοκιμή. Επομένως, η χρήση ημερομηνίας γέννησης, αριθμού νοσοκομείου ή απλώς εναλλαγή μεταξύ των θεραπειών είναι ακατάλληλη. Η κεντρική τυχαιοποίηση είναι ιδανική κατάσταση. Η μη τυφλή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μπορεί να επηρεαστεί από τη γνώση της ομάδας που συμμετέχει στην θεραπεία. (J Wrist Surg,2013)

6.1.7.1στ Μεροληψία Δημοσίευσης

Οι κριτές για εργασίες που υποβάλλονται για δημοσίευση δεν συμφωνούν πάντα ποιες εργασίες πρέπει να γίνουν αποδεκτές.

Κατά την αναθεώρηση μιας εργασίας θα πρέπει να τηρούνται τα ακόλουθα:

- Αναγνώριση των πηγών μεροληψίας και των μέτρων που λαμβάνονται για τη μείωση της μεροληψίας μέσω του σχεδιασμού της μελέτης
- Η επιλογή των ασθενών, η συλλογή δεδομένων, ο ορισμός και η αξιολόγηση του αποτελέσματος για τις κλινικές δοκιμές και η μέθοδος τυχαιοποίησης θα πρέπει να περιγράφονται με σαφήνεια
- Ο αριθμός και οι λόγοι απόσυρσης πρέπει να αναφέρονται για την ομάδα ατόμων που συμμετείχε στην θεραπεία
- Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλες αναλυτικές μέθοδοι για την προσαρμογή των διαφορών μεταξύ των ομάδων σε μελέτες παρατήρησης
- Οι συγγραφείς θα πρέπει να συζητούν πιθανές προκαταλήψεις και πιθανές επιπτώσεις στα αποτελέσματά τους (J Wrist Surg,2013)

6.1.7.1ζ Προγνωστικές Αξίες

Ένα κοινώς αποδεκτό λάθος είναι να θεωρηθεί ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα μιας δοκιμής ισοδυναμεί με διαγνωστική ακρίβεια. Σκοπός μιας διαγνωστικής εξέτασης είναι να επιτευχθεί η διάγνωση, συνεπώς είναι σημαντικό να γνωρίζουμε την πιθανότητα ότι η εξέταση θα δώσει τη σωστή διάγνωση. Η ευαισθησία και η ειδικότητα δεν παρέχουν αυτές τις πληροφορίες. Αντίθετα, η

προσέγγιση των δεδομένων πρέπει να προκύψει από την κατεύθυνση των αποτελεσμάτων της δοκιμής, χρησιμοποιώντας προγνωστικές τιμές. Μια θετική προγνωστική αξία είναι το ποσοστό των ασθενών με θετικά αποτελέσματα των εξετάσεων που έχουν διαγνωστεί με ορθά. Μια αρνητική προγνωστική αξία είναι το ποσοστό των ασθενών με αρνητικά αποτελέσματα των εξετάσεων που έχουν διαγνωστεί ορθά. Στην περίπτωση που ο επιπολασμός της νόσου είναι χαμηλός, η θετική προγνωστική αξία δεν θα είναι κοντά στο 1,0 ακόμη και αν η ευαισθησία όσο και η ειδικότητα είναι υψηλές. (J Wrist Surg,2013)

6.1.7.1η Ταίριασμα

Σε αρκετές ιατρικές μελέτες, μια ομάδα περιπτώσεων, όπως αυτής της ομάδας με άτομα που νοσούν υπό διερεύνηση, συγκρίνονται με μια ομάδα ελέγχου, δηλαδή άτομα που δεν πάσχουν από τη νόσο, αλλά εικάζεται ότι είναι συγκρίσιμα από άλλες απόψεις. Η αντιστοίχιση μπορεί να προσεγγίζεται ανά φύλο, ηλικία ή εθνικότητα ή άλλες παραμέτρους. Η αντιστοίχιση γίνεται για να διασφαλιστεί ότι η ομάδα ελέγχου και τα υποκείμενα της μελέτης είναι παρόμοια σε μεταβλητές προκειμένου να αποφευχθεί η διαφυγή σημαντικών διαφορών. (J Wrist Surg,2013)

6.1.7.2 Υπερβολικές παραβιάσεις πρωτοκόλλου (PV)

Το πρωτόκολλο αποτελεί ένα σχέδιο δράσης της δοκιμής. Συγκεκριμένα περιγράφει τον σκοπό της μελέτης, ορίζει το μέγεθος της μελέτης και τον αριθμό των συμμετεχόντων και περιγράφει το σχέδιο περίθαλψης και συλλογής δεδομένων. Μέσω ενός πρωτοκόλλου εξασφαλίζονται τα εξής:

- Οι κίνδυνοι για τους συμμετέχοντες ελαχιστοποιούνται και είναι λογικοί σε σχέση με τα αναμενόμενα οφέλη
- Η επιλογή των συμμετεχόντων είναι δίκαιη
- Από κάθε συμμετέχοντα ζητείται η συγκατάθεση του κατόπιν ενημέρωσης η οποία καταγράφεται
- Η συλλογή των δεδομένων εποπτεύεται διασφαλίζοντας την ασφάλεια
- Η ιδιωτικότητα και η εμπιστευτικότητα προστατεύονται

Οι υπερβολικές ωστόσο παραβιάσεις του πρωτοκόλλου (PV), οι οποίες μπορούν να οριστούν ως λάθη που μπορούν να αποφευχθούν στη διεξαγωγή της μελέτης, μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη του ασθενούς και να εισάγουν σφάλματα στα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής που οδηγούν σε λανθασμένα συμπεράσματα δοκιμών. Παραβιάσεις πρωτοκόλλου θεωρούνται οποιαδήποτε αλλαγή ή απόκλιση από το σχεδιασμό της μελέτης ή τις διαδικασίες μελέτης ενός ερευνητικού πρωτοκόλλου που επηρεάζει τα δικαιώματα του υποκειμένου, την αλλαγή της αναλογίας κινδύνου/οφέλους της μελέτης, την ασφάλεια ή την ευημερία και/ή την πληρότητα, την ακρίβεια ή την αξιοπιστία των δεδομένων της μελέτης. Αξιοσημείωτο αναφοράς αποτελεί η σαφής διαφορά μεταξύ της απόκλισης πρωτοκόλλου και της παραβίασης πρωτοκόλλου.

Μια απόκλιση πρωτοκόλλου συμβαίνει όταν, χωρίς σημαντικές επιπτώσεις, οι δραστηριότητες σε μια μελέτη αποκλίνουν από το εγκεκριμένο από το Συμβούλιο Αναθεώρησης Ιδρυματικό πρωτόκολλο, π.χ. χάνεται η αναφορά μιας επίσκεψης επειδή το άτομο ταξιδεύει. Όσον αφορά ωστόσο την παραβίαση πρωτοκόλλου πρόκειται για απόκλιση από το πρωτόκολλο που ουσιωδώς και καθοριστικώς καθότι (α) μειώνει την ποιότητα ή την πληρότητα των δεδομένων, (β) καθιστά το Έντυπο Ενημερωμένης Συναίνεσης ανακριβές ή (γ) επηρεάζει την ασφάλεια, τα δικαιώματα ή την ευημερία ενός συμμετέχοντος.

Παραδείγματα παραβιάσεων πρωτοκόλλου αποτελούν τα ακόλουθα:

- Ανεπαρκής ή παραβατική ενημερωμένη συναίνεση
- Δεν πληρούνται τα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού
- Μη αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ακατάλληλο σπάσιμο του τυφλού
- Χρήση απαγορευμένων φαρμάκων
- Λανθασμένες ή ελλιπείς εξετάσεις
- Εσφαλμένα δείγματα
- Πολλαπλές επισκέψεις που χάθηκαν ή εκτός των επιτρεπόμενων παραθύρων
- Ανεπαρκή τήρηση αρχείων
- Σκόπιμη απόκλιση από το πρωτόκολλο, την Ορθή κλινική πρακτική ή τους κανονισμούς από το προσωπικό της μελέτης
- Μη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις της μελέτης κατ επανάληψη (Perspect Clin Res. 2012 Ιούλιος-Σεπτέμβριος; 3(3): 117. doi: 10.4103/2229-3485.100663)

