



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. 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**

***Το εθνικό πλαίσιο διενέργειας κλινικών δοκιμών σε Βέλγιο, Πολωνία και  
Ελλάδα - Συγκριτική αξιολόγηση και προοπτικές βελτίωσης.***

***Framework of clinical trials in Belgium, Poland and Greece – Comparative  
assessment and improvement perspectives.***

Όνομα : Δήμητρα Κυριακάκη  
Αρ. μητρώου: 20170028  
Επάγγελμα: Study Start Up Specialist

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Μαρία Γαβριατοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Θεραπευτικής και Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα.

**ΑΘΗΝΑ 2019**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. 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**

***Το εθνικό πλαίσιο διενέργειας κλινικών δοκιμών σε Βέλγιο, Πολωνία και  
Ελλάδα - Συγκριτική αξιολόγηση και προοπτικές βελτίωσης.***

***Framework of clinical trials in Belgium, Poland and Greece – Comparative  
assessment and improvement perspectives.***

Όνομα : Δήμητρα Κυριακάκη  
Αρ. μητρώου: 20170028  
Επάγγελμα: Study Start Up Specialist

**Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής**

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Μαρία Γαβριατοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια  
Θεραπευτικής και Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Θεραπευτική Κλινική,  
Γ.Ν.Α “Αλεξάνδρα”.

Πρόεδρος καθηγητής ΜΔΕ: Ευάγγελος Τέρπος Αιματολόγος Καθηγητής στη  
Θεραπευτική Κλινική στη Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.

Μέλος καθηγήτρια ΜΔΕ: Φλώρα Ζαγουρή, Παθολόγος Ογκολόγος,  
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια στη Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής  
ΕΚΠΑ

**ΑΘΗΝΑ 2019**

## Περιεχόμενα

|  |    |
|--|----|
| Συνομογραφίες.....   | 4  |
| Περίληψη.....  | 6  |
| Abstract.....  | 7  |
| A. Εισαγωγή.....   | 8  |
| B. Μεθοδολογία.....  | 13 |
| Γ. Νομοθετικό Πλαίσιο.....   | 13 |
| Γ1. Ο Κώδικας της Νυρεμβέργης.....   | 14 |
| Γ2. Η Διακήρυξη του Ελσίνκι.....   | 14 |
| Γ3. Η Αναφορά του Μπελμόντ (BelmontReport).....  | 15 |
| Γ4. Ορθή Κλινική Πρακτική (Good Clinical Practice).....  | 15 |
| Γ5. Νομοθετικό Πλαίσιο στην Ελλάδα.....  | 17 |
| Γ6. Κανονισμός 536/2014 της Ευρωπαϊκής Ένωσης.....   | 18 |
| Δ. Πλαίσιο Κλινικών Δοκιμών στο Βέλγιο.....  | 21 |
| Ε. Πλαίσιο Κλινικών Δοκιμών στην Πολωνία.....  | 25 |
| ΣΤ. Τρέχουσα κατάσταση στην Ελλάδα.....  | 32 |
| Z. Διαδικασία καταθέσεων και εγκρίσεων στην Ελλάδα.....  | 35 |
| Z1. Αρχική κατάθεση.....   | 36 |
| Z2. Παράβολα.....  | 37 |
| Z3. Προϋποθέσεις έναρξης κλινικής μελέτης.....   | 37 |
| Z4. Κατάθεση Τροποποιήσεων των Μελετών.....  | 37 |
| Η. Γιατί κάποιος να επιλέξει την Ελλάδα αντί άλλων ευρωπαϊκών χωρών σχετικά με τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών;..... | 38 |
| Θ. Προτάσεις.....  | 40 |
| Ι. Συμπέρασμα.....   | 41 |
| Κ. Βιβλιογραφικές Αναφορές.....  | 45 |

## Συντομογραφίες

|          |   |
|----------|---|
| A.E.Π    | Ακαθάριστο Εθνικό Προϊόν  |
| E.E.     | Ευρωπαϊκή Ένωση   |
| E.E.Δ.   | Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας  |
| E.K.     | Ευρωπαϊκή Κοινότητα   |
| E.Λ.Κ.Ε. | Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας                               |
| E.Ο.Φ.   | Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων   |
| E.Σ.     | Επιστημονικό Συμβούλιο  |
| Η.Π.Α.   | Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής   |
| Ι.Ο.Β.Ε. | Ίδρυμα Οικονομικών και Βιομηχανικών Ερευνών                         |
| M.M.E.   | Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης   |
| Π.Ο.Υ.   | Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας  |
| Σ.Φ.Ε.Ε. | Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος                        |
| Υ.Π.Ε.   | Υγειονομική Περιφέρεια  |
| Φ.Ε.Κ.   | Φύλλο Εφημερίδας της Κυβερνήσεως                                    |
| ACRP.be  | Belgian Association of Clinical Research Professionals              |
| BAPU     | Belgian Association of Phase 1 Units                                |
| BeAPP    | Belgian Association of Pharmaceutical Physicians                    |
| bn       | billions  |
| CEE      | CentralEasternEurope  |
| CIS      | CommonwealthIndependentStates                                       |
| CRO      | ContractResearchOrganization  |
| E.U.     | European Union  |
| E.C.     | European Commission   |
| ECC      | EuropeanCommissionCouncil   |
| EFPIA    | European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations   |
| EPhForT  | Όμιλος του Εμπορικού και Βιομηχανικού Φόρουμ Αθηνών                 |
| EUR      | Ευρώ  |
| ICH/GCP  | International Conference on Harmonization / Good Clinical Practice  |
| IIT      | InvestigatorInitiationTrials  |
| IT       | InformationTechnology   |
| PLN      | Ζλότι   |
| PMS      | PostMarketingStudies  |
| PwC      | PricewaterhouseCoopers  |
| R&D      | Research and Development  |
| SEE      | SouthEasternEurope  |
| UK       | UnitedKingdom   |
| UNU-     | United Nations University - Maastricht Economic and Social Research |
| MERIT    | Institute on Innovation and Technology                              |
| USA      | UnitedStatesofAmerica   |
| WMA      | WorldMedicalAssociation   |

## Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι μια προσπάθεια ανασκόπησης της τρέχουσας κατάστασης στον τομέα των κλινικών μελετών στη χώρα μας και σύγκρισης αυτής με δύο ευρωπαϊκές χώρες, το Βέλγιο και την Πολωνία.

Στα πλαίσια της εργασίας θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια Μαρία Γαβριατοπούλου MD, Επίκουρη Καθηγήτρια Θεραπευτικής και Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Θεραπευτική Κλινική, Γ.Ν.Α "Αλεξάνδρα" για την ελευθερία επιλογής του θέματος και την πολύτιμη καθοδήγηση και βοήθειά της, καθώς και τους συνεργάτες της για την άμεση ανταπόκριση και τις συμβουλές που μου προσέφεραν. Επιπλέον ευχαριστώ την τριμελή επιτροπή για τον χρόνο και την προσοχή τους στην προσπάθεια αυτή.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά τους συναδέλφους μου στην εταιρεία Zeincro Hellas A.E. για την συμβολή τους στην περάτωση αυτού του Μεταπτυχιακού Προγράμματος, καθώς και την οικογένειά μου για την υπομονή και συμπαράσταση σε αυτό το εγχείρημά μου.

## Περίληψη

Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν το σύνδεσμο μεταξύ της επιστημονικής έρευνας και της κλινικής πρακτικής και καθώς απαιτούν μεγάλο προϋπολογισμό για να υλοποιηθούν, αποτελούν άμεσες επενδύσεις για την χώρα διεξαγωγής. Έτσι οι κλινικές δοκιμές μπορούν να προάγουν την ανάπτυξη και να αποδώσουν εκατοντάδες εκατομμύρια ευρώ στην Ελλάδα, ενισχύοντας όχι μόνο την οικονομία, αλλά και τη δημόσια υγεία και την αγορά εργασίας.

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη και αξιολόγηση της ελληνικής πραγματικότητας σχετικά με το πλαίσιο των κλινικών δοκιμών και η σύγκρισή της με δύο άλλα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), το Βέλγιο και την Πολωνία. Στο Βέλγιο σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία του EFPIA για το έτος 2016 δαπανήθηκαν περισσότερα από 2,5 δισεκατομμύρια ευρώ σε επενδύσεις για έρευνα και ανάπτυξη στην φαρμακοβιομηχανία, ενώ σύμφωνα με την ίδια πηγή στην Πολωνία το ύψος της επένδυσης για τον ίδιο σκοπό προσέγγισε σχεδόν τα 300 εκατομμύρια ευρώ. Αντιθέτως, στη χώρα μας, στα πλαίσια της ανωτέρω έρευνας παρατηρείται ότι επενδύονται μόλις 50 εκατομμύρια ευρώ σε κλινικές μελέτες ετησίως, καθιστώντας την Ελλάδα ουραγό στη φαρμακευτική έρευνα.

Οι βασικές αιτίες για την παρούσα κατάσταση των χαμένων ευκαιριών είναι η γραφειοκρατία και η άρνηση του συστήματος υγείας να ενστερνιστεί την ανάγκη για επιτάχυνση των διαδικασιών. Σε αυτό προστίθεται η έλλειψη προσωπικού στα δημόσια νοσοκομεία και υπηρεσίες καθώς και το μη ανταγωνιστικό εθνικό καθεστώς φορολογίας.

Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να προσδιοριστούν συγκεκριμένες προτάσεις προσαρμογής, προκειμένου να απαλλαχθεί η Ελλάδα από τις κύριες δυσκολίες που αντιμετωπίζουν όλοι εκείνοι οι παράγοντες που εμπλέκονται σε μια κλινική δοκιμή. Αυτές περιλαμβάνουν την εναρμόνιση των διαδικασιών και την εφαρμογή των προθεσμιών από τους εμπλεκόμενους φορείς, την πρόσληψη εκπαιδευμένου και καταρτισμένου προσωπικού και τέλος την παροχή οικονομικών κινήτρων για την προσέλκυση επενδύσεων.

## **Abstract**

Clinical trials are the link between scientific research and clinical practice and even if they require a large budget for their implementation, they constitute direct investments for the conducting country. Thus, clinical trials can promote growth and deliver hundreds of millions of euros in Greece, boosting not only the economy, but also public health and the labor market.

The aim of this thesis is to study and evaluate the Greek reality regarding the context of clinical trials and its comparison with two EU Member States such as Belgium and Poland. In Belgium, according to EFPIA official figures for 2016, more than € 2.5 billion was spent on investment in research and development in the pharmaceutical industry, while according to the same source in Poland, the amount of investment for the same purpose approached almost € 300 million. On the contrary in the context of the above research it is observed that in our country only €50 million are invested in clinical studies per year, making Greece a straggler in pharmaceutical research.

Thus, clinical trials can promote growth and deliver hundreds of millions of euros in Greece, boosting not only the economy, but also public health and the labor market.

It is therefore necessary to identify specific adaptation proposals in order to relieve Greece of the main difficulties faced by all those involved in a clinical trial. These include the harmonization of procedures and the implementation of deadlines by operators, the recruitment of trained staff and, finally, the provision of financial incentives for investments.

## A. Εισαγωγή

Κλινική δοκιμή είναι κάθε έρευνα που διεξάγεται στον άνθρωπο και αποβλέπει:

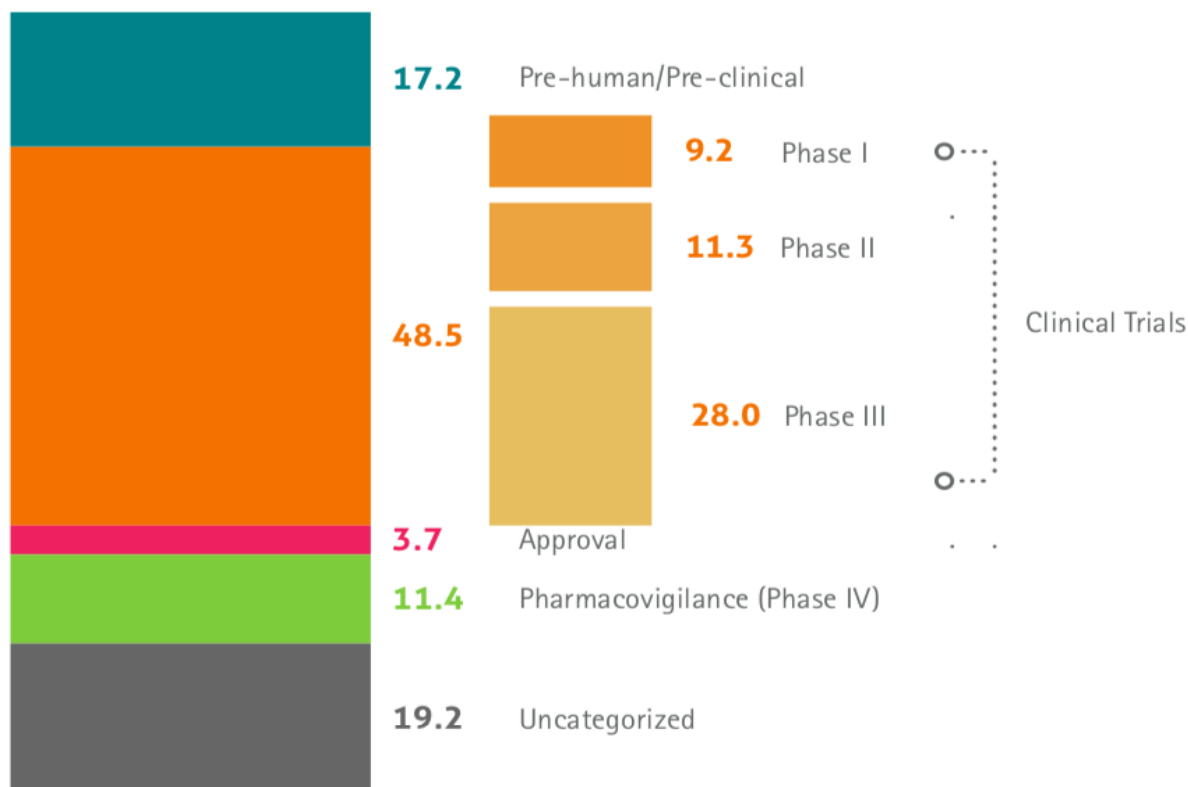
- Στην ανακάλυψη ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών και άλλων φαρμακοδυναμικών δράσεων ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων ή/και
- Στον εντοπισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων ή/και
- Στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων.

Κάθε τέτοια δοκιμή έχει στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας και/ή της αποτελεσματικότητας των υπό έρευνα φαρμάκων. (Οδηγία 2001/20/EK)

Οι Κλινικές δοκιμές αποτελούν το κύριο μέσο με το οποίο η κλινική έρευνα μπορεί να μεταφραστεί σε καινοτόμες μορφές θεραπείας. Συμβάλλουν καθοριστικά στη λήψη ιατρικών αποφάσεων βασισμένες στην τεκμηρίωση, οδηγώντας στην έγκριση νέων φαρμάκων, στην επέκταση των ενδείξεων των φαρμακευτικών ουσιών και στη διαμόρφωση κλινικών κατευθυντήριων γραμμών. Ταυτόχρονα οι κλινικές δοκιμές συμβάλλουν στη λήψη αποφάσεων κατανομής των οικονομικών πόρων, μέσω του άμεσου συσχετισμού τους με οικονομική αξιολόγηση. (Reed et al, 2005)

Οι κλινικές δοκιμές, στις οποίες οι ασθενείς και οι υγιείς εθελοντές συμφωνούν να συμμετάσχουν στην αξιολόγηση καινοτόμων θεραπειών, αποτελούν ουσιαστικό μέρος της διαδικασίας ανάπτυξης των φαρμάκων. Από τα δισεκατομμύρια δολάρια που δαπανώνται για έρευνα και ανάπτυξη κάθε χρόνο από τη φαρμακοβιομηχανία, η πλειοψηφία δαπανάται για κλινική έρευνα. Όπως αναλυτικά φαίνεται στο κατωτέρω γράφημα περισσότερο από το 50% (συμπεριλαμβανομένων και των μελετών παρατήρησης Φάσης IV) του ύψους της επένδυσης οδηγείται σε κόστη που αφορούν τις κλινικές μελέτες. (PhRMA, Annual Membership Survey 2017).



