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

'Η Διαδρομή μιας Κλινικής Δοκιμής Δοκιμής Φάσης ΙΙΙ στην Ελλάδα'
Από τον Καθορισμό του Πρωτοκόλλου την Ενεργοποίηση των Ερευνητικών Κέντρων
(Ά Μέρος)
'The course of a Phase III Clinical Trial in Greece'
From the Determination of the Protocol to Research Sites Activation
(Part 1)

Όνομα: Θεοδώρα Σακελλάρη
Αρ. μητρώου: 20170043
Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: Ιδιωτικός Υπάλληλος σε CRO

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια ΜΔΕ: Μαρία Γαβριατοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2019

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

'Η Διαδρομή μιας Κλινικής Δοκιμής Δοκιμής Φάσης ΙΙΙ στην Ελλάδα'
Από τον Καθορισμό του Πρωτοκόλλου την Ενεργοποίηση των Ερευνητικών Κέντρων
(Ά Μέρος)
'The course of a Phase III Clinical Trial in Greece'
From the Determination of the Protocol to Research Sites Activation
(Part 1)

Όνομα: Θεοδώρα Σακελλάρη
Αρ. μητρώου: 20170043
Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: Ιδιωτικός Υπάλληλος σε CRO

<u>Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής</u>

Μαρία Γαβριατοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
Φλώρα Ζαγουρή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2019

1 ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας με θέμα «Η Διαδρομή μιας Κλινικής Δοκιμής Δοκιμής Φάσης ΙΙΙ στην Ελλάδα» 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 2018 – Ιανουάριος 2019 από την Θεοδώρα Σακελλάρη «Από τον Καθορισμό του Πρωτοκόλλου την Ενεργοποίηση των Ερευνητικών Κέντρων (Ά Μέρος)» και την Χρυσούλα Ρόκκα «Από την Ενεργοποίηση των Ερευνητικών Κέντρων στο Clinical Study Report (Μέρος Β)».

Η ιδέα προέκυψε έπειτα από μεταξύ μας συζήτηση κατά την οποία επισημάνθηκε η έλλειψη ενός αντίστοιχου βιβλίου στα Ελληνικά, γεγονός που σε σημαντικό βαθμό οφείλεται στο ότι έως σήμερα δεν υπήρχε συναφής διδασκαλία στο αντικείμενο. 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 θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον Επιστημονικό Υπεύθυνο Καθηγητή μας κ. Ευάγγελο Τέρπο που μας έδωσε την ευκαιρία να συμμετάσχουμε στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα και να ασχοληθούμε με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα.

Παράλληλα θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε την Επιβλέπουσα Καθηγήτρια μας, την κ. Μαρία Γαβριατοπούλου για τη συνεχή καθοδήγηση και τη Συμβουλευτική Επιτροπή και συγκεκριμένα την κ. Δέσποινα Φωτίου για την πολύτιμη ενθάρρυνση και υποστήριξή της.

Τέλος, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλους όσους συνεισέφεραν στη διεξαγωγή αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος και μας έμαθαν όχι μόνο τις βασικές αρχές των κλινικών μελετών, αλλά και τις προϋποθέσεις διεξαγωγής μιας κλινικής μελέτης που βασίζεται στους Κανόνες Ορθής Πρακτικής κάνοντάς μας σοφότερους!

2 ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1 ΠΡΟΛΟΓΟΣ 3
2 ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ 4
3 ΠΕΡΙΛΗΨΗ 6
4 ABSTRACT 8
5 ΕΙΣΑΓΩΓΗ 10
6 ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΈΡΕΥΝΑΣ 11
6.1 Α ΜΕΡΟΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΕΓΓΡΑΦΩΝ ΣΤΗΝ ΈΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ 11
6.1.1.1 Ιστορική Αναδρομή Κλινικής Έρευνας 11
6.1.1.2 Κώδικας της Νυρεμβέργης 12
6.1.1.3 Διακήρυξη του Ελσίνκι 13
6.1.1.4 Belmont Report 14
6.1.1.5 ICH GCP 15
6.1.2 Νομοθετικό Πλαίσιο Κλινικών Δοκιμών 17
6.1.2.1 EudraLex 17
6.1.2.2 Efficacy guidelines/ICH 19
6.1.2.3 Εθνική νομοθεσία 20
6.1.3 Φάσεις Κλινικών Δοκιμών 21
6.1.3.1 Κλινική Δοκιμή Φάσης 0 ή Early Phase 1 22
6.1.3.2 Κλινική Δοκιμή Φάσης I 24
6.1.3.3 Κλινική Δοκιμή Φάσης II 27
6.1.3.4 Κλινική Δοκιμή Φάσης III 28
6.1.3.5 Κλινική Δοκιμή Φάσης IV 29
6.1.4 Συμβαλλόμενα Μέρη Κλινικών Δοκιμών 30
6.1.4.1 Χορηγός 30
6.1.4.2 Κατ' ανάθεση Οργανισμών Έρευνας (CRO) και των Ελεύθερων Συνεργατών Έρευνας (Freelancer) 32
6.1.4.3 Ερευνητής – Ιδρύματα 35
6.1.4.4 Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας 37
Σύσταση Επιτροπής Δεοντολογίας 38
6.1.4.5 Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων 40
6.1.4.6 Υγειονομική Περιφέρεια 41
6.1.5 Πρωτόκολλο 42
6.1.6 Προετοιμασία Εγγράφων της Κλινικής Δοκιμής 45
6.1.6.1 Έντυπο Συγκατάθεσης Κατόπιν Ενημέρωσης 45

6.1.6.2 Εγχειρίδιο Ερευνητή 47
6.1.6.3 Έγγραφα που Προορίζονται για τους Συμμετέχοντες 49
6.1.6.4 Ερωτηματολόγια Ποιότητας Ζωής 49
6.1.6.5 Ασφαλιστήριο Συμβόλαιο 49
6.1.6.6 Σύμβαση Διεξαγωγής Κλινικής Δοκιμής 50
6.1.7 Εγκριτική διαδικασία Φακέλου Κλινικής Δοκιμής στις Αρμόδιες Αρχές 51
6.1.7.1 Εγκριτική διαδικασία Κλινικής Δοκιμής στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων 51
6.1.7.2 Εγκριτική διαδικασία Κλινικής Δοκιμής στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας 60
6.1.7.3 Εγκριτική διαδικασία σε επίπεδο Νοσοκομείου 63
7 ΣΥΖΗΤΗΣΗ 65
8 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 68

ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΕΙΚΟΝΑ 1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΈΡΕΥΝΑΣ 11
ΕΙΚΟΝΑ 2 ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΙΣΤΟΡΙΚΗΣ ΑΝΑΔΡΟΜΗΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΈΡΕΥΝΑΣ 12
ΕΙΚΟΝΑ 3 ΟΙ ΦΑΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΕΝΟΣ ΜΟΡΙΟΥ ΩΣ ΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΕΝΟΣ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ (CMR INT. 2004, R&D FACTBOOK & TUFTS CSDD, 2011) 21
ΕΙΚΟΝΑ 4 ΟΙ ΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ (RECHERCE &VIE, LIM,AGIM) 22
ΕΙΚΟΝΑ 5 ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΦΑΣΗΣ Ο (CCR FOCUS) 23

ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ, ΟΠΩΣ ΠΕΡΙΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ BELMONT 15

3 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιστορία της κλινικής έρευνας βρίθει ανά τους αιώνες μελανών παραδειγμάτων εκμετάλλευσης, εξαναγκασμού, έκθεσης σε κίνδυνο της ανθρώπινης ζωής και καταπάτησης των ανθρωπίνων δικαιωμάτων 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 ευημερία των συμμετεχόντων σε μία κλινική μελέτη πλέον αποτελούν προτεραιότητα και προστατεύονται με κάθε κόστος.

Η Ελλάδα ακολουθεί το Ευρωπαϊκό νομοθετικό πλαίσιο προσαρμοσμένο στην Ελληνική πραγματικότητα με Υπουργικές Αποφάσεις καθώς και τις 13 θεσπισμένες κατευθυντήριες οδηγίες του ICH GCP για όλες τις φάσεις των κλινικών δοκιμών και ιδιαίτερα στις παρεμβατικές κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ που αποτελούν και το μεγαλύτερο ποσοστό στο σύνολό τους.

Μέσα στην Ελληνική νομοθεσία έχουν θεσπιστεί καθαροί ορισμοί για όλα τα συμβαλλόμενα μέρη των κλινικών δοκιμών. Ο χορηγός, ο κατ' ανάθεση οργανισμός έρευνας και οι ελεύθεροι συνεργάτες έρευνας, ο ερευνητής - ίδρυμα έως και οι αρμόδιες εγκριτικές αρχές της χώρας αναφέρονται με σαφής προϋποθέσεις, οδηγίες και υποχρεώσεις.

Λόγω της πλειοψηφίας των πολυεθνικών και πολυκεντρικών δοκιμών τα κύρια έγγραφα που περιλαμβάνει μια κλινική δοκιμή είναι βασισμένα στις κατευθυντήριες οδηγίες του ICH GCP. Το πρωτόκολλο, το έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, το εγχειρίδιο ερευνητή, και οποιαδήποτε άλλα έγγραφα προορίζονται για τους συμμετέχοντες, πρέπει να προσαρμοστούν στην ελληνική πραγματικότητα με βάση τις οδηγίες που έχουν ανακοινωθεί από τις αρμόδιες εγκριτικές αρχές (ΕΟΦ/ΕΕΔ). Μέσω υπουργικών αποφάσεων έχουν δοθεί συγκεκριμένες προϋποθέσεις για το ασφαλιστήριο συμβόλαιο καθώς επίσης και ένα πρότυπο σύμβασης διεξαγωγής κλινική δοκιμής όπου ακολουθείται έως και σήμερα. Τέλος, τα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής που χρησιμοποιούνται σε κάθε δοκιμή πρέπει να είναι και αυτά προσαρμοσμένα και επικυρωμένα στην Ελληνική πραγματικότητα με συγκεκριμένη διαδικασία.

Για να μπορέσει να ξεκινήσει μια κλινική δοκιμή στην χώρα μας, χρειάζεται να κατατεθεί ο ολοκληρωμένος φάκελος της δοκιμής σε όλες τις αρμόδιες αρχές και μετά την ανασκόπηση του φακέλου να εκδοθεί η έγκριση του ΕΟΦ, η θετική γνωμοδότηση της ΕΕΔ καθώς επίσης και να υπογραφεί η τετραμερής σύμβαση από όλα τα μέρη.

Έπειτα αρχίζει η προετοιμασία για την ενεργοποίηση των ερευνητικών κέντρων. Η αποστολή των φακέλων του ερευνητή στο ερευνητικό κέντρο, η απόκτηση πρόσβασης από την ομάδα του κύριου ερευνητή στα ηλεκτρονικά συστήματα της δοκιμής όπως το IVRS/IWRS, το eCRF, την πλατφόρμα των κεντρικών εργαστηρίων για άμεση πρόσβαση στα αποτελέσματα των εξετάσεων των συμμετεχόντων καθώς και σε πλατφόρμες ποιότητας ζωής/ερωτηματολογίων. Για όλα τα ηλεκτρονικά συστήματα των κλινικών δοκιμών, υπάρχουν αντίστοιχες εκπαιδεύσεις που πρέπει να παρακολουθήσουν και να ολοκληρώσουν επιτυχώς όλα τα μέλη της ερευνητικής

ομάδας που πρέπει να έχουν πρόσβαση σε αυτά και να αποκτήσουν το αντίστοιχο πιστοποιητικό.
Στο κάθε μέλος της ερευνητικής ομάδας δίνεται προσωπική πρόσβαση, με μοναδικούς κωδικούς που ανταποκρίνονται στα καθήκοντα που του έχουν ανατεθεί από τον κύριο ερευνητή. Οι κωδικοί αυτοί είναι προσωπικοί και είναι ευθύνη του κάθε μέλους να διαφυλάσσει την ιδιωτικότητά τους και δεν πρέπει να τους μοιραστεί ποτέ με τους επιτηρητές, τους ελεγκτές ή τους επιθεωρητές της κλινικής δοκιμής ακόμα και αν του ζητηθεί.
Η ενεργοποίηση του ερευνητικού κέντρου λαμβάνει χώρα μετά την επίσκεψη έναρξης (site initiation visit). Είναι η πιο σημαντική και πολύωρη επίσκεψη καθώς επιβεβαιώνονται, διασφαλίζονται και τεκμηριώνονται όλες οι οργανωτικές και τεχνικές λεπτομέρειες της κλινικής δοκιμής με σκοπό την πραγματοποίηση της από το κέντρο με τον πιο αποτελεσματικό τρόπο. Γίνεται πλήρης ανασκόπηση του πρωτοκόλλου και των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού για σωστή στρατολόγηση συμμετεχόντων καθώς επίσης και λεπτομερής συζήτηση γύρω από τη διαδικασία συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης. Ο επιτηρητής τέλος εκπαιδεύει το προσωπικό του ερευνητικού κέντρου για την παραλαβή, αποθήκευση, διάθεση, καταμέτρηση και επιστροφή/καταστροφή του ερευνητικού προϊόντος.
Η παρακολούθηση της κλινικής δοκιμής είναι υπευθυνότητα του χορηγού που μέσα από συγκεκριμένες διαδικασίες επίβλεψης και εξουσιοδοτημένους με συγκεκριμένες αρμοδιότητες επιτηρητές (CRAs), διασφαλίζει ότι η κλινική δοκιμή διεξάγεται, καταγράφεται και αναφέρει 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. Όλα τα τροποποιημένα έγγραφα πρέπει να κατατεθούν στις αρμόδιες αρχές και να ληφθεί η αντίστοιχη έγκριση/θετική γνωμοδότηση για την συνέχιση της κλινικής δοκιμής.
Όλες οι κλινικές δοκιμές υπόκεινται σε ελέγχους και επιθεωρήσεις. Οι δοκιμές μπορεί να ελεγχθούν είτε από τον χορηγό, είτε από εξωτερικό συνεργάτη του χορηγού είτε ακόμα και από τον κατ' ανάθεση οργανισμό έρευνας. Οι επιθεωρήσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν από όλες τις εμπλεκόμενες ρυθμιστικές αρχές, σε όλες τις φάσης της κλινικής δοκιμής και όχι μόνο από την ρυθμιστική αρχή της Ελλάδας τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), αλλά και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. (FDA), λόγω της πολυεθνικής/πολυκεντρικής φύσης των κλινικών δοκιμών και των αιτήσεων για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του ερευνητικού προϊόντος.
Το τέλος μιας κλινικής δοκιμής επέρχεται με τη δήλωση περάτωσης της δοκιμής η οποία πρέπει να ορίζεται καθαρά στο πρωτόκολλο συμπεριλαμβάνοντας και την αναφορά των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής.

4 ABSTRACT

The history of clinical research is riddled with numerous examples of exploitation, coercion, human life exposed to reckless danger and abuse of human rights due to lack of information, guidelines and legislative frameworks.

The establishment of rules, guidelines and legislative frameworks became a necessity since clinical trials is back bone of the evidence-based science that is required for developing and approving new/innovative investigational products and obtaining marketing authorization in the Western world. The rights, safety and well-being of the participants in clinical trials are now a priority and protected at all costs.

Greece follows the European Legislative Framework adapted to Greek reality with Ministerial Decisions as well as the 13 ICH GCP established Guidelines for all phases of clinical trials and in particular for interventional Phase III trials, which is the most predominant classification.

Within the Greek legislation, clear definitions and instructions have been established for all stakeholders involved in clinical trials, the most important being sponsor, clinical research organization and freelancers, investigator - institution and the competent approval authorities of the country.

Due to the majority of multinational and multicenter trials, the core documents included in clinical trials are based on the ICH GCP guidelines. The protocol, the informed consent form, the investigator brochure, and all other documents intended for the participants must be adapted to Greek reality in accordance with the directives that have been announced by the competent approval authorities (EOF/EED). Specific requirements have been established through ministerial decisions on the insurance policy as well as a standard template of the clinical trial financial agreement which is currently the national standard. Finally, the quality of life questionnaires used in each trial must also be adapted and validated in Greek reality by a specific process.

To initiate a clinical trial in Greece, a complete trial dossier needs to be submitted to all competent authorities. After the trial dossier is reviewed, the EOF needs to provide approval, the EED has to issue a positive opinion, as well as all four contractual parties are required to sign the clinical trial financial agreement.

Following approval, the preparation for research site activation begins. The investigator site files need to be sent to the research site, the principal investigator's team members must gain access to all electronic systems of the trial such as IVRS/IWRS, eCRF, the central platform for direct access to the test results of the participants as well as to quality of life platforms/questionnaires. For all the electronic systems in clinical trials, there are corresponding trainings that all members of the research team must attend and obtain the corresponding certificate.

Each member of the research team is given personal access, with unique codes that correspond to the tasks assigned to him by the principal investigator. These codes are personal, and it is the

responsibility of each member to preserve the confidentiality and must never share them with monitors, auditors or clinical trial inspectors even if requested.

The activation of the research center takes place after the onset of the site initiation visit. It is perhaps the most important and rigorous visit since all the organizational and technical details of the clinical trial and the research site are confirmed, ensured and documented. There is a full review of the protocol and inclusion/ exclusion criteria for the proper recruitment of participants as well as a detailed discussion on the informed consent process. Finally, the monitor trains the research site staff on investigational product receipt, storage, distribution, accountability and return/destruction.

The monitoring of a clinical trial lies with the sponsor who, through specific monitoring procedures and authorized with specific competence responsibilities (CRAs), ensures that the clinical trial is conducted, recorded and reported according to the protocol, standard operating procedures, good clinical practice and the applicable regulatory requirements.

During a clinical trial, all documents can be amended either by providing new information or by correcting any identified errors. All the amended documents must be submitted to the competent authorities and receive the corresponding approval/positive opinion for the continuation of the clinical trial.

All clinical trials subject to audits and inspections. Clinical trials can be audited either by the sponsor or by an external associate of the sponsor or even by the clinical research organization. Inspections can be carried out by all the regulatory authorities involved, at all stages of the clinical trial and are not limited to the Greek regulatory authority, the National Medicines Agency (EOF), but can also be from the European Medicines Agency (EMA) and the Food and Drug Administration of the United States (FDA) due to the multinational/multicenter nature of clinical trials and applications for marketing authorization of the investigational product.

The end of a clinical trial occurs when the Clinical Study Report is submitted, which must be clearly stated in the protocol including the report with the results of the clinical trial.