6.1.7.3 Αδυναμία Απόδειξης Αποτελεσματικότητας ή Ασφάλειας

Η κύρια πηγή αποτυχίας μιας κλινικής δοκιμής ήταν και παραμένει η αδυναμία επίδειξης της αποτελεσματικότητας. Όταν αξιολογήθηκαν 640 δοκιμές φάσης 3 με νέα θεραπευτικά μέσα διαπιστώθηκε ότι το 54% απέτυχε στην κλινική ανάπτυξη και το 57% από αυτές απέτυχε εξαιτίας ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας. Είναι πολυπαραγοντικό το γεγονός τα δυνητικά αποτελεσματικά φάρμακα να αποτυγχάνουν να αποδείξουν αποτελεσματικότητα, συμπεριλαμβανομένου ενός ελαττωματικού σχεδιασμού μελέτης, ενός ακατάλληλου στατιστικού καταληκτικού σημείου ή απλώς μιας κλινικής δοκιμής που δεν έχει ισχυρή ισχύ (δηλαδή, το μέγεθος του δείγματος είναι πολύ μικρό για να απορρίψει τη μηδενική υπόθεση). Αυτό θα οδηγήσει από την εγκατάλειψη ασθενών και την ανεπαρκή εγγραφή. Επίσης οι κλινικές δοκιμές αποτυγχάνουν όσον αφορά την ασφάλεια. Διαπιστώθηκε ότι το 17% των αποτυχημένων δοκιμών φάσης 3 που εξετάστηκαν οφείλονταν σε ασφάλεια. Η ασφάλεια εφαρμόζεται σε κάθε κλινική δοκιμή και σε κάθε φάση αυτής, ωστόσο τα ζητήματα ασφάλειας μπορεί να γίνουν εμφανή μόνο με τους μεγαλύτερους πληθυσμούς που σχετίζονται με μελέτες φάσης 3 ή μετά την έγκριση (φάση 4) ή μετά την κυκλοφορία. Ο εντοπισμός ζητημάτων ασφάλειας είναι ένα πολύπλοκο ζήτημα. Οι ασθενείς έχουν πολλαπλές ατομικές ανησυχίες για διάφορες ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να μην ταιριάζουν με αυτό για το οποίο ανησυχούν οι γιατροί. Αυτό μπορεί να επηρεάσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα εάν είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας.

Μελετήθηκαν 27 δοκιμές φάσης 1 σε διαφορετικά περιβάλλοντα μεταξύ των ετών 2014 και 2015. Πριν από την έναρξη των δοκιμών, οι ασθενείς ανησυχούσαν περισσότερο για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αιματοουρία, εμέτους και υπεργλυκαιμία. Μετά τις δοκιμές φοβόντουσαν ορισμένα από τα ίδια γεγονότα, αλλά επίσης για αλλαγή προσωπικότητας, πυρετός και ζάλη. Οι γιατροί σε αυτές τις δοκιμές ασχολήθηκαν αντ' αυτού με οφθαλμικές διαταραχές, σύγχυση και θολή όραση. Συνεπώς οι άνθρωποι μπορεί να έχουν μεγαλύτερη τάση να παρουσιαστούν για φροντίδα όταν παρουσιάζουν ένα ανεπιθύμητο συμβάν που τους απασχολεί, και όχι απαραίτητα όταν αντιμετωπίζουν ένα ανεπιθύμητο συμβάν που τους απασχολεί λιγότερο, αλλά περισσότερο ανησυχεί τον γιατρό. Η υπενθύμιση στους ασθενείς να προβούν στην αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα συμβάντων ειδικού ενδιαφέροντος, συνιστάται για τη βελτίωση της πιθανότητας ανίχνευσης ζητημάτων ασφάλειας νωρίτερα.

Είναι επίσης σημαντικό να αναγνωρίσουμε την επιθυμία ενός χορηγού να προωθήσει ένα φάρμακο ή μια συσκευή στη διαδικασία της κλινικής δοκιμής. Η βιασύνη όμως που ενδεχομένως υπάρξει στις μελέτες φάσης 3 μετά από επιτυχείς δοκιμές φάσης 2 μπορεί να μην παρέχει χρόνο για προβληματισμό σχετικά με τον καλύτερο τρόπο αντιμετώπισης της ασφάλειας στη φάση 3. Σε

συνέχεια ερευνών έχει παρατηρηθεί ότι η ύπαρξη νοσηλευτών υψηλότερης εκπαίδευσης σχετίζεται με χαμηλότερους κινδύνους θνησιμότητας και αποτυχίας διάσωσης, κάτι που μπορεί να καθορίσει και τον τόπο διεξαγωγής της μελέτης. Είναι μείζονος σημασίας σε κάθε στάδιο της κλινικής ανάπτυξης, η ασφάλεια να αποτελεί πρωταρχικό μέλημα ακόμα κι αν δεν είναι πρωταρχικός στόχος. Το κόστος εντοπισμού ενός ζητήματος ασφάλειας αυξάνεται σε κάθε στάδιο, συμπεριλαμβανομένης της μετα-έγκρισης. (David B Fogel ,2018)

6.1.7.4 Δημοσιονομικές Επιπτώσεις

Παρατηρήθηκε ότι το 22% των αποτυχημένων μελετών φάσης 3 που εξετάστηκαν απέτυχαν λόγω έλλειψης χρηματοδότησης. Το κόστος δαπάνης για την ολοκλήρωση ολόκληρης της διαδικασίας ανάπτυξης δηλαδή από την ανακάλυψη έως την κυκλοφορία ενός φαρμάκου στην αγορά ποικίλλει, όπως και οι εκτιμήσεις αυτού του κόστους. Υπάρχουν αναφορές ότι υπερβαίνουν τα 2,5 δισεκατομμύρια δολάρια .Στις δοκιμές φάσης 3, η Pharmaceutical Research and Manufacturers of America υπολόγισε το κόστος σε 42.000 \$ ανά ασθενή το 2013, με 10 δισεκατομμύρια δολάρια που δαπανήθηκαν σε 1680 κλινικές δοκιμές φάσης 3 που περιλαμβάνουν περισσότερους από 600.000 ασθενείς. Βέβαια ορισμένες μελέτες παρουσιάζουν μοναδικές εκτιμήσεις κόστους. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη για τη βακτηριακή πνευμονία που αποκτήθηκε από το νοσοκομείο, το κόστος μιας μελέτης φάσης 3. 200 θέσεων, 1000 ασθενών ήταν 89.600 \$ ανά ασθενή, με τις αστοχίες που προέκυψαν να είναι ο κύριος παράγοντας του κόστους. Έτσι η φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη να αποτελεί μια δαπανηρή προσπάθεια. Αξίζει να αναφερθεί πως στις Ηνωμένες Πολιτείες, το κόστος της συμμόρφωσης με μια αυξανόμενη κανονιστική επιβάρυνση έχει επίσης αντίκτυπο, απαιτώντας περισσότερο προσωπικό, αποθήκευση και οικονομικές δαπάνες. Εντοπίζοντας μια τόσο σημαντική οικονομική επιβάρυνση πολλές δοκιμές (στη φάση 3, αλλά και νωρίτερα) υποχρηματοδοτούνται και ενδέχεται ως αποτέλεσμα αυτού να μην έχουν καμία λογική ευκαιρία να δημιουργήσουν θετικό αποτέλεσμα (ακόμα και αν τροποποιηθούν πρωτόκολλα, με πρόσθετο κόστος). Ως συνέπεια επίσης αυτού προκύπτουν και ηθικά ζητήματα σχετικά με τη συμμετοχή των ασθενών. Οι ασθενείς προσδοκούν με την συμμετοχή τους σε μια δοκιμή να οδηγήσουν την κατάσταση της υγείας τους σε πρόοδο όταν ολοκληρωθεί η δοκιμή. Οι υποχρηματοδοτούμενες δοκιμές προκαθορίζουν την απώλεια καταγραφής που απαιτείται για να αποδειχθεί η στατιστική σημασία σε ένα προκαθορισμένο επίπεδο αποτελεσματικότητας. . (David B Fogel ,2018)

6.1.7.5 Κριτήρια Επιλεξιμότητας

Σε ιδανικές συνθήκες, τα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού θα πρέπει να έχουν ως αποτέλεσμα έναν πληθυσμό που ταιριάζει στατιστικά με τον επιδιωκόμενο γενικό πληθυσμό ασθενών . Απαραίτητα να ληφθεί υπόψη από τους σχεδιαστές μιας κλινικής δοκιμής πρόσθετοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του εάν συγκεκριμένα τμήματα ενός πληθυσμού μπορεί να έχουν πάρα πολλές συννοσηρότητες, οδηγώντας σε επιπλέον υψηλότερο κίνδυνο απόσυρσης και ύπαρξης ανεπιθύμητων συμβάντων. Για παράδειγμα, σε μελέτη για την ετερογενή φύση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ), για την οποία οι κλινικές μελέτες είχαν ποικίλη καταλληλότητα, αλλά είχαν την τάση να αποκλείουν ασθενείς με προχωρημένες παθήσεις (λειτουργική τάξη III ή IV του New York Heart Association) και ηλικιωμένες γυναίκες, μεταξύ άλλων υπάρχουσων κατηγοριών. Η κατάληξη είναι η αντιστοιχία μεταξύ του πληθυσμού της μελέτης και του πραγματικού πληθυσμού ανησυχίας μπορεί να γίνει ασαφής .