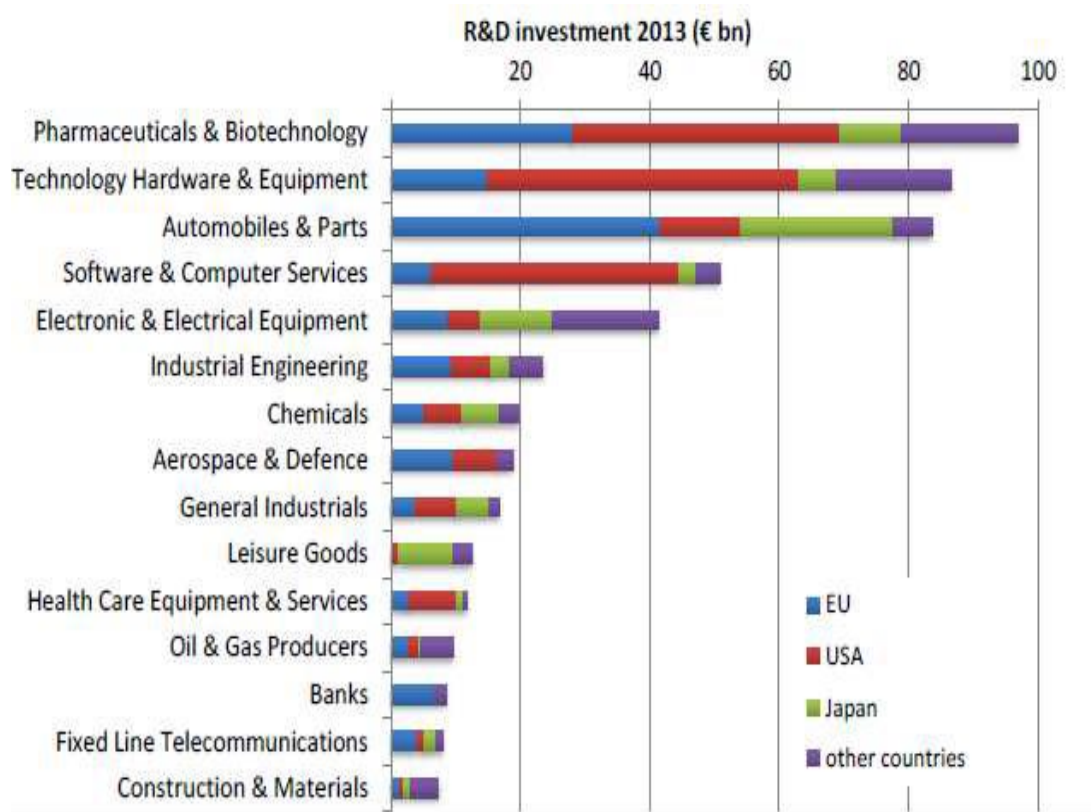


**Εικόνα 1: Επιμερισμός (%) του κόστους σε έρευνα και ανάπτυξη στη φαρμακοβιομηχανία ανά τομέα. Τα ποσοστά έχουν υπολογιστεί με δεδομένα του 2016 και οι συνολικές τιμές έχουν υποστεί στρωγγυλοποίηση.**

Οι κλινικές δοκιμές που χρηματοδοτούνται από τη βιομηχανία εκτελούνται συνήθως σε συνεργασία με μια σειρά θεσμικών και μη φορέων-οργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των ακαδημαϊκών κέντρων ιατρικής έρευνας, των εταιρειών που διεξάγουν κατ' ανάθεση τις μελέτες αυτές (CROs), των πανεπιστημιακών σχολών ιατρικής και φαρμακευτικής, των νοσοκομείων και των ιδρυμάτων. Αυτές οι συνεργασίες μεταξύ των φαρμακευτικών εταιρειών και των τοπικών ιδρυμάτων ωφελούν τους ασθενείς με την παροχή νέων θεραπειών και επίσης ωφελούν τις κοινότητες μέσω δημιουργίας νέων θέσεων εργασίας και επενδύσεων.

Στην πραγματικότητα οι κλινικές δοκιμές ισοδυναμούν με σημαντική εισροή κεφαλαίου και επενδύσεων σε υψηλά ειδικευμένο εργατικό δυναμικό. Σε ένα ευρύτερο πλαίσιο η κλινική έρευνα αποτελεί μια δραστηριότητα έρευνας και ανάπτυξης που χαρακτηρίζεται από σημαντικά πλεονεκτήματα προς τα άμεσα εμπλεκόμενα μέρη, αλλά και στο ευρύτερο κοινωνικό σύνολο. (Hall P., McCabe C., et al, 2010)

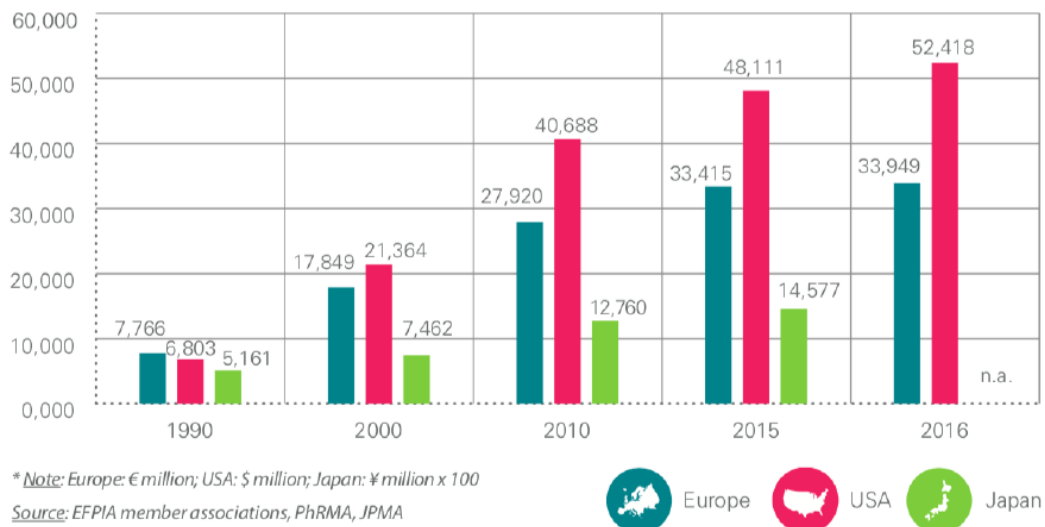
Η φαρμακοβιομηχανία συγκριτικά με άλλους βιομηχανικούς κλάδους επενδύει σημαντικά σε έρευνα και ανάπτυξη, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα.



Source: *The 2014 EU Industrial R&D Investment Scoreboard*  
 European Commission. JRC/DG RTD.

**Εικόνα 2: Οι επενδύσεις σε έρευνα και ανάπτυξη το 2013 σε δισεκατομμύρια Ευρώ στην Ε.Ε., στις Η.Π.Α., στην Ιαπωνία και σε άλλες χώρες (EU Industrial R&D Investment Scoreboard European Commission, 2014)**

Σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων και Ενώσεων (EFPIA), στο χώρο της φαρμακοβιομηχανίας για την περίοδο από το 1990 μέχρι το 2016 τα ποσά που επενδύονται σε έρευνα και ανάπτυξη στις Η.Π.Α. και στην Ευρώπη συνεχώς αυξάνονται και συγκεκριμένα το 2016 ανήλθαν σε περισσότερα από 75 δισεκατομμύρια ευρώ και 30 δισεκατομμύρια ευρώ αντίστοιχα, όπως απεικονίζονται και στην εικόνα 3.



**Εικόνα 3: Φαρμακευτικές δαπάνες σε έρευνα και ανάπτυξη σε Ευρώπη, Η.Π.Α. και Ιαπωνία (EFPIA member associations)**

Τα οφέλη των κλινικών ερευνών είναι σημαντικά για μία χώρα και αντικατοπτρίζονται σε πολλά επίπεδα.

Στους επαγγελματίες Υγείας:

- Νέα φάρμακα στη θεραπευτική φαρέτρα
- Δυνατότητα εξατομικευμένης επιλογής της κατάλληλης θεραπείας
- Απαντήσεις σε συγκεκριμένα επιστημονικά ερωτήματα
- Διεύρυνση γνώσεως / κατανόησης των διαφόρων παθήσεων
- Αύξηση της εμπειρίας στη θεραπευτική αντιμετώπιση των διαφόρων παθήσεων

Στους ερευνητές:

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

Στην Εθνική Οικονομία:

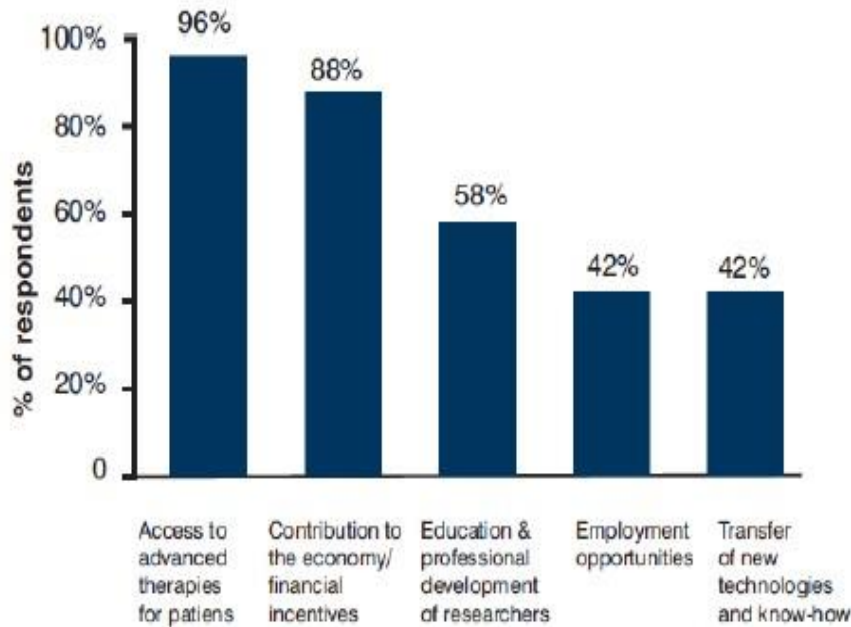
- Εισροή σημαντικών κεφαλαίων
- Δυνατότητα επενδύσεων σε δομές υγείας
- Αύξηση της απασχόλησης και δημιουργία νέων θέσεων εργασίας.
- Αξιοποίηση επιστημονικού ανθρώπινου δυναμικού σε εξειδικευμένους τομείς.

Στο Εθνικό Σύστημα Υγείας:

- Απόκτηση ερευνητικού “know-how”
- Βελτίωση οργάνωσης και του εξοπλισμού
- Εισροή εσόδων (15% του προϋπολογισμού των Κλινικών Μελετών στα Νοσοκομεία, 5% του προϋπολογισμού στις ΥΠΕ/ΕΛΚΕΑ) απαραίτητων για την κάλυψη των αναγκών στα νοσοκομεία. (Παπαμιλιτιάδης, 2017)

Όπως φαίνεται από έρευνα της PwC (Εικόνα 3), το 96% των ερωτηθέντων θεωρεί ότι οι κλινικές μελέτες δίνουν πρόσβαση στους ασθενείς σε προηγμένες θεραπείες, το 88% εκτιμά ότι συνεισφέρουν στην οικονομία και δίνουν οικονομικά κίνητρα, το 58% πιστεύει στην εξέλιξη των ερευνητών μέσω των κλινικών μελετών, ενώ το 42% διαπιστώνει την απόκτηση ερευνητικού “know-how” και τις ευκαιρίες για εύρεση εργασίας. Η έρευνα έγινε μέσω ερωτηματολογίων σε 80 περίπου εταιρείες, που δραστηριοποιούνται στο χώρο των κλινικών μελετών, και μέσω συνεντεύξεων, σε περίπου 30 άτομα που αντιπροσωπεύουν όλους τους εμπλεκόμενους φορείς (Χορηγούς, CROs, ερευνητές, αντιπρόσωπους των αρμόδιων Αρχών). Το άθροισμα των αποτελεσμάτων δεν αθροίζεται στο 100% . (PriceWaterhouseCoopers, 2010)

#### PwC Survey: "What are the key benefits of clinical trials?"



**Εικόνα 4: Τα 5 σημαντικότερα πλεονεκτήματα των κλινικών δοκιμών. Έρευνα της PwC με πολλαπλές διαθέσιμες απαντήσεις.**

## **B. Μεθοδολογία**

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μία ανασκόπηση άρθρων, παρουσιάσεων και δεδομένων για την αποτύπωση της τρέχουσας κατάστασης στις χώρες που μελετώνται. Το μεγαλύτερο ποσοστό των πληροφοριών ανακτήθηκε από το διαδίκτυο, από ιστοσελίδες όπως η βιβλιογραφική βάση δεδομένων PubMed, ενώ τα αριθμητικά δεδομένα βασίζονται σε επίσημα στοιχεία του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, των αντίστοιχων υπηρεσιών του Βελγίου και της Πολωνίας καθώς και των ιστοσελίδων του European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, του Ομίλου Εμπορικού και Βιομηχανικού Φόρουμ Αθηνών και του Συνδέσμου Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος.

## **Γ. Νομοθετικό Πλαίσιο**

Το δεοντολογικό/ηθικό πλαίσιο για την προστασία των συμμετεχόντων ατόμων σε κλινικές μελέτες έχει τις ρίζες του στον αρχαίο Όρκο του Ιπποκράτη, ο οποίος διευκρίνιζε ότι το πρωτεύον μέλημα του ιατρού ήταν να αποφευχθεί κάθε βλάβη του ασθενούς. Η συμμετοχή ανθρώπων στην επιστημονική έρευνα διέπεται από ένα εκτεταμένο νομοθετικό και δεοντολογικό πλαίσιο, στόχος του οποίου είναι η όσο το δυνατό πληρέστερη προστασία των εν γένει δικαιωμάτων των ατόμων που συμμετέχουν στην έρευνα, και ειδικότερα της ζωής, της σωματικής ακεραιότητας και της αξιοπρέπειάς τους, αλλά και η προστασία της ίδιας της

ερευνητικής δραστηριότητας, ως απαραίτητου εργαλείου ανάπτυξης, κοινωνικής ευημερίας και καινοτομίας.(Γκαράνη-Παπαδάτου, 2014), (Χατζόπουλος, 2011)

## **Γ1. Ο Κώδικας της Νυρεμβέργης**

Μετά την ιστορική δίκη της Νυρεμβέργης, όπου μεταξύ άλλων δικάστηκαν και γιατροί των ναζιστικών στρατευμάτων που είχαν συμμετάσχει σε πειράματα με ανθρώπους, κρίθηκε αναγκαία η σύνταξη ενός διεθνούς νομικού πλαισίου για τη χρησιμοποίηση ανθρώπων στην επιστημονική έρευνα. Η πρώτη Διεθνής Οδηγία περί ηθικής της ιατρικής έρευνας σε ανθρώπους ήταν ο Κώδικας της Νυρεμβέργης που δημοσιεύτηκε το 1947 και εισήγαγε τους παρακάτω 10 βασικούς κανόνες για την προστασία του συμμετέχοντος σε ιατρική έρευνα ασθενούς (Shuster, 1997):

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

## **Γ2. Η Διακήρυξη του Ελσίνκι**

Με το πέρασμα του χρόνου έγινε φανερό ότι ο κώδικας αυτός είχε πολλά κενά, ενώ παράλληλα το ζήτημα της δεοντολογίας στην ιατρική άρχισε να γίνεται όλο και πιο καίριο. Έτσι, το 1964 η Παγκόσμια Ένωση Ιατρών (WMA) ψήφισε στη 18η σύνοδό της τη Διακήρυξη του Ελσίνκι, η οποία έκτοτε αναθεωρήθηκε 9 φορές, με πιο πρόσφατη την αναθεώρηση που έγινε το 2013 στη Βραζιλία.

Η βασική διαφορά της από τον Κώδικα της Νυρεμβέργης είναι η διάκριση μεταξύ θεραπευτικής και μη θεραπευτικής έρευνας. Τα άρθρα περί θεραπευτικής έρευνας

περιέχονται στις δύο πρώτες ενότητες της Διακήρυξης και παρέχουν στον ασθενή τη δυνατότητα να συναινέσει στην ένταξη σε μια πειραματική αγωγή, που είναι πιθανόν να έχει ωφέλιμα αποτελέσματα. (Καλαϊτζίδου, 2018)

Βάσει της Διακήρυξης του Ελσίνκι εισήχθησαν οι παρακάτω βασικές προϋποθέσεις διενέργειας ιατρικής έρευνας:

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

### **Γ3. Η Αναφορά του Μπελμόντ (Belmont Report)**

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

Τα θεμελιώδη στοιχεία της Αναφοράς του Belmont συνοψίζονται στα εξής:

- να υφίσταται αυτονομία του συμμετέχοντα στην έρευνα
- να προστατεύονται ευάλωτες κατηγορίες συμμετεχόντων όπως τα παιδιά ή εκείνοι που πάσχουν από κάποια ψυχική διαταραχή ή από τυχόν εξαναγκασμούς σε δραστηριότητες που τους βλάπτουν.
- η διασφάλιση της ωφελιμότητας της έρευνας, δηλαδή από την έρευνα θα πρέπει να «μεγιστοποιούνται τα πιθανά οφέλη και να ελαχιστοποιούνται οι πιθανές βλάβες».
- τα οφέλη και οι υποχρεώσεις της έρευνας πρέπει να κατανέμονται δίκαια.

### **Γ4. Ορθή Κλινική Πρακτική (Good Clinical Practice)**

Το 1996 δημοσιεύτηκαν οι κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (International Conference on Harmonization / Good Clinical Practice) οι οποίοι έγιναν η ηθική και δεοντολογική σταθερά για τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών παγκοσμίως.

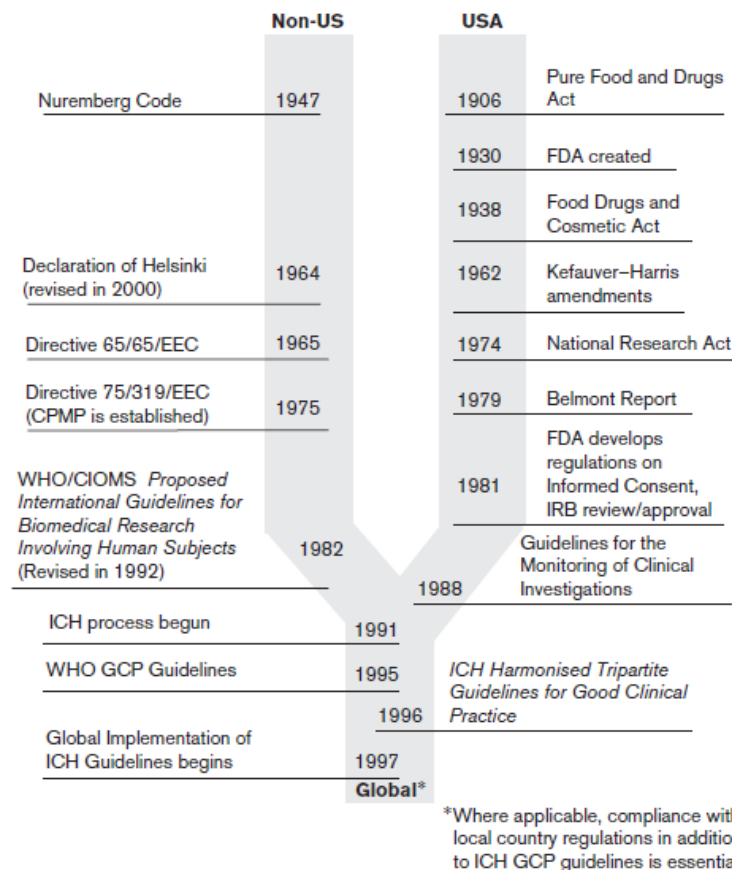
Η ορθή κλινική πρακτική (GCP) είναι ένα διεθνές ηθικό και επιστημονικά ποιοτικό πρότυπο για το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την καταγραφή και την αναφορά δοκιμών που περιλαμβάνουν τη συμμετοχή ανθρώπων. Η συμμόρφωση με το εν λόγω πρότυπο παρέχει τη

δημόσια διαβεβαίωση ότι τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των συμμετεχόντων σε κλινική δοκιμή ασθενών προστατεύονται, σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και ότι τα δεδομένα της κλινικής δοκιμής είναι αξιόπιστα.