5 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από τις πρώτες αναφορές κλινικής έρευνας όπως αυτή του James Lind το 1747 για το σκορβούτο και τα μετέπειτα μεγάλα εγκλήματα που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια της εξέλιξης της έρευνας στο όνομα της επιστήμης με τα Ναζιστικά πειράματα και τη μελέτη της Σύφιλης, έχουν αλλάξει πολλά.

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. Τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των συμμετεχόντων σε κλινική μελέτη πλέον είναι πρωτεραιότητα και προστατεύονται με κάθε κόστος.

Η Ελλάδα ακολουθεί το Ευρωπαϊκό νομοθετικό πλαίσιο προσαρμοσμένο στην Ελληνική πραγματικότητα με Υπουργικές Αποφάσεις καθώς και τις 13 θεσπισμένες κατευθυντήριες οδηγίες του ICH GCP για όλες τις φάσεις των κλινικών δοκιμών και ιδιαίτερα στις παρεμβατικές κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ που αποτελούν και το μεγαλύτερο ποσοστό στο σύνολό τους.

Για να μπορέσει να ξεκινήσει μια κλινική δοκιμή στην χώρα μας, χρειάζεται να κατατεθεί ο ολοκληρωμένος φάκελος της δοκιμής σε όλες τις αρμοδιες αρχές και μετά την ανασκόπιση του φακέλου να εκδοθεί η έγκριση του ΕΟΦ, η θετική γνωμοδότηση της ΕΕΔ καθώς επίσης και να υπογραφεί η τετραμερής σύμβαση από όλα τα μέρη.

Το συγκεκριμένο επιστημονικό θέμα προέκυψε από την ανάγκη να υπάρξουν συγκεντρωτικά όλες οι διαδικασίες, βάσει νομοθεσίας, από τη σύλληψη της ιδέας και τη μετατροπή της σε επιστημονικό ερώτημα έως την υλοποίηση και την ολοκλήρωση μιας κλινικής δοκιμής φάσης ΙΙΙ στην Ελλάδα.

Επιπροσθέτως θα θέλαμε να τονίσουμε την σημασία και την αναγκαιότητα για την χώρα μας να αυξήσει τον αριθμό των κλινικών δοκιμών καθώς αποφέρει τεράστια οφέλη όχι μόνο οικονομικά και πολιτικά αλλά και κοινωνικά βελτιώνοντας την ζωή των ασθενών προσφέροντάς τους νέες/καινοτόμες θεραπευτικές επιλογές.

Τέλος αναφέρουμε μερικές προτάσεις βελτίωσης που θεωρούμε ότι θα βάλουν ένα λιθαράκι στην ανάπτυξη, εκσυγχρόνιση και αξιοπιστία της χώρας μας στον χώρο των κλινικών δοκιμών.

6 ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΈΡΕΥΝΑΣ

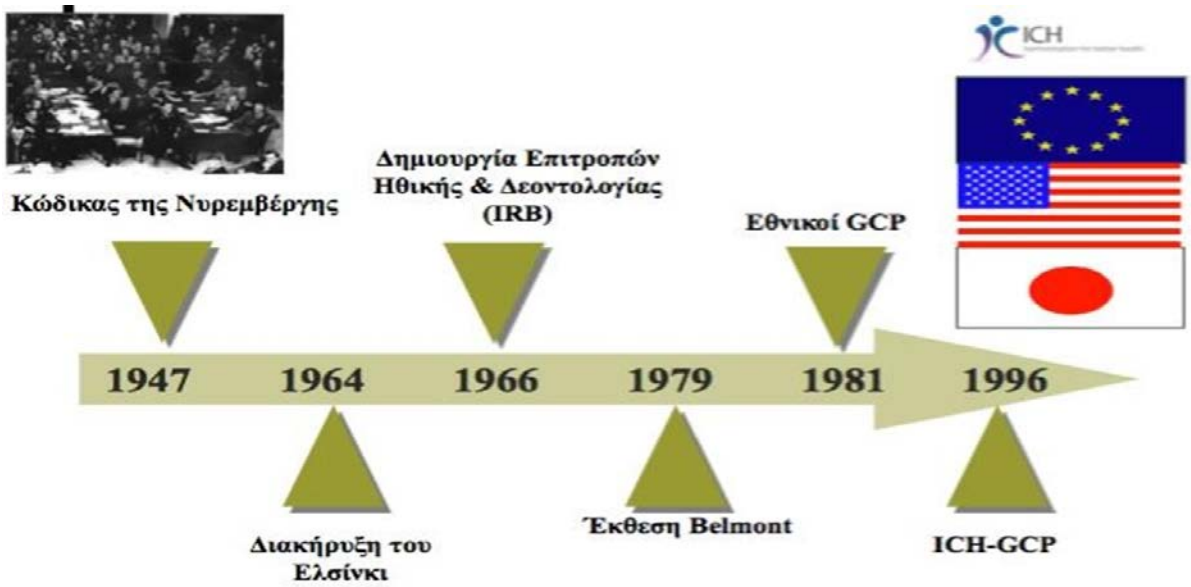
6.1 Α ΜΕΡΟΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΕΓΓΡΑΦΩΝ ΣΤΗΝ ΈΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

6.1.1.1 Ιστορική Αναδρομή Κλινικής Έρευνας

Κατά την διάρκεια των ετών υπάρχουν πολλές αναφορές κλινικής έρευνας όπως αυτή του James Lind το 1747 για το σκορβούτο. Ανέπτυξε τη θεωρία ότι τα εσπεριδοειδή θεραπεύουν το σκορβούτο. Αγωνίστηκε για τα οφέλη της υγείας ζητώντας καλύτερο εξαερισμό στα πλοία, βελτιωμένη καθαριότητα των σωμάτων των ναυτικών, της ένδυσης και των κρεβατιών καθώς και απολύμανση διά καπνού με θείο και αρσενικό κάτω από το κατάστρωμα. Επίσης, πρότεινε την απόκτηση γλυκού νερού μέσω της απόσταξης θαλασσινού νερού. Το έργο του προχώρησε στην πρακτική της προληπτικής ιατρικής και της βελτίωσης της διατροφής (Lind, 2012).

Παρόλες τις αναφορές για κλινική έρευνα στο παρελθόν, δεν υπήρχε παγκόσμια αποδεκτός κώδικας που να ορίζει την ηθική της έρευνας σε ανθρώπους μέχρι το 1947 και τον Κώδικα της Νυρεμβέργης.

Εικόνα 1 Ιστορική Αναδρομή της Κλινικής Έρευνας



Εικόνα 2 συνέχεια Ιστορικής Αναδρομής της Κλινικής Έρευνας

6.1.1.2 Κώδικας της Νυρεμβέργης

Ο Κώδικας της Νυρεμβέργης περιλαμβάνεται στην απόφαση του Στρατοδικείου της Νυρεμβέργης στην υπόθεση κατά Karl Brandt κ.α. του 1947 και αφορά δέκα αρχές 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 αρχές του Κώδικα της Νυρεμβέργης έχουν ως εξής:

1. Η εκούσια συναίνεση του υποκειμένου είναι θεμελιώδης.

Το πείραμα πρέπει:

2. να παράγει επωφελή για το κοινωνικό σύνολο αποτελέσματα που να μη μπορούν να επιτευχθούν με άλλες μεθόδους ή μέσα διερεύνησης και να μην είναι το πείραμα αυτό κακοσχεδιασμένο ή περιττό,
3. να βασίζεται σε αποτελέσματα πειραμάτων πάνω σε ζώα και στις γνώσεις για την ασθένεια ή για άλλο διερευνώμενο πρόβλημα, κατά τρόπον ώστε τα προβλεπόμενα αποτελέσματα να δικαιολογούν τη διεξαγωγή του,
4. να διεξάγεται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να αποφεύγεται η μη αναγκαία σωματική και ψυχική ταλαιπωρία και βλάβη των υποκειμένων [του πειράματος],
5. να μην διεξάγεται, εφόσον εικάζεται ότι θα προκαλέσει το θάνατο ή ανήκεστο βλάβη, εκτός, ίσως, εάν οι ίδιοι οι επιστήμονες που το διεξάγουν είναι και υποκείμενα του πειράματος,
6. να έχει μεγαλύτερη ανθρωπιστική αξία από τη βλάβη που ενδέχεται να προκαλέσει,
7. να διεξάγεται κατά τέτοιο τρόπο ώστε κατά τη διάρκειά του ο ερευνητής να λαμβάνει τα προσήκοντα μέτρα για την προφύλαξη του υποκειμένου που υποβάλλεται σε αυτό, ώστε να αποτραπεί κάθε πιθανή σωματική βλάβη και πολλώ μάλλον αναπηρία ή θάνατος,

8. να διεξάγεται, καθ' όλα τα στάδιά του, μόνο από άτομα με επιστημονική κατάρτιση και ιδιαίτερες δεξιότητες, τα άτομα δε αυτά θα πρέπει να μεριμνούν για τα υποκείμενα του πειράματος,
9. να διεξάγεται κατά τέτοιο τρόπο ώστε τα υποκείμενα να μην υποχρεούνται να παραμένουν στην πειραματική ομάδα και να μπορούν να την εγκαταλείψουν, εφόσον οδηγηθούν σε τέτοια σωματική ή ψυχική κατάσταση, ή η συμμετοχή τους στην πειραματική διαδικασία είναι αφόρητη,
10. να είναι έτσι σχεδιασμένο ώστε και ο ερευνητής που το διεξάγει να μπορεί να το διακόψει σε οποιοδήποτε στάδιο, αν έχει προφανή λόγο να πιστεύει, ενεργώντας καλόπιστα ότι η συνέχισή του μπορεί να προκαλέσει βλάβη, αναπηρία ή θάνατο στα υποκείμενα που υποβάλλονται σε αυτό (U.S. Government Printing Office, 1949).

6.1.1.3 Διακήρυξη του Ελσίνκι

Η διακήρυξη του Ελσίνκι είναι ένα σύνολο δεοντολογικών αρχών σχετικά με τον ανθρώπινο πειραματισμό που αναπτύχθηκε από την ιατρική κοινότητα και την Παγκόσμια Ιατρική Οργάνωση (World Medical Association), τον Ιούνιο του 1964. Θεωρείται ευρέως ως ο ακρογωνιαίος λίθος της ηθικής της ανθρώπινης έρευνας (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects).

Δεν αποτελεί νομικά δεσμευτικό μέσο βάσει του διεθνούς δικαίου, αλλά αντλεί την εξουσία του από το βαθμό στον οποίο έχει κωδικοποιηθεί ή επηρεαστεί από εθνικές ή περιφερειακές νομοθετικές και κανονιστικές διατάξεις. Ο ρόλος του περιγράφηκε σε ένα φόρουμ της Βραζιλίας το 2000 με τις παρακάτω λέξεις: "Αν και η Διακήρυξη του Ελσίνκι είναι ευθύνη της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης, το έγγραφο πρέπει να θεωρείται ιδιοκτησία όλης της ανθρωπότητας".

Βασικές αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι:
Βασική αρχή είναι ο σεβασμός για το άτομο (άρθρο 8), το δικαίωμά του για αυτοδιάθεση και το δικαίωμα λήψης τεκμηριωμένων αποφάσεων (άρθρα 20, 21 και 22) σχετικά με τη συμμετοχή στην έρευνα, αρχικά και κατά τη διάρκεια της έρευνας. Το καθήκον του ερευνητή είναι μόνο για τον ασθενή (άρθρα 2, 3 και 10) ή εθελοντή (άρθρα 16, 18) και ενώ υπάρχει πάντα ανάγκη για έρευνα (άρθρο 6), η ευημερία του υποκειμένου πρέπει πάντα να υπερισχύει των συμφερόντων της επιστήμης και της κοινωνίας (άρθρο 5) και οι δεοντολογικές εκτιμήσεις πρέπει πάντα να έχουν προτεραιότητα έναντι των νόμων και των κανονισμών (άρθρο 9).

Η αναγνώριση της αυξημένης ευπάθειας ατόμων και ομάδων απαιτεί ειδική επαγρύπνηση (άρθρο 8). Αναγνωρίζεται ότι όταν ο συμμετέχων στην έρευνα είναι ανίκανος, σωματικά ή διανοητικά ανίκανος, να δώσει συγκατάθεση ή είναι ανήλικος (άρθρα 23, 24), τότε πρέπει να εξεταστεί το περιθώριο για συγκατάθεση από ένα άτομο που ενεργεί με το καλύτερο συμφέρον του ατόμου. Θα πρέπει να υπάρχει συγκατάθεση σε κάθε περίπτωση (άρθρο 25) (Διακήρυξη του Ελσίνκι,2019).

Έχουν πραγματοποιηθεί οι παρακάτω αναθεωρήσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι:

1. 29η Γενική Συνέλευση της WMA, Tokyo, Japan, Οκτώβριος 1975

2. 35η Γενική Συνέλευση της WMA, Venice, Italy, Οκτώβριος 1983
3. 41η Γενική Συνέλευση της WMA, Hong Kong, Σεπτέμβριος 1989
4. 48η Γενική Συνέλευση της WMA, Rep. of South Africa, Οκτώβριος 1996
5. 52η Γενική Συνέλευση της WMA, Edinburgh, Scotland, October 2000
6. 53η Γενική Συνέλευση της WMA, Washington 2002 (προσετέθη επεξηγηματικό σχόλιο για την παράγραφο 29) (Belmont Report,2019)
7. 55η Γενική Συνέλευση της WMA, Tokyo 2004 (προσετέθη επεξηγηματικό σχόλιο για την παράγραφο 30)
8. 59η Γενική Συνέλευση της WMA, Seoul, Οκτώβριος 2008
9. 64η Γενική Συνέλευση της WMA, Fortaleza, Brazil, Οκτώβριος 2013 (Διακήρυξη του Ελσίνκι, 2019).

6.1.1.4 Belmont Report

Η έκθεση Belmont γράφτηκε από την Εθνική Επιτροπή για την Προστασία των Ανθρώπων από τη Βιοϊατρική και Συμπεριφορική Έρευνα. Η Επιτροπή, η οποία δημιουργήθηκε ως αποτέλεσμα του εθνικού νόμου για την έρευνα του 1974, ήταν επιφορτισμένη με τον προσδιορισμό των βασικών δεοντολογικών αρχών που πρέπει να βασίζονται στη διεξαγωγή βιοϊατρικής και συμπεριφορικής έρευνας που περιλαμβάνει ανθρώπους και την ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών, για να διασφαλιστεί ότι η έρευνα αυτή διεξάγεται σύμφωνα με εκείνες τις αρχές. Ενημερωνόταν από μηνιαίες συζητήσεις που διήρκεσαν σχεδόν τέσσερα χρόνια και μετά από τέσσερις ημέρες εντατικών συζητήσεων το 1976, η Επιτροπή δημοσίευσε την έκθεση Belmont, η οποία προσδιορίζει βασικές αρχές δεοντολογίας και κατευθυντήριες γραμμές που αντιμετωπίζουν ηθικά ζητήματα που προκύπτουν από τη διεξαγωγή έρευνας με ανθρώπους.

Οι βασικές αρχές της έκθεσης Belmont συνοψίζονται στα εξής:

- ο σεβασμός των ατόμων έχει τουλάχιστον δύο ηθικούς λόγους: την αυτονομία του συμμετέχοντα στην έρευνα και την προστασία ευάλωτων κατηγοριών συμμετεχόντων όπως τα παιδιά ή εκείνοι που έχουν ψυχική διαταραχή, από τυχόν εξαναγκασμούς σε δραστηριότητες που τους βλάπτουν.
- η διασφάλιση της ωφελιμότητας της έρευνας να «μεγιστοποιούνται τα πιθανά οφέλη και να ελαχιστοποιούνται οι πιθανές βλάβες» «maximize possible benifits and minimize possible harms».
- Δίκαιη κατανομή των οφελών και των βλαβών που μπορεί να προκληθούν από την 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 - Τα άτομα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως αυτόνομοι οργανισμοί - Τα άτομα με μειωμένη αυτονομία δικαιούνται προστασίας	**Ενήμερη Συγκατάθεση** - Οι εθελοντές συμμετέχοντες 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, και - Εθελοντική συμμετοχή
Ευημερία - Δεν θα πρέπει να βλάπτεται ο άνθρωπος - Η έρευνα θα πρέπει να μεγιστοποιεί τα πιθανά οφέλη και να ελαχιστοποιεί τους πιθανούς κινδύνους	**Αξιολόγηση των κινδύνω και των οφελών** - Η φύση και το εύρος των κινδύνων και των οφελών πρέπει να αξιολογούντα με συστηματικό τρόπο
Δικαιοσύνη - Τα οφέλη και οι κίνδυνοι της έρευνας πρέπει να κατανέμονται δίκαια	**Επιλογή των Συμμετεχόντων** - Πρέπει να υπάρχουν δίκαιες διαδικασίες και αποτελέσματα στην επιλογή των συμμετεχόντων στην έρευνα

6.1.1.5 ICH GCP

Η ορθή κλινική πρακτική (GCP) είναι 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. Το GCP παρέχει τη 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*)*. Ολοκληρώθηκε το 1996 και τέθηκε σε ισχύ το 1997, αλλά δεν τηρήθηκε από το νόμο εκείνη την εποχή. Οι κανονισμοί του 2004 για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (κλινικές δοκιμές) και η οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) για την ορθή κλινική πρακτική άλλαξαν την παγκόσμια προοπτική και η συμμόρφωση με το GCP είναι πλέον νομική υποχρέωση στο Ηνωμένο Βασίλειο / Ευρώπη για όλες τις δοκιμές που αφορούν τη διερεύνηση φαρμακευτικών προϊόντων (GCPs, 2019).

Το 1982, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) και το Συμβούλιο Διεθνών Οργανισμών Ιατρικών Επιστημών (CIOMS) εξέδωσαν έγγραφο με τίτλο «Διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη βιοϊατρική έρευνα που αφορούν τον άνθρωπο». Το έγγραφο αυτό εκδόθηκε για να βοηθήσει τις αναπτυσσόμενες χώρες να εφαρμόσουν τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και του Κώδικα της Νυρεμβέργης (Otte, 2005). Σε ολόκληρο τον κόσμο, πολλές οργανώσεις και επιτροπές εξέδωσαν διάφορα έγγραφα και κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με το ίδιο ζήτημα και ελήφθη η απόφαση να εδραιωθούν όλες αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές σε μία γενική κατευθυντήρια οδηγία που θα χρησιμοποιηθεί παγκοσμίως.