Τα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού πρέπει να προκύπτουν υπό τις αναμενόμενες επιπτώσεις στην πρόσληψη. Τα κριτήρια συμπερίληψης μπορεί να διαφέρουν πολύ μεταξύ των μελετών, περιορίζοντας έτσι την γνώση σε έναν υποψήφιο χορηγό ή ερευνητή. Για παράδειγμα, στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας, αναφέρθηκε ότι δεν υπάρχουν ομοιόμορφα διαγνωστικά κριτήρια για καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF), με περίπου 55% από 121 δοκιμές να χρησιμοποιούν το 50% ως τιμή "αποκοπής" για τη διάγνωση του HFpEF,

αφήνοντας το 45% να επιλέγει άλλο όριο. Η αυστηρή συγκεκριμενοποίηση κριτηρίων ένταξης μπορούν να οδηγήσουν σε προβλήματα στην εύρεση κατάλληλων συμμετεχόντων. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με μικρούς πληθυσμούς. Πολλές ογκολογικές μελέτες, ορίζουν εξαιρέσεις που βασίζονται σε προγενέστερη χημειοθεραπεία, σε προχωρημένο στάδιο της νόσου ή δεν έχουν διαγνωστεί πρόσφατα. Ιδιαίτερα στην ογκολογία, με την εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών που βασίζονται σε συγκεκριμένους γενετικούς δείκτες θα επιδεινωθεί το πρόβλημα καθώς τα διαγνωστικά εξετάζουν περισσότερα άτομα (ελπίζουμε με το όφελος της βελτιωμένης αποτελεσματικότητας). Ο περιορισμός των κριτηρίων ένταξης μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερους χρόνους πρόσληψης καταλήγοντας στην τροποποίηση του πρωτοκόλλου της μελέτης σε μια προσπάθεια στρατολόγησης επιπλέον συμμετεχόντων. Αναφέρεται ότι το 16% των τροποποιήσεων του πρωτοκόλλου οφείλονται σε αλλαγές στα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού, που μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορές στους πληθυσμούς ασθενών πριν και μετά την τροποποίηση.

Η διάρκεια και το κόστος μιας κλινικής δοκιμής επηρεάζεται από την επιλογή των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού, καθώς και από την πιθανότητα η δοκιμή να καλύψει τα επιθυμητά επίπεδα εγγραφής και να διατηρήσει επαρκείς συμμετέχοντες ώστε να έχουν την ευκαιρία να ανταποκριθούν σε ένα στατιστικό τελικό σημείο καθορίζοντας την μελέτη. Σε 3400 κλινικές δοκιμές, περισσότερο από το 40% είχαν τροποποιήσει τα πρωτόκολλα πριν από την πρώτη επίσκεψη στο θέμα, καθυστερώντας έτσι τις δοκιμές κατά 4 μήνες. Ορισμένες τροποποιήσεις πρωτοκόλλου δεν μπορούν να αποφευχθούν. Είναι αναμενόμενες εκ των προτέρων. Ωστόσο, η ύπαρξη τροποποιήσεων μπορεί να μειωθεί με καλύτερο σχεδιασμό και πρόβλεψη των συνεπειών από τις επιλογές σχεδιασμού.

Τα κριτήρια αποκλεισμού παρουσιάζονται συχνά χωρίς αιτιολογία. Υπάρχουν φορές που μπορούν να τεθούν κριτήρια με βάση την προσδοκία αποκλεισμού συμμετεχόντων που μπορεί να μην παρουσιάσουν επαρκή βελτίωση σε σχέση με ένα τελικό καταληκτικό σημείο, όχι επειδή η υγεία τους είναι πολύ κακή αντιθέτως επειδή είναι πολύ καλή. Για παράδειγμα, αναφέρθηκε στο τελικό σημείο μιας δοκιμασίας βάρδιας 6 λεπτών για ασθενείς με ΠΑΥ, οι ασθενείς που μπορούσαν να περπατήσουν περισσότερα από 400 μέτρα πριν συμπεριληφθούν στη δοκιμή ενδέχεται να μην είναι σε θέση να παρουσιάσουν μεγάλη βελτίωση (482 μέτρα σε 6 λεπτά είναι ήδη ένας ρυθμός 3 mph, ο οποίος θα ήταν μέτριος ρυθμός για ένα υγιές άτομο). Έτσι, αυξάνεται η διαδικασία αποκλεισμού ασθενών σε αυτό το λειτουργικό επίπεδο προς όφελος εκείνων που μπορούσαν να περπατήσουν μόνο μεταξύ 100 και 150 m πριν από την ένταξη. Ο σχεδιαστής της μελέτης κρίνεται απαραίτητο να σκεφτεί τις επιπτώσεις των διαφορετικών κριτηρίων ένταξης/αποκλεισμού (καθώς και των στόχων και των τελικών σημείων) και τις επιπτώσεις που θα έχουν στην πρόσληψη, την εγγραφή, τη διατήρηση και, τελικά, το χρόνο και το κόστος ολοκλήρωσης. . (David B Fogel ,2018)

6.1.7.6 Εφαρμογή Ποσοτικών Μέτρων

Η διαμόρφωση μιας λίστας προσδιορισμού παραγόντων που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά το σχεδιασμό και την εκτέλεση μιας κλινικής δοκιμής μπορεί να καθορίσει αλλά και να αποτελέσει τον ακρογωνιαίό λίθο για καλύτερα αποτελέσματα. Ωστόσο, δεν είναι όλοι οι παράγοντες εξίσου σημαντικοί.

Για παράδειγμα, η αύξηση της ταχύτητας εγγραφής οδηγεί σε ταχύτερη ολοκλήρωση και μπορεί να σχετίζεται με λιγότερες εγκαταλείψεις των κλινικών μελετών από τους συμμετέχοντες, καλύτερη στατιστική ισχύ και αυξημένη εμπιστοσύνη στα αποτελέσματα. Αντίθετα, η σταθερά αργή πρόσληψη μπορεί να εμφανίσει προβλήματα στα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού, τα οποία θα

πρέπει να αντιμετωπιστούν με την αναγκαστική τροποποίηση ενός πρωτοκόλλου. Προϋποθέτοντας έτσι την ύπαρξη μιας άμεσης αντιστάθμισης μεταξύ της ταχύτητας εγγραφής και του κόστους εκτέλεσης της δοκιμής.

Οι προϋπολογισμοί είναι περιορισμένοι, και ως εκ τούτου πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφορες ανταλλαγές, συμπεριλαμβανομένης όχι μόνο της ταχύτητας εγγραφής, αλλά και της πιθανότητας επίτευξης του στόχου εγγραφής. Ένα αποτελεσματικό κέντρο μελέτης με αναφορές επιτυχούς εκτέλεσης κλινικών δοκιμών και με κοντινό πληθυσμό υποψήφιων συμμετεχόντων μπορεί να είναι πιο ακριβό από έναν άλλο πιο απομακρυσμένο κέντρο γεωγραφικά με λιγότερη εμπειρία. Η επιλογή όμως της φθηνότερης εναλλακτικής λύσης μπορεί να έχει ως συνέπεια την αποτυχία κάλυψης της πρόσληψης. Ως επακόλουθο αυτού μπορεί να απαιτηθούν περισσότερες δαπάνες για πρόσθετα κέντρα μελέτης, τα οποία συνοδεύονται από πρόσθετο κόστος αξιολόγησης, εκπαίδευσης, τροποποιήσεων πρωτοκόλλου και εκτέλεσης δοκιμών. Όταν λοιπόν ποσοτικοποιηθούν οι αντισταθμίσεις αυτές τότε μπορεί να ληφθούν καλύτερες αποφάσεις. (David B Fogel, 2018)

6.1.7.6 Επένδυση Χρόνου Ασθενούς

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι συμμετέχοντες σε μια κλινική δοκιμή χρειάζεται να μετακινηθούν κατά τη διάρκεια μιας μελέτης, πολλοί ωστόσο δεν είναι πρόθυμοι να το κάνουν και οι περισσότεροι συμμετέχουν μόνο σε τοπικές δοκιμές. Η πρόσληψη και η διατήρηση ασθενών εξαρτάται εν μέρει από την προθυμία του συμμετέχοντος να συνεργαστεί και στην προκειμένη να ταξιδέψει από και προς το τοπικό κέντρο μελέτης. Η μετακίνηση βέβαια είναι μια δοκιμασία πρόκλησης για τους ηλικιωμένους συμμετέχοντες. Ανεξάρτητα ωστόσο από την ηλικία του εκάστοτε ασθενούς, οι μεγάλοι χρόνοι ταξιδιού, ιδιαίτερα σε μεγάλα αστικά κέντρα, μπορούν να αποτελέσουν παράγοντα αποτροπής στην συμμετοχή.