Ο στόχος αυτής της κατευθυντήριας γραμμής ICH GCP είναι να παράσχει ένα ενοποιημένο πρότυπο για την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), την Ιαπωνία και τις Ηνωμένες Πολιτείες για να διευκολύνει την αμοιβαία αποδοχή κλινικών δεδομένων από τις ρυθμιστικές αρχές των εν λόγω δικαιοδοσιών.

Η κατευθυντήρια γραμμή αναπτύχθηκε λαμβάνοντας υπόψη τις τρέχουσες ορθές κλινικές πρακτικές της Ευρωπαϊκής Ένωσης, της Ιαπωνίας και των Ηνωμένων Πολιτειών, καθώς και της Αυστραλίας, του Καναδά, των σκανδιναβικών χωρών και της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ).

Αυτή η κατευθυντήρια γραμμή πρέπει να ακολουθείται κατά τη δημιουργία δεδομένων κλινικών δοκιμών που πρόκειται να υποβληθούν σε ρυθμιστικές αρχές και την εν γένει διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών. (European Council, 2012)



**Εικόνα 5: Πώς η εξέλιξη της ορθής κλινικής πρακτικής (GCP) οδήγησε στο Διεθνές Συνέδριο για την Εναρμόνιση (ICH) (Otte et.al. 2005)**



## Γ5. Νομοθετικό Πλαίσιο στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα η πρώτη νομοθετική ρύθμιση περί κλινικών δοκιμών ήταν η Υπουργική Απόφαση Α6/10983/84[ΦΕΚΒ'886'](20/12/1984), η οποία βρίσκεται σε ισχύ εν μέρει μέχρι και σήμερα.

Ο Νόμος 2619/98 ενσωματώνει στο ελληνικό δίκαιο τη Σύμβαση για τα Ανθρώπινα Δικαιώματα σε σχέση με τις εφαρμογές της Βιολογίας και Ιατρικής (Σύμβαση του Οβιέδο), δια της οποίας προβλέπονται μέτρα για την προάσπιση της ανθρώπινης αξιοπρέπειας κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και η οποία τυγχάνει εφαρμογής σε κάθε είδος μελέτης (παρεμβατική, μη-παρεμβατική) στον τομέα της Βιοϊατρικής σε ανθρώπους. (Γκαράνη - Παπαδάτου, 2014)

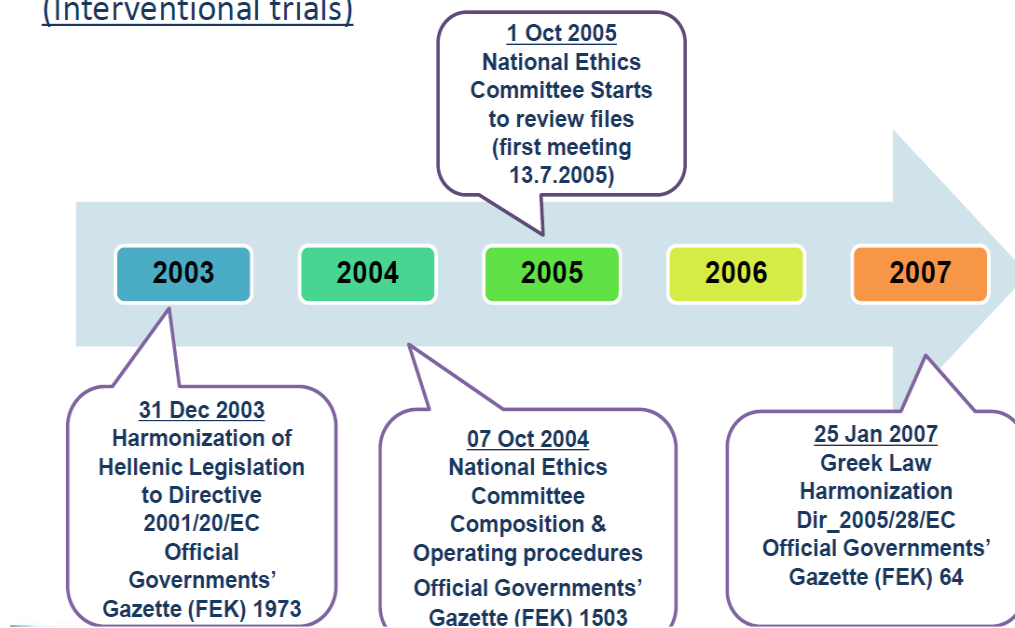
Η είσοδος στον 21ο αιώνα σηματοδοτήθηκε από των εσωτερική εναρμόνιση των κρατών-μελών της Ευρωπαϊκής Κοινότητας ως προς την διεξαγωγή των κλινικών μελετών με την Ευρωπαϊκή Οδηγία (Directive) 2001/20/ECC τον Απρίλιο του 2001. Με την εν λόγω Οδηγία γίνεται ειδική αναφορά στην «Ορθή Κλινική Πρακτική» όπως αυτή ορίζεται σήμερα αλλά και η πρώτη αναφορά σε μη-εμπορικές κλινικές δοκιμές (ΠΤ). Στην Ελλάδα η Εναρμόνιση της νομοθεσίας κλινικών δοκιμών με την Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/20/EEC πραγματοποιήθηκε με την υπ' αριθμ. ΔΥΓ3/89292/03 υπουργική απόφαση η οποία δημοσιεύθηκε στο ΦΕΚ 1973 Β' / 31-12-2003 (Επιτροπή Δεοντολογίας της Βιολογικής Έρευνας, 2003), τα κύρια σημεία της οποίας ήταν τα εξής:

- Όρισε τις μη-παρεμβατικές μελέτες
- Διευκρίνισε ότι ο ίδιος νόμος δεν εφαρμόζεται για τις μη-παρεμβατικές μελέτες
- Περιέγραψε τις μετεγκριτικές μελέτες (PostMarketingStudies, PMS)
- Δεν διαχώρισε τις «εμπορικές» από τις «μη εμπορικές» μελέτες (ΠΤ)

Στις 7 Οκτωβρίου 2004 δημοσιεύεται στο υπ' αριθμ. 1503 Β' ΦΕΚ η υπ' αριθμ. ΔΥΓ 3(α)69150 υπουργική απόφαση περί Σύστασης και Κανονισμού Λειτουργίας Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας (ΕΕΔ) για κλινικές μελέτες. (KyriakidesI., CharalambopoulouN., 2019)

Άλλο σημαντικό κείμενο που ορίζει όρους και προϋποθέσεις διενέργειας ιατρικών ερευνών είναι ο Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας (Ν.3418/2005), ενώ το 2005 εκδόθηκε η Νέα Ευρωπαϊκή Οδηγία 2005/28/EK για τον καθορισμό λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών όσο αφορά την ορθή κλινική πρακτική και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο. (Οδηγία 2005/28/EK)

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



**Εικόνα 6: Τα στάδια ένταξης της Ευρωπαϊκής Οδηγίας στην ελληνική νομοθεσία**

### **Γ6. Κανονισμός 536/2014 της Ευρωπαϊκής Ένωσης**

Ο νέος Κανονισμός 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Απριλίου 2014 για τις κλινικές δοκιμές που προορίζονται για τον άνθρωπο (ΕΕ της 16.4.2014, L 158), ο οποίος δημοσιεύτηκε στην εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης στις 27 Μαΐου 2014, πρόκειται να καταργήσει την Οδηγία 2001/20/ΕΚ. Όπως ορίζεται στο άρθρο 99 σε συνδυασμό με το άρθρο 82 αυτού, ο Κανονισμός θα εφαρμοσθεί όταν επιβεβαιωθεί η ολοκλήρωση των λειτουργικών προδιαγραφών της πύλης και της βάσης δεδομένων της ΕΕ που εισάγεται δια του εν λόγω Κανονισμού. (Regulation No 536/2014/EU)

Ως γενικές αρχές του Κανονισμού, οι οποίες παρουσιάζονται στο άρθρο 3 αυτού, ορίζονται:

- η αξιοπιστία των δεδομένων των κλινικών δοκιμών
- τα δικαιώματα, η ασφάλεια, η αξιοπρέπεια, η ευημερία των ασθενών και τα συμφέροντα των συμμετεχόντων ασθενών πρέπει πάντα να έχουν προτεραιότητα έναντι όλων των άλλων συμφερόντων.

Όταν ο Κανονισμός τεθεί σε εφαρμογή, η διαδικασία έγκρισης μιας κλινικής δοκιμής θα αποτελείται από δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος θα αξιολογείται η επιστημονική τεκμηρίωση του φακέλου της κλινικής δοκιμής, ενώ στο δεύτερο μέρος θα αξιολογούνται τα ηθικά και νομικά ζητήματα της κλινικής δοκιμής.

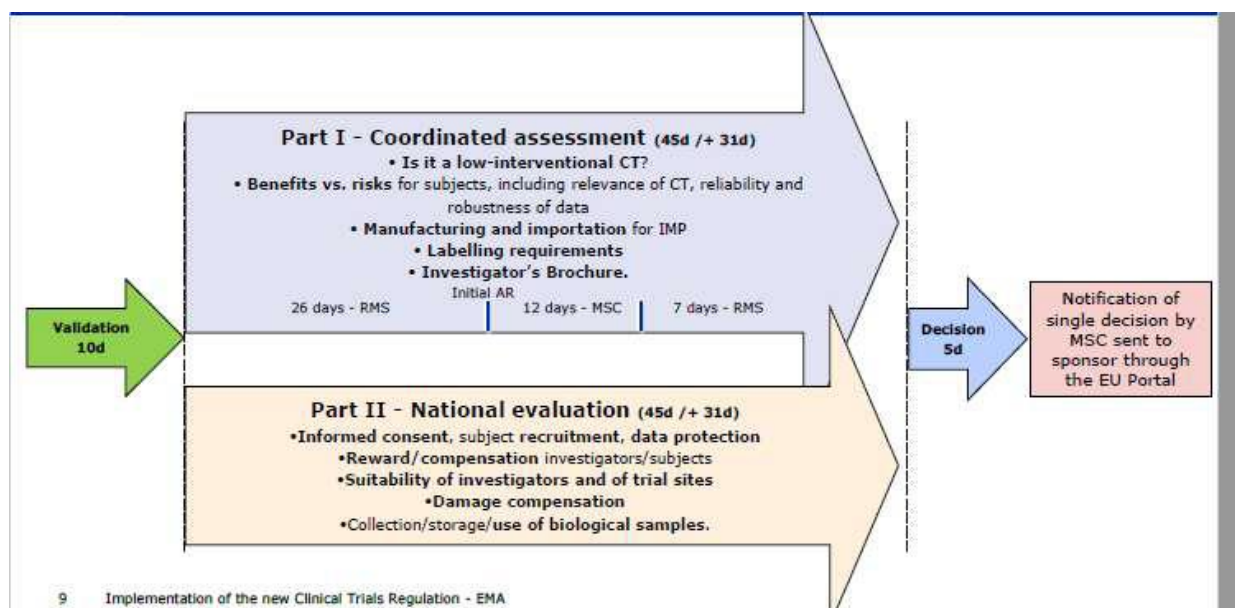
Η κατάθεση του φακέλου προς έγκριση θα γίνεται ηλεκτρονικά στην ηλεκτρονική πύλη της ΕΕ προς το αναφέρον κράτος μέλος.

Η διαδικασία για την ολοκλήρωση του πρώτου μέρους της αξιολόγησης θα διαρκεί έως 45 μέρες από την ημερομηνία επικύρωσης της αίτησης από το αναφέρον κράτος μέλος, με δυνατότητα παράτασης έως και 31 ημέρες (συνολικά δηλαδή 76 ημέρες), σε περίπτωση που το αναφέρον κράτος μέλος ζητήσει επιπλέον πληροφορίες. Η αξιολόγηση του πρώτου μέρους θα αφορά και θα ισχύει για όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και θα συντονίζεται από το αναφέρον κράτος μέλος (γενική αξιολόγηση).

Η διαδικασία για την ολοκλήρωση του δεύτερου μέρους της αξιολόγησης θα διαρκεί έως 45 μέρες από την ημερομηνία επικύρωσης της αίτησης από το αναφέρον κράτος μέλος, με δυνατότητα παράτασης έως και 31 ημέρες (συνολικά δηλαδή 76 ημέρες), σε περίπτωση που το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ζητήσει επιπλέον πληροφορίες. Η αξιολόγηση για το δεύτερο μέρος θα γίνεται από κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος και θα αφορά τη δική του επικράτεια (εθνική αξιολόγηση).

Η εθνική αξιολόγηση (δεύτερο μέρος) θα κινείται παράλληλα με τη γενική αξιολόγηση (πρώτο μέρος).

Μόλις ολοκληρωθεί η παραπάνω διαδικασία των αξιολογήσεων, κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος θα ενημερώνει τον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ εάν έχει εγκριθεί η κλινική δοκιμή, εάν η έγκρισή της υπόκειται σε όρους ή εάν έχει απορριφθεί. Η ενημέρωση θα γίνεται με μία μόνο απόφαση εντός πέντε ημερών από την ημερομηνία περάτωσης των εκθέσεων και των δύο μερών της αξιολόγησης (του πρώτου ή του δεύτερου μέρους ανάλογα με το ποιο ολοκληρώθηκε μεταγενέστερα).



**Εικόνα 7: Σχηματική αναπαράσταση της εφαρμογής του νέου Ευρωπαϊκού Κανονισμού**

Η υπουργική απόφαση υπ' αριθμ. Γ5α/59676 η οποία δημοσιεύτηκε στο ΦΕΚ 4131 Β'/22.12.2016 αποτελεί την εφαρμοστική νομοθεσία του Κανονισμού 536/2014 στην ελληνική έννομη τάξη.

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται οι βασικές διαφορές του Κανονισμού σε σχέση με το προηγούμενο νόμο πλαίσιο. (KearnsP., 2013), (Lambersetal, 2008), (Tenti et al, 2018)

**Πίνακας 1: Βασικές διαφορές Κανονισμού 536/2014 με Οδηγία 2001/20/EC.**

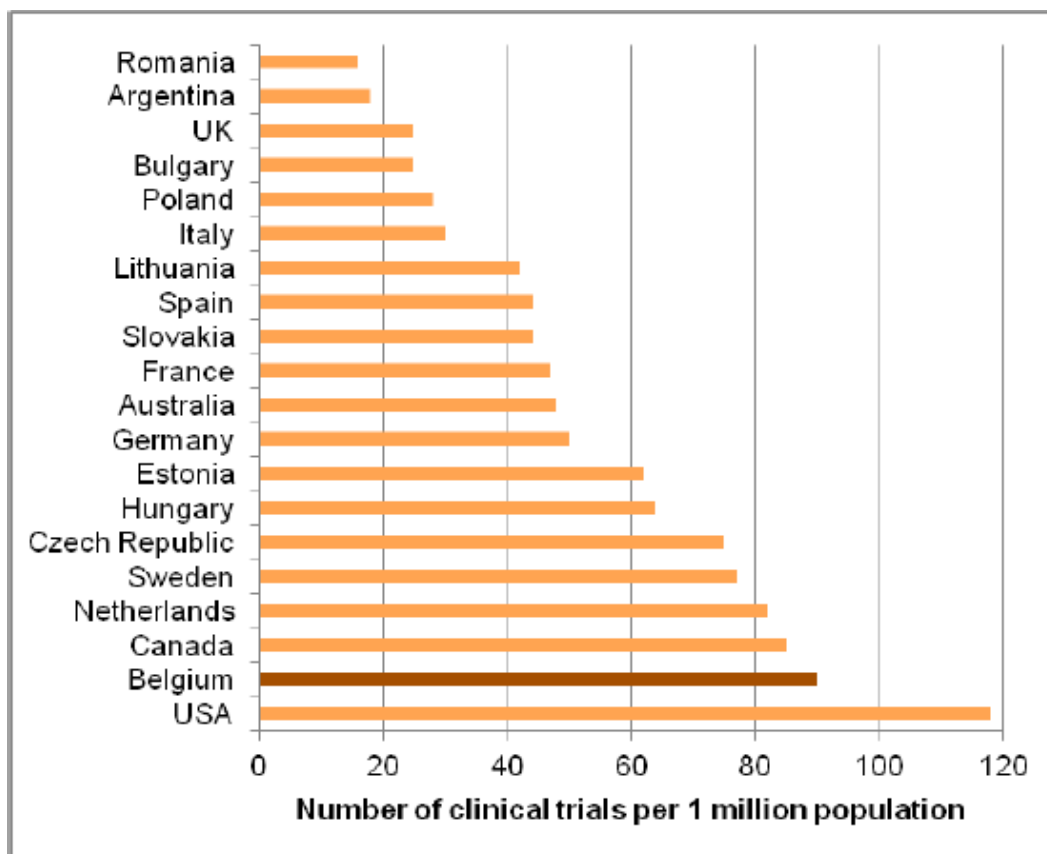
| <b>Οδηγία 2001/20/EC</b>  | <b>Κανονισμός 536/2014</b>   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Πολλαπλές υποβολές για κάθε κλινική δοκιμή (1 υποβολή για κάθε κράτος-μέλος)</li> <li>• Διπλή υποβολή στο κάθε κράτος-μέλος: στη Ρυθμιστική Αρχή και την Επιτροπή Δεοντολογίας.</li> <li>• Ατομική αξιολόγηση από κάθε κράτος-μέλος χωρίς διαθέσιμο εργαλείο συνεργασίας (Informational Technology)</li> <li>• Καμία κοινή απόφαση στο κράτος-μέλος (Ρυθμιστική Αρχή και Επιτροπή Δεοντολογίας)</li> <li>• Περιορισμένη διαθεσιμότητα στο κοινό για τα δεδομένα κάθε κλινικής δοκιμής</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Εναρμονισμένος φάκελος για μια κλινική δοκιμή και απλή ηλεκτρονική υποβολή σε όλα τα κράτη-μέλη.</li> <li>• Ειδικό χρονοδιάγραμμα (επί μέρους)</li> <li>• Κοινή αξιολόγηση για το πρώτο μέρος</li> <li>• Ενιαία δικτυακή πύλη της ΕΕ</li> <li>• Πρόσβαση σε όλες τις πληροφορίες σχετικά με κάθε κλινική δοκιμή.</li> <li>• Ένταξη ασθενούς σε κλινική δοκιμή σε “καταστάσεις εκτάτου ανάγκης”.</li> <li>• Εισαγωγή της έννοιας “συν-χορηγία”, μία κλινική μελέτη δηλαδή μπορεί να έχει περισσότερους από έναν χορηγούς.</li> <li>• Εισαγωγή της έννοιας “χαμηλής παρεμβατικότητας” κλινικές μελέτες</li> <li>• Σύσταση μιας συντονιστικής και</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>συμβουλευτικής<br/>επιτροπής, η οποία θα<br/>χρησιμεύσει ως<br/>φόρουμ για την<br/>ανταλλαγή βέλτιστων<br/>πρακτικών</p> |
|--|---|

#### **Δ. Πλαίσιο Κλινικών Δοκιμών στο Βέλγιο**

Σύμφωνα με το ClinicalTrials.gov, το οποίο αποτελεί την επίσημη πλατφόρμα καταγραφής κλινικών μελετών, παρατηρείται ότι μέχρι σήμερα στο Βέλγιο έχουν καταχωρηθεί περί τις 8.552 μελέτες. Ο εν λόγω αριθμός μελετών κρίνεται ιδιαίτερα μεγάλος, συγκρινόμενος με τον αριθμό των μελετών που έχουν καταχωρηθεί στην ανωτέρω διαδικτυακή βάση για την Ελλάδα (περίπου 2.582 μελέτες) (ClinicalTrialsData, από <https://clinicaltrials.gov/>), λαμβάνοντας υπόψη ότι και οι δύο ευρωπαϊκές χώρες έχουν σχετικά τον ίδιο πληθυσμό (σχεδόν 11 εκατομμύρια).