Η Διεθνής Διάσκεψη για 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 σε μια προσπάθεια να ξεπεραστούν οι διεθνείς ασυνέπειες GCP σε όλες τις χώρες. Αυτή η κατευθυντήρια γραμμή εγκρίθηκε στις 17 Ιουλίου 1996 και τέθηκε σε εφαρμογή για τις κλινικές δοκιμές από τις 17 Ιανουαρίου 1997. Οι συμμετέχοντες σε αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες ήταν εκπρόσωποι αρχών και φαρμακευτικών εταιρειών από την ΕΕ, την Ιαπωνία και τις Ηνωμένες Πολιτείες καθώς και την Αυστραλία, τον Καναδά, τις Σκανδιναβικές Χώρες και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Το ICH-GCP είναι ένα εναρμονισμένο πρότυπο που προστατεύει τα δικαιώματα, την ασφάλεια και την ευημερία των ανθρώπων, ελαχιστοποιεί την έκθεση των ανθρώπων σε ερευνητικά προϊόντα, βελτιώνει την ποιότητα των δεδομένων, επιταχύνει την διάθεση νέων φαρμάκων και μειώνει το κόστος για τους χορηγούς και το κοινό. Η συμμόρφωση με το παρόν πρότυπο παρέχει τη δημόσια διαβεβαίωση ότι τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των εξεταζομένων ατόμων προστατεύονται και συνάδουν με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και ότι τα δεδομένα κλινικών δοκιμών είναι αξιόπιστα.

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

1. Οι κλινικές δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές ηθικής δεοντολογίας που έχουν προέλευση στη Διακήρυξη του Ελσίνκι και είναι σύμφωνες με το GCP και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.
2. Πριν από την έναρξη της δοκιμής, οι προβλεπόμενοι κίνδυνοι και τα μειονεκτήματα πρέπει να σταθμίζονται έναντι του αναμενόμενου οφέλους για το μεμονωμένο άτομο και την κοινωνία. Μια δοκιμή πρέπει να ξεκινήσει και να συνεχιστεί μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη δικαιολογούν τους κινδύνους.
3. Τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των ατόμων είναι τα σημαντικότερα ζητήματα και πρέπει να υπερισχύουν του ενδιαφέροντος της επιστήμης και της κοινωνίας.
4. Οι διαθέσιμες μη κλινικές και κλινικές πληροφορίες 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 σαφές λεπτομερές πρωτόκολλο.
6. Μια δοκιμή θα πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με το πρωτόκολλο που έχει λάβει έγκριση από την επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου (IRB) / ανεξάρτητη επιτροπή δεοντολογίας (IEC) / θετική γνωμοδότηση.
7. Η ιατρική περίθαλψη που παρέχεται και οι ιατρικές αποφάσεις που λαμβάνονται για λογαριασμό των ατόμων πρέπει πάντα να είναι ευθύνη ενός ειδικευμένου ιατρού ή, κατά περίπτωση, ενός ειδικευμένου οδοντιάτρου.

8. Κάθε άτομο που συμμετέχει στη διεξαγωγή μιας δοκιμής θα πρέπει να διαθέτει τα κατάλληλα προσόντα από την εκπαίδευση, την κατάρτιση και την πείρα για την εκτέλεση των αντίστοιχων καθηκόντων του.
9. Θα πρέπει να λαμβάνεται ελεύθερα συνειδητή συναίνεση από κάθε άτομο πριν από τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή.
10. Όλες οι πληροφορίες κλινικών δοκιμών πρέπει να καταγράφονται, να διακινούνται και να αποθηκεύονται με τρόπο που να επιτρέπει την ακριβή αναφορά, ερμηνεία και επαλήθευση.
11. Θα πρέπει να προστατεύεται η εμπιστευτικότητα των αρχείων που θα μπορούσαν να εντοπίζουν τα άτομα, τηρώντας τους κανόνες ιδιωτικής ζωής και εμπιστευτικότητας σύμφωνα με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.
12. Τα ερευνητικά προϊόντα πρέπει να παρασκευάζονται, να διακινούνται και να αποθηκεύονται σύμφωνα με την ισχύουσα ορθή παρασκευαστική πρακτική (GMP). Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο.
13. Πρέπει να εφαρμοστούν συστήματα με διαδικασίες που να διασφαλίζουν την ποιότητα κάθε πτυχής της δοκιμής.

Αυτές οι αρχές είναι αυτονόητες και, όταν συνοψίζονται, απλά σημαίνουν:

Όλες οι κλινικές δοκιμές θα πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές δεοντολογίας, με έγκυρα επιστημονικά στοιχεία και σαφή λεπτομερή πρωτόκολλα. Τα οφέλη από τη διεξαγωγή δοκιμών θα πρέπει να αντισταθμίζουν τους κινδύνους. Τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των συμμετεχόντων στη δοκιμή είναι υψίστης σημασίας και πρέπει να διατηρηθούν με τη λήψη συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και διατήρησης της εμπιστευτικότητας. Η φροντίδα πρέπει να παρέχεται από κατάλληλα καταρτισμένο προσωπικό με επαρκή εμπειρία. Τα αρχεία πρέπει να είναι εύκολα προσβάσιμα και ανακτήσιμα για ακριβή αναφορά, επαλήθευση και ερμηνεία 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 με μια ολοκληρωμένη προσθήκη για την ενθάρρυνση της εφαρμογής βελτιωμένων και αποδοτικότερων προσεγγίσεων για τον σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την επίβλεψη, την καταγραφή και την υποβολή εκθέσεων σχετικά με τις κλινικές δοκιμές, ενώ συνεχίζει να διασφαλίζει την προστασία των ανθρώπων και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών. Επίσης ενημερώθηκαν τα πρότυπα σχετικά με τα ηλεκτρονικά αρχεία 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 τους παρακάτω 10 τόμους:

1. Volume 1 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for human use
2. Volume 2 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use
3. Volume 3 - Scientific guidelines for medicinal products for human use
4. Volume 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use
5. Volume 5 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for veterinary use
6. Volume 6 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for veterinary use
7. Volume 7 - Scientific guidelines for medicinal products for veterinary use
8. Volume 8 - Maximum residue limits
9. Volume 9 - Guidelines for pharmacovigilance for medicinal products for human and veterinary use
10. Volume 10 - Guidelines for clinical trial (Eudralex, 2019).

Στις κλινικές δοκιμές που αφορούν τον άνθρωπο ακολουθούμε το Volume 1, Volume 2, Volume 3, Volume 4, Volume 9 και Volume 10.

Μέσα σε κάθε Volume υπάρχουν ντιρεκτίβες, κανονισμοί, και μη νομοθετικές πράξεις που πρέπει να ακολουθούνται από όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Παρέχονται ακριβείς οδηγίες στο Volume 4 του Annex 13 Investigational Medicinal Products 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 (Eudralex, 2019).

Στο Volume 10 – "Clinical trial guidelines“ υπάρχουν τα παρακάτω κεφάλαια που περιέχουν έγγραφα καθοδήγησης για τις κλινικές δοκιμές

- ➢ Chapter I - Application and application form

- Chapter II - Safety reporting
- Chapter III - Quality of the investigational medicinal product
- Chapter IV – Inspections
- Chapter V - Additional information
- Chapter VI – Legislation (Eudralex, 2019)

6.1.2.2 Efficacy guidelines/ICH

Οι πρακτικές που συστήνονται από το International Conference on Harmonisation (ICH) στο πλαίσιο της Αποτελεσματικότητας αφορούν στο σχεδιασμό, στη διεξαγωγή, στην ασφάλεια και στην 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. Αναφορικά οι κατηγορίες οδηγιών του ICH είναι οι παρακάτω:

- E1 Clinical Safety for Drugs used in Long-Term Treatment
- E2A - E2F Pharmacovigilance
- E3 Clinical Study Reports
- E4 Dose-Response Studies
- E5 Ethnic Factors
- E6 Good Clinical Practice
- E7 Clinical Trials in Geriatric Population
- E8 General Considerations for Clinical Trials
- E9 Statistical Principles for Clinical Trials
- E10 Choice of Control Group in Clinical Trials
- E11 Clinical Trials in Paediatric Population
- E12 Clinical Evaluation by Therapeutic Category
- E14 Clinical Evaluation of QT
- E15 Definitions in Pharmacogenetics / Pharmacogenomics
- E16 Qualification of Genomic Biomarkers
- E17 Multi-Regional Clinical Trials
- E18 Genomic Sampling
- E19 Safety Data Collection
- Cross-cutting Topics (ICH GCP, 2019).

6.1.2.3 Εθνική νομοθεσία

- Υπουργική Απόφαση Α6/10983/1/1984 (ΦΕΚ Β' 886)

Η πρώτη Υπουργική Απόφαση αναφέρεται 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/ΕΚ 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/ΕΚ 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/ΕΚ 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' αριθμώ. ΔΥΓ3α/89292/2003 (ΦΕΚ Β΄ 1973) κοινή υπουργική απόφαση «Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ 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)

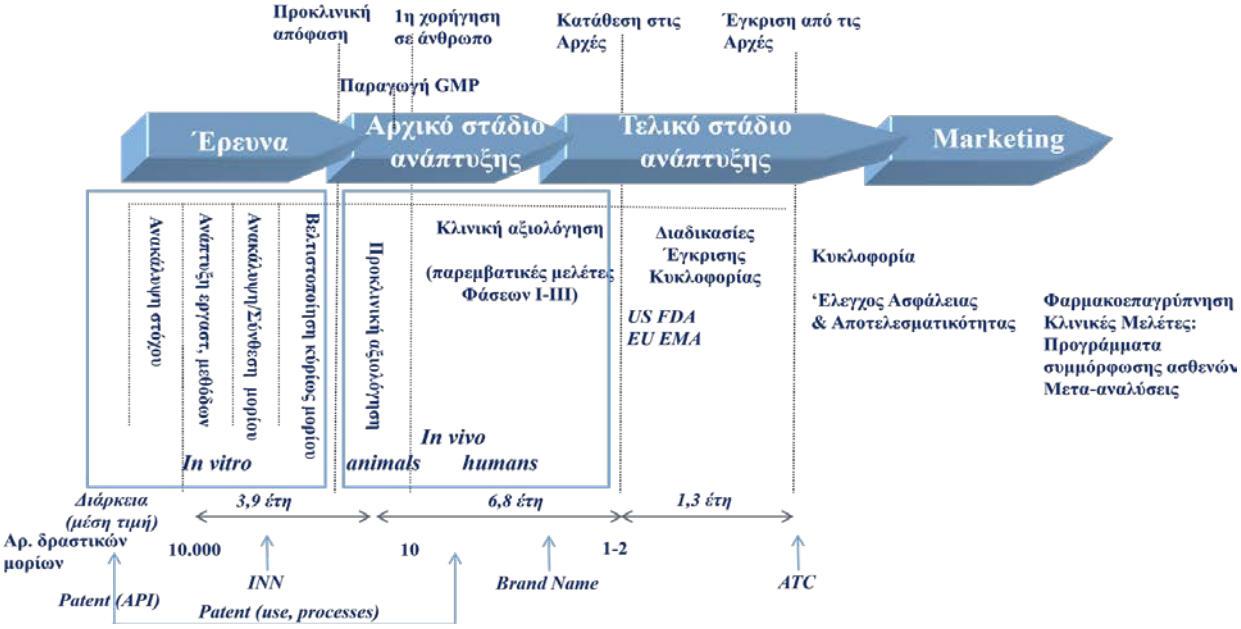
Η ανωτέρω Υπουργική Απόφαση αναφέρει διατάξεις για την εφαρμογή του Κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Απριλίου 2014 για τις κλινικές δοκιμές που προορίζονται για τον άνθρωπο και την κατάργηση της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ.

6.1.3 Φάσεις Κλινικών Δοκιμών

Η κλινική έρευνα αποτελεί απαραίτητο και βασικό εργαλείο 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. Η κλινική έρευνα που πραγματοποιείται στον άνθρωπο διέπεται από παγκοσμίως αποδεκτές και ιδιαίτερα αυστηρές επιστημονικές, δεοντολογικές και ηθικές αρχές.

Η κλινική έρευνα αποτελεί το μοναδικό εγκεκριμένο τρόπο δημιουργίας και ανάπτυξης νέων φαρμάκων μέσω των κλινικών δοκιμών. Ο σχεδιασμός των κλινικών δοκιμών πρέπει να απαντάει σε ένα επιστημονικό και/ή ιατρικό ερώτημα σχετικά με ένα ερευνητικό φάρμακο το οποίο προορίζεται για την θεραπεία ενός συγκεκριμένου πληθυσμού και για μια συγκεκριμένη νόσο.

Εικόνα 3 Οι Φάσεις από τη Δημιουργία ενός μορίου ως την Κυκλοφορία ενός σκευάσματος (CMR Int. 2004, R&D Factbook & TUFTS CSDD, 2011)



Ο ορισμός της κλινικής δοκιμής δίνεται στο Άρθρο 2 της Ευρωπαϊκής Νομοθεσίας 2001/20ΕΚ. «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 τυχόν 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.

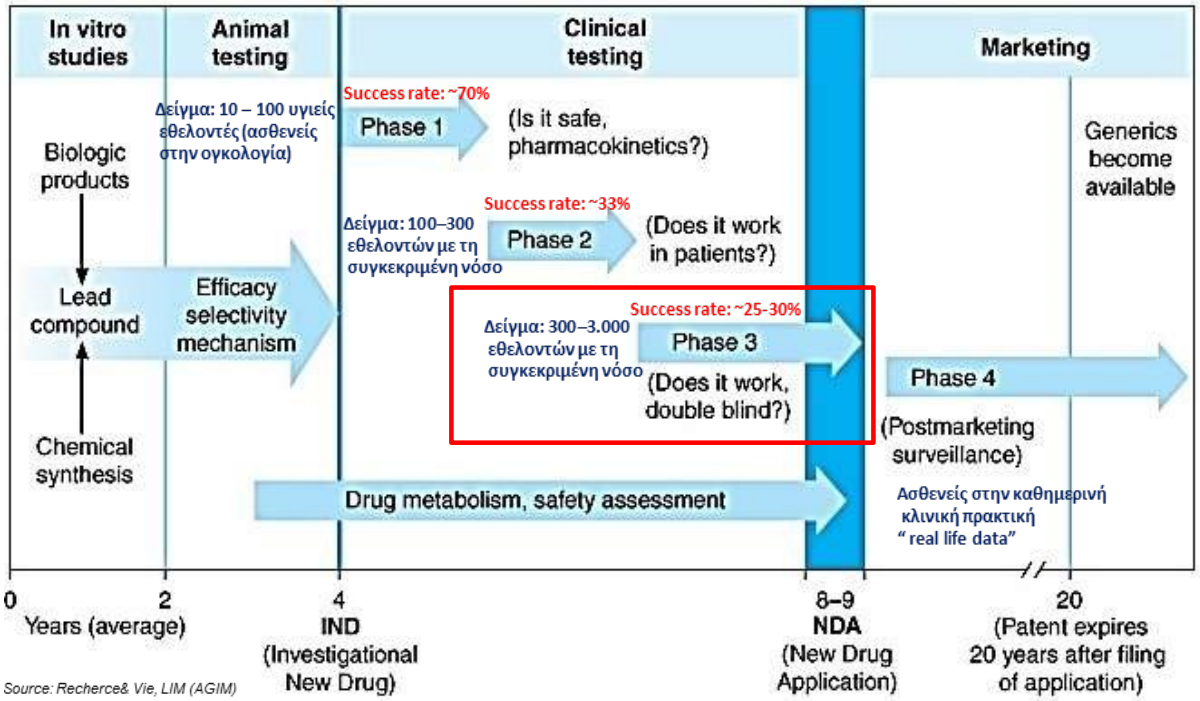
Συμπεριλαμβάνονται οι κλινικές δοκιμές που διεξάγονται είτε σε ένα μόνο κέντρο είτε σε πολλά κέντρα ταυτοχρόνως, σε ένα ή περισσότερα κράτη μέλη (Directive 2001/20/EC).

Πριν από την χορήγηση οποιουδήποτε νέου φαρμακευτικού προϊόντος στον άνθρωπο, αυτό θα πρέπει να δημιουργηθεί μέσα στο εργαστήριο, να εξεταστεί σε ζώα, και να χαρακτηριστεί όσον

αφορά τη δομή, τη σταθερότητα και την καθαρότητα. Οι δοκιμές στα ζώα περιλαμβάνουν εξετάσεις στην τοξικότητα, αποτελεσματικότητα, φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική. Στις ΗΠΑ, μια αίτηση Νέου Ερευνητικού Φαρμάκου (Investigational New Drug) πρέπει να κατατίθεται στον FDA προς έγκριση για την έναρξη των κλινικών δοκιμών. Η αίτηση αυτή 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 για τους ανθρώπους.

Οι κλινικές δοκιμές ταξινομούνται σε κλινικές δοκιμές Φάσης 0, Φάσης I, Φάσης II, Φάσης III και Φάσης IV. Ο σκοπός των κλινικών δοκιμών είναι η απόκτηση δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, η εξασφάλιση της άδειας κυκλοφορίας για τα νέα φαρμάκα ή τις νέες ιατρικές συσκευές και η παροχή ασφαλών και αποτελεσματικών θεραπειών για τις αντίστοιχες ασθένειες ή παθήσεις. Οι άδειες κυκλοφορίας χορηγούνται 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).

Εικόνα 4 οι Φάσεις της Κλινικής Δοκιμής (Recherce &Vie, LIM,AGIM)



6.1.3.1 Κλινική Δοκιμή Φάσης 0 ή Early Phase 1

Όταν ένα φάρμακο αναπτύσσεται για χρήση σε μια συγκεκριμένη ασθένεια, υφίσταται διάφορα στάδια δοκιμής σε ζωικά μοντέλα προτού δοκιμαστεί σε επιλεγμένους εθελοντές. Μια δοκιμή φάσης 0 είναι η πρώτη δοκιμή όπου ένα προτεινόμενο φάρμακο χρησιμοποιείται σε πολύ μικρό αριθμό εθελοντών ανθρώπων.