Το Γραφείο Οικονομικής Διαχείρισης της Πολιτείας της Ουάσιγκτον με βάση περισσότερες από 5000 απαντήσεις, οι ενήλικες ήταν συναινετικοί να ταξιδέψουν λιγότερο από 30 λεπτά και λιγότερα από 22 μίλια για επείγουσα φροντίδα και περίπου 10% λιγότερο για φροντίδα ρουτίνας. Η δημογραφική ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι άρρενες ήταν πρόθυμοι να ταξιδέψουν για μεγαλύτερη διάρκεια (32,8 λεπτά), όπως και εκείνοι σε μη αστικές περιοχές (34,8 λεπτά) και εκείνοι που ήταν ανασφάλιστοι (34,1 λεπτά), με το καθένα να είναι στατιστικά σημαντικό στο $\alpha = 0,05$. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι ότι τα άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω ήταν πρόθυμα να ταξιδέψουν μόνο 26,4 λεπτά, το οποίο ήταν επίσης στατιστικά σημαντικό στο $\alpha = 0,05$. Το πρόβλημα σε χώρες με κακή συγκοινωνιακή διάρθρωση είναι σημαντικότερο.

Μέσω των δεδομένων αυτών υποδηλώνεται η σημασία ένταξης ασθενών από κοντινές τοπικές περιοχές σε κέντρα μελέτης όταν βρίσκονται σε αστικά περιβάλλοντα. Επιπλέον, κατά την ένταξη ηλικιωμένων ασθενών, είναι σημαντικό να περιοριστεί η συνολική προσωπική δαπάνη του χρόνου τους. Η σωστή επιλογή τοποθεσίας που βρίσκεται ένα κέντρο μελέτης μπορεί να βοηθήσει στην ελαχιστοποίηση του μεγάλου χρόνου ταξιδιού. Υπάρχει βέβαια και η δυνατότητα προγραμματισμού επισκέψεων στο κέντρο μελέτης για την ελαχιστοποίηση συγκρούσεων που μπορεί να έχει ένας ασθενής. Για παράδειγμα, η επιβάρυνση σε μια μονογονεϊκή οικογένεια παιδιών δημοτικού σχολείου που πρέπει να προσέλθει σε ένα κέντρο μελέτης στις 10 π.μ. είναι διαφορετική από την επιβάρυνση για την ίδια διαδικασία που έχει προγραμματιστεί στις 4 μ.μ., αφού το σχολείο έχει φύγει για την ημέρα. Συνεπώς μέσω λογισμικού προγράμματος μπορεί και κρίνεται σκόπιμο να εξεταστεί το προφίλ κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη και να υπολογίσει τους λιγότερο επαχθείς χρόνους για ραντεβού εντός των περιορισμών της δραστηριότητας ενός κέντρου μελέτης και των περιορισμών του πρωτοκόλλου (π.χ. φαρμακοκινητικά χρονικά σημεία). Ο αποτελεσματικός προγραμματισμός θα πρέπει επίσης να ενσωματώνει το χρόνο που αφιερώνει ο ασθενής σε αναμονή μετά την δήλωση παρουσίας του στον κέντρο μελέτης. Ο χρόνος αναμονής

έχει προσμετρηθεί στους αρνητικούς παράγοντες που σχετίζονται με την ικανοποίηση των ασθενών και με το πώς αισθάνονται οι ασθενείς για την ποιότητα της υγειονομικής περίθαλψης τους .Μάλιστα ο Δείκτης Vitals ανέδειξε ότι το ποσοστό 30% των ασθενών στις ΗΠΑ έχουν εγκαταλείψει ένα ραντεβού λόγω υπερβολικής αναμονής και το 20% άλλαξαν γιατρό λόγω ασυνήθως μεγάλης αναμονής .Η ίδια μελέτη εντόπισε ανώτερη ικανοποίηση των ασθενών όταν ο μέσος χρόνος αναμονής μειώθηκε και αναφερόταν στα περίπου 13 λεπτά. Προξενήθηκε χαμηλότερο επίπεδο ικανοποίησης όταν ο μέσος χρόνος αναμονής ήταν περίπου τα 34 λεπτά. Οι μεγάλοι χρόνοι αναμονής σηματοδοτούν την έναρξη άγχους στους ασθενείς με συνωδά συναισθήματα όπως η έλλειψη σεβασμού με αποτέλεσμα την ενδεχόμενη αποχώρηση τους από την μελέτη. Η διαχείριση της κατάστασης αυτής μπορεί προκύψει με την ανάθεση ενός επιπλέον ατόμου που θα διευκολύνει την αλληλεπίδραση με τον ασθενή (David B Fogel ,2018)

6.1.7.8 Ελλιπή εκπαίδευση ή κατάρτιση όλων των ενεχομένων σε μια μελέτη

Το προσωπικό είναι ένα από τα πιο σημαντικά, αλλά δαπανηρά, στοιχεία ενός προγράμματος κλινικής δοκιμής. Από το συνολικό χρόνο και την προσπάθεια που απαιτείται για τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, οι νοσηλευτές και οι διαχειριστές δεδομένων συνεισφέρουν ο καθένας > 30% του χρόνου, ενώ οι γιατροί αντιπροσωπεύουν μόνο το 9%. (Emanuel E, Schnipper L, Kamin D, et al. J Clin Oncol. Νοέμβριος: 4145–4150) .Οι διαφορές στην εκπαίδευση και την εμπειρία των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης και η αποτυχία αναγνώρισης του επιπολασμού και της σοβαρότητας των ιατρικών και παραϊατρικών λαθών αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο ύπαρξης λαθών σε μια κλινική δοκιμή.

Η βιβλιογραφία συνιστά τη συνέχιση της επαγγελματικής κατάρτισης και ανάπτυξης. Όταν η εκπαίδευση συνδυάζεται με την πρακτική, τα ατομικά κίνητρα ενεργοποιούν το εκπαιδευτικό έργο. Ως εκ τούτου, το πρώτο βήμα για την προώθηση της ερευνητικής κουλτούρας και πρακτικής είναι η αξιολόγηση των εκπαιδευτικών αναγκών των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης και ο σχεδιασμός μιας συνεχούς διαδικασίας μάθησης προκειμένου να αποφεύγονται σημαντικά λάθη κατά την διεξαγωγή των κλινικών μελετών από το μέρος του επιστημονικού προσωπικού. (Grant J. BMJ. 2002; 324 :156–159) Επίσης η οργάνωση μεταπτυχιακών μαθημάτων στον τομέα αυτό συμβάλλει στην απαίτηση ουσιαστικών προσόντων στις αντίστοιχες επαγγελματικές ομάδες.

7 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η περίφημη δοκιμή σκορβούτου του 1747 που διεξήχθη από τον Τζέιμς Λιντ περιείχε στοιχεία μιας ελεγχόμενης δοκιμής. Αυτή η δοκιμή ορόσημο ήταν ένα μοντέλο σχολαστικότητας στο σχεδιασμό και την υλοποίηση, με συστηματικά κριτήρια εγγραφής και συλλογή δεδομένων σε σύγκριση με την ad hoc φύση άλλων ερευνών. Με τα χρόνια, η πειθαρχία των ελεγχόμενων δοκιμών αυξήθηκε σε πολυπλοκότητα και επιρροή. Οι ηθικές πρόοδοι στην ανθρώπινη προστασία περιλαμβάνουν διάφορα ορόσημα (Κώδικας Nureμβέργης, Διακήρυξη του Ελσίνκι, Έκθεση Belmont και 1996, Διεθνής Διάσκεψη για την Εναρμόνιση Καθοδήγηση Ορθής Κλινικής Πρακτικής). Παράλληλα με τις δεοντολογικές κατευθυντήριες γραμμές, οι κλινικές δοκιμές άρχισαν να ενσωματώνονται σε κανονισμούς γιατί οι κυβερνητικές αρχές άρχισαν να αναγνωρίζουν την ανάγκη ελέγχου των ιατρικών θεραπειών στις αρχές του 20ού αιώνα.

Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν θεμελιώδες στοιχείο της ιατρικής έρευνας και χρησιμεύουν ως κύρια οδός για την απόκτηση αποδεικτικών στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας πριν από την έγκρισή της. Η ικανότητα μιας δοκιμής να παρέχει τα επιδιωκόμενα αποδεικτικά στοιχεία εξαρτάται από τον κατάλληλο σχεδιασμό, τις βασικές γνώσεις και το σκεπτικό της δοκιμής, το μέγεθος του δείγματος και τους ενδιάμεσους κανόνες παρακολούθησης.