Για αρκετές δεκαετίες, το Βέλγιο καταλαμβάνει κυρίαρχη θέση στην κλινική έρευνα. Ο φαρμακευτικός τομέας στο Βέλγιο παρέχει περισσότερες από 32.000 θέσεις εργασίας, με περίπου 4.600 από αυτές να βρίσκονται στον τομέα της έρευνας και ανάπτυξης. Μόνο το 2010, οι φαρμακευτικές εταιρείες επένδυσαν περίπου 1,34 δισεκατομμύρια δολάρια σε έρευνα και ανάπτυξη στο Βέλγιο. (IFPMA, 2015)



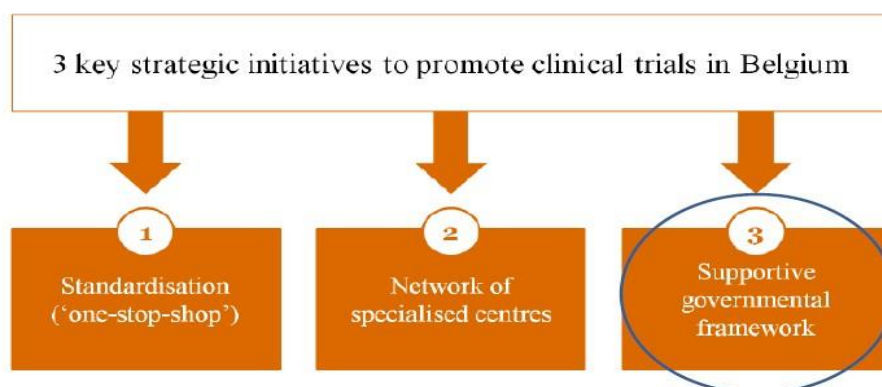
**Εικόνα 8: Αριθμός κλινικών δοκιμών ανά 1 εκατομμύριο κατοίκους των 20 κορυφαίων χωρών για το έτος 2008 (26)**

Σύμφωνα με την ανωτέρω εικόνα, για το έτος 2008, χώρες όπως η Γαλλία και Γερμανία παρουσιάζουν σημαντική, σε σχέση με το Βέλγιο, υστέρηση του αριθμού των διεξαγόμενων κλινικών μελετών ανά 1 εκατομμύριο κατοίκους, εξαιρουμένων μόνο των Η.Π.Α. στις οποίες το εν λόγω ποσοστό παρουσιάζει υψηλότερη τιμή.

Περισσότερες από 400 κλινικές δοκιμές που χρηματοδοτούνται από τη βιομηχανία εκτελούνται ετησίως σε βελγικά κέντρα, σύμφωνα με ανάλυση της PricewaterhouseCoopers το 2010 κυρίως σε ειδικότητες όπως η ογκολογία, η καρδιολογία, η γαστρεντερολογία, η πνευμονολογία, η νευρολογία και η ενδοκρινολογία. Είναι αξιοσημείωτο ότι, αναλογικά με τον πληθυσμό του, το Βέλγιο είναι μία από τις ευρωπαϊκές χώρες με το υψηλότερο ποσοστό συμμετοχής σε κλινικές δοκιμές. (European Commission newsletter, March 2017)

Οι κύριοι πυλώνες αυτής της επιτυχίας βασίζονται στο γεγονός της δημιουργίας της «πρωτοβουλίας για την προώθηση κλινικών δοκιμών στο Βέλγιο», η οποία διοικείται από τη Βελγική Ένωση Επαγγελματιών Κλινικών Ερευνών (ACRP.be), τη Βελγική Ένωση Φαρμακοποιών (BeAPP), τη Βελγική Ένωση Μονάδων Φάσης 1 (BAPU) και τη Βελγική Ένωση Φαρμακευτικής Βιομηχανίας (Pharma.be), με κύριο στόχο την αύξηση του αριθμού των ασθενών που συμμετέχουν στις κλινικές δοκιμές και τη βελτίωση των διαδικασιών των εγκρίσεων των μελετών. (δεδομένα εταιρείας Croomsources, από <http://www.croomsources.com>)

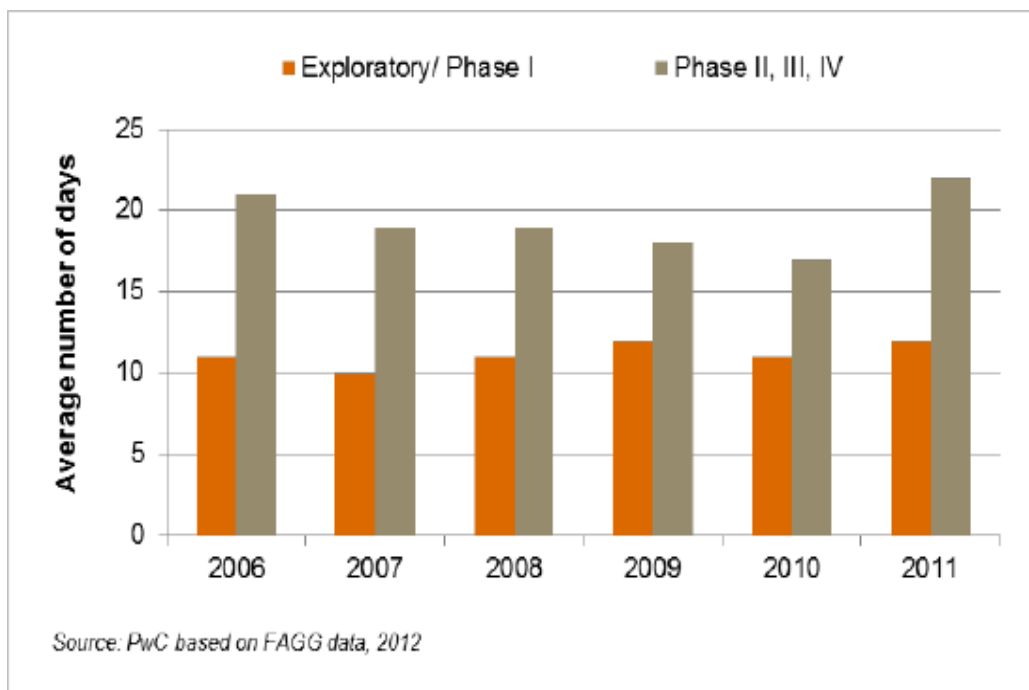
## **Strategic Plan to Promote Clinical Trials in Belgium**



**Εικόνα 9: Αποτύπωμα της κλινικής έρευνας και στρατηγικό σχέδιο για την προώθηση κλινικών δοκιμών στο Βέλγιο- Ιούνιος 2012. (European Council, 2012)**

Οι σημαντικότεροι λόγοι για τους οποίους επιλέγεται το Βέλγιο μεταξύ άλλων ευρωπαϊκών χωρών όσον αφορά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών είναι οι εξής:

- Σύντομα χρονικά όρια έγκρισης, δεδομένου ότι τα χρονοδιαγράμματα για τις επιτροπές αρμόδιων αρχών και επιτροπών δεοντολογίας δεν υπερβαίνουν τις 15 ημέρες για τις δοκιμές φάσης I και τις 28 ημέρες για τις δοκιμές φάσης II, III και IV. (Geysels Y., Garot M., 2016)



**Εικόνα 10: Μέσος αριθμός ημερών από την ημερομηνία υποβολής της αίτησης έως την ημερομηνία λήψης της έγκρισης που αφορά την Φάση I και τις Φάσεις II, III, IV, την περίοδο 2006 - 2011 (EuropeanCommissionnewsletter, March 2017)**

- Έχουν δοθεί πολλά κίνητρα, σε ομοσπονδιακό επίπεδο, μέσω της θέσπισης φορολογικών μέτρων στις εταιρείες που επενδύουν στην Έρευνα και Ανάπτυξη. Επιπρόσθετα, οι εν λόγω εταιρείες μέσω της απασχόλησης υψηλά μορφωμένων ερευνητών μπορούν να επωφεληθούν από φορολογικές απαλλαγές επί των κερδών μέχρι ένα ορισμένο ποσοστό του συνολικού ύψους της επένδυσης που πραγματοποιούν, συμπεριλαμβανομένων και των δαπανών της έρευνας. (Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2011)

- Ύπαρξη μεγάλου δικτύου επιστημονικά εξειδικευμένων ερευνητικών κέντρων, το οποίο αποτυπώνεται από την παρουσία 141 γενικών νοσοκομείων και 68 ψυχιατρικών κλινικών.

- Η δημιουργία και η εφαρμογή, τον Μάιο του 2013, ενός εθνικού προτύπου του Εντύπου Πληροφόρησης και Συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση του ασθενούς σε κάθε μία από τις εθνικές γλώσσες, το οποίο έχει ήδη υιοθετηθεί από την πλειοψηφία των χορηγών, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα απόρριψης από τις Επιτροπές Δεοντολογίας και ως εκ τούτου περαιτέρω καθυστερήσεις. (δεδομένα εταιρείας Cromsource, από <http://www.cromsource.com>)

Οι παραπάνω λόγοι οδήγησαν τις κλινικές μελέτες να είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της Βελγικής οικονομίας (PwC), με το Βέλγιο να προσελκύει περίπου 2,5 δισεκατομμυρίων ευρώ κλινικών μελετών, καλύπτοντας με αυτόν τον τρόπο σχεδόν το 50% των αναγκών των πολιτών του σε φάρμακα. Οι τέσσερις συχνότερες θεραπευτικές κατηγορίες είναι η ογκολογία, με ποσοστό 21%, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, με ποσοστό 13%, οι παθήσεις του



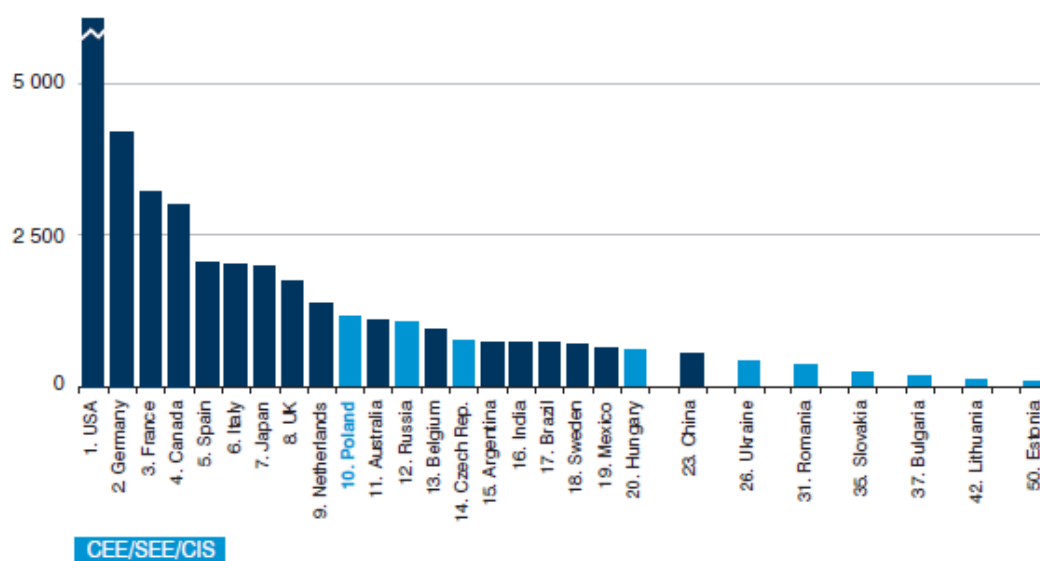
Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, με ποσοστό 8,3% και οι παθήσεις του αναπνευστικού με ποσοστό 7,6%. (Geysels Y., Garot M., 2016)

Ωστόσο και το Βέλγιο αντιμετωπίζει εξωτερική πίεση. Η εφαρμογή του κανονισμού 536/2014 της Ευρωπαϊκής Ένωσης εναρμονίζοντας τις διαδικασίες υποβολής αιτήσεων και εγκρίσεων σε όλα τα κράτη μέλη, θα μπορούσε να αναγκάσει το Βέλγιο να χάσει μέρος του ανταγωνιστικού πλεονεκτήματός του. Η κυβέρνηση όμως λαμβάνει μέτρα για να εξασφαλίσει την πλεονεκτική θέση της χώρας. Το 2015 υπογράφηκε ένα σύμφωνο για το μέλλον μεταξύ του Υπουργού Κοινωνικών Υποθέσεων και Δημόσιας Υγείας και της βιοφαρμακευτικής βιομηχανίας, παρέχοντας ένα σταθερό και προβλέψιμο πλαίσιο. Η νέα νομοθεσία που εγκρίθηκε τον Απρίλιο του 2017 αποσκοπεί στη δημιουργία μιας πιο συντονισμένης, απλής και ταχείας διαδικασίας για τις κλινικές δοκιμές, ενώ ταυτόχρονα ανοίγει την πόρτα για πειραματικά έργα. Ακόμη πιο πρόσφατα, στο πλαίσιο της Καλοκαιρινής Συμφωνίας, η Κυβέρνηση αποφάσισε να μειώσει το κόστος της διαδικασίας υποβολής αιτήσεων για κλινικές δοκιμές, καθιστώντας το δωρεάν. (American Chamber of Commerce in Belgium, 2017)

### **Ε. Πλαίσιο Κλινικών Δοκιμών στην Πολωνία**

Η Πολωνία, η οποία βρίσκεται στην Ανατολική Κεντρική Ευρώπη, έχει πληθυσμό περίπου 38 εκατομμυρίων ανθρώπων και αποτελεί τη μεγαλύτερη αγορά διενέργειας κλινικών δοκιμών στη περιοχή της βορειοανατολικής Ευρώπης. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με έρευνα της PwC, *Clinical Trials in Poland – Key Challenges*, November 2010, το 2008 η Πολωνία κατατάσσεται στην δέκατη θέση στον κόσμο και πρώτη μεταξύ των αναδυόμενων αγορών σε σχέση με τον αριθμό των κέντρων κλινικών δοκιμών, ωστόσο η Τσεχική Δημοκρατία και Ουγγαρία, αν και μικρότερες, δεν είναι πολύ πίσω λόγω της μεγαλύτερης πυκνότητας των κέντρων που εμφανίζουν (Εικόνα 11).