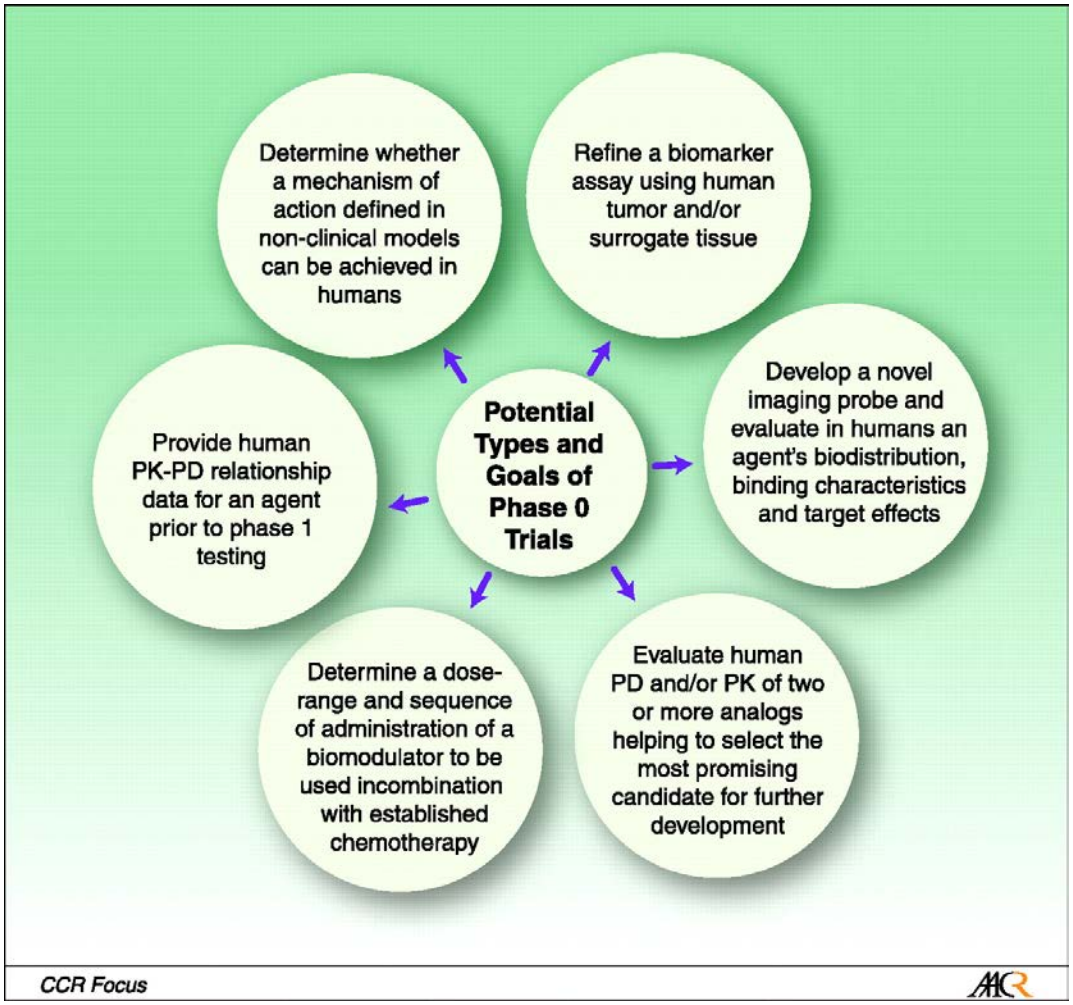
Η δοκιμή Φάσης 0 είναι η πρώτη ανθρώπινη κλινική δοκιμή ενός νέου, μη δοκιμασμένου φαρμάκου.

Λόγω των άγνωστων κινδύνων που παρουσιάζει το ΥΕΦΠ, το δείγμα των εθελοντών που επιλέγονται για αυτή τη φάση είναι πολύ μικρό, συνήθως μεταξύ 10 και 12 ατόμων.

Σε αυτό το πρώιμο στάδιο των δοκιμών, οι επιλεγμένοι άνθρωποι είναι συνήθως υγιείς εθελοντές και όχι άτομα που πάσχουν από την πάθηση για την οποία ερευνάται το φάρμακο.

Λόγω των άγνωστων κινδύνων που περιβάλλουν τη χρήση του φαρμάκου, χρησιμοποιούνται πολύ μικρές ποσότητες 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 ελαχιστοποιηθούν τυχόν δυσμενείς παρενέργειες που μπορεί να προκαλέσει η έκθεση στο φάρμακο.

Εικόνα 5 Στόχοι της Φάσης Ο (CCR Focus)



Ο στόχος των κλινικών δοκιμών φάσης 0 δεν είναι να εξετάσει τα θεραπευτικά αποτελέσματα αλλά να ελέγξει ότι το φάρμακο συμπεριφέρεται όπως αναμένεται στους ανθρώπους και να

συλλέξει προκαταρκτικά δεδομένα σχετικά με το τι κάνει το φάρμακο στο σώμα και τι κάνει το σώμα με το φάρμακο.

Η κλινική δοκιμή φάσης 0 χρησιμοποιείται επίσης για την ταξινόμηση των υποψήφιων φαρμάκων και την επιλογή αυτών που πρέπει να προχωρήσουν στη δοκιμή φάσης Ι. Οι κλινικές δοκιμές φάσης 0 επιτρέπουν τέτοιες αποφάσεις να βασίζονται σε μελέτες με ανθρώπους και όχι αναξιόπιστα δεδομένα μελετών από ζώα. Τα φάρμακα που προχωρούν σε κλινικές δοκιμές φάσης Ι εξετάζονται σε αυξανόμενες δόσεις για να βοηθήσουν στην καθιέρωση ασφαλούς δοσολογίας.

Μια κλινική δοκιμή φάσης 0 ονομάζεται επίσης Δοκιμή πριν από τη φάση Ι ή κλινική δοκιμή "proof-of-concept".

Απαιτείται κλινική δοκιμή φάσης 0 για την αύξηση της ασφάλειας και της επιτυχίας των νέων δοκιμών φαρμάκων (Murgo, 2008).

6.1.3.2 Κλινική Δοκιμή Φάσης Ι

Με τον όρο κλινική δοκιμή φάσης Ι ορίζεται μια κλινική δοκιμή που στοχεύει στη φαρμακολογική δοκιμή υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος όταν αυτό χορηγείται σε ανθρώπους και ο χορηγός και ο ερευνητής δεν έχουν γνώση κάποιας ένδειξης ότι το ΥΕΦΠ έχει δράσεις που μπορεί να είναι προς όφελος των συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή. Στις κλινικές δοκιμές φάσης Ι περιλαμβάνονται και οι δοκιμές πρώτης χορήγησης φαρμάκου σε ανθρώπους «First In Human» ενώ εξαιρούνται (για τους σκοπούς της παρούσας ενότητας) οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας (ΚΥΑ Γ5α/59676/22-12-2016).

Ο σκοπός των δοκιμών First In Humans είναι να αξιολογήσει για πρώτη φορά ένα υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν (ΥΕΦΠ) στον άνθρωπο, να μελετήσει την φαρμακολογία του ανθρώπου, την ανοχή και την ασφάλεια του ΥΕΦΠ και να συγκρίνει τον τρόπο με τον οποίο οι επιπτώσεις που παρατηρούνται σε μη κλινικές μελέτες μεταφράζονται σε ανθρώπους. Παραδοσιακά, 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). Από τη δημοσίευση της αρχικής «κατευθυντήριας γραμμής για τις στρατηγικές που αφορούν τον εντοπισμό και τον μετριασμό των κινδύνων για τις πρώτες κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους με δοκιμαζόμενα φάρμακα» το 2007, η ενσωμάτωση των διαθέσιμων μη κλινικών δεδομένων πριν από τη χορήγηση First In Humans και της φαρμακοκινητικής (ΦΚ), της φαρμακοδυναμικής (ΦΔ) και των δεδομένων για την ανθρώπινη ασφάλεια που προέκυψαν κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής έχουν εξελιχθεί. Συνεπώς, 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) πρέπει να είναι πάντα προτεραιότητα και πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στον χαρακτηρισμό του κινδύνου και στην εφαρμογή κατάλληλων στρατηγικών για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου. Η κατευθυντήρια γραμμή στοχεύει να

αντιμετωπίσει, στο μέτρο του δυνατού, τα σημαντικά θέματα που ίσως χρειαστεί να ληφθούν υπόψη κατά τη διαδικασία σχεδιασμού ενός συνόλου μελετών σε ένα πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης. Δεδομένου ότι τα ΥΕΦΠ είναι πολύ διαφορετικά όσον αφορά τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά τους και την προοριζόμενη χρήση, διαφορετικά μέρη της κατευθυντήριας γραμμής μπορεί να είναι σημαντικά για ορισμένα και να μην εφαρμόζονται σε άλλα.

Κατά τον καθορισμό ενός κατάλληλου αναπτυξιακού προγράμματος για ένα ΥΕΦΠ, οι πληροφορίες για την ασφάλεια πρέπει να ενσωματωθούν από πολλές πηγές και να αναθεωρούνται με επαναληπτικές διαδικασίες. Οι στρατηγικές για την ανάπτυξη ενός φαρμάκου και οι πειραματικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται για τη συγκέντρωση πληροφοριών σχετικών με την ασφάλεια των κλινικών δοκιμών πρέπει πάντα να βασίζονται στην επιστήμη και οι αποφάσεις θα πρέπει να βασίζονται σε αυστηρή ερμηνεία του συνόλου των διαθέσιμων δεδομένων.

Στο πλαίσιο των First In Humans/πρώιμων κλινικών δοκιμών, τα δεδομένα που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται για την ενημέρωση των διαδικασιών λήψης αποφάσεων για τη συνέχιση της δοσολογίας. Σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου χρησιμοποιείται ένα ολοκληρωμένο πρωτόκολλο, τα δεδομένα που παράγονται κατά τη διάρκεια της δοκιμής θα πρέπει επίσης 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).

Στην Ελλάδα, με βάση την νέα Υπουργική Απόφαση Γ5α/59676/22-12-2016 (ΦΕΚ Β΄ 4131), για να πραγματοποιηθεί μελέτη φάσης Ι πρέπει να πληρούνται οι ακόλουθες απαιτήσεις για τον κύριο ερευνητή καθώς και για το ερευνητικό κέντρο.

Προσόντα κύριου ερευνητή για συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές φάσης Ι:

Τα απαραίτητα προσόντα του κύριου ερευνητή, προκειμένου αυτός να ηγείται σε ερευνητικό κέντρο διεξαγωγής κλινικών δοκιμών φάσης Ι, έχουν ως εξής:

- Αποδεδειγμένη προϋπάρχουσα εμπειρία σε κλινικές δοκιμές της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας φαρμάκων με το υπό έρευνα φάρμακο στην κλινική δοκιμή φάσης Ι και
- Μεταπτυχιακές σπουδές στο γνωστικό αντικείμενο της Κλινικής Φαρμακολογίας ή
- Αποδεδειγμένη κλινική εμπειρία από συμμετοχή ως κύριος ερευνητής σε κλινικές δοκιμές φάσης Ι έως ΙΙΙ
- Επιπροσθέτως, τόσο ο κύριος ερευνητής όσο και τα μέλη της ερευνητικής του ομάδας που κατέχουν άδεια ασκήσεως του ιατρικού επαγγέλματος απαιτείται να διαθέτουν πιστοποιημένη εκπαίδευση σε Εξειδικευμένη Υποστήριξη της Ζωής (Advanced Life Support – ALS).

Στην περίπτωση παιδιατρικών μελετών φάσης Ι, τόσο ο κύριος ερευνητής όσο και τα μέλη της ερευνητικής του ομάδας που κατέχουν άδεια ασκήσεως του ιατρικού επαγγέλματος, απαιτείται

να διαθέτουν αντίστοιχη πιστοποιημένη εκπαίδευση σε Εξειδικευμένη Παιδιατρική Υποστήριξη της Ζωής, π.χ. Advanced Paediatric Life Support (APLS), European Paediatric Life Support (EPLS), κ.α.

Σε κάθε περίπτωση, ο κύριος ερευνητής και όλα τα μέλη της ερευνητικής του ομάδας απαιτείται να διαθέτουν πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής πρόσφατη πιστοποιημένη εκπαίδευση σε θέματα Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCP).

Εξοπλισμός ερευνητικού κέντρου για κλινικές δοκιμές φάσης Ι:

Οι κλινικές δοκιμές φάσης Ι διεξάγονται αποκλειστικά σε νοσηλευτικά ιδρύματα τα οποία διαθέτουν Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) στην οποία το ερευνητικό κέντρο φάσης Ι έχει συνεχή 24ωρη πρόσβαση μέσω της ειδικής ομάδας επειγόντων περιστατικών, η οποία μπορεί να προσεγγίσει το ερευνητικό κέντρο εντός λίγων λεπτών, σε περίπτωση αναγγελίας επείγοντος περιστατικού. Το ερευνητικό κέντρο θα πρέπει να έχει καταρτίσει έγγραφη συμφωνία με την Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του νοσηλευτικού ιδρύματος για παροχή βοήθειας, στους συμμετέχοντες στην κλινική δοκιμή, όποτε κριθεί αναγκαίο. Το προσωπικό της Μονάδας θα πρέπει να είναι ενήμερο για την φύση και τις ιδιαιτερότητες της κλινικής δοκιμής, ώστε να μπορεί να αντιμετωπίσει επιτυχώς κάθε απρόοπτο συμβάν κατά την διεξαγωγή της. Ο εξοπλισμός που πρέπει κατ' ελάχιστον να διαθέτει το νοσηλευτικό ίδρυμα για τη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής φάσης Ι είναι ο ακόλουθος:

1. Τροχήλατο επείγουσας βοήθειας το οποίο πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμο και προσβάσιμο, ώστε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες να παρέχεται επείγουσα ιατρική φροντίδα στους έχοντες ανάγκη στο οποίο θα περιέχεται:
    - Συσκευή παροχής οξυγόνου και εξοπλισμός παροχής οξυγόνου (μάσκα - φούσκα παροχής αέρα - σετ διασωλήνωσης)
    - Εξοπλισμός για την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και φαρμάκων ανάνηψης
    - Συσκευή μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής
    - Συσκευή αναρρόφησης
    - Αυτόματος εξωτερικός απινιδωτής
    - Δυνατότητα διασωλήνωσης ή κρικοθυρεοτομής σε περίπτωση ανάγκης
2. Εβδομαδιαίος έλεγχος στα φάρμακα του τροχήλατου έκτακτης ανάγκης (ημερομηνία λήξης, ελλείψεις)
3. Συσκευή 24/ωρης καταγραφής των ζωτικών σημείων (πιέσεως, οξυγόνωσης, ΗΚΓ, παλμών)
4. Επάρκεια κρεβατιών τις ημερομηνίες λήψης των φαρμάκων της κλινικής δοκιμής
5. Επάρκεια χώρων κοινής χρήσης (μπάνια, τουαλέτες και θαλάμων νοσηλείας)
6. Δυνατότητα πρόσβασης του νοσηλευτικού προσωπικού, στους χώρους κοινής χρήσης εκ των έξω, σε περίπτωση που παρουσιαστεί ανάγκη

7. Διαθεσιμότητα νοσηλείας τόσο στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας όσο και σε θαλάμους αποκατάστασης, όσο διάστημα χρειαστεί, για την πλήρη ανάρρωση του ασθενούς
8. Δοκιμασίες ετοιμότητας, τουλάχιστον 1 φορά τον χρόνο και σεμινάρια για το προσωπικό του νοσηλευτικού ιδρύματος (επείγουσας ιατρικής, καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης) προκειμένου να πιστοποιείται η επάρκειά τους (ΚΥΑ ΔΥΓ3(α)18910, 2013).

6.1.3.3 Κλινική Δοκιμή Φάσης ΙΙ

Μια κλινική δοκιμή φάσης ΙΙ διεξάγεται για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ενός νέου συνδυασμού φαρμάκων ή φαρμάκων για μια συγκεκριμένη ένδειξη.

Ενώ μια κλινική δοκιμή φάσης Ι μπορεί να συμπεριλάβει υγιείς εθελοντές για τον προσδιορισμό των μέγιστων δόσεων και των δόσεων που πρέπει να χορηγηθούν, η φάση 2 επικεντρώνεται περισσότερο στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών για να διαπιστώσει εάν το φάρμακο μπορεί τελικά να ωφελήσει τους ασθενείς και να μελετηθεί σε μια κλινική δοκιμή φάσης ΙΙΙ.

Οι κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙ είναι συνήθως τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές που αξιολογούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου για μια συγκεκριμένη πάθηση και περιλαμβάνουν συμμετέχοντες που επιλέγονται χρησιμοποιώντας στενά κριτήρια επιλογής/αποκλεισμού, για να επιτρέπουν τη στενή παρακολούθηση ενός σχετικά ομογενούς πληθυσμού ασθενών.

Παρόλο που οι πληροφορίες για τις ασφαλείς και καλά ανεκτές δόσεις αποκτώνται στις προηγούμενες φάσεις ανάπτυξης του φαρμάκου, οι κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙ αξιολογούν επίσης τις παραμέτρους ασφάλειας για να ελέγξουν για τυχόν 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 στόχους των κλινικών δοκιμών φάσης ΙΙ είναι να καθοριστεί μια κατάλληλη δόση και ένα θεραπευτικό σχήμα που μπορεί να δοκιμαστεί στις κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ. Επομένως, οι μελέτες ανταπόκρισης δόσης μπορούν να διεξαχθούν και να επιβεβαιωθούν στις κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙ. Οι δόσεις που χρησιμοποιούνται στη φάση ΙΙ είναι γενικά μικρότερες από τις υψηλότερες που χρησιμοποιήθηκαν στη φάση Ι και η θεραπεία χορηγείται σε μεγαλύτερο πληθυσμό ατόμων στη φάση ΙΙ, συνήθως 100 έως 300 ασθενείς.

Οι δοκιμές φάσης ΙΙ χωρίζονται μερικές φορές σε:

Φάση ΙΙα

Φάση ΙΙβ

Η φάση ΙΙα επικεντρώνεται ειδικά στις απαιτήσεις δοσολογίας. Σε μικρό αριθμό ασθενών χορηγείται το φάρμακο σε διαφορετικές ποσότητες για να αξιολογηθεί εάν υπάρχει σχέση δόσης-ανταπόκρισης, η οποία είναι μια αύξηση της απόκρισης που συσχετίζεται με αυξανόμενες αυξήσεις της δόσης. Επιπλέον, διερευνάται η βέλτιστη συχνότητα δόσης.

Οι δοκιμές φάσης IIb έχουν σχεδιαστεί ειδικά για να ελέγχουν αυστηρά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου όσον αφορά το πόσο επιτυχημένη είναι η θεραπεία, πρόληψη ή διάγνωση μιας νόσου (Gray, 2008).