Η παραδοσιακή ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων λαμβάνει χώρα σε φάσεις των δοκιμών, από την προκλινική έως τη μετά την κυκλοφορία, και έτσι πρέπει κανείς να λάβει υπόψη τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την παρέμβαση, τον πληθυσμό-στόχο κ.λπ. για να κατανοήσει καλύτερα τη δοκιμαστική φάση για τη μελέτη υπό θεώρηση. Οι πρώιμες φάσεις των κλινικών μελετών περιλαμβάνουν πιλοτικές μελέτες, φάση I, φάση II. Οι μεταγενέστερες φάσεις των κλινικών μελετών περιλαμβάνουν τυχαιοποιημένες δοκιμές φάσης II, φάσης II/III και φάσης III. Οι δοκιμές Φάσης II στοχεύουν στην περαιτέρω κατανόηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης, προκειμένου να αποφασιστεί εάν θα προχωρήσουμε ή όχι σε μια δοκιμή φάσης III. Οι δοκιμές Φάσης II και Φάσης III έχουν συνήθως διαφορετικά τελικά σημεία. Οι δοκιμές Φάσης II χρησιμοποιούν βραχυπρόθεσμα, πρώιμα τελικά σημεία όπως το ποσοστό απόκρισης ή το ποσοστό επιβίωσης χωρίς συμβάντα σε ένα προκαθορισμένο χρονικό σημείο, ενώ οι δοκιμές Φάσης III χρησιμοποιούν πιο μακροπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα όπως η συνολική επιβίωση. Δεδομένου του ρόλου των δοκιμών Φάσης II στον καθορισμό της απόφασης «go/πο-go» για περαιτέρω δοκιμές σε μεγάλες επιβεβαιωτικές δοκιμές Φάσης III, είναι σημαντικό να επιλεγεί το κατάλληλο τελικό σημείο, ιδιαίτερα στις δοκιμές Φάσης II. Τα τελικά σημεία Φάσης II θα πρέπει ιδανικά να είναι ένα ισχυρό υποκατάστατο για τα τελικά σημεία Φάσης III.

Ο Κώδικας της Νυρεμβέργης δεν έχει νομική ισχύ, και θα ήταν λανθασμένο ακόμη και να θεωρηθεί ως το πλαίσιο στο οποίο βασίζονται όλοι οι μελλοντικοί κώδικες. Λαμβάνοντας υπόψη ότι προετοιμάστηκε από νομικούς διαφωτιστές εκείνης της εποχής, φαίνεται να είναι ένας κακός αυτοσχεδιασμός σε σχέση με τις Οδηγίες του 1931 για τον πειραματισμό στον άνθρωπο. Έχει λάβει πολύ περισσότερη προσοχή από ό,τι άξιζε ποτέ, πιθανώς επειδή έγινε σε μια κρίσιμη περίοδο.

Η τελευταία λέξη στην ηθική δεν έχει γραφτεί. Ακόμη και η τελευταία έκδοση της Διακήρυξης του Ελσίνκι χρειάζεται κάποιες αλλαγές και θα υποστεί πολυάριθμες αναθεωρήσεις με τον καιρό. Η ηθική είναι ένα διαρκώς εξελισσόμενο θέμα, και η επανειλημμένη αναθεώρηση των ηθικών κωδίκων είναι απόδειξη της μεταβολής στο περιεχόμενο των ανθρωπίνων ηθών και αξιών.

Αν και η Έκθεση Belmont αυτή καθαυτή μπορεί να μην είναι υποψήφια για αναθεώρηση, θα πρέπει να εξεταστεί σοβαρά μια προσθήκη ως αναγνώριση των αναδυόμενων ζητημάτων της εποχής μας. Καίτοι επεκτάσιμη και ερμηνεύσιμη, η Έκθεση δεν ισχυρίστηκε ποτέ τη διαχρονικότητα. Πολλά έχουν αλλάξει που θα ωφελούνταν από το είδος του διεπισδυτικού ελέγχου που χαρακτηρίζει τις συζητήσεις της Επιτροπής.

Η σημασία του GCP έγκειται στο ερώτημα «γιατί» και «πώς» προέκυψαν οι δοκιμές GCP. Ανατρέχοντας στο ιστορικό υπόβαθρο που οδήγησε στη διαμόρφωση των κατευθυντηρίων γραμμών GCP στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη, καθώς και στη δημιουργία του ICH. Τα γεγονότα που οδήγησαν στην κορύφωση των κατευθυντηρίων γραμμών ICH-GCP προκάλεσαν την ευαισθητοποίηση του κοινού για την ανάγκη ελέγχου και ρύθμισης των κλινικών δοκιμών που αφορούσαν φάρμακα και ανθρώπους. Η παραβίαση των ανθρωπίνων δικαιωμάτων έπαιξε μεγάλο ρόλο και γι' αυτό η Διακήρυξη του Ελσίνκι και ο Κώδικας της Νυρεμβέργης παραμένει ως το πλαίσιο των σημερινών κατευθυντηρίων γραμμών. Οι κατευθυντήριες γραμμές ICH-GCP θεωρούνται επομένως η «Βίβλος» των κλινικών δοκιμών και έχουν γίνει ένας παγκόσμιος νόμος που προστατεύει την ανθρωπότητα όπως γνωρίζουμε σήμερα.

Ωστόσο, οι εμπορικοί χορηγοί είναι εκείνοι που πρέπει να αντιμετωπίσουν πιο σοβαρά την ανάγκη για κέρδος και τον ερευνητικό στόχο του κοινωνικού οφέλους. Είναι υπέροχο όταν τα δύο συμπίπτουν. Το αδιέξοδο μιας δοκιμής για ακατάλληλους εμπορικούς λόγους είναι σαφώς εμφανές, δεν είναι το πιο σοβαρό σφάλμα που σχετίζεται με την έρευνα που χρηματοδοτείται από την εταιρεία. Θα μπορούσε κανείς να υποστηρίξει ότι είναι χειρότερο να προγραμματιστούν δοκιμές με τρόπο που θα μπορούσε να κρύψει την πιθανή κατωτερότητα μιας θεραπείας.

Έτσι, το ζήτημα που αντιμετωπίζουν οι εταιρείες, οι ρυθμιστικές αρχές, η επιστημονική κοινότητα και η κοινωνία δεν αναγνωρίζει πιθανή σύγκρουση μεταξύ του κινήτρου κέρδους σε μια κοινωνία και των αναγκών της δημόσιας υγείας. Το κίνητρο του κέρδους βοήθησε στην ανάπτυξη πολλών θεραπειών με μεγάλο όφελος για την κοινωνία. Το γενικό ηθικό ερώτημα είναι πώς διασφαλίζουμε ότι το κίνητρο κέρδους διατηρείται υπό έλεγχο, ώστε να μην εναντιώνεται με την εγγραφή ασθενών σε δοκιμές που δεν οδηγούν πουθενά.

Η σωστή σύνταξη του πρωτοκόλλου θα αυξήσει την πιθανότητα τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την έρευνα να είναι επιστημονικά ορθά. Θα πρέπει να αναζητηθούν συστάσεις και προτάσεις από ειδικούς, ώστε οι ερευνητές να μπορούν να αναπτύξουν τα σχέδιά τους. Ωστόσο, μόλις ξεκινήσει η μελέτη, το πρωτόκολλο δεν πρέπει να τροποποιηθεί κατά την εξέλιξη της μελέτης ή των δοκιμών. Εάν οι αλλαγές κατά την πρόοδο της μελέτης είναι μικρές, τότε αυτό το μέρος της μελέτης θα πρέπει να γίνει από την ανάλυση. Όταν προκύπτουν απροσδόκητες επιπλοκές κατά τη διεξαγωγή της δοκιμής, πρέπει να επανεξεταστεί και να ξαναγραφεί το πρωτόκολλο όπου η όλη διαδικασία ξεκινά ξανά, υπό τον όρο ότι το αρχικό ερευνητικό θέμα θεωρείται σχετικό. Το πιο δύσκολο στάδιο της διεξαγωγής ενός ερευνητικού έργου είναι η προετοιμασία ενός πρωτοκόλλου που καταλήγει σε ένα σύντομο αλλά περιεκτικό έγγραφο που συνοψίζει με το έργο. Μια τέτοια πρόταση θεωρείται σημαντική όταν είναι σαφής, απαλλαγμένη από τυπογραφικά λάθη, ακριβής και ευανάγνωστη.

Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τα βήματα για την ανάπτυξη ενός ερευνητικού πρωτοκόλλου προκειμένου να πραγματοποιηθεί η κατάλληλη μελέτη και να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα. Ο επιπλέον χρόνος που αφιερώνεται για τη σύνταξη ενός καλού πρωτοκόλλου θα εξοικονομήσει αποτυχίες σε μεταγενέστερο στάδιο εκτός από τη βοήθεια της ανάλυσης. Εάν το πρωτόκολλο δεν είναι καλά προετοιμασμένο και δεν τηρείται, είναι απίθανο το έργο να αποφέρει τις πληροφορίες που ελπίζουμε και κατά πάσα πιθανότητα οι πιθανότητες να “πουλήσουμε” την ιδέα σας στους κριτές ενός οργανισμού χορηγίας που θα είναι μικρότερες.