### Number of clinical trial sites

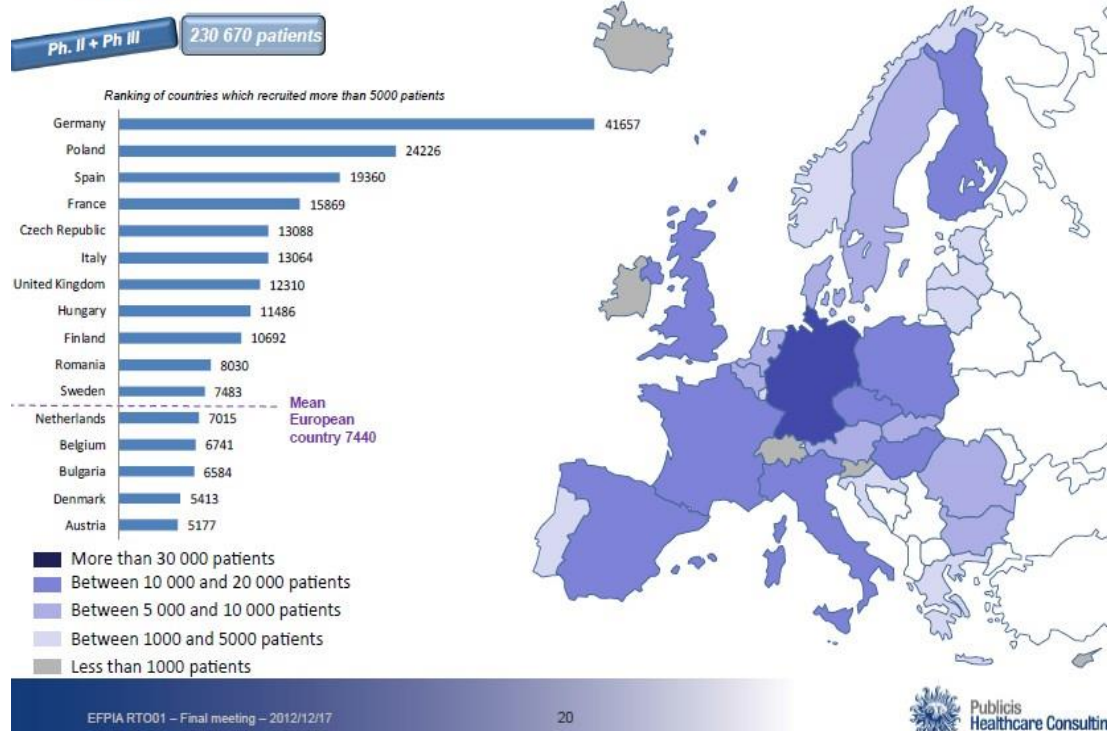


**Εικόνα 11: Αριθμός κέντρων κλινικών μελετών παγκοσμίως. (Price Waterhouse Coopers, 2010)**

Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τα στοιχεία από το ClinicalTrials.gov παρατηρείται ότι μέχρι σήμερα 5.850 μελέτες έχουν καταχωρηθεί στην Πολωνία. Ο εν λόγω αριθμός αντικατοπτρίζει δεκαπλάσια αύξηση σε σχέση με τους αριθμούς του 2009, όταν είχαν καταχωρηθεί μόνο 469 δοκιμές.



## Top 10 countries with the highest number of patients recruited for Ph II and Ph III trials include EU 5 and 3 Eastern European countries



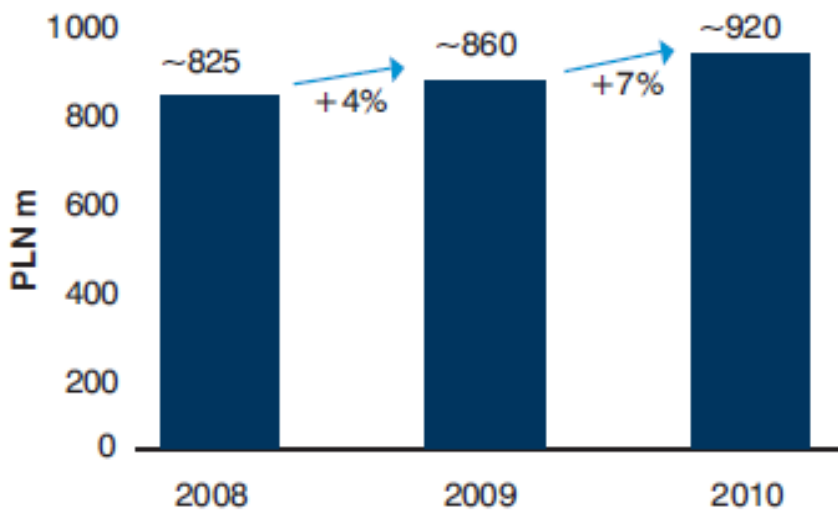
**Εικόνα 12: Οι 10 πρώτες χώρες με το υψηλότερο αριθμό ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές Φάσης II και III. (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2012)**

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που καθιστούν την Πολωνία ελκυστική για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών, μεταξύ των οποίων:

- Μεγάλος πληθυσμός υποψήφιων ασθενών
- Αποτελεσματική ένταξη και παραμονή των ασθενών μέχρι την ολοκλήρωση των μελετών.
- Υψηλή ποιότητα δεδομένων και τήρηση της ορθής κλινικής πρακτικής.

Όπως φαίνεται στην εικόνα 13, το συνολικό μέγεθος της αγοράς στη διενέργεια κλινικών δοκιμών προσεγγίζει περίπου τα 860 εκατομμύρια Ζλότι (PLN) το 2009, με προοπτικές ανάπτυξης που αγγίζουν το 7% για το 2010.

### Estimated clinical trials market size, Poland



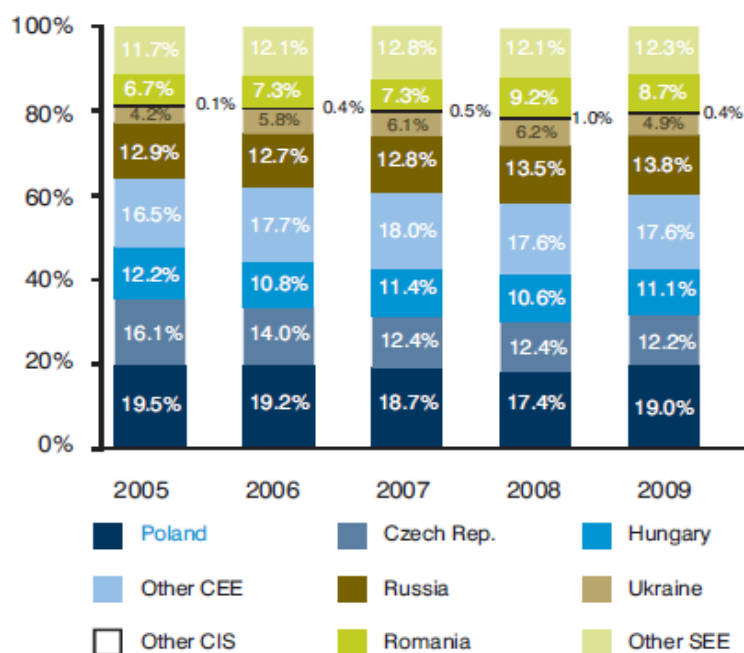
Note: \*Market size is defined as total expenditure on clinical trials execution  
Source: PwC Survey, PwC Analysis

**Εικόνα 13: Εκτιμώμενο μέγεθος της αγοράς για τις κλινικές μελέτες στη Πολωνία. Το μέγεθος της αγοράς ορίζεται ως η συνολική δαπάνη για την εκτέλεση κλινικών δοκιμών (PriceWaterhouseCoopers, 2010)**

Η δυναμική ανάπτυξη μιας βιομηχανίας κλινικών δοκιμών στην Πολωνία ώθησε τη διαδικασία διοικητικής και νομικής αλλαγής στη χώρα, προωθώντας τις αλλαγές που ξεκίνησαν με την ένταξη της Πολωνίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση το 2004.

Σύμφωνα με ανάλυση του 2015, η Πολωνία είναι η κορυφαία χώρα σε κλινικές δοκιμές στην περιοχή της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης (CEE), όπως λεπτομερώς περιγράφεται στην ακόλουθη εικόνα.

### Central East Europe, Number of clinical trials registered



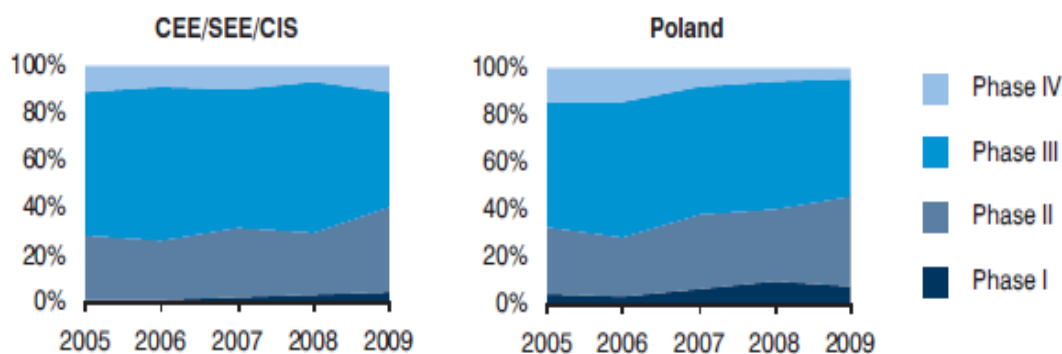
Note: CEE = Poland, the Czech Republic, Hungary, Estonia, Latvia, Lithuania, Slovakia; CIS = Russia, Ukraine, Belarus, Kazakhstan; SEE = Romania, Albania, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Macedonia, Serbia, Slovenia.  
Source: WHO (WHO ICTRP collects data from 10 clinical trials registries, including ClinicalTrials.gov – USA, DRKS – Germany, NTR – the Netherlands and ANZCTR – Australia)

### Εικόνα 14: Αριθμός καταγεγραμμένων κλινικών μελετών στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη

Με βάση τα δεδομένα της Πλατφόρμας Διεθνών Κλινικών Δοκιμών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η Πολωνία διατήρησε το μεγαλύτερο μερίδιο σε αριθμό κλινικών δοκιμών μεταξύ των Κεντροανατολικών και Βορειοανατολικών χωρών και της Κοινοπολιτείας Ανεξάρτητων Κρατών (Central Eastern Europe/South Eastern Europe/Common Wealth Independent States, CEE/SEE/CIS) την περίοδο 2009 -2010. Αυτό κυρίως φαίνεται να οφείλεται στο μεγάλο απόλυτο μέγεθος της αγοράς. Ωστόσο, παρατηρείται ότι μικρότερες σε έκταση χώρες της CEE, όπως η Τσεχική Δημοκρατία και η Ουγγαρία έχουν προσελκύσει περισσότερες δοκιμές σε σχετικούς όρους (π.χ. ανά πληθυσμό). Το μερίδιο χωρών που ανήκουν στην SEE αυξήθηκε από 18,4% το 2005 σε 21,0% το 2009. Οι χώρες που ανήκουν στην CIS έχουν σταδιακά αυξήσει το μερίδιο τους από 17,2% το 2005 σε 19,1% το 2009, ενώ η Ρωσία και η Ουκρανία είναι οι βασικές αγορές στην περιοχή αυτή. (Price Waterhouse Coopers, 2010)

Η πλειοψηφία των καταχωρημένων κλινικών δοκιμών στις CEE/SEE/CIS χώρες και στην Πολωνία κατά την περίοδο 2005 -2009 ανήκουν στη Φάση III, των οποίων ο αριθμός παραμένει σχεδόν σταθερός ανά έτος, ενώ ο αντίστοιχος αριθμός των καταχωρημένων μελετών της Φάσης II σταδιακά αυξάνεται. (Εικόνα 15)

## Number of clinical trials registered by phase



Source: CEE/CIS: ClinicalTrials.gov; Poland: CEBK

**Εικόνα 15: Αριθμός κλινικών μελετών που καταχωρήθηκαν ανά Φάση την περίοδο 2005 -2009 στις χώρες που ανήκουν στην CEE/CIS και στην Πολωνία. (Price Waterhouse Coopers, 2010)**

Η Πολωνία επωφελείται ήδη από ειδικά κέντρα κλινικών δοκιμών με έμπειρο προσωπικό, τα οποία θεωρούνται απαραίτητα για τις κλινικές δοκιμές στις πρώτες φάσεις της μελέτης. Επομένως, δεν είναι έκπληξη το γεγονός ότι τα στοιχεία από το Γραφείο Καταχώρισης Φαρμακευτικών Προϊόντων, Ιατρικών Συσκευών και Βιοκτόνων Προϊόντων (Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products) δείχνουν αύξηση του αριθμού των κλινικών δοκιμών πρώιμης φάσης που καταχωρήθηκαν στην Πολωνία. (Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products, 2013)

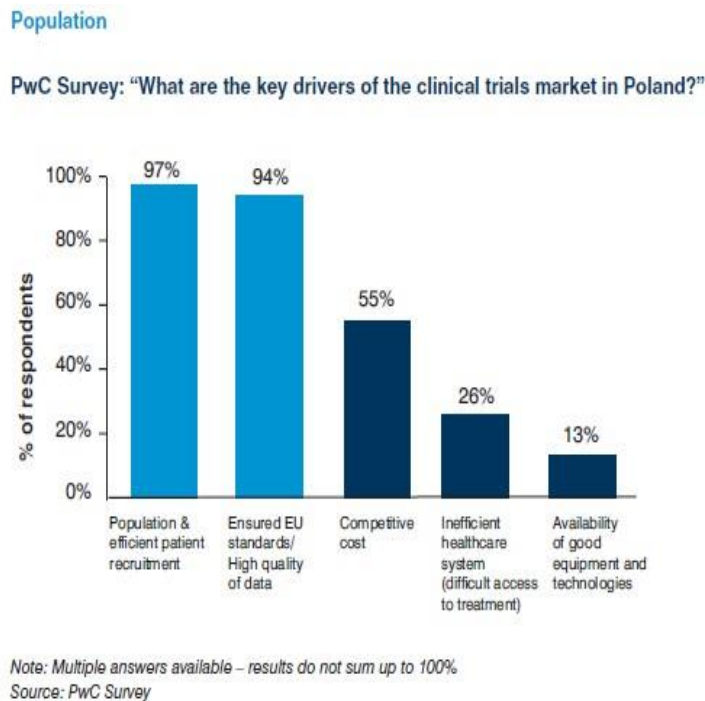
Επιπλέον, οι κλινικές δοκιμές που πραγματοποιούνται στην Πολωνία επωφελούνται από τα υψηλά ποσοστά στρατολόγησης ασθενών. Σε αυτό συμβάλει και το υφιστάμενο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης της χώρας, ένα αυστηρά ρυθμισμένο δημόσιο σύστημα με περιορισμένο προϋπολογισμό, όπου τα υψηλά κόστη και οι μεγάλες λίστες αναμονής δημιουργούν ανισότητες στην πρόσβαση στην περίθαλψη. (Boulhol, H. et al., 2012)

Επομένως τα εξαιρετικά ποσοστά ένταξης ασθενών οφείλονται:

- στην παροχή λεπτομερών διαγνωστικών και ιατρικών εξετάσεων (με δαπάνες που καλύπτονται από τον προϋπολογισμό της μελέτης) σε όλους τους ασθενείς.
- στην πρόσβαση σε δωρεάν θεραπείες σημαντικές για τη ζωή ή την υγεία, παρέχοντας ένα ισχυρό κίνητρο για τους ασθενείς να συμμετάσχουν στις κλινικές δοκιμές.
- στην πρόσβαση σε καινοτόμες ή μη διαθέσιμες θεραπείες μέσω των κλινικών μελετών.
- Το ιατρικό προσωπικό διαθέτει υψηλά προσόντα, με εξαιρετική εμπειρία κλινικών δοκιμών.

Η Πολωνία εξακολουθεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη βιομηχανία κλινικών δοκιμών στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη. Η διοικητική πείρα και η ένταξη της χώρας στην Ευρωπαϊκή Ένωση ενοποιεί και απλοποιεί τις διαδικασίες καταχώρισης και διεξαγωγής δοκιμών, ενώ η ταχεία ένταξη κατάλληλων πληθυσμών ασθενών και υψηλής ποιότητας δεδομένα παρέχουν μια ελκυστική προσέλευση για τους χορηγούς. (Price Waterhouse Coopers, 2015)

*PwC Survey results show that population size, efficient patient recruitment and high quality of execution are key market drivers of the Polish clinical trials industry. Lower cost is not a key driver*



**Εικόνα 16:** Αποτελέσματα της έρευνας της PwC σχετικά με τους βασικούς παράγοντες διεξαγωγής κλινικών μελετών στην Πολωνία. [Πληθυσμός και Αποτελεσματική Στρατολόγηση Ασθενών, Ασφαλής Τήρηση των Ευρωπαϊκών Προτύπων σε σχέση με την υψηλή ποιότητα των δεδομένων, Ανταγωνιστικό Κόστος, Ανεπαρκές σύστημα υγείας (δύσκολη πρόσβαση στη θεραπεία), διαθεσιμότητα ποιοτικού εξοπλισμού και τεχνολογιών] (PriceWaterhouseCoopers, 2010)

Στην εικόνα 16, μία αξιοσημείωτη παρατήρηση είναι ότι το ανταγωνιστικό κόστος για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών δεν είναι πάντα βασικός παράγοντας, ενώ η αποτελεσματική στρατολόγηση ασθενών και η υψηλή ποιότητα των δεδομένων διαδραματίζουν τον σημαντικότερο ρόλο στη διατήρηση της Πολωνίας σε μια από τις κυρίαρχες χώρες στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη στον τομέα των κλινικών μελετών.

Αν η Πολωνία καταργήσει ορισμένα διοικητικά εμπόδια, όπως είναι η γραφειοκρατία καθώς επίσης και η τυποποίηση των διοικητικών εργασιών, εκτιμάται ότι το ύψος των επενδύσεων σε κλινικές μελέτες θα αυξηθεί ακόμη περισσότερο τα προσεχή έτη. (Price Waterhouse Coopers, 2017)

## ΣΤ. Τρέχουσα κατάσταση στην Ελλάδα

Η Ελλάδα διαθέτει επαρκή αριθμό εξειδικευμένων στελεχών, εταιρειών και πληθυσμού ώστε να συμμετέχουν σε δοκιμές, όπως επίσης και σημαντικό αριθμό δημόσιων και ιδιωτικών ιδρυμάτων. Ταυτόχρονα διαθέτει αξιόλογους επιστήμονες οι οποίοι έχουν την επιστημονική κατάρτιση και την εμπειρία να διεξάγουν κλινικές έρευνες σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής κλινικής πρακτικής.