6.1.3.4 Κλινική Δοκιμή Φάσης III

Οι κλινικές δοκιμές φάσης III ακολουθούν τις κλινικές δοκιμές φάσης I και II. Όπως ήδη αναφέρθηκε, σε μια κλινική δοκιμή φάσης I, μελετάται η ανοχή και η ασφάλεια του νέου φαρμάκου, συνήθως σε μικρό αριθμό υγειών εθελοντών. Η φάση II στοχεύει στον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου και του βέλτιστου δοσολογικού σχήματος. Μετά τη φάση II, το φάρμακο εισάγεται στην επόμενη φάση της δοκιμής σε μια κλινική δοκιμή φάσης III.

Το κύριο μέλημα των δοκιμών φάσης III είναι να αποδείξει και να επιβεβαιώσει τα προκαταρκτικά στοιχεία που συγκεντρώθηκαν στις προηγούμενες μελέτες ότι το φάρμακο είναι μια ασφαλής, ευεργετική και αποτελεσματική θεραπεία για την επιδιωκόμενη ένδειξη.

Η φάση III είναι η τελευταία φάση από τις κλινικές δοκιμές που πρέπει να ολοκληρωθούν πριν η λεπτομερή περιγραφή των φαρμάκων και τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών υποβληθούν στις ρυθμιστικές αρχές για έγκριση και απελευθέρωση του φαρμάκου στην ανοικτή αγορά. Επομένως, η φάση III αποτελεί ζωτική φάση ανάπτυξης ενός φαρμάκου και μπορούν να δαπανηθούν δισεκατομμύρια για την πρόοδο του σε κλινικές δοκιμές φάσης III.

Οι κλινικές δοκιμές φάσης III είναι συχνά διεθνείς, πολυκεντρικές και τυχαιοποιημένες δοκιμές που περιλαμβάνουν από 1000 μέχρι 3.000 συμμετέχοντες. Εκτός από την εξέταση των μεταβλητών ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, άλλες πτυχές του φαρμάκου που μπορούν να μελετηθούν στη φάση III είναι περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης 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 μπορεί επίσης να δοκιμαστεί σε υποομάδες με συν-νοσηρότητα όπως νεφρική ή ηπατική νόσο ή καρδιακές διαταραχές. Πολλές από τις πληροφορίες που δίνονται στην ετικέτα ενός φαρμάκου προέρχονται από τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής φάσης III.

Άλλοι 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 καθορίζουν εάν το νέο ΥΕΦΠ είναι ασφαλές και αποτελεσματικό και σε ποια ένδειξη. 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 του 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 για να ελεγχθεί αυστηρά η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του.

Η κλινική δοκιμή φάσης IV αναφέρεται επίσης ως παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος και όπως υποδηλώνει το όνομα, διεξάγεται μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στο εμπόριο και στη διάθεση του ευρέως κοινού. Ο κύριος στόχος της κλινικής δοκιμής φάσης IV είναι να ελέγξει την απόδοση του φαρμάκου στην πραγματική ζωή, να μελετήσει τους μακροπρόθεσμους κινδύνους και τα οφέλη από τη χρήση του φαρμάκου και να ανακαλύψει τυχόν σπάνιες παρενέργειες. Είναι μελέτες παρατήρησης και όχι παρεμβατικές.

Σε μια κλινική δοκιμή φάσης IV, κάθε σπάνια ή μακροπρόθεσμη επίδραση του φαρμάκου μπορεί να παρατηρηθεί σε πολύ μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών και σε πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Εάν η παρακολούθηση της ασφάλειας αποκαλύπτει πράγματι ανησυχίες σχετικά με το φάρμακο, μπορεί να αποσυρθεί από την αγορά και να μην διατίθεται πλέον με ιατρική συνταγή.

Άλλοι λόγοι για τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής φάσης IV περιλαμβάνουν:

Προηγούμενες κλινικές δοκιμές μπορεί να έχουν περιοριστεί κάπως στο βαθμό στον οποίο θα μπορούσαν να δοκιμάσουν τους διάφορους παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την απόδοση του φαρμάκου. Για παράδειγμα, οι ασθενείς σε κλινικές δοκιμές μπορούν να ενημερωθούν για να ακολουθήσουν αυστηρή δίαιτα και φαρμακευτική αγωγή, ενώ οι κλινικές δοκιμές φάσης IV διεξάγονται σε κανονικούς πληθυσμούς, μεταξύ των οποίων μπορεί να καταναλωθεί μια ποικιλία διαφορετικών τροφών και άλλων φαρμάκων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να μην έχουν παρατηρηθεί σε προηγούμενες κλινικές δοκιμές και είναι σημαντικό τα αποτελέσματα δοκιμών φάσης IV να υποβληθούν στις ρυθμιστικές αρχές, έτσι ώστε να σημειωθούν οποιεσδήποτε σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να μην είχαν παρατηρηθεί νωρίτερα.

Οι κλινικές δοκιμές φάσης IV διεξάγονται σε διάφορους πληθυσμούς σε πολλαπλά κέντρα, και έτσι εξαλείφεται η μεροληψία ή οποιαδήποτε άδικη επιρροή που μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα των μελετών.

Πολλά φάρμακα έχουν επιδείξει επιβλαβείς επιδράσεις μόνο κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών φάσης IV με αποτέλεσμα να απαγορευτούν από τη χρήση.

Οι μη παρεμβατικές μελέτες στην Ελλάδα, σύμφωνα με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ Β1973/31-12-2003 (άρθρο 2) πρέπει να πληρούν τις παρακάτω προϋποθέσεις:

- Το φάρμακο ή τα φάρμακα συνταγογραφείται ως συνήθως, δηλαδή σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στην άδεια κυκλοφορίας
- Η ένταξη σε συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από το πρωτόκολλο της μελέτης, αλλά καθορίζεται από την τρέχουσα ιατρική πρακτική

- Η απόφαση για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος διαχωρίζεται σαφώς από την απόφαση για τη συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη
- Στους ασθενείς δεν εφαρμόζονται επιπρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης
- Για την ανάλυση των συλλεγόμενων δεδομένων εφαρμόζονται επιδημιολογικές μέθοδοι (ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292, 2001).

6.1.4 Συμβαλλόμενα Μέρη Κλινικών Δοκιμών

6.1.4.1 Χορηγός

Η Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ Β' 1973/31-12-2003 καταγράφει τον ορισμό του χορηγού ως πρόσωπο, επιχείρηση, ινστιτούτο ή οργανισμός υπεύθυνος για την έναρξη, την διαχείριση και/ή τη χρηματοδότηση κλινικής μελέτης (ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292,2001)

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

- Είναι υπεύθυνος να διασφαλίζει την προστασία των συμμετεχόντων και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της δοκιμής.
- Πρέπει να αναγνωρίζει τους κινδύνους των διαδικασιών και των δεδομένων της δοκιμής και να τους αξιολογήσει με βάση την πιθανότητα εμφάνισης, τον βαθμό στον οποίο θα είναι ανιχνεύσιμα, και τον αντίκτυπο τέτοιων σφαλμάτων σε σχέση με την προστασία και την αξιοπιστία των ανθρώπων και των αποτελεσμάτων της δοκιμής.
- Πρέπει να αποφασίσει ποιους κινδύνους θα μειώσει και ποιους θα τους αποδεχθεί. Πρέπει να καθοριστούν προκαθορισμένα όρια αντοχής 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 του συμμετέχοντος ή την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της δοκιμής.
- Πρέπει να έχει καταγεγραμμένες αρχές διαχείρισης της ποιότητας.
- Πρέπει να επανεξετάζει περιοδικά τα μέτρα ελέγχου κινδύνων για να εξακριβώσει αν οι εφαρμοζόμενες αρχές διαχείρισης της ποιότητας παραμένουν αποτελεσματικές και σχετικές λαμβάνοντας υπόψη καινούριες γνώσεις και εμπειρίες.
- Πρέπει να περιγράφει την προσέγγιση 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 για να διασφαλίσει ότι οι δοκιμές διεξάγονται και ότι τα δεδομένα παράγονται, τεκμηριώνονται (καταγράφονται) και αναγράφονται σύμφωνα με το πρωτόκολλο, το GCP και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

- Συνάπτει σχετικές έγγραφες συμβάσεις και συμφωνίες.
- Ο έλεγχος ποιότητας θα πρέπει να εφαρμόζεται σε κάθε στάδιο επεξεργασίας των δεδομένων, ώστε να διασφαλίζεται ότι όλα τα δεδομένα είναι αξιόπιστα και ότι έχουν υποστεί σωστή επεξεργασία
- Μπορεί να μεταβιβάσει εγγράφως, μερικά ή όλα τα καθήκοντα σε εταιρεία Contract Research Organisation, διατηρώντας όμως την τελική ευθύνη για την ποιότητα και ακεραιότητα της δοκιμής. Τα καθήκοντα που δεν αναφέρονται συγκεκριμένα στην συμφωνία με την εταιρεία CRO παραμένουν αρμοδιότητα του χορηγού. Τα παραπάνω ισχύουν και για τις εταιρείες CRO.
- Ορίζει κατάλληλα καταρτισμένο ιατρικό και άλλο προσωπικό για όλα τα στάδια της εκάστοτε κλινικής δοκιμής.
- Αναλαμβάνει την επίβλεψη της δοκιμής, τη σωστή διαχείριση των δεδομένων και τη διατήρηση των εγγράφων.
- Επιλέγει τους κατάλληλους ερευνητές με βάση την εκάστοτε κλινική δοκιμή
- Διασφαλίζει ότι ο ερευνητής συμμορφώνεται με:
    - Το πρωτόκολλο της δοκιμής
    - Τους κανόνες GCP και τις ισχύουσες νομοθεσίες
    - Τις διαδικασίες καταγραφής και αναφοράς των αποτελεσμάτων
    - Την παρακολούθηση, τον έλεγχο και την επιθεώρηση
    - Την αρχειοθέτηση και τη διατήρηση των ουσιωδών εγγράφων
- Ασφαλίζει και αποζημιώνει τους συμμετέχοντες της κλινικής δοκιμής σε περίπτωση βλάβης ή θανάτου που αποδίδεται στην κλινική δοκιμή.
- Αναλαμβάνει την πλήρη χρηματοδότηση της δοκιμής.
- Εξασφαλίζει τη γνωμοδότηση των επιτροπών Ηθικής & Δεοντολογίας, και ενημερώνει τις αρμόδιες αρχές.
- Παρέχει ικανοποιητικά δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από προηγούμενες προκλινικές και κλινικές δοκιμές τα οποία αιτιολογούν τη νέα κλινική δοκιμή.
- Ενημερώνει με νέα δεδομένα το εγχειρίδιο ερευνητή.
- Διασφαλίζει ότι οι συμμετέχοντες στη μελέτη ενημερώνονται κατάλληλα και δίνουν έγγραφη δήλωση συγκατάθεσης.
- Είναι υπεύθυνος για την παρασκευή, τη συσκευασία, τη σήμανση, τη κωδικοποίηση, τη διάθεση, τη διανομή και το χειρισμό των υπό μελέτη προϊόντων.

- Είναι υπεύθυνος για τη συνεχή αξιολόγηση της ασφάλειας του υπό μελέτη προϊόντος, καθώς και για τη σχετική ενημέρωση ερευνητών, επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας και αρμοδίων αρχών.
- Πρέπει να ενημερώνει όλους τους εμπλεκόμενους στη μελέτη για τυχόν ανεπιθύμητες ή/και σοβαρές ενέργειες των υπό μελέτη προϊόντων.
- Επιτρέπει και διευκολύνει την επιθεώρηση της μελέτης ούτως ώστε να διασφαλίζεται:
    - Η προστασία των συμμετεχόντων
    - Η συμμόρφωση με το πρωτόκολλο, με τους κανόνες GCP και με τους ισχύοντες κανονισμούς κατά τη διεξαγωγή της μελέτης
- Επεμβαίνει άμεσα σε διορθωτικές κινήσεις σε περιπτώσεις μη συμμόρφωσης.
- Γνωστοποιεί σε ερευνητές, επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας και αρμόδιες αρχές για την πρόοδο της δοκιμής, τον τερματισμό ή τον πρόωρο τερματισμό της δοκιμής, καθώς και για τα αποτελέσματά της.

6.1.4.2 Κατ' ανάθεση Οργανισμών Έρευνας (CRO) και των Ελεύθερων Συνεργατών Έρευνας (Freelancer)

«Κατ΄ ανάθεση Οργανισμός Έρευνας» (Contract Research Organization), στο εξής CRO)»: ένα νομικό πρόσωπο στο οποίο έχει ανατεθεί από τον χορηγό η εκτέλεση ορισμένων ή όλων των εργασιών της κλινικής δοκιμής για την οποία φέρει την ευθύνη ο χορηγός, όπως προβλέπεται από την ορθή κλινική πρακτική, αλληλεγγύως και εις ολόκληρον με το CRO.

«Ελεύθερος Συνεργάτης Έρευνας» (freelancer): άτομο το οποίο ασκεί ελεύθερο επάγγελμα και παρέχει υπηρεσίες κλινικής δοκιμής σε χορηγούς κλινικών μελετών ή σε CRO.

Στην Ελλάδα, με βάση την νέα Υπουργική Απόφαση Γ5α/59676/22-12-2016 (ΦΕΚ Β΄ 4131) άρθρο 24, δηλώνονται οι απαιτήσεις για την λειτουργία των κατ'ανάθεση Οργανισμών Έρευνας (Contract Research Organization – CRO) και των Ελεύθερων Συνεργατών Έρευνας (Freelancer), προκειμένου να συμμετέχουν στο πλαίσιο διεξαγωγής κλινικών μελετών.

Ο χορηγός μπορεί να αναθέσει όλα ή μερικά από τα καθήκοντα του που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή σε ένα CRO, χωρίς να απαλλάσσεται της αντικειμενικής ευθύνης του για όλες τις επιμέρους ενέργειες, καθώς και για την ποιότητα και την ακεραιότητα των δεδομένων.

Τα καθήκοντα που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή και ανατίθενται στο CRO θα πρέπει να καθορίζονται γραπτώς.

Κάθε CRO που προσφέρει υπηρεσίες κλινικής έρευνας για κλινικές μελέτες που διεξάγονται στην Ελλάδα υποχρεούται να πληροί τα ακόλουθα:

1. Να έχει έδρα και ΑΦΜ στην Ελλάδα, να τηρεί τα εκ του νόμου υποχρεωτικά φορολογικά βιβλία και στοιχεία και να αναφέρεται στο καταστατικό του ότι προσφέρει υπηρεσίες κλινικής έρευνας.

2. Να έχει διορίσει επιστημονικά υπεύθυνο, πλήρους και αποκλειστικής απασχόλησης, ο οποίος να έχει πτυχίο ιατρικής ή άλλων επιστημών σε επιστημονικά πεδία αντίστοιχα των δραστηριοτήτων που αναλαμβάνει ο CRO, αποδεδειγμένη εμπειρία τουλάχιστον δύο ετών σε μία τουλάχιστο δραστηριότητα κλινικής έρευνας στην οποία δραστηριοποιείται ο CRO και συνολική δραστηριότητα τουλάχιστον τεσσάρων (4) ετών στο χώρο των κλινικών μελετών.
3. Να διαθέτει κατάλληλη και επαρκή κτηριακή και υλικοτεχνική υποδομή, ώστε να ανταποκρίνεται στις δραστηριότητες που αναλαμβάνει, συμπεριλαμβανομένων των υποχρεώσεων διαφύλαξης της εμπιστευτικότητας προσωπικών δεδομένων.
4. Να διασφαλίζει ελεγχόμενη πρόσβαση στις εγκαταστάσεις του με κατάλληλα συστήματα προστασίας και ασφαλείας.
5. Να διαθέτει 2 συνεργάτες κατ' ελάχιστον και έναν επιπλέον συνεργάτη ανά δραστηριότητα κλινικής έρευνας. Ο CRO μπορεί να αναθέσει μία ή περισσότερες δραστηριότητες κλινικής έρευνας σε τρίτο πάροχο. Στην περίπτωση αυτή, ο τρίτος πάροχος πρέπει να πληροί τις προϋποθέσεις της παρούσης, υπέχει δε, αλληλεγγύως και εις ολόκληρον με το CRO και τον χορηγό, αντικειμενική ευθύνη, κατά το λόγο αρμοδιότητάς του. Προς τον σκοπό αυτό, προσκομίζει κάθε εκ του Νόμου προβλεπόμενο έγγραφο και πιστοποιητικό.
6. Να έχει υποβάλει στον ΕΟΦ δήλωση των δραστηριοτήτων που αναλαμβάνει να διεκπεραιώνει, μαζί με τα ακόλουθα δικαιολογητικά:
    a) Καταστατικό σύστασης και τρέχουσας εκπροσώπησης οργανισμού.
    b) Κατάλογο δραστηριοτήτων κλινικής έρευνας που αναλαμβάνει το CRO.
    c) Βιογραφικό σημείωμα του επιστημονικά υπεύθυνου, υπογεγραμμένο με πρόσφατη ημερομηνία.
    d) Βιογραφικό σημείωμα του υπεύθυνου διασφάλισης ποιότητας, υπογεγραμμένο με πρόσφατη ημερομηνία.