Στη σύγχρονη ηθική μας αντίληψη, κάθε έρευνα που διεξάγεται σε ανθρώπους πρέπει να γίνεται από πριν αποδεκτή από τα ίδια τα υποκείμενα μέσω της διαδικασίας που είναι γνωστή ως ενημερωμένη συγκατάθεση, η οποία είναι μια διαδικασία με την οποία «ένα υποκείμενο επιβεβαιώνει την προθυμία του να συμμετάσχει σε μια συγκεκριμένη δοκιμή, αφού ενημερωθεί για όλες τις πτυχές της δοκιμής που σχετίζονται με την απόφαση του ατόμου να συμμετάσχει», όπως αναφέρεται στις κατευθυντήριες γραμμές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής του Διεθνούς Συμβουλίου για την Εναρμόνιση. Η ενημερωμένη συγκατάθεση τεκμηριώνεται μέσω ενός γραπτού, υπογεγραμμένου και χρονολογημένου εντύπου ενημερωμένης συγκατάθεσης. Αυτό το έντυπο χρειάζεται ιδιαίτερα στις περιπτώσεις: 1) όταν η έρευνα αφορά ασθενείς, παιδιά, ανίκανα/άνικανα άτομα, υγιείς εθελοντές, μετανάστες ή άλλους (π.χ. κρατούμενοι) και 2) όταν η έρευνα εργασίας/συλλέγει ανθρώπινο γενετικό υλικό, βιολογικά δείγματα ή προσωπικά δεδομένα.

Το έντυπο ενημερωμένης συγκατάθεσης πρέπει να είναι γραμμένο σε γλώσσα εύκολα κατανοητή από τα υποκείμενα, πρέπει να ελαχιστοποιεί την πιθανότητα εξαναγκασμού ή αθέμιτης επιρροής και πρέπει να δοθεί επαρκής χρόνος στο υποκείμενο για να εξετάσει τη συμμετοχή. Ωστόσο, η ενημερωμένη συγκατάθεση δεν είναι απλώς ένα έντυπο που υπογράφεται, αλλά είναι μια διαδικασία κατά την οποία το υποκείμενο κατανοεί την έρευνα και τους κινδύνους της, και

περιγράφεται αυστηρά σε ηθικούς κώδικες και τροποποιείται για την έρευνα σε ανθρώπινο υποκείμενο.

Υπάρχουν πολλές τεχνικές δυσκολίες στην σωστή υλοποίηση μιας κλινικής δοκιμής. Λόγω έλλειψης κονδυλίων, δεν υπάρχουν πολλά πιστοποιημένα εργαστήρια νοσοκομείων, βαθμονομημένες συσκευές και σύγχρονος εξοπλισμός που να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις κλινικές δοκιμές.

Επίσης, υπάρχουν δυσκολίες στην διαχείριση των ενδοноσοκομειακών εξετάσεων, όταν πρόκειται για κλινική δοκιμή, καθώς συχνά συναντάμε χώρους πραγματοποίησης κλινικών δοκιμών που δεν είναι επαρκώς φυλασσόμενοι. Η διαχείριση του φαρμάκου αποτελεί πάντα μια πρόκληση, με τον χώρο φύλαξης και αποθήκευσης ίσως δεν επαρκεί ή δεν είναι σύμφωνος με τους κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής.

Επιπλέον δυσκολίες συναντάμε στην οικονομική διαχείριση μιας κλινικής δοκιμής. Η γραφειοκρατία είναι ο μεγαλύτερος εχθρός των χρονοδιαγραμμάτων που θέτονται από τους χορηγούς. Οι συχνές αλλαγές των αρμόδιων προσώπων σε νοσοκομεία και φορείς οικονομικής διαχείρισης καθιστούν τους «ανθρώπους κλειδιά» άπειρους ή με ελλιπή κατάρτιση ή ερασιτέχνες με αποτέλεσμα να προκύπτουν επιπλέον καθυστερήσεις στην ενεργοποίηση των ερευνητικών κέντρων. Για τους ασθενείς θα πρέπει να παρέχεται ταχεία πρόσβαση σε νέες/καινοτόμες θεραπείες ιδιαίτερα για χρόνιες νόσους και νόσους απειλητικές για τη ζωή, βελτιώνοντας την θεραπευτική αντιμετώπιση διάφορων παθήσεων, αναβαθμίζοντας το προσδόκιμο επιβίωσης καθώς επίσης και την ποιότητα ζωής. Για τους επαγγελματίες υγείας να τους παρέχονται νέα φάρμακα και να μπορούν να επιλέξουν την κατάλληλη θεραπεία ανά περίπτωση και να διευρύνουν την γνώση και κατανόηση των διαφόρων ασθενειών, αυξάνοντας την εμπειρία τους στην θεραπευτική αντιμετώπιση διαφόρων παθήσεων. Η σωστή στελέχωση των ερευνητικών κέντρων είναι απαραίτητη. Η βασική προϋπόθεση είναι η ύπαρξη κυρίως έμπειρων ερευνητών και συνεχώς καταρτιζόμενου προσωπικού αλλά αυτό από μόνο του δεν είναι επαρκές.

Κάθε μία από τις πτυχές του σχεδιασμού του πρωτοκόλλου, της εκτέλεσης και του διαδοχικού σχεδιασμού δοκιμών προσφέρει ευκαιρίες για ανταλλαγή διαφορετικών ανησυχιών, καθώς και κίνδυνο λήψης ακατάλληλων κρίσεων που οδηγούν σε κακά αποτελέσματα. Μια απόκλιση από το πρωτόκολλο που ουσιαστικά (α) μειώνει την ποιότητα ή την πληρότητα των δεδομένων, (β) καθιστά το Έντυπο Ενημερωμένης Συναίνεσης ανακριβές ή (γ) επηρεάζει την ασφάλεια, τα δικαιώματα ή την ευημερία ενός υποκειμένου, αποτελεί υπαρκτό κίνδυνο.

Η επιλογή του τύπου μελέτης είναι μια σημαντική πτυχή της διαδικασίας της κλινικής δοκιμής. Οι κακές επιλογές μπορεί να οδηγήσουν άμεσα σε αποτυχία της μελέτης ή σε μια δαπανηρή άσκηση συμπερίληψης πρόσθετων σημείων μελέτης, τροποποιημένων πρωτοκόλλων και της δυνατότητας πληθυσμών ασθενών να λαμβάνουν διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα. Όταν είναι δυνατόν, συνιστάται η ύπαρξη σχεδίων έκτακτης ανάγκης για το άνοιγμα επιπλέον τοποθεσιών, την πραγματοποίηση πρόσθετων προσλήψεων και την κάλυψη τροποποιήσεων πρωτοκόλλου. Ωστόσο, η διατήρηση αποθεματικών κεφαλαίων για την κάλυψη αυτών και άλλων απρόβλεπτων περιστατικών δεν είναι απεριόριστη.

Ένα βασικό στοιχείο που αξίζει περισσότερης προσοχής είναι η ελαχιστοποίηση του φόρτου των ασθενών και η μεγιστοποίηση της εκτίμησης του ασθενούς. Αυτό περιλαμβάνει: προσωπικό, ηγεσία και ενθουσιασμό από τον κύριο ερευνητή, ένα πρόγραμμα (χρόνος και γεγονότα) που λειτουργεί σε συνέργεια με τους περιορισμούς του ασθενούς και όχι σε αντίθεση με αυτούς τους περιορισμούς, την ευκαιρία προσαρμοστικού επαναπρογραμματισμού επισκέψεων και ανάθεσης κατάλληλου προσωπικού για την υποστήριξη των συμμετεχόντων, λογισμικό διαχείρισης δοκιμών για αποστολή αποτελεσματικών υπενθυμίσεων σχετικά με τις επισκέψεις και την τήρηση του πρωτοκόλλου μέσω τηλεφώνου, κειμένου ή email, συμπεριλαμβανομένης της υποστήριξης πολλαπλών γλωσσών σε πολύγλωσσες περιοχές και κατανόηση ποια είναι πιθανό να είναι η καθημερινή εμπειρία του ασθενούς κατά τη διάρκεια της δοκιμής.

Το προσωπικό υποστήριξης της μελέτης θα πρέπει να γνωρίζει γενικά πώς αισθάνονται οι συμμετέχοντες στη μελέτη κατά τη διάρκεια της δοκιμής και να επιδιώκει να ελαχιστοποιήσει το άγχος των ασθενών. Οι ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να αποσυρθούν από μια δοκιμή όταν αντιλαμβάνονται ότι η κατάστασή τους ότι δεν βελτιώνεται, παρόλο που αυτό αναμένεται. Το προσωπικό υποστήριξης, καθώς και ο ερευνητής, θα πρέπει να επιδιώκει να θέσει κατάλληλα τις προσδοκίες των ασθενών και να δείχνει την κατάλληλη κατανόηση για τυχόν βάρη που υφίσταται ένας ασθενής κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής.

Οι σχεδιαστές της μελέτης θα πρέπει να χρησιμοποιούν μεθόδους για να διασφαλίζουν ότι οι πληθυσμοί της μελέτης είναι σχετικοί με τον πληθυσμό του πραγματικού κόσμου που προορίζεται να επωφεληθεί από τη θεραπεία. Τα κριτήρια επιλεξιμότητας θα πρέπει να επανεξεταστούν εδώ προσεκτικά.