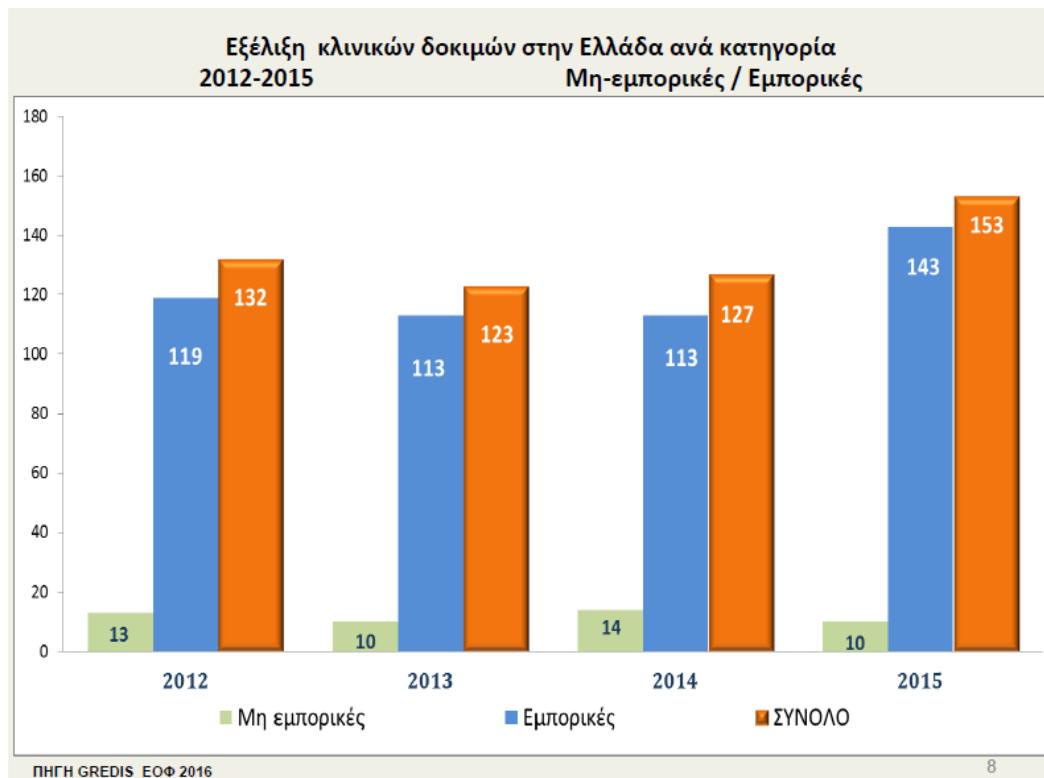
Σύμφωνα με ανάλυση του ΣΦΕΕ, όπου ελέγχθηκαν τα νοσοκομεία, στα οποία διεξάγονται μελέτες από εταιρείες - μέλη του, τα δέκα πλέον ανταγωνιστικά νοσοκομεία για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών στην Ελλάδα είναι τα παρακάτω.

**Πίνακας 2: Τα 10 πλέον ανταγωνιστικά Νοσοκομεία για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών**

|     |  |
|-----|--|
| 1.  | Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς "Οι Άγιοι Ανάργυροι" |
| 2.  | Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας                   |
| 3.  | Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος "Η Σωτηρία"            |
| 4.  | Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης "Παπαγεωργίου"              |
| 5.  | Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου                 |
| 6.  | Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών                                  |
| 7.  | Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Γ. Γεννηματάς"                   |
| 8.  | Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων                 |
| 9.  | Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών                    |
| 10. | Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"               |

Η ανάλυση αυτή βασίστηκε στην υποδομή για την διεξαγωγή των κλινικών μελετών, την οργάνωση των νοσοκομείων και τις διαδικασίες που ακολουθούν και τέλος στην ταχύτητα υπογραφών των συμβάσεων. (Στοιχεία ΣΦΕΕ, 2017)





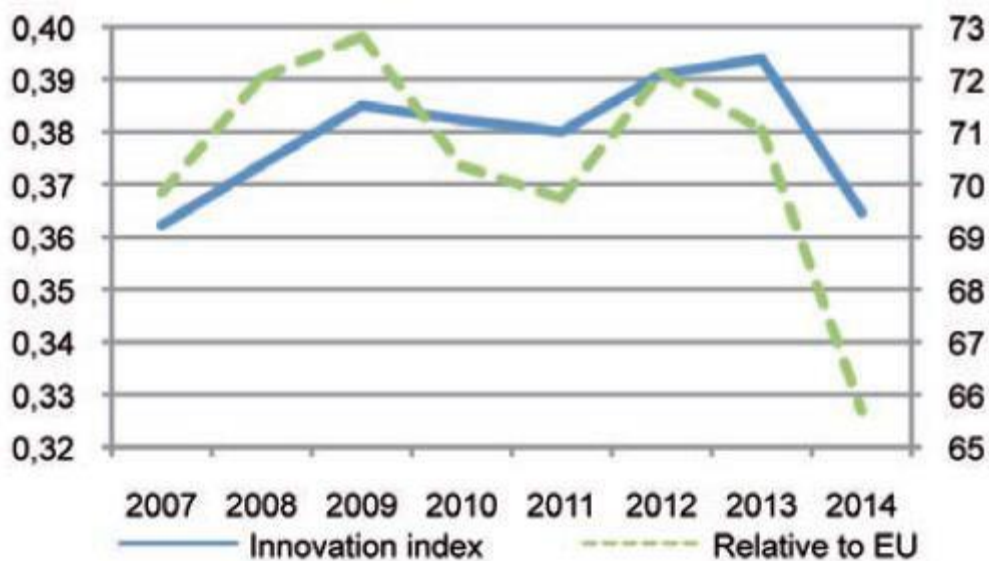
**Εικόνα 17 : Εξέλιξη των κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα ανά κατηγορία (Μη –εμπορικές/Εμπορικές) για το διάστημα 2012-2015. (Ταράζης Σ., 2017)**

Όπως φαίνεται και στην εικόνα 16, υπήρξε αύξηση στον αριθμό των διεξαχθέντων κλινικών δοκιμών για το διάστημα 2012-2015. Τα τελευταία χρόνια όμως παρουσιάζεται μείωση στον αριθμό των εγκρίσεων νέων κλινικών δοκιμών από τις Αρχές, ο οποίος για το 2017 ανέρχεται περί τις 144 νέες μελέτες.

Το ελληνικό «επιχειρηματικό σύστημα παραγωγικότητας» σε συνθήκες παγκοσμιοποίησης και επέκτασης του ανταγωνισμού αντιμετωπίζει δύο βασικούς παράγοντες: (Foundation for Economic & Industrial Research, 2013)

- Από τη μια, χώρες με χαμηλό κόστος εργασίας που δεν είναι πλέον μόνο ανειδίκευτες αλλά συνεχώς αναβαθμίζονται.
- Από την άλλη ποιοτικά ανώτερες χώρες με υψηλό επίπεδο διαβίωσης, οι οποίες χαίρουν σημαντικών τεχνολογικών και παραγωγικών ικανοτήτων.

Σύμφωνα με την ετήσια έκθεση του Πίνακα Αποτελεσμάτων της Καινοτομίας των μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης για το 2015 (InnovationUnionScoreboard 2015), που δημοσίευσε το Ινστιτούτο Οικονομικής και Κοινωνικής Έρευνας για την Καινοτομία και την Τεχνολογία (UNU-MERIT) του Μάαστριχτ, για λογαριασμό της Ευρωπαϊκής Επιτροπής/Γενικής Διεύθυνσης Εσωτερικής Αγοράς, Βιομηχανίας, Επιχειρηματικότητας και ΜΜΕ, η Ελλάδα παρουσιάζει μέτριες επιδόσεις στην καινοτομία.



**Εικόνα 18 : Οι επιδόσεις της Ελλάδας στην καινοτομία, 2007-2014 (EuropeanInnovationScoreboard, EUnewsletter, 2015)**

Με το πέρασμα των ετών οι επιδόσεις στην καινοτομία παρουσίασαν βελτίωση. Σύμφωνα με την εν λόγω έκθεση, στη χώρα παρουσιάστηκε μικρή υποχώρηση το διάστημα 2010-2011 και από το 2012 οι επιδόσεις στην καινοτομία αυξήθηκαν. Ωστόσο, το 2014 ο δείκτης καινοτομίας υποχώρησε έντονα. Σε συνάρτηση με την Ευρωπαϊκή Ένωση, οι επιδόσεις της παρουσίασαν κορύφωση αγγίζοντας το όριο του 73% το 2009, αλλά στη συνέχεια υποχώρησαν, εξαιρουμένης μιας αύξησης το 2012, καταλήγοντας το 2014 στο 66% (EuropeanInnovationScoreboard, EUnewsletter, 2015).

Σύμφωνα με την EFPIA (The Pharmaceutical Industry in Figures, KeyData 2012), το 2010 η φαρμακευτική βιομηχανία επένδυσε περίπου 27,8 δισεκατομμύρια ευρώ σε έρευνα και ανάπτυξη στην Ευρώπη. Στην Ελλάδα το ίδιο χρονικό διάστημα παρατηρείται ότι δαπανήθηκαν από την φαρμακοβιομηχανία σε έρευνα και ανάπτυξη 84 εκατομμύρια ευρώ, ποσό σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με άλλες χώρες της Ευρώπης που παρουσιάζουν παρόμοια χαρακτηριστικά (πληθυσμός, Ακαθάριστο Εθνικό Προϊόν), όπως η Ρουμανία ή Ουγγαρία. (Εικόνα 19)

## PHARMACEUTICAL INDUSTRY RESEARCH & DEVELOPMENT IN EUROPE

| EFPIA 2010     | € million     |
|----------------|---------------|
| Austria        | 190           |
| Belgium        | 1,780         |
| Bulgaria       | 1             |
| Croatia        | 27            |
| Cyprus         | 14            |
| Czech Republic | 49            |
| Denmark        | 1,102         |
| Estonia        | n.a.          |
| Finland        | 227           |
| France         | 4,964         |
| Germany        | 4,812         |
| Greece         | 84            |
| Hungary        | 151           |
| Ireland        | 194           |
| Italy          | 1,240         |
| Latvia         | n.a.          |
| Lithuania      | n.a.          |
| Malta          | n.a.          |
| Netherlands    | 550           |
| Norway         | 104           |
| Poland         | n.a.          |
| Portugal       | 42            |
| Romania        | 199           |
| Serbia         | n.a.          |
| Slovakia       | n.a.          |
| Slovenia       | 91            |
| Spain          | 966           |
| Sweden         | 988           |
| Switzerland    | 4,619         |
| United Kingdom | 5,402         |
| <b>Total</b>   | <b>27,796</b> |

Note: The figures relate to the R&D carried out in each country.  
 Cyprus: 2007 data  
 Bulgaria, Czech Republic, France, Netherlands, Portugal: 2009 data  
 Belgium, Denmark, France, Greece, Ireland, Italy, Netherlands, Norway,  
 Romania, Sweden (LIF members), Switzerland (Interpharma members):  
 estimate

Source: EFPIA member associations (official figures)

### Εικόνα 19: Φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη στην Ευρώπη (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2011)

#### Z. Διαδικασία καταθέσεων και εγκρίσεων στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα εφαρμόστηκε πλήρως η ευρωπαϊκή νομοθεσία, που σχετίζεται με τις διαδικασίες καταθέσεων και εγκρίσεων των παρεμβατικών κλινικών δοκιμών, όσον αφορά τα χρονοδιαγράμματα και τα αντίστοιχα δικαιολογητικά. (Μιχαλοπούλου Ι., 2013)

## Z1. Αρχική κατάθεση

**Πίνακας 2: ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΑΡΧΙΚΩΝ ΚΑΤΑΘΕΣΕΩΝ / ΕΓΚΡΙΣΕΩΝ.**

| ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΚΑΤΑΘΕΣΕΩΝ / ΕΓΚΡΙΣΕΩΝ |   |  |
|---------------------------------------|---|--|
| ΣΤΑΔΙΟ                                | ΚΑΤΑΘΕΣΗ  | ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ  |
| 1A                                    | Κατάθεση του φακέλου της Μελέτης στο Επιστημονικό Συμβούλιο (Ε.Σ.) του εκάστοτε ερευνητικού κέντρου.  | Μέχρι 30 ημέρες. Μετά από αυτό το διάστημα θεωρείται ως «σιωπηλή» έγκριση      |
| 1B                                    | Κατάθεση στο Διοικητικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου της Σύμβασης Διεξαγωγής της κλινικής μελέτης μεταξύ Χορηγού, Ερευνητή και ερευνητικού κέντρου, προς υπογραφή από τον Διοικητή | Δεν υπάρχει προκαθορισμένο χρονικό όριο και πάντα έπεται της έγκρισης του Ε.Σ. |
| 2A                                    | Κατάθεση σε Ε.Ο.Φ.  | 60 ημέρες για αρχική έγκριση   |
| 2B                                    | Κατάθεση σε Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (Ε.Ε.Δ.)   | 60 ημέρες για αρχική έγκριση   |
| 3                                     | Κατάθεση της Σύμβασης στον αντίστοιχο οικονομικό φορέα (Υ.Π.Ε. ή ΕΛΚΕ) για τις τελικές υπογραφές  | 2 – 4 εβδομάδες μετά την έγκριση από Ε.Ο.Φ. και Ε.Ε.Δ.                         |

Τα βήματα 1A & 1B εκτελούνται παράλληλα και αποτελούν προϋπόθεση για τα βήματα 2A, 2B & 3. Τα βήματα 2A & 2B εκτελούνται επίσης παράλληλα.

Βήμα 3: Η υποβολή στον οικονομικό φορέα μπορεί να γίνει απευθείας από το νοσοκομείο, αλλά συνήθως γίνεται από τον Χορηγό/CRO. Αυτό εξαρτάται από το εκάστοτε νοσοκομείο ή φορέα.

Στην Ελλάδα, σε κάθε Πανεπιστημιακό και Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα της χώρας δημιουργείται Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας (Ε.Λ.Κ.Ε.) για τη διαχείριση των πόρων που προορίζονται για επιστημονική έρευνα, εκπαίδευση, κατάρτιση, τεχνολογική

ανάπτυξη και παροχή συναφών υπηρεσιών. Επιπλέον, υπάρχουν 7 υγειονομικές περιφέρειες όπου τα μη ακαδημαϊκά νοσοκομεία ανήκουν ανάλογα με τη γεωγραφική τους θέση.

Από το 2013 υπάρχει ένα πρότυπο τετραμερούς Σύμβασης Διεξαγωγής Κλινικής Μελέτης το οποίο υπογράφεται από τον Κύριο Ερευνητή, τον Χορηγό/CRO, το νοσοκομειακό ίδρυμα και τον οικονομικό φορέα και στο οποίο δεν επιτρέπονται σημαντικές αλλαγές. Στη σύμβαση αυτή καθορίζεται ο προϋπολογισμός του Έργου για το κάθε κέντρο και οι αμοιβές της ερευνητικής ομάδας, όπως αυτές κατανέμονται. Στις αμοιβές αυτές, σύμφωνα με τον Ελληνικό Νόμο, υπάρχει και μια παρακράτηση, της τάξεως του 5%-10% για διαχειριστικά έξοδα υπέρ του οικονομικού φορέα και 15% υπέρ του νοσοκομείου.

## **Z2.Παράβολα**

Ένα αρχικό διοικητικό τέλος των 500,00€ πρέπει να καταβληθεί κατά την κατάθεση της μελέτης για έγκριση στο νοσοκομείο και των 250,00€ κατά την κατάθεση της Σύμβασης στον οικονομικό φορέα. Το παράβολο για την αρχική κατάθεση στον Ε.Ο.Φ. ανέρχεται στα 3.072,00€, ενώ για τις μη-εμπορικές, παρεμβατικές μελέτες το παράβολο ανέρχεται στα 1.536,00€. (Επισημάνσεις ΕΟΦ)

## **Z3. Προϋποθέσεις έναρξης κλινικής μελέτης**

Σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 1 και 2 της Υπουργική Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03 :

Η κλινική μελέτη μπορεί να αρχίσει μετά από απόφαση του ΕΟΦ υπό την προϋπόθεση ότι η Ε.Ε.Δ. έχει γνωμοδοτήσει θετικά.

Σε περίπτωση που η Ε.Ε.Δ. γνωμοδοτήσει αρνητικά, ο ΕΟΦ δεν μπορεί να χορηγήσει την έγκριση.

Σε περίπτωση που η γνώμη της Ε.Ε.Δ. είναι θετική, ο ΕΟΦ δύναται να χορηγήσει την έγκριση.

Πριν από την έναρξη οιασδήποτε κλινικής μελέτης, ο χορηγός είναι υποχρεωμένος να υποβάλλει εγγράφως αίτηση και πλήρη φάκελο της υπό έγκριση μελέτης στην αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ και την Ε.Ε.Δ.