Ελάχιστες προϋποθέσεις ποιότητας:

1. Να υπάρχει πιστοποίηση του CRO βάσει ενός ευρέως αναγνωρισμένου συστήματος διασφάλισης ποιότητας (π.χ. ISO 9001) με ειδική έμφαση στα ακόλουθα:
    i. Να υπάρχει επαρκές σύνολο εσωτερικών διαδικασιών οι οποίες να καλύπτουν τις δραστηριότητες κλινικής έρευνας που αναλαμβάνει ο CRO.
    ii. Να υπάρχει σχεδιασμός, εκτέλεση και τεκμηρίωση ετήσιου προγράμματος εκπαίδευσης για το μόνιμο προσωπικό και τους εξωτερικούς συνεργάτες. Η διάρκεια προγραμμάτων συνεχιζόμενης εκπαίδευσης θα πρέπει να είναι διάρκειας τουλάχιστον 16 ωρών ετησίως για θέματα που σχετίζονται με τις δραστηριότητες που εκτελεί.
    iii. Να υπάρχουν σαφείς περιγραφές των θέσεων εργασίας

iv. Να υπάρχει υπεύθυνος διασφάλισης ποιότητας, ο οποίος να έχει τεκμηριωμένη εμπειρία ενός τουλάχιστον έτους σε θέματα διασφάλισης ποιότητας κλινικών μελετών. Ο CRO μπορεί να αναθέσει την ευθύνη της διασφάλισης ποιότητας σε τρίτο πάροχο. Στην περίπτωση αυτή, ο τρίτος πάροχος πρέπει να πληροί τις προϋποθέσεις της παρούσης

2. Να υπάρχει σύστημα πληροφορικής με επαρκή έλεγχο πρόσβασης και κατάλληλο σύστημα διατήρησης αντιγράφων ασφαλείας, για την προστασία των δεδομένων.
3. Να υπάρχει πρόνοια για επιχειρησιακή συνέχεια.
4. Να υπάρχει πλάνο εσωτερικών επιθεωρήσεων και σχετικές διαδικασίες αναφορών ευρημάτων και αντίστοιχων προληπτικών/διορθωτικών ενεργειών. Γενικές ελάχιστες προδιαγραφές για τους Ελεύθερους Συνεργάτες Έρευνας με αντικείμενο τις κλινικές δοκιμές

Οι Ελεύθεροι Συνεργάτες Έρευνας που παρέχουν υπηρεσίες κλινικής έρευνας σε κλινικές δοκιμές που διεξάγονται στην Ελλάδα υποχρεούνται να πληρούν τα ακόλουθα:

1. Να έχουν έδρα και ΑΦΜ στην Ελλάδα, να τηρούν τα εκ του νόμου υποχρεωτικά φορολογικά βιβλία και στοιχεία, να ασκούν επίσημα τη δραστηριότητά τους και να είναι εγγεγραμμένοι στις ελληνικές φορολογικές αρχές ως προσφέροντες υπηρεσίες κλινικής έρευνας
2. Να προσφέρουν τις υπηρεσίες τους ως ελεύθεροι επαγγελματίες
3. Να διαθέτουν κατάλληλο χώρο εργασίας που να ανταποκρίνεται στις δραστηριότητες που αναλαμβάνουν, συμπεριλαμβανομένων των υποχρεώσεων ασφαλούς διαφύλαξης εμπιστευτικών εγγράφων και τήρησης κανόνων ορθής κλινικής πρακτικής στο βαθμό που απαιτείται σε σχέση με τις υπηρεσίες που προσφέρουν
4. Να διαθέτουν αθροιστικά τουλάχιστον 2 έτη εμπειρίας κατά την τελευταία πενταετία στις δραστηριότητες κλινικής έρευνας που αναλαμβάνουν.
5. Να συμμετέχουν σε ετήσια σεμινάρια συνεχιζόμενης εκπαίδευσης, με αντικείμενο ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω θέματα:
    a. Μεθοδολογία και κανονισμοί που αφορούν τις κλινικές δοκιμές.
    b. Ορθή κλινική πρακτική (GCP).
    c. Συστήματα διαχείρισης ποιότητας.
    d. Φαρμακοεπαγρύπνηση κλινικών δοκιμών.
    e. Κλινικά- επιστημονικά θέματα που αφορούν σε κλινικές δοκιμές.
6. Να είναι ενταγμένοι σε κατάλληλο και επαρκές σύστημα ποιότητας, που να εξασφαλίζει τις προδιαγραφές ποιότητας που ορίζει η νομοθεσία σε σχέση με τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών.

7. Να έχουν υποβάλει, στον ΕΟΦ, δήλωση των δραστηριοτήτων τις οποίες προσφέρουν προσκομίζοντας τα εξής δικαιολογητικά:
    a. Έναρξη επιτηδεύματος σε συναφές αντικείμενο δραστηριοτήτων.
    b. Κατάλογος δραστηριοτήτων κλινικής έρευνας τις οποίες αναλαμβάνει ο αιτών.
    c. Βιογραφικό σημείωμα, υπογεγραμμένο με πρόσφατη ημερομηνία, στο οποίο να εμφανίζεται με σαφήνεια η εμπειρία του αιτούντα σε κλινικές δοκιμές.

Προς τον σκοπό αυτό, προσκομίζει κάθε εκ του Νόμου προβλεπόμενο έγγραφο και πιστοποιητικό.

Ο ΕΟΦ διενεργεί έλεγχο των υποβληθέντων εγγράφων. Η δήλωση μπορεί να τροποποιηθεί οποτεδήποτε με απλή τροποποιητική δήλωση του Ελεύθερου Συνεργάτη Έρευνας προς στον ΕΟΦ και υποβολή επιπλέον δικαιολογητικών, εάν απαιτείται.

Για κάθε κλινική δοκιμή στο πλαίσιο της οποίας ανατίθενται μία ή περισσότερες δραστηριότητες κλινικής έρευνας σε έναν ή περισσότερους Ελεύθερους Συνεργάτες Έρευνας, ο Χορηγός/CRO οφείλει να συμπεριλάβει στον φάκελο για έγκριση κλινικής δοκιμής που κατατίθεται στον ΕΟΦ υπεύθυνη δήλωση του Χορηγού/CRO, στην οποία να καθορίζονται οι υπηρεσίες που έχουν ανατεθεί στον Ελεύθερο Συνεργάτη Έρευνας, καθώς και να δηλώνουν ότι ο Ελεύθερος Συνεργάτης Έρευνα εντάσσεται στο σύστημα ποιότητάς τους. Η ένταξη του Ελεύθερου Συνεργάτη Έρευνας στο σύστημα ποιότητας του Χορηγού/CRO προϋποθέτει, κατ' ελάχιστον, εφαρμογή διαδικασιών επιλογής προμηθευτή, εκπαίδευσης και συνεχιζόμενης αξιολόγησης. Η υπεύθυνη δήλωση πρέπει να συνυπογράφεται από τον υπεύθυνο του έργου ή διασφάλισης ποιότητας του Χορηγού/CRO.

Ο ΕΟΦ καταρτίζει και διατηρεί Εθνικό Μητρώο των Κατ' ανάθεση Οργανισμών Έρευνας (CRO) και των Ελεύθερων Συνεργατών Έρευνας (Freelancer) με όλες τις πληροφορίες των υποβληθέντων εγγράφων ((ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292,2001).

6.1.4.3 Ερευνητής – Ιδρύματα

Στην Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/31-12-2003 δίνεται ο ορισμός του Ερευνητή ως ιατρός ή πρόσωπο με επάγγελμα αναγνωρισμένο ως κατάλληλο για τη διεξαγωγή έρευνας, λόγω επιστημονικής κατάρτισης και εμπειρίας στη φροντίδα ασθενών. Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης σε συγκεκριμένο κέντρο. Εάν η μελέτη στο συγκεκριμένο κέντρο διεξάγεται από ομάδα, ο ερευνητής είναι ο επικεφαλής υπεύθυνος για την ομάδα και μπορεί να αποκαλείται «κύριος ερευνητής».[23]

Σύμφωνα με το ICH GCP E6 (R2) ενότητα 4, οι προϋποθέσεις και οι υποχρεώσεις του ερευνητή είναι αναφορικά οι παρακάτω:

- Πρέπει να διαθέτει κατάλληλη τεκμηριωμένη κατάρτιση και εμπειρία
- Πρέπει να είναι εξοικειωμένος με την κατάλληλη χρήση του ΥΕΦΠ όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο και στο εγχειρίδιο ερευνητή
- Πρέπει να συμμορφώνεται με την ισχύουσα νομοθεσία και τους κανόνες ορθής κλινικής πρακτικής

- Πρέπει να επιτρέπει στις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές παρακολούθηση, έλεγχο και επιθεώρηση ανά πάσα στιγμή
- Πρέπει να έχει κατάλληλα καταρτισμένο προσωπικό όπου εξουσιοδοτεί σημαντικά καθήκοντα
- Πρέπει να διαθέτει τους κατάλληλους ασθενείς, τον απαραίτητο χρόνο, το κατάλληλο προσωπικό και ιατροτεχνολογικούς πόρους για την διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής
- Πρέπει να είναι υπεύθυνος για την εποπτεία οποιουδήποτε ατόμου ή συμβαλλόμενου μέρους στο οποίο εκχωρεί καθήκοντα και διαδικασίες σχετικές με την κλινική δοκιμή στο ερευνητικό κέντρο
- Εάν ο ερευνητής/ίδρυμα διατηρεί υπηρεσίες οποιουδήποτε ατόμου ή συμβαλλόμενου μέρους για την εκτέλεση καθηκόντων και λειτουργιών σχετικών με την δοκιμή, θα πρέπει να διασφαλίσει ότι αυτό το άτομο ή συμβαλλόμενο μέρος έχει τα προσόντα για την εκτέλεση των καθηκόντων και λειτουργιών που σχετίζονται με τη δοκιμή και θα πρέπει να εφαρμόσει διαδικασίες για εξασφάλιση της ακεραιότητας των καθηκόντων και των λειτουργιών που σχετίζονται με τη δοκιμή και τα τυχόν δεδομένα που παράγονται.
- Πρέπει να είναι υπεύθυνος για όλες τις σχετικές με την δοκιμή ιατρικές αποφάσεις
- Πρέπει να παρέχει την απαραίτητη ιατρική φροντίδα στους συμμετέχοντες στην δοκιμή
- Συνιστάται να ενημερώνει τον προσωπικό γιατρό του συμμετέχοντος, μετά από συναίνεσή του
- Πρέπει να κάνει κάθε λογική προσπάθεια να εξακριβώσει τους λόγους απόσυρσης ενός συμμετέχοντα, με κάθε σεβασμό των δικαιωμάτων του
- Επικοινωνεί με τις επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας ούτως ώστε να:
    - Λάβει έγκριση πριν από την έναρξη της δοκιμής
    - Προσκομίσει το εγχειρίδιο του ερευνητή
    - Να θέσει στη διάθεση των επιτροπών όλα τα έγγραφα για επιθεώρηση κατά τη διάρκεια της δοκιμής
- Πρέπει να συμμορφώνεται με το εγκεκριμένο από τις ρυθμιστικές αρχές πρωτόκολλο και να μην παρεκκλίνει ή να τροποποιεί το πρωτόκολλο χωρίς συμφωνία με τον χορηγό και έγκριση των ρυθμιστικών αρχών, εκτός και αν είναι απαραίτητο για την εξάλειψη άμεσου κινδύνου των συμμετεχόντων ή όταν οι αλλαγές είναι καθαρά διαδικαστικές.
- Πρέπει να τεκμηριώνει και να εξηγεί κάθε παρέκκλιση από το εγκεκριμένο πρωτόκολλο
- Μπορεί να παρεκκλίνει από το πρωτόκολλο χωρίς έγκριση των αρμοδίων αρχών, μόνο για να εξαλείψει άμεσο κίνδυνο των συμμετεχόντων. Το συντομότερο δυνατό, 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
- Ο ερευνητής ή εξουσιοδοτημένο άτομο πρέπει να καταγράφει τα υπό έρευνα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν και να διατηρεί πλήρες αρχείο
- Πρέπει να εξασφαλίζει την αποθήκευση του ΥΕΦΠ σε κατάλληλες συνθήκες
- Πρέπει να εξηγεί στους συμμετέχοντες την σωστή χρήση του ΥΕΦΠ
- Πρέπει να σέβεται τις διαδικασίες τυχαιοποίησης και τυφλοποίησης

- Πρέπει να διατηρεί όλα τα έγγραφα πυγής όλων των συμμετεχόντων της κλινικής δοκιμής με βάση τις αρχές Attribuatble, Legible, Contamporaneous, Original, Accurate, Complete.
- Πρέπει να συμπληρώνει επακριβώς και επιμελώς τα έντυπα καταγραφής περιστατικού
- Πρέπει να φυλάσσει σε ασφαλές μέρος τα ουσιώδη έγγραφα της κλινικής δοκιμής για τουλάχιστον 2 χρόνια μετά τη λήξη της δοκιμής ή για όσα χρόνια ορίζεται από τις ρυθμιστικές αρχές. Με βάση το άρθρο 17 της Υπουργικής Απόφασης Γ5α/59676/22-12-2016, στην Ελλάδα ορίζονται τα 25 χρόνια μετά το τέλος της κλινικής δοκιμής
- Πρέπει να υποβάλει ετήσιες εκθέσεις και την τελική έκθεση στις επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας
- Πρέπει να αναφέρει αμέσως στο χορηγό όλα τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα. Σε περιπτώσεις θανάτου θα πρέπει να παρέχει επιπλέον πληροφορίες σχετικές με το συμβάν (νεκροψία)
- Πρέπει να πληροφορεί όλους τους συμμετέχοντες, τις επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας σε περίπτωση πρόωρου τερματισμού ή αναστολής της δοκιμής (ICH,2016).

6.1.4.4 Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας

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 ΙΙ της αίτησης, όπως ορίζεται στον Κανονισμό (ΕΕ) 536/2014, λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις μη ειδικών, ιδιαίτερα των ασθενών ή των οργανώσεων ασθενών.

Η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας είναι αρμόδια και για την διατύπωση γνωμοδοτήσεων επί των δεοντολογικών πτυχών των κλινικών μελετών που αφορούν σε ιατροτεχνολογικά προϊόντα (Γ5α/59676/22-12-2016).

Οι αρμοδιότητες της Επιτροπής Δεοντολογίας όπως είναι διατυπωμένες στο ICH GCP E6 R(2) δηλώνουν ότι:

- Διασφαλίζει τα δικαιώματα, την ασφάλεια και την ευημερία όλων των συμμετεχόντων της δοκιμής. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να καταβάλλεται σε δοκιμές που ενδέχεται να περιλαμβάνουν ευάλωτες ομάδες συμμετεχόντων
- Ανασκοπεί όλα τα έγγραφα του πλήρη φακέλου της κλινικής δοκιμής, σε εύλογο χρόνο για να τεκμηριώσει εγγράφως τις απόψεις της, προσδιορίζοντας με σαφήνεια τη δοκιμή, τα έγγραφα που ανασκοπήθηκαν και τις ημερομηνίες για τα ακόλουθα:
    - ✓ 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 συνεχή επανεξέταση κάθε δοκιμής που διεξάγεται σε διαστήματα ανάλογα με το βαθμό κινδύνου για τους συμμετέχοντες, αλλά τουλάχιστον μια φορά το χρόνο
- Μπορεί να ζητήσει να δίνονται στους συμμετέχοντες επιπλέον πληροφορίες, που προσθέτουν ουσιαστικά στην προστασία της ασφάλειας, των δικαιωμάτων και της ευημερίας των συμμετεχόντων
- Ανασκοπεί τα ποσά, την μέθοδο και τα χρονοδιαγράμματα των πληρωμών των συμμετεχόντων για να διασφαλίσει ότι δεν παρουσιάζονται προβλήματα εξαναγκασμού ή αδικαιολόγητης επιρροής. Διασφαλίζει επίσης, ότι όλα τα παραπάνω αναγράφονται στο έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και σε οποιοδήποτε έγγραφο προορίζεται για τον συμμετέχοντα. Θα πρέπει να καθοριστεί ο τρόπος που θα γίνονται οι πληρωμές.

Σύσταση Επιτροπής Δεοντολογίας

Η Επιτροπή Δεοντολογίας θα πρέπει να αποτελείται από ένα εύλογο αριθμό μελών, τα οποία συλλογικά έχουν τα προσόντα και την εμπειρία για την ανασκόπηση και την αξιολόγηση της επιστήμης, των ιατρικών πτυχών και της ηθικής της προτεινόμενης δοκιμή.

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.

Μόνο τα μέλη της Επιτροπής Δεοντολογίας που είναι ανεξάρτητα από τον ερευνητή και τον χορηγό της δοκιμής θα πρέπει να ψηφίζουν/γνωμοδοτούν σχετικά με ένα θέμα που αφορά τη δοκιμή. Πρέπει να διατηρηθεί ένας κατάλογος των μελών της Επιτροπής Δεοντολογίας και των προσόντων τους (ICH,2016)

Η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας στην Ελλάδα, ιδρύθηκε το 2003 με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/31-12-2003.

Για την πραγματοποίηση κλινικών μελετών 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 με απόφαση του Υπουργού Υγείας και Πρόνοιας μετά από πρόταση του ΔΣ του ΕΟΦ. Η ΕΕΔ είναι πλέον δεκαμελής και αποτελείται 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 είναι τριετής και 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 με όμοια προς την παρούσα Υπουργική Απόφαση. Με απόφαση του Προέδρου του ΕΟΦ ορίζεται ο Γραμματέας της ΕΕΔ και ο αναπληρωτής του.

Για την πραγματοποίηση κλινικών μελετών στην Ελλάδα, όπως ορίζονται σύμφωνα με το άρθρο 2 παράγραφος α της παρούσης Υπουργικής Απόφασης, απαιτείται η προηγούμενη θετική γνωμοδότηση της ΕΕΔ.

Για να γνωμοδοτήσει, η ΕΕΔ λαμβάνει ειδικά υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία:

- ✓ Την καταλληλότητα της κλινικής μελέτης και του σχεδιασμού της
- ✓ Κατά πόσον η αξιολόγηση των προσδοκώμενων ωφελημάτων και κινδύνων όπως απαιτείται από το άρθρο 3 παράγραφος 1 της παρούσης Υπουργικής Απόφασης, είναι ικανοποιητική και κατά πόσο τα συμπεράσματα είναι αιτιολογημένα
- ✓ Το πρωτόκολλο
- ✓ Τον τρόπο επιλογής των συμμετεχόντων
- ✓ Την επάρκεια του ερευνητή και των συνεργατών του και την καταλληλότητα των εγκαταστάσεων, λαμβανομένης υπόψη και της τυχόν γνωμοδότησης των αρμοδίων Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας ΠΕΣΥΠ (νόμο 2889/2001, άρθρο 2 παρ.7 εδ.δ)
- ✓ Το εγχειρίδιο του ερευνητή
- ✓ Την ορθότητα και πληρότητα των γραπτών πληροφοριών που παρέχονται στους συμμετέχοντες, τη διαδικασία που εφαρμόζεται για τη λήψη της συγκατάθεσης και την αιτιολόγηση της έρευνας σε άτομα δικαιοπρακτικά ανίκανα να δώσουν την συγκατάθεσή τους σε σχέση με τους συγκεκριμένους περιορισμούς του άρθρου 3
- ✓ Τα προβλεπόμενα μέτρα για την αποκατάσταση ή την αποζημίωση σε περίπτωση βλάβης της υγείας τους ή θανάτου που αποδίδεται σε κλινική μελέτη
- ✓ Κάθε ασφάλιση ή αποζημίωση που καλύπτει την ευθύνη του ερευνητή και του χορηγού
- ✓ Το ύψος και τον τρόπο καταβολής κάθε ενδεχόμενης αμοιβής ή αποζημίωσης των ερευνητών και των συμμετεχόντων και το περιεχόμενο οποιασδήποτε σύμβασης μεταξύ του χορηγού και του κέντρου

Οι αναφερόμενες στο σημείο (ε) της παραγράφου 3 του παρόντος άρθρου Επιτροπές Ηθικής και Δεοντολογίας των ΠΕΣΥΠ γνωμοδοτούν προς την ΕΕΔ λαμβάνοντας υπόψη τα όσα εκτέθηκαν στο άρθρο 7, εδάφιο 3, ιδίως δε την δυνατότητα εκτέλεσης της αιτούμενης κλινικής μελέτης σύμφωνα με τους κανόνες ορθής κλινικής πρακτικής, όπως ορίζονται στην παρούσα Υπουργική Απόφαση στο συγκεκριμένο κέντρο του χώρου διοικητικής τους αρμοδιότητας και από τους συγκεκριμένους ερευνητές.