Η βιοϊατρική έρευνα σπάνια γίνεται με ολόκληρους πληθυσμούς αλλά με δείγματα που λαμβάνονται από έναν πληθυσμό. Υπάρχουν διάφορες στρατηγικές για δειγματοληψία, αλλά, όπου είναι εφικτό, πρέπει να προτιμώνται οι στρατηγικές τυχαίας δειγματοληψίας, καθώς διασφαλίζουν ότι κάθε μέλος του πληθυσμού έχει ίσες και δίκαιες πιθανότητες να επιλεγεί για τη μελέτη. Η τυχαία δειγματοληψία επιτρέπει επίσης την εφαρμογή μεθόδων που βασίζονται στη θεωρία πιθανοτήτων.

Παρόλο που εργαζόμαστε με δείγματα, στόχος μας είναι να περιγράψουμε και να εξηγήσουμε συμπεράσματα σχετικά με τον υποκείμενο πληθυσμό. Οι τιμές που λαμβάνονται από τα δείγματα αναφέρονται ως «στατιστικές δειγματοληψίες» τις οποίες πρέπει να χρησιμοποιήσουμε για να συγκεντρώσουμε την ιδέα των αντιστοιχιών στον υποκείμενο πληθυσμό, που αναφέρονται ως «παραμέτροι πληθυσμού». Πρακτικά μιλώντας, είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί μια στατιστική κατάσταση και εκτιμήσεις σφαλμάτων στο δείγμα για να έχετε μια δίκαιη ιδέα του παραμέτρου πληθυσμού, όχι ως μεμονωμένη τιμή, αλλά ως ένα εύρος τιμών. Αυτό το εύρος είναι το διάστημα εμπιστοσύνης (CI). Το πόσο καλά εκτιμά η στατιστική του δείγματος την υποκείμενη τιμή του πληθυσμού είναι πάντα ένα ζήτημα. Το CI είναι ένα περιγραφικό στατιστικό μέτρο, αλλά μπορούμε να το χρησιμοποιήσουμε για να εξηγήσουμε συμπεράσματα σχετικά με τον υποκείμενο πληθυσμό. Ο CI μιας στατιστικής μπορεί να θεωρηθεί ως ένας εύρος τιμών, που προκύπτει από δειγματοληπτικές παρατηρήσεις, που είναι πιθανό να περιέχει την πραγματική τιμή του πληθυσμού με κάποιο βαθμό αβεβαιότητας.

Οι δοκιμές αποτελεσματικότητας, οι αξιολογήσεις των θεραπειών σε βέλτιστα επιλεγμένους ασθενείς υπό πλεονεκτικές συνθήκες για σύντομες χρονικές περιόδους, μπορεί να είναι για να λάβουν την έγκριση των κανονισμών για την κυκλοφορία, αλλά οι δοκιμές αποτελεσματικότητας, οι δοκιμές θεραπείες σε ένα φάσμα ασθενών σε πραγματικές συνθήκες με περιόδους παρακολούθησης που ταιριάζουν με τυπικά θεραπευτικά σχήματα, παρέχουν κρίσιμες πληροφορίες για τις δοκιμές του φαρμάκου σε εκείνους τους ασθενείς που ενδέχεται να λάβουν τελικά τη θεραπεία και προτιμώνται.

Η έρευνα αυτή έχει αναπτύξει μεθόδους για τη διεξαγωγή ποσοτικής αξιολόγησης για τη συνολική μέτρηση, τη συνολική επίδραση των εφαρμογών στα κύρια αποτελέσματα. Σε μεγάλο βαθμό, η πρόταση των ποσοτικών αξιολογήσεων μεγάλων δοκιμών στην έρευνα υλοποίησης ευθυγραμμίζεται με τις αντιστοιχίες σε κλινικό επίπεδο, αλλά με την έμφαση στους παράγοντες στο σύστημα παροχής υπηρεσιών που σχετίζονται με την υιοθέτηση και την παροχή της κλινικής παρέμβασης και όχι στους άμεσους αποδέκτες αυτής της παρέμβασης.

Επιπρόσθετα περιορίζοντας τα σφάλματα τύπου I και τύπου II, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης μπορούν να διαχωρίσουν ότι οι αποφάσεις που βασίζονται σε ερευνητικά αποτελέσματα είναι ασφαλείς για τους ασθενείς. Επιπλέον, ενώ η ανάλυση μπορεί να είναι χρονοβόρα, η εξαγωγή συμπερασμάτων για μελέτες χαμηλής ισχύος μπορεί να είναι ανακριβής και ανεύθυνη. Μέσω της χρήσης επαρκώς σχεδιασμένων μελετών μέσω της εξισορρόπησης της

πιθανότητας σφαλμάτων τύπου I και τύπου II και της ισχύος κατανόησης, οι πάροχοι και οι ερευνητές μπορούν να προσδιορίσουν ποιες μελέτες είναι κλινικώς σημαντικές και, ως εκ τούτου, μπορεί να εφαρμοστούν στην πράξη.

Η συλλογή και η αναφορά δεδομένων σχετικά με τη συμμετοχή και την απόσυρση κρίνονται απαραίτητα στοιχεία, προκειμένου να βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση του τρόπου σχεδιασμού των δοκιμών, ώστε να μπορούν να ολοκληρωθούν με αντιπροσωπευτικούς υποπληθυσμούς. Οι μελλοντικές προσπάθειες θα πρέπει επίσης να κατευθύνονται προς τη βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των κλινικών δοκιμών γενικά και επίσης με βάσει συγκεκριμένους γενετικούς δείκτες ή άλλους εξατομικευμένους παράγοντες.

Για την αναζήτηση σφαλμάτων αυτά μπορεί να μην ανακαλυφθούν και να οδηγηθούμε σε λανθασμένα συμπεράσματα που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την κλινική πρακτική και να συμβάλουν στην ασυνέπεια των ερευνητικών ευρημάτων μεταξύ των μελετών. Παρόμοια με την υγειονομική περίθαλψη, δικαιολογείται αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με τα λάθη στην έρευνα και εφαρμογή συστηματικών στρατηγικών για πρόληψη και εντοπισμό τους. Η καλλιέργεια μιας επιστημονικής κουλτούρας που ενθαρρύνει την αποκάλυψη και τη διόρθωση σφαλμάτων είναι απαραίτητη για τη μείωση των αρνητικών συνεπειών των σφαλμάτων.

Όπως κάθε άλλος τομέας, η ερευνητική εργασία είναι επιρρεπής σε σφάλματα. Παρά τις προσπάθειες των ερευνητών να είναι προσεκτικοί, δεδομένης της πολυπλοκότητας των ερευνητικών εργασιών και διαδικασιών, δεν είναι ρεαλιστικό να πιστεύουμε ότι η ερευνητική εργασία θα στερείται πάντοτε σφαλμάτων.

Τα σφάλματα είναι κοινά στη φροντίδα ασθενών και μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες ενέργειες. Η σημασία της πρόληψης σφαλμάτων στην κλινική φροντίδα είναι καλά αναγνωρισμένη και υπάρχει μεγάλος όγκος ερευνών που διερευνούν στρατηγικές πρόληψης. Τα λάθη στην κλινική έρευνα, εάν είναι αρκετά μεγάλα ώστε να επηρεάσουν τα συμπεράσματα των ερευνητών, μπορούν να έχουν πολύ μεγαλύτερο αντίκτυπο στα κλινικά αποτελέσματα επηρεάζοντας το πρότυπο περίθαλψης χιλιάδων ασθενών. Πράγματι, ορισμένες αναφορές έχουν δείξει ότι τα σφάλματα είναι κοινά στις βάσεις δεδομένων κλινικών ερευνών. Ωστόσο, σχετικά λίγα είναι γνωστά για τους τύπους σφαλμάτων στις ερευνητικές βάσεις δεδομένων, τα χαρακτηριστικά τους και τις πιθανές επιπτώσεις στα συμπεράσματα της έρευνας.

Η παρακολούθηση της ασφάλειας των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών είναι ένα κρίσιμο συστατικό καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής της ανάπτυξης του φαρμάκου. Οι χορηγοί φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να εργαστούν προληπτικά και συνεργατικά με όλους τους ενδιαφερόμενους φορείς για να εξασφαλίσουν μια συστηματική προσέγγιση για την παρακολούθηση της ασφάλειας. Το ρυθμιστικό τοπίο έχει εξελιχθεί με αυξημένες απαιτήσεις για σχέδια διαχείρισης κινδύνου, αξιολόγηση κινδύνου και στρατηγικές ελαχιστοποίησης. Καθώς ο κλάδος μεταβαίνει από τις δραστηριότητες "παθητικής" σε "ενεργητική" επιτήρηση ασφάλειας, θα υπάρχει μεγαλύτερη ζήτηση για πιο ολοκληρωμένες και καινοτόμες προσεγγίσεις που εφαρμόζουν ποσοτικές μεθόδους για τη συγκέντρωση δεδομένων από όλες τις πηγές, που κυμαίνονται από την ανακάλυψη και τα προκλινικά έως τα κλινικά και μετα-έγκριση. Μπορούν να εφαρμοστούν στατιστικές μέθοδοι για τη θέσπιση αντικειμενικών κριτηρίων στις αξιολογήσεις ασφάλειας και για τον εντοπισμό σφαλμάτων που κρύβονται στον όγκο των δεδομένων ασφαλείας. Οι περισσότερες κλινικές δοκιμές φάσης 2 και φάσης 3 έχουν σχεδιαστεί με πρωταρχικούς στόχους την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη η συμπερίληψη κριτηρίων αξιολόγησης ασφάλειας εκτός από την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας. Η τροποποίηση του πρωτοκόλλου κλινικών δοκιμών είναι ένας τρόπος για την εφαρμογή διαδικαστικών αλλαγών που είναι απαραίτητες επί των πληροφοριών ασφαλείας. Οι χορηγοί κλινικών δοκιμών είναι υπεύθυνοι για την κατάλληλη παρακολούθηση των υποκειμένων, συμπεριλαμβανομένης της απαίτησης μακροχρόνιας παρακολούθησης, ανάλογα με