## **Z4. Κατάθεση Τροποποιήσεων των Μελετών**

### **Πίνακας 3: ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΚΑΤΑΘΕΣΕΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΗΣΗΣ / ΕΓΚΡΙΣΕΩΝ.**

| ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΚΑΤΑΘΕΣΕΩΝ / ΕΓΚΡΙΣΕΩΝ |          |                     |
|---------------------------------------|----------|---------------------|
| ΒΗΜΑ                                  | ΚΑΤΑΘΕΣΗ | ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΟΣ ΧΡΟΝΟΣ |
|                                       |          |                     |

|    |  | ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ |
|----|--|-----------------|
| 1  | Κατάθεση στο Επιστημονικό Συμβούλιο (Ε.Σ.) του εκάστοτε ερευνητικού κέντρου. | 30 ημέρες       |
| 2Α | Κατάθεση στον Ε.Ο.Φ  | 35 ημέρες       |
| 2Β | Κατάθεση σε Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (Ε.Ε.Δ.)                            | 35 ημέρες       |

Οι καταθέσεις αυτές εκτελούνται ταυτόχρονα και οι χρονικές υστερήσεις εκτελούνται παράλληλα. Το παράβολο για την κατάθεση ουσιαστικής τροποποίησης της μελέτης στον Ε.Ο.Φ. ανέρχεται στα 1.536,00€ και το αντίστοιχο παράβολο για τις μη-εμπορικές, παρεμβατικές μελέτες ανέρχεται στα 768,00€. (Επιστημάνσεις ΕΟΦ)

#### **Η. Γιατί κάποιος να επιλέξει την Ελλάδα αντί άλλων ευρωπαϊκών χωρών σχετικά με τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών;**

Η Ελλάδα έχει μια σειρά από πλεονεκτήματα που μπορεί να προσελκύσουν πληθώρα κλινικών δοκιμών και είναι οι εξής:

- Υψηλά μορφωμένο, εξειδικευμένο και εκπαιδευμένο επιστημονικό προσωπικό (γιατροί, φαρμακοποιοί, νοσηλευτές). Αυτό αντικατοπτρίζεται στον δείκτη απήχησης των ελληνικών δημοσιεύσεων σε όλα τα επιστημονικά πεδία, με την υψηλότερη απήχηση στο πεδίο "Ανθρωπιστικές Επιστήμες", όπου ανήκουν οι ιατρικές δημοσιεύσεις με σχετικό δείκτη απήχησης: 1,14 με παγκόσμιο μέσο όρο 1. (Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης, 2013)
- Σημαντικός αριθμός ερευνητικών κέντρων και εκπαιδευτικών ιδρυμάτων.
- Σημαντικά χαμηλό κόστος διεξαγωγής. Σε περιπτώσεις όπου το κόστος επηρεάζεται κυρίως από τον ανθρώπινο παράγοντα, το συνολικό κόστος μπορεί να είναι και μικρότερο του 50%, σε σχέση με το κόστος διεξαγωγής της ίδιας μελέτης σε άλλες χώρες.
- Μεγαλύτερη ενσωμάτωση της τεχνολογίας των πληροφοριών, της ψηφιακής υγείας και της ιατρικής τεχνολογίας.
- Η δημιουργία του Ομίλου EPhForT του Εμπορικού και Βιομηχανικού Φόρουμ Αθηνών, το οποίο σε συνεργασία με τον Σύνδεσμο Φαρμακευτικών Εταιρειών (ΣΦΕΕ) προσπαθεί να προσελκύσει τη διεθνή παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων σε ελληνικές παραγωγικές μονάδες και να τα εξάγει σε τρίτες χώρες. Ταυτόχρονα υποβάλλονται προτάσεις για την ενσωμάτωση κανονιστικών πλαισίων, ανακαλώντας αντι-κίνητρα, όπως την αμοιβή του επιστημονικού προσωπικού, τη διαχείριση των πόρων αλλά και παρακολουθώντας την τήρηση των νόμων και των κανόνων δεοντολογίας σχετικά με τη διεξαγωγή και την επίβλεψη των κλινικών δοκιμών. Ως αποτέλεσμα της κοινής συνεργασίας των EPhForT και ΣΦΕΕ, οι επενδύσεις σε κλινικές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν από Έλληνες επιστήμονες αυξήθηκαν από 80 εκατομμύρια ευρώ το 2011 σε 110 εκατομμύρια το 2012 και έχουν τη

δυνατότητα να ανέλθουν στα 400 εκατομμύρια ευρώ τα επόμενα χρόνια με την κρατική ενίσχυση. (Pharmaceutical forum team meeting, 18 Apr 2013, Athens, Greece)

Μία τέτοια αύξηση θα είναι ευεργετική και για τους ασφαλιστικούς φορείς, οι οποίοι φυσικά δεν μένουν ανεπηρέαστοι από την οικονομική κρίση που βιώνουμε στις μέρες μας. Όλα τα υπό έρευνα φάρμακα, επικουρικά φάρμακα, ιατροτεχνολογικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη χορήγησή φαρμάκων, καθώς και όλες οι διαδικασίες που απαιτούνται από το πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής, συμπεριλαμβανομένης της διάγνωσης και αποκατάστασης τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών παρέχονται εντελώς δωρεάν από το χορηγό, χωρίς καμία επιβάρυνση του νοσηλευτικού ιδρύματος, του συμμετέχοντα ή του ασφαλιστικού το ταμείου ή της ιδιωτικής του ασφάλισης. Επίσης για τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, ο χορηγός οφείλει να έχει συνάψει και να διατηρεί σε ισχύ σύμβαση ασφάλισης, με αξιόπιστη ασφαλιστική εταιρεία που εδρεύει σε κράτος μέλος της Ε.Ε., για την κάλυψη της ευθύνης του χορηγού, του κυρίου ερευνητή και των μελών της ερευνητικής ομάδας. (ΦΕΚ Αρ. Φύλλου 4131/Τεύχος Β/22.12.2016)

Σε απόδειξη των ανωτέρω, σύμφωνα με μελέτες του IOBE, για κάθε επιπλέον επένδυση 10 εκατομμυρίων ευρώ στην Ελλάδα υπάρχει συνολική αύξηση του ΑΕΠ κατά 22 εκατομμύρια ευρώ, επιπλέον αύξηση κατά 5,18 εκατομμύρια ευρώ στα έσοδα του Κράτους από φόρους και εισφορές και δημιουργία 436 νέων θέσεων εργασίας.(ΣΦΕΕ, 2015)

Αν λοιπόν προσπαθήσουμε να αυξήσουμε κατά 100 εκατομμύρια ευρώ τα ποσά που επενδύονται στη χώρα μας κάθε χρόνο για νέες κλινικές μελέτες, ένας στόχος απολύτως ρεαλιστικός για την Ελλάδα, τα άμεσα οφέλη θα είναι 220 εκατομμύρια ευρώ στο ΑΕΠ και 4.360 νέες και καλά αμειβόμενες θέσεις εργασίας. (iatropedia.gr, 20 Μαΐου 2018)

Παρ' όλα αυτά, υπάρχει μια σειρά εμποδίων που καθυστερούν την ανάπτυξη των κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα, με αποτέλεσμα την απώλεια εκατομμυρίων ευρώ, καθώς οι χορηγοί επιλέγουν άλλες χώρες. Δυστυχώς, η επένδυση σε κλινική έρευνα στην Ελλάδα δεν ξεπερνά τα 50 εκατομμύρια ευρώ ετησίως. Αξίζει δε, να σημειωθεί ότι η Ελλάδα στην έρευνα και ανάπτυξη νέων καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων καταλαμβάνει μία από τις τελευταίες θέσεις στην Ευρώπη. (CNNGreece, 20 Μαΐου 2018)

#### α) Η γραφειοκρατία

Ενώ τον Φεβρουάριο του 2013 εφαρμόστηκε το εθνικό πρότυπο της οικονομικής σύμβασης για την διεξαγωγή κλινικής μελέτης, εξασφαλίζοντας ότι οι διαδικασίες είναι ταχείες και αποτελεσματικές, απλουστεύοντας τις συγκεκριμένες υποχρεώσεις των χορηγών, κάθε νοσοκομείο απαιτεί δικά του έγγραφα και συνοδευτικές επιστολές, προκειμένου να προχωρήσει στην έγκριση της αντίστοιχης κλινικής δοκιμής.

Επιπλέον, η άρνηση του συστήματος υγείας να αγκαλιάσει νέες καινοτόμες θεραπείες και να κάνει το καλύτερο δυνατό, αποθαρρύνει την ταχεία και αποδοτική έγκριση μιας κλινικής δοκιμής, η οποία οφείλεται κυρίως στις καθυστερήσεις υπογραφής των συμβάσεων από τα ελληνικά νοσοκομεία και τις περιφερειακές υγειονομικές αρχές. Ο χρόνος υπογραφής μιας σύμβασης κλινικής δοκιμής από τη διοίκηση του νοσοκομείου είναι υπερδιπλάσιος από τον προβλεπόμενο, βάση νομοθεσίας (ΦΕΚ 390). Δηλαδή, ενώ, σύμφωνα με το ΦΕΚ, πρέπει να υπογράφεται η σύμβαση μέσα σε 45 μέρες, ο πραγματικός χρόνος κυμαίνεται από 4-6 μήνες. Είναι αξιοσημείωτο δε το ότι στις περισσότερες περιπτώσεις ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, καθώς και η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας, εγκρίνουν κλινική δοκιμή σε λιγότερο από 60 ημέρες από την κατάθεση.

β) Μείωση προσωπικού στα νοσοκομεία –Ανεπιτυχής ένταξη ασθενών. Τα τελευταία χρόνια τα νοσοκομεία έπρεπε να μειώσουν τους προϋπολογισμούς τους κατά 50%, μειώνοντας το προσωπικό, περιορίζοντας εξετάσεις και προμήθειες και φυσικά χωρίς να προχωρούν σε πρόσληψη νέων γιατρών προς αντικατάσταση των συνταξιούχων. (Νιάκας Δ., 2014)

Αυτό έχει μεγάλη επίδραση και στον αριθμό των ασθενών που τελικά εντάσσονται σε μια μελέτη, καθώς οι προαναφερόμενοι γιατροί δεν μπορούν να αναλάβουν τις υποχρεώσεις μιας κλινικής δοκιμής επιπλέον των καθημερινών τους καθηκόντων.

Προφανώς, αυτό είναι ιδιαίτερα μειονεκτικό κυρίως σε ανταγωνιστικές κλινικές δοκιμές, στις οποίες η περίοδος ένταξης ασθενών λήγει μόλις επιτευχθεί ο επιδιωκόμενος στόχος ασθενών, ανεξάρτητα από τους τόπους ένταξης. (healthmag.gr, 05 Δεκεμβρίου 2018)

γ) Μειωμένο προσωπικό του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων.

Λόγω των μέτρων δημοσιονομικής λιτότητας τα τελευταία χρόνια, ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, ως εθνική ρυθμιστική αρχή, βρίσκεται εδώ και αρκετό καιρό σε συνθήκες υποχρηματοδότησης και υπο-στελέχωσης. Λαμβάνοντας υπ' όψη την πολυπλοκότητα και την ευθύνη στην διεκπεραίωση των αρμοδιοτήτων των υπαλλήλων, είναι προφανές ότι θα μπορούσε να παρεμποδιστεί η ταχεία και αποτελεσματική αξιολόγηση και έγκριση των αιτήσεων των κλινικών δοκιμών.

δ) Η εναλλαγές στις διοικήσεις των Νοσοκομείων όπως και ο ρυθμός συνεδριάσεων των Συμβουλίων τους επιφέρουν ιδιαίτερες καθυστερήσεις ως προς την υπογραφή των συμβάσεων.

ε) Το μη ανταγωνιστικό φορολογικό καθεστώς, το οποίο είναι μείζον θέμα για την ενίσχυση και υποστήριξη των νέων αναπτυξιακών σχεδίων της φαρμακοβιομηχανίας – πολύ περισσότερο μάλιστα όταν είναι ασταθές και απρόβλεπτο.

στ) Η υπερφορολόγηση, το clawback και το rebate, μηχανισμοί που χρησιμοποιεί το κράτος για να περιορίσει το ποσό που καταβάλει για φαρμακευτικές δαπάνες (αμοιβές γιατρών, δαπάνες ιατρικών εξετάσεων, τιμές φαρμάκων). Εκτός αυτών των ειδικών θεμάτων η γενική λειτουργία της οικονομίας στην Ελλάδα είναι σημαντικό τροχοπέδη που δεν πρέπει να παραβλεφθεί. Η υπερφορολόγηση της ιδιωτικής πρωτοβουλίας γενικά αλλά και ειδικά στο φάρμακο με τα rebate και clawback, οι καθυστερήσεις στην έγκριση αποζημίωσης νέων φαρμάκων και κυρίως η μη ύπαρξη πειστικού σχεδίου ανάκαμψης και προβλεψιμότητας στην οικονομία, εμποδίζουν όποια απόφαση για σημαντική επένδυση. (healthmag.gr, 09 Σεπτεμβρίου 2015)

## **Θ.Προτάσεις**

Τα τρία κριτήρια που καθορίζουν την επιλογή μιας χώρας σε μια διεθνή κλινική μελέτη είναι η ταχύτητα, το κόστος και η ποιότητα.

Η ταχύτητα καθορίζει τον βαθμό ανταγωνιστικότητας και επηρεάζεται από τον χρόνο έγκρισης των αρμοδίων αρχών, τον χρόνο ενεργοποίησης του κέντρου και τον χρόνο ένταξης των ασθενών στη μελέτη.

Το κόστος σχετίζεται με το κόστος διεξαγωγής, αλλά και με παράγοντες όπως γενικότερα φορολογικά και επενδυτικά κίνητρα.



Τέλος, η ποιότητα σχετίζεται με το υψηλό επίπεδο κατάρτισης των ερευνητικών ομάδων και το υψηλό μορφωτικό επίπεδο του ανθρώπινου δυναμικού των Χορηγών και των CROs.

Η στρατηγική που πρέπει να ακολουθηθεί και να εφαρμοστεί για την περαιτέρω ώθηση των κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα συνοψίζεται στις παρακάτω προτάσεις:

α) Τυποποίηση και εναρμόνιση των διαδικασιών από όλους εμπλεκόμενους φορείς. Η χρήση κοινών εγγράφων όπως π.χ. του Εντύπου Πληροφόρησης και Συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση του ασθενούς, των συνοδευτικών επιστολών, των συμβάσεων κλινικών μελετών, των εντύπων της οικονομικής διαχείρισης, θα επέφερε εξοικονόμηση χρόνου και καλύτερη κατανομή των διαθέσιμων πόρων. (ΣΦΕΕ, 2014)

β) Εφαρμογή βραχύτερων προθεσμιών για την επικύρωση των υποβληθέντων δικαιολογητικών και κατ' επέκταση των εγκρίσεων, δημιουργώντας κατευθυντήριες γραμμές οι οποίες θα εστιάζουν στην αυστηρή εφαρμογή των προβλεπόμενων χρονοδιαγραμμάτων από τα Νοσοκομεία και τους Φορείς Οικονομικής διαχείρισης των κλινικών μελετών. (Σπύρος Φιλιώτης: Τα οφέλη των κλινικών μελετών είναι σημαντικά για τη χώρα, Naftemporiki.gr, 08 Ιουνίου 2016)

γ) Δημιουργία φορέα κεντρικού συντονισμού για τα Δημόσια Νοσοκομεία, προκειμένου να οργανώνει ταχύτατα όλες τις απαραίτητες ενέργειες και να επιλύει ενδεχόμενα προβλήματα.

δ) Οικονομικά κίνητρα για τους ερευνητές, όπως για παράδειγμα άρση των ορίων στις αμοιβές τους καθώς και αναγνώριση του έργου τους. (Παπασταματίου Μ., 2017)

ε) Επανεξέταση του θεσμικού πλαισίου και οργάνωση μονάδων υγείας με κατάλληλη υποδομή για τη διεξαγωγή διεθνών μελετών φάσης I, καθώς και μελετών βιοϊσοδυναμίας.

στ) Περαιτέρω προσλήψεις στο ανθρώπινο δυναμικό του τμήματος φαρμακευτικών μελετών και έρευνας του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Pharmaceutical forum team meeting, 18 Apr 2013, Athens, Greece), προκειμένου να είναι σε θέση να επιτελέσει επιτυχώς τα δύσκολα αλλά ουσιώδη καθήκοντά του.

ζ) Κατάρτιση και εκπαίδευση στους διοικούντες των νοσοκομείων, του ιατρικού προσωπικού, στις οργανώσεις των ασθενών, ώστε να αυξηθεί το κίνητρο συμμετοχής σε κλινικά ερευνητικά έργα και στις κλινικές δοκιμές. Σε δεύτερη φάση, θα πρέπει να δοθεί έμφαση στην εκπαίδευση και την ευαισθητοποίηση ολόκληρης της κοινότητας. (Παπασταματίου Μ., 2017)

η) Κατάλληλα εκπαιδευμένο ανθρώπινο δυναμικό που ασχολείται με τις κλινικές μελέτες σε φαρμακευτικές εταιρείες ή εταιρείες CRO.

## **I. Συμπέρασμα**

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να παρουσιαστεί το υφιστάμενο εθνικό θεσμικό πλαίσιο διενέργειας κλινικών μελετών σε σύγκριση με αυτό που εφαρμόζεται σε δύο διαφορετικές χώρες, την Πολωνία και το Βέλγιο, προκειμένου να αναδειχθούν οι μεταξύ τους διαφορές και τα ευεργετικά αποτελέσματα που αυτή η διαφορετική προσέγγιση δημιουργεί τόσο στην παροχή των προσφερόμενων υπηρεσιών υγείας στους ασθενείς όσο και τα οφέλη που γενικότερα η εθνική οικονομία απολαμβάνει. Επιπρόσθετα, συνέπεια της επισήμανσης των διαφορετικών επιλογών, στην προσέγγιση των κλινικών μελετών, είναι οι δυνατότητες και οι προοπτικές που δημιουργούνται για την χώρα από την υιοθέτηση της νοοτροπίας αλλά και

των μεθόδων και προτύπων τα οποία οι εν λόγω χώρες εφαρμόζουν και λειτουργούν. Η επιλογή των δύο αυτών χωρών έγινε προκειμένου τα αποτελέσματα της έρευνας να είναι συγκρίσιμα και όσον το δυνατόν πιο αντιπροσωπευτικά, δεδομένου ότι και οι δύο χώρες ανήκουν στην Ευρώπη και έχουν παρόμοιο ή αναλογικά με την έκτασή τους πληθυσμό με την Ελλάδα.

Το Βέλγιο είναι χώρα που βρίσκεται στην βορειοδυτική Ευρώπη και συνορεύει με την Ολλανδία, τη Γερμανία, το Λουξεμβούργο και τη Γαλλία. Έχει πληθυσμό 11.455.358 κατοίκους (εκτίμηση Ιανουάριος 2019) και έκταση 30.528 τετραγωνικών χιλιομέτρων. Το Βέλγιο είναι ανεπτυγμένη χώρα, με μια προχωρημένη οικονομία υψηλού εισοδήματος, έχει πολύ υψηλή ποιότητας ζωής, υγειονομικής περίθαλψης, εκπαίδευσης και κατατάσσεται ως "πολύ υψηλή" στον Δείκτη Ανθρώπινης Ανάπτυξης. Από τη μελέτη των στοιχείων που αναλυτικά παρατίθενται ανωτέρω αναφορικά με την πρόοδο που έχει επιδείξει η χώρα στον υπό εξέταση τομέα των κλινικών μελετών τα στοιχεία που ξεχωρίζουν είναι:

α. η τήρηση αυστηρού χρονοδιαγράμματος έγκρισης των μελετών από τις αρμόδιες αρχές και τις επιτροπές δεοντολογίας,

β. η παροχή οικονομικών κινήτρων (φορο-ελαφρύσεων) μέσω της θέσπισης φορολογικών μέτρων στις εταιρείες που επενδύουν στην Έρευνα και Ανάπτυξη και

γ. η υιοθέτηση ενός εθνικού προτύπου για το Έντυπο Πληροφόρησης και Συγκατάθεσης του ασθενούς σε κάθε μία από τις εθνικές γλώσσες, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα απόρριψης από τις Επιτροπές Δεοντολογίας.