Εάν μέσα σε προθεσμία 30 ημερών κατά ανώτατο όριο από την ημερομηνία παραλαβής της αίτησης και του πλήρους φακέλου της υπό έγκριση μελέτης, δεν περιέλθει γραπτώς στην ΕΕΔ η γνώμη των αρμοδίων Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας των ΠΕΣΥΠ, τότε η ΕΕΔ προβαίνει στην εξέταση του φακέλου βάσει των λοιπών στοιχείων.

Η ΕΕΔ, μέσα σε προθεσμία εξήντα (60) ημερών κατά ανώτατο όριο από την ημερομηνία παραλαβής της αίτησης και του πλήρους φακέλου της υπό έγκριση μελέτης, ανακοινώνει γραπτώς την αιτιολογημένη γνώμη της στον αιτούντα, καθώς και στην αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ.

Κατά το διάστημα εξέτασης της αίτησης για διατύπωση γνώμης, η ΕΕΔ μπορεί να υποβάλει μια και μόνο φορά γραπτό αίτημα για πληροφορίες, πέραν αυτών που έχουν ήδη δοθεί από τον

αιτούντα. Οι προβλεπόμενες στην παράγραφο 6 του παρόντος άρθρου προθεσμίες αναστέλλονται για το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη νομότυπη παράδοση του γραπτού αιτήματος για πληροφορίες από την ΕΕΔ με επιστολή, φαξ, ηλεκτρονικό ταχυδρομείο ή άλλο παρόμοιο μέσο με δυνατότητα τεκμηρίωσης της ημερομηνίας παράδοσής του, μέχρι παραλαβής των συμπληρωματικών πληροφοριών από την ΕΕΔ με αντίστοιχο μέσο.

Η προθεσμία των εξήντα (60) ημερών που αναφέρεται στην παράγραφο 6 του άρθρου 7 δεν παρατείνεται, εκτός εάν πρόκειται για μελέτες φαρμάκων γονιδιακής θεραπείας ή θεραπείας σε σωματικά κύτταρα, και όλων των φαρμάκων που περιέχουν γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να δοθεί παράταση της προθεσμίας για τριάντα (30) το πολύ ημέρες ακόμη. Για τα προϊόντα αυτά η προθεσμία των ενενήντα (90) ημερών μπορεί να παραταθεί για ενενήντα (90) ακόμη ημέρες σε περίπτωση που θα απαιτηθούν διαβουλεύσεις μιας ομάδας ή μιας επιτροπής. Στην περίπτωση κυτταρικής θεραπείας με αλλογενή κύτταρα δεν υπάρχει χρονικό όριο για την προθεσμία έγκρισης (ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292, 2001).

6.1.4.5 Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Η κλινική δοκιμή αρχίζει μετά από απόφαση του ΕΟΦ κατά τα ειδικότερα οριζόμενα στις επόμενες παραγράφους του άρθρου αυτού και υπό την προϋπόθεση ότι η ΕΕΔ έχει γνωμοδοτήσει θετικά. Σε περίπτωση που η ΕΕΔ γνωμοδοτήσει αρνητικά, ο ΕΟΦ δεν μπορεί να χορηγήσει την έγκριση. Σε περίπτωση που η γνώμη της ΕΕΔ είναι θετική ο ΕΟΦ δύναται να χορηγήσει την έγκριση.

Σε περίπτωση που η προθεσμία για λήψη απόφασης από τον ΕΟΦ παρέλθει άπρακτη και εφόσον η ΕΕΔ έχει γνωμοδοτήσει θετικά, μπορεί να αρχίσει η κλινική μελέτη με τεκμαιρόμενη σιωπηρή έγκριση του ΕΟΦ στην περίπτωση αυτή.

Πριν από την έναρξη οποιασδήποτε κλινικής μελέτης, ο χορηγός είναι υποχρεωμένος να υποβάλει εγγράφως αίτηση και πλήρη φάκελο της υπό έγκριση μελέτης στην αρμόδια Υπηρεσία του ΕΟΦ και στην ΕΕΔ. Οι σχετικές με τη λήψη αυτών των αποφάσεων διαδικασίες μπορούν να διεξάγονται παραλλήλως εφόσον το επιθυμεί ο χορηγός.

Εάν 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, προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι αντιρρήσεις. Εάν ο χορηγός δεν ανταποκριθεί αναλόγως στην εν λόγω αίτηση, η τελευταία θεωρείται ότι έχει απορριφθεί και η κλινική μελέτη δεν μπορεί να αρχίσει.

Η εξέταση της νομότυπης αίτησης έγκρισης από τον ΕΟΦ πραγματοποιείται το ταχύτερο δυνατόν και δεν υπερβαίνει τις 60 ημέρες. Ο ΕΟΦ μπορεί ωστόσο να κοινοποιήσει στον χορηγό, ακόμη και πριν από τη λήξη της περιόδου αυτής, ότι δεν έχει αντιρρήσεις. Ουδεμία περαιτέρω παράταση της προθεσμίας του προηγούμενου εδαφίου χορηγείται, εκτός αν πρόκειται για μελέτες των φαρμάκων γονιδιακής θεραπείας, θεραπείας σε σωματικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένης της αλλογονιδιακής κυτταρικής θεραπείας, για τα οποία χορηγείται παράταση της προθεσμίας για 30 το πολύ ημέρες ακόμη.

Για τα προϊόντα αυτά η προθεσμία των 90 ημερών μπορεί να παραταθεί για 90 ακόμη ημέρες σε περίπτωση διαβουλεύσεων μιας ομάδας ή μιας επιτροπής. Στην περίπτωση αλλογονιδιακής κυτταρικής θεραπείας δεν υπάρχει χρονικό όριο για την προθεσμία έγκρισης.

Ωστόσο, με την επιφύλαξη, απαιτείται γραπτή άδεια διεξαγωγής για την έναρξη κλινική μελέτης φαρμακευτικών προϊόντων που δεν έχουν άδεια κυκλοφορίας κατά την έννοια του άρθρου 2 της υπουργικής απόφασης Υ6α/3221 (ΦΕΚ 782/Β/12.9.1995) και τα οποία αναφέρονται στο μέρος Α του παραρτήματος του κανονισμού ΕΕ αριθ. 2309/93, καθώς και για τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με ειδικά χαρακτηριστικά, όπως φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων ενεργό συστατικό είναι βιολογικό προϊόν ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης ή περιέχει βιολογικά στοιχεία ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης ή η παραγωγή των οποίων απαιτεί την παρουσία τέτοιων στοιχείων.

Απαιτείται 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. Δεν επιτρέπεται η διενέργεια μελετών γονιδιακής θεραπείας που οδηγούν σε τροποποίηση της γενετικής ταυτότητας του συμμετέχοντος.

Η άδεια διεξαγωγής χορηγείται με την 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).

6.1.4.6 Υγειονομική Περιφέρεια

Η τετραμερής σύμβαση κλινικής μελέτης διαβιβάζεται στο φορέα οικονομικής διαχείρισης, ώστε να υπογραφεί εντός δέκα (10) ημερών από την υπογραφή της στο επίπεδο Νοσοκομείου κατά το μέγιστο. Για καθυστέρηση στην υπογραφή της σύμβασης από πλευράς της Διοίκησης του Φορέα Οικονομικής Διαχείρισης, πέρα των δεκαπέντε (15) ημερών θα επιβάλλονται πειθαρχικές και διοικητικές κυρώσεις στους υπευθύνους για τις καθυστερήσεις και την απώλεια εσόδων.

Η σύμβαση υπογράφεται από το Φορέα Οικονομικής Διαχείρισης με δεδομένο ότι η έναρξη της κλινικής μελέτης θα γίνει μετά την έγκρισή της από την ΕΕΔ και τον ΕΟΦ, το Επιστημονικό Συμβούλιο και τη Διοίκηση του Νοσοκομείου, ανάλογα με τον σχεδιασμό της μελέτης και των απαιτήσεων της κείμενης νομοθεσίας. Σε περίπτωση μη έγκρισης της κλινικής μελέτης από τους ως άνω αρμόδιους φορείς, η υπογεγραμμένη σύμβαση παραμένει ανενεργός. Ο χορηγός ενημερώνει τον φορέα οικονομικής διαχείρισης για την έγκριση ή τη μη έγκριση της κλινικής μελέτης, αμέσως μόλις λάβει τις σχετικές αποφάσεις.

Ανεξάρτητα της έκβασης της υλοποίησης της κλινικής μελέτης στο εκάστοτε νοσοκομείο, καταβάλλεται από τον χορηγό ποσό πεντακοσίων ευρώ στο νοσοκομείο για την αξιολόγηση του φακέλου κατάθεσης και των συμβάσεων αντίστοιχα (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 για την κλινική δοκιμή:
    - Τίτλος, αριθμός αναγνώρισης και ημερομηνία του πρωτοκόλλου. Θα πρέπει να υπάρχει ο αριθμός και η ημερομηνία κάθε τροποποίησης
    - Ονομασία και διεύθυνση τόσο του χορηγού όσο και του επιτηρητή αν διαφέρει από τον χορηγό
    - Ονοματεπώνυμο και τίτλος του προσώπου που είναι εξουσιοδοτημένο από τον χορηγό να υπογράφει το πρωτόκολλο και την τροποποίηση του πρωτοκόλλου
    - Ονοματεπώνυμο, τίτλος, διεύθυνση και αριθμός τηλεφώνου του ειδικού ιατρού του χορηγού για τη δοκιμή
    - Ονοματεπώνυμο και τίτλος του ερευνητή που είναι υπεύθυνος για τη διεξαγωγή της δοκιμής καθώς και διεύθυνση και αριθμός τηλεφώνου του ερευνητικού κέντρου
    - Ονοματεπώνυμο, τίτλος, διεύθυνση και αριθμός τηλεφώνου του ειδικού ιατρού, που είναι υπεύθυνος για όλες τις ιατρικές αποφάσεις της δοκιμής
    - Ονόματα και διευθύνσεις των κεντρικών εργαστηρίων και άλλων ιατρικών ή/και τεχνικών τμημάτων ή/και ιδρυμάτων που συμμετέχουν στη δοκιμή
2. Πληροφορίες υποβάθρου
    - Ονομασία και περιγραφή του ΥΕΦΠ
    - Περίληψη των ευρημάτων από μη κλινικές μελέτες που ενδεχομένως έχουν κλινική σημασία και από κλινικές δοκιμές που σχετίζονται με τη δοκιμή
    - Περίληψη των γνωστών και δυνητικών κινδύνων και οφελών, εάν υπάρχουν για τον άνθρωπο
    - Περιγραφή και αιτιολόγηση της οδού χορήγησης, δοσολογίας, δοσολογικού σχήματος και περίοδος θεραπείας
    - Δήλωση ότι η δοκιμή θα διεξαχθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τις αρχές GCP και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις
    - Περιγραφή του πληθυσμού που θα μελετηθεί
    - Αναφορές στη βιβλιογραφία και στα δεδομένα που σχετίζονται με τη δοκιμή, οι οποίες παρέχουν το υπόβαθρο της δοκιμής
3. Στόχοι και σκοποί της δοκιμής
    - Λεπτομερής περιγραφή των στόχων και των σκοπών της δοκιμής
4. Σχεδιασμός δοκιμής

Η επιστημονική ακεραιότητα και αξιοπιστία των δεδομένων της δοκιμής εξαρτώνται ουσιαστικά από τον σχεδιασμό της. Μια περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- Συγκεκριμένη δήλωση των πρωτογενών και δευτερευόντων τελικών σημείων, αν υπάρχουν, να μετρηθούν κατά τη διάρκεια της δοκιμής
- Περιγραφή του τύπου/σχεδιασμού της δοκιμής που πρόκειται να διεξαχθεί (π.χ. διπλό-τυφλό, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο παράλληλο σχεδιασμό) και ένα σχηματικό διάγραμμα της δοκιμής με τις διαδικασίες και στάδια
- Περιγραφή των μέτρων που λαμβάνονται για την ελαχιστοποίηση/αποφυγή σφάλματος, συμπεριλαμβανομένων:

  (α) τυχαιοποίηση

  (β) τυφλοποίηση
- Η αναμενόμενη διάρκεια συμμετοχής ενός ατόμου και περιγραφή της ακολουθίας και της διάρκειας όλων των περιόδων της δοκιμής, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης, εάν υπάρχει
- Περιγραφή της υπό έρευνα θεραπείας, της δοσολογίας και του δοσολογικού σχήματος του ΥΕΦΠ. Επίσης περιλαμβάνει περιγραφή της μορφής δοσολόγησης, της συσκευασίας και της επισήμανσης του ΥΕΦΠ
- Περιγραφή των "κανόνων διακοπής" ή "κριτηρίων διακοπής" του συμμετέχοντα, προσωρινά ή και μόνιμα στην κλινική δοκιμή
- Διαδικασίες καταμέτρησης του ΥΕΦΠ, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου και των συγκριτικών, αν υπάρχουν
- Διατήρηση κωδικών τυχαιοποίησης της δοκιμής καθώς και διαδικασιών για το σπάσιμο των κωδικών
- Η ταυτοποίηση οποιωνδήποτε δεδομένων που πρέπει να καταγράφονται απευθείας στο CRF (δηλ. γραπτή ή ηλεκτρονική καταγραφή δεδομένων) που πρέπει να θεωρούνται δεδομένα πηγής

5. Επιλογή και απόσυρση ασθενών

- Κριτήρια εισαγωγής ασθενών
- Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών
- Κριτήρια απόσυρσης του ασθενούς (δηλ τερματισμό της υπό έρευνα θεραπείας/θεραπεία της δοκιμής) και διαδικασίες που προσδιορίζουν:
  - ✓ Πότε και πώς να αποσύρονται οι συμμετέχοντες από την δοκιμή/θεραπεία με το ερευνητικό φάρμακο
  - ✓ Το είδος και το χρονοδιάγραμμα των δεδομένων που πρέπει να συλλέγονται για τους συμμετέχοντες που αποσύρονται

- ✓ Το αν και πως πρέπει να υπάρχει αντικατάσταση των συμμετεχόντων
- ✓ Η παρακολούθηση των συμμετεχόντων που αποσύρονται από την θεραπεία με το ερευνητικό φάρμακο/θεραπεία της μελέτης

6. Θεραπεία των ασθενών
   - Την θεραπεία που χορηγείται, συμπεριλαμβανομένου των ονομάτων των φαρμακευτικών προϊόντων, τη δόση, το χρονοδιάγραμμα δοσολόγησης, την οδό χορήγησης και την περίοδο θεραπείας συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ασθενών για κάθε θεραπεία με ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν/θεραπευτικό σκέλος της δοκιμής
   - Επιτρεπόμενα φάρμακα/θεραπείας (συμπεριλαμβανομένου φαρμάκου διάσωσης) και απαγορευμένα φάρμακα πριν και κατά τη διάρκεια της δοκιμής
   - Διαδικασίες παρακολούθησης της συμμόρφωσης του συμμετέχοντος
7. Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας
   - Καθορισμός των παραμέτρων αποτελεσματικότητας
   - Μέθοδος και χρόνος για την αξιολόγηση, καταγραφή και ανάλυση των παραμέτρων της αποτελεσματικότητας
8. Αξιολόγηση της ασφάλειας
   - Καθορισμός των παραμέτρων ασφάλειας
   - Μέθοδος και χρόνος για την αξιολόγηση, καταγραφή και ανάλυση των παραμέτρων της ασφάλειας
   - Διαδικασίες για την υποβολή εκθέσεων, την καταγραφή και αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων και συννοσηρότητες
   - Ο τύπος και η διάρκεια παρακολούθησης των συμμετεχόντων μετά από ανεπιθύμητα συμβάντα
9. Στατιστικές
   - Περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν, συμπεριλαμβανομένου του χρονοδιαγράμματος των ενδιάμεσων προγραμματισμένων αναλύσεων
   - Ο προγραμματισμένος αριθμός συμμετεχόντων που θα στρατολογηθούν. Σε πολυκεντρικές δοκιμές, ο αριθμός των συμμετεχόντων για κάθε ερευνητικό κέντρο θα πρέπει να καθοριστεί. Ο λόγος επιλογής του μεγέθους δείγματος αντικατοπτρίζει την ισχύ και την κλινική αιτιολόγηση της δοκιμής
   - Το επίπεδο σημαντικότητας που πρέπει να χρησιμοποιηθεί
   - Τα κριτήρια για τη λήξη της δοκιμής

- Διαδικασία καταμέτρησης των ελλειπόντων, αχρησιμοποίητων και ψευδών δεδομένων
- Διαδικασίες αναφοράς τυχόν παρεκκλίσεων από το αρχικό στατιστικό σχέδιο
- Η επιλογή των συμμετεχόντων που θα συμπεριληφθούν στις αναλύσεις

10. Άμεση πρόσβαση σε δεδομένα/έγγραφα πηγής
    - Ο χορηγός πρέπει να εξασφαλίσει ότι αναφέρεται στο πρωτόκολλο ή σε άλλη γραπτή συμφωνία ότι ο ερευνητής/το ίδρυμα θα επιτρέψει την παρακολούθηση της δοκιμής, τους ελέγχους, την ανασκόπηση των Επιτροπών Δεοντολογίας και τις επιθεωρήσεις από τις ρυθμιστικές αρχές, παρέχοντας άμεσα πρόσβαση στα δεδομένα/έγγραφα πηγής
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
    - Χρηματοδότηση και ασφάλιση εάν δεν αναφέρονται σε ξεχωριστή συμφωνία
15. Πολιτική δημοσίευσης
    - Πολιτική δημοσίευσης, αν δεν αναφέρεται σε ξεχωριστή συμφωνία (ICH, 2016).

6.1.6 Προετοιμασία Εγγράφων της Κλινικής Δοκιμής

6.1.6.1 Έντυπο Συγκατάθεσης Κατόπιν Ενημέρωσης

Ο ορισμός που δίνεται στην Ευρωπαική 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 μετά από ενημέρωση (εφεξής «Συγκατάθεση»): 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 εξαιρετικές περιπτώσεις, αν το πρόσωπο δεν είναι σε θέση να γράψει, μπορεί να δοθεί προφορική συγκατάθεση παρουσία δύο

(2) μαρτύρων που θα υπογράψουν το σχετικό έγγραφο, στο οποίο θα πρέπει να αναφέρονται και τα πλήρη στοιχεία του.