την περίπτωση. Οι ερευνητές είναι ειδικευμένα άτομα που είναι εκπαιδευμένα και έμπειρα για να παρέχουν ιατρική φροντίδα σε άτομα που έχουν εγγραφεί στη δοκιμή. Οι ερευνητές εντοπίζουν πιθανά υποκείμενα και τους εκπαιδεύουν σχετικά με τη συμμετοχή στη δοκιμή για να διασφαλίσουν ότι μπορούν να λάβουν τεκμηριωμένη απόφαση. Ενώ η δοκιμή βρίσκεται σε εξέλιξη, οι ερευνητές αναμένεται να τηρήσουν το σχέδιο θεραπείας πρωτοκόλλου κατά την παροχή φροντίδας. Παρατηρούν, αξιολογούν, διαχειρίζονται και τεκμηριώνουν όλες τις επιπτώσεις της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. Είναι υπεύθυνοι για την ενημέρωση των επιτροπών θεσμικής αναθεώρησης και του χορηγού για τυχόν θέματα που θέτουν σε κίνδυνο την ασφάλεια και την ευημερία των υποκειμένων στη δοκιμή. Οι ερευνητές είναι τελικά υπεύθυνοι και υπεύθυνοι για τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής και για την ασφάλεια των ατόμων υπό τη φροντίδα τους.

Η παγκοσμιοποίηση των κλινικών δοκιμών έχει θέσει πρόσθετες προκλήσεις. Απαιτείται μεγάλος συντονισμός από τους χορηγούς για να διασφαλιστεί η έγκαιρη επικοινωνία των νέων πορισμάτων ασφάλειας μεταξύ όλων των ενδιαφερομένων σε όλες τις περιοχές. Οι προσπάθειες για την οικοδόμηση μιας τυπικής αποθήκης δεδομένων ασφαλείας σε όλες τις δοκιμές σε ένα πρόγραμμα ανάπτυξης θα θέσουν μια σταθερή βάση για ολοκληρωμένες αναλύσεις ασφαλείας. Μπορούν να εφαρμοστούν καινοτόμες στατιστικές μέθοδοι για την αύξηση της αποτελεσματικότητας στην ανασκόπηση μεγάλου όγκου δεδομένων ασφαλείας, για τον εντοπισμό τάσεων ασφαλείας και για τη θέσπιση μελλοντικών κατευθυντήριων γραμμών παρακολούθησης.

Συμπερασματικά θα ήταν σημαντικό να τονίσουμε ότι η διαδρομή που έχουμε να διανύσουμε έχει ακόμα πολλά εμπόδια. Δουλεύοντας πάντα με γνώμονα την Ορθή Κλινική Πρακτική, πάνω σε σωστές προδιαγραφές και με θέληση για ανάπτυξη και βελτίωση μπορούμε να καταφέρουμε το μέγιστο καλό στις κλινικές δοκιμές και να επιτύχουμε σωστή ισορροπία μεταξύ πολιτικής υγείας, κοινωνικής πολιτικής και φαρμακευτικής πολιτικής.

8 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Belmont Report, 2 Φλεβάρη 2019, στην ιστοσελίδα: https://www.researchgate.net/profile/Steve_Schneider4/post/Is_it_always_necessary_to_have_an_internal_review_board_when_conducting_behavioral_experiments/attachment/59d62ce0c49f478072e9e3c0/AS%3A273552052293638%401442231299757/download/Basic+Principles+of+the+Belmont+Report.pdf Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://google.com>

Dal Pan Gj, Arlett PR (2015). The US Food and Drug Administration-European Medicines Agency collaboration in pharmacovigilance: common objectives and common challenges. 38:13-5.

David B Fogel (2018) Contemp Clin Trials Commun. 2018 Aug 7;11:156-164.
doi: 10.1016/j.conctc.2018.08.001. eCollection 2018 Sep. 7

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

EMA. (2017). Guideline on strategies to identify and mitigate risks for. London: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

EMA (2002). ICH E6 Harmonised Tripartite Guideline E6: Note for guidance on good clinical practice (CPMP/ICH/135/95). London.

Eudralex νομοθεσία, 6 Φλεβάρη 2019, στην ιστοσελίδα: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en. Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://google.com>

Eudralex volume 4 Annex 13, 6 Φλεβάρη 2019, στην ιστοσελίδα: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf
Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://google.com>

Eudralex volume 10, 6 Φλεβάρη 2019, στην ιστοσελίδα: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://google.com>

Gray R. et all. (2008). Phase II clinical trial design: methods in translational research from the Genitourinary Committee at the Eastern Cooperative Oncology Group. Clinical Cancer Research, 1966-9.

ICH efficacy addendum, 7 Φλεβάρη 2019, στην ιστοσελίδα : <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/integratedaddendum-good-clinical-practice.html>. Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://google.com>

ICH GCPs, 6 Φλεβάρη 2019, στην ιστοσελίδα: <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html> Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://google.com>

Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2). International Conference on Harmonisations of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. [Online] Available at: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf, section 4.0

Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2). International Conference on Harmonisations of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. [Online] Available at: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf, section 3.0

James Lind, scurvy, Wikipedia, 2012. Εύρεση στις 02 Φεβρουαρίου 2019, στην ιστοσελίδα: https://en.wikipedia.org/wiki/James_Lind. Αναζήτηση στον διαδικτυακό ιστότοπο: <https://www.google.com>

J Wrist Surg. (2013) Νοέμβριος; 2(4): 285–287. doi: 10.1055 / s-0033-1359421

Malaysian Guideline for Good clinical practice. (2011). Petaling Jaya: National Committee for Clinical Research (NCCR).

Murgo A., et all (2008). Designing Phase 0 Cancer Clinical Trials. Clinical Cancer Research, 14(12): 3675–3682.

Trials for War Criminals before the Nuremeberg Military Tribunals under Control Council Law No.10, Vol. 2, pp. 181-182. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949

Αναθεωρήσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι, 2 Φλεβάρη 2019, στην ιστοσελίδα: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318?resultClick=24> Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://google.com>

Ασφαλιστήριο συμβόλαιο σε κλινική δοκιμή του ΕΟΦ, 16 Φλεβάρη 2019, στην ιστοσελίδα: http://www.eof.gr/web/guest/eed;jsessionid=7d9ed9e27995301abfe4f71d4936?p_p_id=62_INSTANCE_PpP6&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_62_INSTANCE_PpP6_struts_action=%2Fjournal_articles%2Fview&_62_INSTANCE_PpP6

Υπουργική Απόφαση Γ5α/59676/22-12-2016, ΦΕΚ Β' 4131/22-Δεκεμβρίου-2016. Διατάξεις για την εφαρμογή του Κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Απριλίου 2014 για τις κλινικές δοκιμές που προορίζονται για τον άνθρωπο και την κατάργηση της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ. Εφημερίς της Κυβερνήσεως της Ελληνικής Δημοκρατίας. [Online] Available at: <https://www.sfee.gr/fek4131v22-12-2016-afpourgiki-apofasi-gia-klinikes-dokimes/>.

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

Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ 1973/31-12-203 (Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001). Εφημερίς της Κυβερνήσεως της Ελληνικής Δημοκρατίας, Άρθρο 2

Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ 1973/31-12-203 (Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001). Εφημερίς της Κυβερνήσεως της Ελληνικής Δημοκρατίας.

Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ 1973/31-12-203 (Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001). Εφημερίς της Κυβερνήσεως της Ελληνικής Δημοκρατίας, Άρθρο 24

Υπουργική Απόφαση Γ5α/59676/22-12-2016, ΦΕΚ Β' 4131/22-Δεκεμβρίου-2016. Διατάξεις για την εφαρμογή του Κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Απριλίου 2014 για τις κλινικές δοκιμές που προορίζονται για τον άνθρωπο και την κατάργηση της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ. Εφημερίς της Κυβερνήσεως της Ελληνικής Δημοκρατίας.

[Online] Available at: <https://www.sfee.gr/fek4131v22-12-2016-afpourgiki-apofasi-gia-klinikes-dokimes/>, Άρθρο 2

Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ 1973/31-12-203 (Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001). Εφημερίς της Κυβερνήσεως της Ελληνικής Δημοκρατίας, Άρθρο 6