Όμως, το πιο ξεχωριστό χαρακτηριστικό που επιδεικνύει η συγκεκριμένη χώρα, είναι το γεγονός ότι έχει αναγνωριστεί από την πολιτεία η σπουδαιότητα συνέχισης διενέργειας κλινικών μελετών. Το χαρακτηριστικό αυτό φαίνεται στη πλήρη έκταση του από το γεγονός ότι οι θεσμοί της χώρας δεν έχουν επαναπαυθεί, στην πλεονεκτική θέση που έχει οδηγήσει η μέχρι σήμερα εφαρμοζόμενη πολιτική στο συγκεκριμένο θέμα, άλλα αναλαμβάνουν πρωτοβουλίες μέσω της ψήφισης νέων νόμων για την δημιουργία ακόμη πιο ελκυστικών συνθηκών για την επιλογή από τις φαρμακευτικές εταιρείες της χώρας για τη διενέργεια κλινικής μελέτης. Αποτέλεσμα της ανωτέρω εφαρμοζόμενης στρατηγικής είναι το γεγονός ότι σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία το Βέλγιο καταλαμβάνει κυρίαρχη θέση στην κλινική έρευνα.

Από την άλλη πλευρά η Πολωνία είναι χώρα της Κεντρικής Ευρώπης που συνορεύει στα βόρεια με τη Ρωσία και τη Λιθουανία, ανατολικά με τη Λευκορωσία και την Ουκρανία, στα νότια με τη Σλοβακία και την Τσεχική Δημοκρατία και στα δυτικά με τη Γερμανία. Ο πληθυσμός της ανέρχεται σε περίπου 38,4 εκατ. κατοίκους (εκτίμηση 2018) και έκταση 312.679 τετραγωνικών χιλιομέτρων. Η Πολωνία κατατάσσεται στις αναπτυσσόμενες χώρες, η οποία σταδιακά, και σε συνέχεια της επίσημης ένταξής της το 2004 στην Ευρωπαϊκή Ένωση, έχει επιδείξει σημαντική πρόοδο σε επιμέρους τομείς. Από την ανάλυση των δεδομένων που λεπτομερώς περιγράφονται στο σχετικό εδάφιο, η Πολωνία κατέγραψε το μεγαλύτερο μερίδιο σε αριθμό κλινικών δοκιμών μεταξύ των Κεντροανατολικών και Βορειοανατολικών χωρών και της Κοινοπολιτείας Ανεξάρτητων Κρατών (Central Eastern Europe/South Eastern Europe/Common Wealth Independent States, CEE/SEE/CIS) την περίοδο 2009 -2010. Η δυναμική που παρουσιάζει η χώρα οφείλεται αφενός στην ενοποίηση και απλοποίηση των διαδικασιών καταχώρισης και διεξαγωγής κλινικών μελετών και αφετέρου στην ταχεία ένταξη κατάλληλων ποιοτικά και ποσοτικά πληθυσμών ασθενών. Το τελευταίο στοιχείο ενισχύεται και από το γεγονός ότι εξαιτίας της χαμηλής ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών από το υφιστάμενο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης σημαντική μερίδα των

ασθενών επιλέγει να ενταχθεί σε κάποια κλινική μελέτη που του επιτρέπει να αποκτήσει πρόσβαση σε δωρεάν σε καινοτόμες ή μη διαθέσιμες θεραπείες από ιδιαίτερα εξειδικευμένο προσωπικό.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, εξάγεται ασφαλώς το συμπέρασμα ότι η ενίσχυση του τομέα των κλινικών δοκιμών μπορεί να αποτελέσει βασικό μοχλό επιστημονικής και κοινωνικής προόδου και μια ιδιαίτερα σημαντική επένδυση με εξαιρετικά υψηλή προστιθέμενη αξία για την πραγματική οικονομία της χώρας. Αν και η Ελλάδα είναι μια από τις χώρες με τη χαμηλότερη κατάταξη μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης στον τομέα αυτό, καθώς δεν έχει δημιουργήσει το κατάλληλο περιβάλλον, εξακολουθεί να διαθέτει τη δυνατότητα να προσελκύσει το επενδυτικό ενδιαφέρον ισχυρών διεθνών εταιρειών, οι οποίες δύνανται να τοποθετήσουν στην ελληνική οικονομία κεφάλαια μεγάλης αξίας.

Τα τρία βασικά κριτήρια επιλογής μιας χώρας για τη διενέργεια κλινικών μελετών είναι η ταχύτητα, το κόστος και η ποιότητα των αποτελεσμάτων. Ο τομέας στον οποίο η χώρα μας παρουσιάζει σημαντική υστέρηση είναι η ταχύτητα και εκεί κρίνεται αναγκαίο να εστιάσουν άμεσα η Πολιτεία και όλοι οι εμπλεκόμενοι φορείς.

Με τον όρο ταχύτητα εννοούμε το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την έγκριση από τις αρμόδιες αρχές, την ολοκλήρωση των συμβάσεων μεταξύ χορηγού, ερευνητή, νοσοκομείου και οικονομικού φορέα για την ενεργοποίηση του κέντρου και την ένταξη των ασθενών στη μελέτη. Σε αυτό θα συμβάλει :

- Η στελέχωση του Ε.Ο.Φ., της Ε.Ε.Δ. και των νοσοκομειακών ιδρυμάτων με κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό.
- Η εναρμόνιση των διαδικασιών χρησιμοποιώντας ενιαία πρότυπα για τα σημαντικά έγγραφα όπως η σύμβαση και το Έντυπο Πληροφόρησης και Συγκατάθεσης του Ασθενούς κατόπιν ενημέρωσης, καθώς και η θέσπιση ίδιων απαιτήσεων από τα εκάστοτε νοσοκομεία και οικονομικούς φορείς.
- Η τήρηση των χρονοδιαγραμμάτων, όπως αυτά ορίζονται από το νόμο. Σύμφωνα με την παρακάτω απεικόνιση ΣΦΕΕ μετά από ανάλυση στοιχείων για την περίοδο 2015 – 2017 από Φαρμακευτικές Επιχειρήσεις με σημαντική δραστηριότητα στην Κλινική Έρευνα , ο χρόνος υπογραφής μιας σύμβασης είναι υπερδιπλάσιος από τον προβλεπόμενο, όπως αυτός καθορίζεται στο ΦΕΚ 390.

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

**Εικόνα 20: Συνοπτικά αποτελέσματα αποτύπωσης χρόνου υπογραφής σύμβασης Κλινικής Δοκιμής από τον ΣΦΕΕ. (ΣΦΕΕ, 2017)**

- Η κατάλληλη προετοιμασία του κέντρου και της ερευνητικής ομάδας αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για την έγκαιρη ενεργοποίησή του, με αποτέλεσμα την γρήγορη ένταξη ασθενών στη μελέτη και την επίτευξη των στόχων του.

Ανακεφαλαιώνοντας, προκύπτει ότι η Πολιτεία οφείλει να προβεί στις αναγκαίες διαρθρωτικές μεταρρυθμίσεις στον τομέα του φαρμάκου, στον εκσυγχρονισμό του θεσμικού πλαισίου και στον περιορισμό της γραφειοκρατίας, ώστε να υπάρχει σημαντική προώθηση και ανάπτυξη στον τομέα των κλινικών δοκιμών στη χώρα μας, με ακόλουθη την ευεργετική επίδραση που αυτή συνεπάγεται.

## Κ. Βιβλιογραφικές Αναφορές

Γκαράνη-Παπαδάτου Τίνα MA, PhD, Ηθική και δεοντολογία της επιστημονικής έρευνας, Ιατρικά Ανάλεκτα, Τόμος Γ', Τεύχος 22, Έτος 2014

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

Διευθύνουσα επιτροπή βιοηθικής συμβουλίου της Ευρώπης, Steering Committee on Bioethics, Οδηγός για τα μέλη των Επιτροπών Ερευνητικής Δεοντολογίας, Council of Europe, Σεπτέμβριος 2012.

Δρ. Παπασταματίου Μιλτιάδης, 3ο ClinicalResearchConference 2017, Ποια είναι τα εμπόδια που υπάρχουν σήμερα στα νοσοκομεία στον τομέα των κλινικών μελετών; <http://www.docmed.gr/pia-ine-ta-ebodia-pou-yparchoun-simera-sta-nosokomia-ston-tomea-ton-klinikon-meleton/>

Επισημάνσεις του Ε.Ο.Φ. για τις Παρεμβατικές κλινικές μελέτες. <http://www.eof.gr/web/guest/clinical/interventional>

Καλαϊτζίδου Σαββίνα, Ανθρώπινα πειράματα: Η σκοτεινή πλευρά της Ιατρικής Εξέλιξης και Διεθνές Δίκαιο., 13 Δεκεμβρίου 2018, Power Politics, <https://powerpolitics.eu/σαββίνα-καλαϊτζίδου-28-09-ιατρικά-πειράμ/>

Κλινικές Μελέτες, η ανεκμετάλλευτη ευκαιρία για την Ελλάδα, 05 Δεκεμβρίου 2018: <http://healthmag.gr/post/12533/klinikes-meletes-h-anekmetalleyth-eykairia-gia-thn-ellada>

Μιχαλοπούλου Ι., Κλινικές Μελέτες – Το Νομικό Πλαίσιο στην Ελλάδα, Michalopoulou and Associates, <https://www.slideshare.net/IoannaMichalopoulou/lg-7-13>

Νιάκας Δημήτρης, Η οικονομική κρίση και οι επιπτώσεις στο ελληνικό σύστημα υγείας, Ελληνική Επιθεώρηση Διαιτολογίας-Διατροφής 2014, 5 (1):3-7

Νομοθετήματα που αποτελούν τη βάση του ελέγχου της Επιτροπής Δεοντολογίας της Βιολογικής Έρευνας (ΕΔΒΕ)

Οδηγία 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 4ης Απριλίου 2001, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0020-20090807&from=IT>

Οι ελληνικές επιστημονικές δημοσιεύσεις 1996-2010: Νέα βιβλιομετρική μελέτη με στοιχεία της βάσης Scopus, Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης, Τεύχος 91, Μαρ.-Μάιος 2013, <http://www.ekt.gr/el/magazines/features/17913#6>

ΣΦΕΕ, Στοιχεία και αριθμοί για την κλινική έρευνα, Ανάλυση στοιχείων (2015-2017) από 14 φαρμακευτικές επιχειρήσεις με σημαντική δραστηριότητα στην κλινική έρευνα, Ημέρα Κλινικής Έρευνας, Αθήνα, 20 Μαΐου 2017.

Ταράζης Στέφανος, Κλινικές Μελέτες – Χθές – Σήμερα – Αύριο, [http://www.eofse.gr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=221:-a-a-&catid=49:2009-08-05-18-28-52](http://www.eofse.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=221:-a-a-&catid=49:2009-08-05-18-28-52)

ΦΕΚ Αρ. Φύλλου 4131/Τεύχος Β/22.12.2016

Φιλιώτης Σπύρος: Τα οφέλη των κλινικών μελετών είναι σημαντικά για τη χώρα, Naftemporiki.gr, 8 Ιουνίου 2016, <https://www.sfee.gr/ofeli-klinikon-meleton/>

Χατζόπουλος Β. Η προστασία των θεμελιωδών δικαιωμάτων ύστερα από τη θέση σε ισχύ της Συνθήκης της Λισαβόνας. Χάρτης Θεμελιωδών Δικαιωμάτων της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Δικαιώματα του Ανθρώπου 2011 (50): 365-396

Annual Report of the President of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products. 2013,;: <http://en.urpl.gov.pl>

Boulhol, H. et al. (2012), “Improving the Health-Care System in Poland”, OECD Economics Department Working Papers, No. 957, OECD Publishing, Paris

Clinical Trials in Poland- Key Challenges, Clinical Trials in Poland - Key Characteristics, page 25-41, Price Waterhouse Coopers, <https://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/assets/clinical-trials-in-poland-2010.pdf>

Clinical Trials in Poland- Key Characteristics, pages 50-61, Price Waterhouse Coopers, December 2015, [https://www.gcpl.org.pl/Portals/2/reports/Clinical-Trials-in-Poland\\_12-2015\\_FINAL.pdf](https://www.gcpl.org.pl/Portals/2/reports/Clinical-Trials-in-Poland_12-2015_FINAL.pdf)

ClinicalTrialsData, Εύρεση στις 06 Δεκεμβρίου 2018 στην ιστοσελίδα <https://clinicaltrials.gov/>

CNN Greece: <https://www.cnn.gr/focus/story/149002/klinikos-meletes-to-velgio-ton-2-dis-eyro-kai-i-ellada-ton-50-ekat-eyro>

E. Tenti, G. Simonetti, M.T. Bochicchio and G. Martinelli, Main changes in European Clinical Trials Regulation (No536/2014), Contemporary Clinical Trials Communications, 2018 Sep; 11: 99–101.

EPhForT, EBEA, Pharmaceutical forum team meeting, 18 Apr 2013, Athens, Greece:[www.sfee.gr](http://www.sfee.gr)

EPhForT: η ενίσχυση των κλινικών μελετών στη χώρα με νέο θεσμικό πλαίσιο, 09 Σεπτεμβρίου 2015, <http://healthmag.gr/post/710/ephfort-enisxysh-twn-klinikwn-meletwn-sth-xwra-me-neo-thesmiko-plaisio>

European Commission, Regulation EU No 536/2014, [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2014\\_536/reg\\_2014\\_536\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf)

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, Survey 2012, [www.efpia.eu](http://www.efpia.eu)

European Innovation Scoreboard, 2015:<https://publications.europa.eu>

American Chamber of Commerce in Belgium, 2017, <http://www.amcham.be/blog/2017/08/yes2belgium-clinical-trials>

iatropedia.gr, 20 Μαΐου 2018, <https://www.iatropedia.gr/eidiseis/pagkosmia-imera-klinikon-meleton-o-proedros-tou-sfee-episimainei-tin-anagki-gia-tachytita-kai-antagonistikotita/103932/>

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1) Current Step 4 version dated 10 June 1996,  
[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_\\_Step\\_4\\_2016\\_1109.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf)

Kearns Pamela, The need for proportionate regulation of clinical trials, *The Lancet*, volume 14, issue 6, p454-455, May 2013.

Kyriakides Irene, Charalabopoulou Nefelie, *Clinical Trials, Approval of interventional clinical trials and Good Clinical Practice*, Greek Law Digest, The official guide to Greek Law, <http://www.greeklawdigest.gr/topics/health-life-sciences/item/109-life-sciences>

Lambers Heerspink HJ, Dobre D, Hillege HL, Grobbee DE, de Zeeuw D. Does the European clinical trials directive really improve clinical trial approval time? *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 546–50.

Notional Interest Deduction: An innovative Belgian tax incentive, Federal Public Service Finance, 2012

Otte Andreas, Maier-Lenz Herbert, Dierckx Rudi A. (2005), *Good Clinical Practice: Historical Background and key aspects*, *Nuclear Medicine Communications*, 26:563-574

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

PhRMA, Annual Membership Survey 2017, <https://www.efpia.eu/publications/data-center/the-pharma-industry-in-figures-rd/allocation-of-rd-investments/>

Recent Developments on Clinical Trials in Belgium, March 2017, Brussels, [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/ctresp\\_2011-06/pharmabe\\_3.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/ctresp_2011-06/pharmabe_3.pdf)

Reed SD, Anstrom KJ, Bakhai A, Briggs AH, Califf RM, Cohen DJ et al, *Conducting economic evaluations alongside multi-national clinical trials: Toward a research consensus*. *Am Heart J* 2005, 149:434–443

Shuster E. Fifty years later: The significance of Nuremberg code. *N Engl J Med* 1997, 337:1436–1440

The 2014 EU Industrial R&D Investment Scoreboard European Commission, JRC/DG RTD , [www.ec.europa.eu](http://www.ec.europa.eu)

The EFGCP Report on The Procedure for the Ethical Review of Protocols for Clinical Research Projects in Europe (Update: April 2009), Greece, <https://www.sfee.gr/wp-content/uploads/2015/04/Greece.pdf>

The pharma industry in figures-Economy with a focus on R&D expenditure in Europe, USA and Japan, EFPIA member associations, PhRMA, JPMA, [www.efpia.eu](http://www.efpia.eu)

The Pharmaceutical Industry and Global Health, Facts and Figures 2015, IFPMA, <https://www.ifpma.org/resource-centre/facts-figures-2015>

The Pharmaceutical Industry in Figures; European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, Edition 2011

The Pharmaceutical Market in Greece, Facts & Figures 2013; Foundation for Economic & Industrial Research,: <https://www.sfee.gr>

The Pharmaceutical market in Greece, Facts and Figures, ΣΦΕΕ, Νοέμβριος 2015, [http://iobe.gr/docs/research/en/RES\\_05\\_A\\_18042016\\_REP\\_ENGpdf.pdf](http://iobe.gr/docs/research/en/RES_05_A_18042016_REP_ENGpdf.pdf)

The Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, 1979, H.H.A. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>

Trends in Polish healthcare, 2017, Price Waterhouse Coopers, <https://www.pwc.pl/en/publikacje/2017/trendy-w-polskiej-ochronie-zdrowia-2017-pwc.html>

White paper, Clinical Research in Belgium, Cromsource,: <http://www.cromsource.com>

VMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

Yves Geysels & Michèle Garot, The importance of Belgium as a country for clinical trials, American Chamber of Commerce in Belgium, <http://www.amcham.be/publications/amcham-connect/2016/march/quintiles-importance-belgium-clinical-trials>