Η έγγραφη και χρονολογημένη συγκατάθεση του συμμετέχοντος ή του νόμιμου εκπροσώπου του λαμβάνεται από τον Ερευνητή μετά από την ανάγνωση και κατανόηση από τον συμμετέχοντα των γραπτών πληροφοριών που αναπτύσσονται στο Έντυπο Συγκατάθεσης μετά από Ενημέρωση. Για το λόγο αυτό η γραπτή αυτή πληροφόρηση πρέπει να είναι κατανοητή, ακριβής και πλήρης, ανεξάρτητα από την έκταση της προφορικής συζήτησης του συμμετέχοντος με τον Ερευνητή. Ο συμμετέχων μπορεί να λάβει το έντυπο πριν το υπογράψει, προκειμένου να το συζητήσει περαιτέρω με τους οικείους του ή τον προσωπικό του ιατρό. Η υπογραφή της συγκατάθεσης γίνεται με φυσική παρουσία του συμμετέχοντος και όχι με αποστολή μέσω courier ή email, παρουσία του Ερευνητή που υπογράφει ταυτόχρονα. Ο συμμετέχον, όπως προβλέπεται από τη νομοθεσία, θα λάβει υπογεγραμμένο αντίγραφο του Εντύπου και, ως είναι αναμενόμενο, ανά πάσα στιγμή μπορεί να ανατρέχει σε αυτό αν προκύψουν απορίες κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής.

Η γραπτή πληροφόρηση πρέπει να περιλαμβάνει:

- ✓ Τίτλο και Χορηγό της Κλινικής Δοκιμής,
- ✓ EudraCT (φαρμακευτικό προϊόν) ή EUDAMED CIV ID (ιατροτεχνολογικό)
- ✓ Ερευνητή/ Ερευνητικό Κέντρο (και στοιχεία επικοινωνίας)
- ✓ Περιγραφή της Δοκιμής (Φύση/ διευκρίνιση σχετικά με τα υπό έρευνα σημεία της δοκιμής- Σκοπός–Στόχοι -Κατά προσέγγιση αριθμός Ερευνητικών Κέντρων/ αριθμός συμμετεχόντων παγκοσμίως)
- ✓ Η συγκατάθεση του συμμετέχοντος είναι εθελουσία και ελεύθερη με δυνατότητα ανάκλησης χωρίς αρνητικές συνέπειες στην περαιτέρω δικαιούμενη παροχή ιατρικής φροντίδας.
- ✓ Πληροφόρηση για τη νόσο- Πληροφόρηση για το ερευνητικό φάρμακο (ή ιατροτεχνολογικό προϊόν)
- ✓ Λόγος για τον οποίο προτείνεται η δοκιμή, ειδικά αν διακόπτεται προηγούμενη θεραπεία (π.χ. μη ανταπόκριση στη θεραπεία, ανεπιθύμητες ενέργειες κλπ.)
- ✓ Θεραπευτικές αγωγές της δοκιμής (συγκριτικά φάρμακα/ εικονικό φάρμακο, τυχαιοποίηση- πιθανότητες αγωγής)/ θεραπείες διάσωσης/ υποστηρικτικές θεραπείες. Δοσολογία, οδηγίες χορήγησης. Εναλλακτικές θεραπείες εκτός δοκιμής
- ✓ Θεραπεία μετά την περάτωση της δοκιμής
- ✓ Διαδικασίες της μελέτης συμπεριλαμβανομένης και της συλλογής και φύλαξης βιολογικών δειγμάτων
- ✓ Διάρκεια της μελέτης (για τον συμμετέχοντα) και περιπτώσεις πρόωρης διακοπής
- ✓ Δικαιώματα και Υποχρεώσεις του συμμετέχοντα
- ✓ Πιθανοί Κίνδυνοι από θεραπείες ή διαδικασίες (Ανεπιθύμητες ενέργειες) Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή συμπληρώματα διατροφής, τρόφιμα. Αποφυγή συγκεκριμένων δραστηριοτήτων/ αλλαγές στο συνήθη τρόπο ζωής
- ✓ Προφυλάξεις σε σχέση με την κύηση (Βλ. παρακάτω)
- ✓ Άλλες προφυλάξεις (π.χ. Οδήγηση/ Χειρισμός μηχανημάτων, Θηλασμός)

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

Ειδικά για διαδικασίες που δεν είναι υποχρεωτικές για τη συμμετοχή στη μελέτη, απαιτείται ξεχωριστή λεπτομερής πληροφόρηση, μόνο για τη διαδικασία καθαυτή και όχι επανάληψη της πληροφόρησης του Κυρίου ICF, για την κάθε μια από αυτές. Για παράδειγμα γονιδιακές μελέτες, φαρμακοκινητική, φαρμακογονιδιωματική, φαρμακογενετική, βιολογικά δείγματα κλπ.

6.1.6.2 Εγχειρίδιο Ερευνητή

Ο ορισμός που δίνεται στην Ευρωπαική Οδηγία 2001/20/EC, αναφέρει ότι το Εγχειρίδιο Ερευνητή: περιλαμβάνει συλλογή των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων για το ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν που σχετίζονται με την μελέτη του προϊόντος ή των προϊόντων στον άνθρωπο.

Τα Εγχειρίδιο Ερευνητή βάση το ICH GCP E6 (R2) ενότητα 7, είναι μια συλλογή των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων για το ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν που σχετίζονται με τη μελέτη του προϊόντος στον άνθρωπο. Σκοπός του είναι να παρέχει στους ερευνητές και σε όλους όσους εμπλέκονται σε μια κλινική δοκιμή πληροφορίες για να διευκολύνει την κατανόηση του σκεπτικού, και τη συμμόρφωσή τους 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 παρέχει επίσης πληροφορίες για τη στήριξη της κλινικής διαχείρισης των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής. Οι πληροφορίες θα πρέπει να παρουσιάζονται σε συνοπτική, απλή, αντικειμενική, ισορροπημένη και μη διαφημιστική μορφή που επιτρέπει σε έναν ιατρό ή πιθανό ερευνητή, να κατανοήσει και να κάνει τη δική του αμερόληπτη αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους της καταλληλότητας της προτεινόμενης δοκιμής. Για το λόγο αυτό, ιατρικό πρόσωπο θα πρέπει γενικά να συμμετέχει στην συγγραφή του Εγχειριδίου Ερευνητή, αλλά τα περιεχόμενα του Εγχειριδίου Ερευνητή θα πρέπει να εγκριθούν από τους κλάδους που δημιούργησαν τα περιγραφόμενα δεδομένα.

Αυτή η κατευθυντήρια οδηγία περιγράφει τις ελάχιστες πληροφορίες που πρέπει να περιλαμβάνονται σε ένα Εγχειρίδιο Ερευνητή και παρέχει προτάσεις για τη διάταξή του. Αναμένεται ότι 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, μπορεί να μην είναι απαραίτητο ένα εκτεταμένο Εγχειρίδιο Ερευνητή. Όπου επιτρέπεται από τις ρυθμιστικές

αρχές, ένα βασικό ενημερωτικό εγχειρίδιο, φυλλάδιο συσκευασίας ή επισήμανση μπορεί να είναι μια κατάλληλη εναλλακτική λύση, υπό τον όρο ότι περιλαμβάνει τρέχουσες, πλήρεις και λεπτομερείς πληροφορίες για όλες τις πτυχές του ερευνητικού προϊόντος που μπορεί να έχει σημασία για τον ερευνητή. Εάν υπάρχει προϊόν που διατίθεται στο εμπόριο και μελετάται για μια νέα χρήση (δηλ. μια νέα ένδειξη), θα πρέπει να προετοιμαστεί ένα ειδικό για τη νέα χρήση Εγχειρίδιο Ερευνητή. Το Εγχειρίδιο Ερευνητή πρέπει να ανασκοπείται τουλάχιστον ετησίως και να αναθεωρείται όπως απαιτείται σύμφωνα με τις γραπτές διαδικασίες του χορηγού. Πιο συχνή αναθεώρηση μπορεί να είναι κατάλληλη ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης και την παραγωγή νέων σχετικών πληροφοριών. Ωστόσο, σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική, οι νέες σχετικές πληροφορίες μπορεί να είναι τόσο σημαντικές ώστε να πρέπει να κοινοποιηθούν 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.

Γενικά, 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 ενημερωμένο Εγχειριδίου Ερευνητή στις αρμόδιες αρχές. Σε περίπτωση δοκιμής που χρηματοδοτείται από έναν ερευνητή, ο χορηγός-ερευνητής θα πρέπει να καθορίσει εάν το εγχειρίδιο είναι διαθέσιμο από τον εμπορικό κατασκευαστή. Εάν το ερευνητικό προϊόν παρέχεται από τον χορηγό-ερευνητή, τότε αυτός/αυτή θα πρέπει να παράσχει τις απαραίτητες πληροφορίες στο προσωπικό της δοκιμής. Σε περιπτώσεις όπου η προετοιμασία ενός επίσημου Εγχειριδίου Ερευνητή είναι ανέφικτη, 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.

1. Γενικές πληροφορίες
    - Αρχική σελίδα που περιλαμβάνει το όνομα του χορηγού, την ταυτότητα του κάθε ερευνητικού προϊόντος κ.α.
    - Δήλωση εμπιστευτικότητας
2. Περιεχόμενα του Εγχειριδίου Ερευνητή
    - Πίκανας περιεχομένων
    - Περίληψη
    - Εισαγωγή
    - Φυσικές, χημικές και φαρμακευτικές ιδιότητες και σύνθεση
    - Μη-κλινικές μελέτες
    - Μη-κλινική φαρμακολογία
    - Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός του προϊόντος στα ζώα
    - Τοξικολογία

- 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 που Προορίζονται για τους Συμμετέχοντες

Σε αυτής την κατηγορία περιλαμβάνονται οποιαδήποτε έγγραφα δίνονται προς συμπλήρωση ή ενημέρωση στους συμμετέχοντες, όπως ημερολόγια ασθενών, κάρτες ασθενών, ενημερωτικά ή εκπαιδευτικά φυλλάδια, οδηγίες κα.

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

6.1.6.4 Ερωτηματολόγια Ποιότητας Ζωής

Η σύγχρονη ιατρική κοινότητα επικεντρώνει πλέον 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 προοπτικών διαμορφώνει το πλαίσιο μέσα στο οποίο τοποθετείται η μελέτη για την ποιότητα ζωής. Αφενός η προσωπική, υποκειμενική εμπειρία ενός ατόμου για τη ζωή του, αυτή καθεαυτή (υποκειμενική διάσταση) και αφετέρου η εκτίμηση εξωτερικών παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής του (αντικειμενική διάσταση).

Μια μεθοδολογία μέτρησης της ποιότητας ζωής, που λαμβάνει υπόψη τις υποκειμενικές και αντικειμενικές διαστάσεις της και που αποσκοπεί στην επιστημονική διερεύνησή της με τη χρήση ερωτηματολογίων, οφείλει να επιτύχει την ικανοποίηση των βασικών απαιτήσεων και προϋποθέσεων της έρευνας.

Υπάρχουν πολλά και διαφορετικά όργανα μέτρησης της ποιότητας ζωής, όργανα μέτρησης που εκφράζουν διαφορετικές προσεγγίσεις και αντανακλούν διαφορετικές θεωρητικές απόψεις. Παρόλα αυτά, κάθε όργανο μέτρησης πρέπει να πληροί ορισμένες βασικές προϋποθέσεις και συνθήκες, προκειμένου αφενός τα αποτελέσματα των μετρήσεων να ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα και αφετέρου να είναι δυνατή η ερμηνεία τους. Οι βασικές αυτές προϋποθέσεις αφορούν την αξιοπιστία, την εγκυρότητα, την ειδικότητα και την ευαισθησία ενός οργάνου μέτρησης (Yfantopoulos, 2001).

6.1.6.5 Ασφαλιστήριο Συμβόλαιο

Το Ασφαλιστήριο συμβόλαιο οφείλει να καλύπτει όλους τους ασθενείς σε όλη τη διάρκεια της μελέτης από την έναρξη μέχρι και τη λήξη της.

Η φαρμακευτική εταιρία- χορηγός ευθύνεται για κάθε άμεση ή έμμεση ζημιά που θα 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, σύμφωνα με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/31.12.2003.

Η φαρμακευτική εταιρία-χορηγός απαλλάσσεται από την ανωτέρω ευθύνη, αν η ζημία οφείλεται αποκλειστικά σε πταίσμα του συμμετέχοντος ή τη μη τήρηση των οδηγιών που του δόθηκαν.

Στην περίπτωση που προκύψει εγκυμοσύνη και το νεογνό εμφανίσει προβλήματα υγείας οφειλόμενα μετά βεβαιότητας 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 έχει την έδρα του εντός της κοινότητας και παρέχει τις υπηρεσίες του στην Ελλάδα για την κάλυψη της ευθύνης του ερευνητή και του χορηγού. Το ύψος της 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 την απλούστευση και επίσπευση της διαδικασίας ελέγχου και υπογραφής των συμβάσεων τόσο από τη Διοίκηση του Νοσοκομείου, όσο και από τη Διοίκηση των ΕΛΚΕ/ΕΛΚΕΑ θεσμοθετούνται πρότυπο 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 θα συνυπογράφεται από το Χορηγό, τον Επιστημονικά Υπεύθυνο, Το Διοικητή του Νοσοκομείου καθώς και από τον Υπεύθυνο Διαχείρισης του ΕΛΚΕ/ΕΛΚΕΑ.

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.

Μετά την υπογραφή της σύμβασης σε επίπεδο Νοσοκομείου, η υπογεγραμμένη σύμβαση διαβιβάζεται εντός 5 ημερών στον διαχειριστή του ΕΛΚΕ/ΕΛΚΕΑ για τη σχετική επισκόπηση και υπογραφή εντός δέκα (10) ημερών από της υπογραφής σε επίπεδο Νοσοκομείου.

Όταν απαιτείται από το χορηγό, τυχόν επιπλέον διευκρινήσεις επί της Προτύπου Σύμβασης επισυνάπτονται σε σχετικό παράρτημά της. Σε περίπτωση σημαντικής απόκλισης από το πρότυπο σύμβασης, ο χορηγός απευθύνεται στην ΕΕΔ ή οποία γνωμοδοτεί σχετικά με την καταλληλότητα που παραρτήματος της σύμβασης . Η ΕΕΔ 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. Η Διοίκηση του Νοσοκομείου προβαίνει

στην υπογραφή της σύμβασης εντός πέντε (5) ημερών. Η ΕΕΔ επιλαμβάνεται και επιλύει προβλήματα που φορούν στο περιεχόμενο των συμβάσεων.

Σε περίπτωση οποιασδήποτε τροποποίησης 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).

6.1.7 Εγκριτική διαδικασία Φακέλου Κλινικής Δοκιμής στις Αρμόδιες Αρχές

Η παράγραφος 1, 2, 4 του άρθρου 8 της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03, σχετικά με Έναρξη κλινικής μελέτης δηλώνει:

Η κλινική μελέτη αρχίζει μετά από απόφαση του ΕΟΦ κατά τα ειδικότερα οριζόμενα στις επόμενες παραγράφους του άρθρου αυτού και υπό την προϋπόθεση ότι η ΕΕΔ έχει γνωμοδοτήσει θετικά. Σε περίπτωση που η ΕΕΔ γνωμοδοτήσει αρνητικά, ο ΕΟΦ δεν μπορεί να χορηγήσει την έγκριση. Σε περίπτωση που η γνώμη της ΕΕΔ είναι θετική ο ΕΟΦ δύναται να χορηγήσει την έγκριση.

Σε περίπτωση που η προθεσμία για λήψη απόφασης από τον ΕΟΦ παρέλθει άπρακτη και εφόσον η ΕΕΔ έχει γνωμοδοτήσει θετικά, μπορεί να αρχίσει η κλινική μελέτη με τεκμαιρόμενη σιωπηρή έγκριση του ΕΟΦ στην περίπτωση αυτή.

Πριν από την έναρξη οποιασδήποτε κλινικής μελέτης, ο χορηγός είναι υποχρεωμένος να υποβάλει εγγράφως αίτηση και πλήρη φάκελο της υπό έγκριση μελέτης στην αρμόδια Υπηρεσία του ΕΟΦ και στην ΕΕΔ. Οι σχετικές με τη λήψη αυτών των αποφάσεων διαδικασίες μπορούν να διεξάγονται παραλλήλως εφόσον το επιθυμεί ο χορηγός.

Η εξέταση μιας νομότυπης αίτησης έγκρισης από τον ΕΟΦ πραγματοποιείται το ταχύτερο δυνατόν και δεν υπερβαίνει τις 60 ημέρες. Ο ΕΟΦ μπορεί ωστόσο να κοινοποιήσει στον χορηγό, ακόμη και πριν από τη λήξη της περιόδου αυτής, ότι δεν έχει αντιρρήσεις. Ουδεμία περαιτέρω παράταση της προθεσμίας του προηγούμενου εδαφίου χορηγείται, εκτός αν πρόκειται για μελέτες των φαρμάκων που αναφέρονται στην παράγραφο 6 ντου άρθρου 7, για τα οποία χορηγείται παράταση της προθεσμίας για 30 το πολύ ημέρες ακόμη.

Για τα προϊόντα αυτά η προθεσμία των 90 ημερών μπορεί να παραταθεί για 90 ακόμη ημέρες σε περίπτωση διαβουλεύσεως μιας ομάδας ή μιας επιτροπής. Στην περίπτωση αλλογονιδιακής κυτταρικής θεραπείας δεν υπάρχει χρονικό όριο για την προθεσμία έγκρισης (ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292, 2001).

6.1.7.1 Εγκριτική διαδικασία Κλινικής Δοκιμής στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων

Σύμφωνα με την Εγκύκλιο του ΕΟΦ που εκδόθηκε στις 23 Δεκεμβρίου 2010 με Αρ. Πρ.88148, ο πλήρης φάκελος κατάθεσης κλινικής δοκιμής στον ΕΟΦ περιλαμβάνει σε τελική μορφή τα ακόλουθα έγγραφα:

Η κατάθεση του φακέλου θα γίνεται σε <u>έντυπη και σε ηλεκτρονική μορφή(CD-ROM). Δεν απαιτείται σε έντυπη μορφή το IB , ο IMPD και ο φάκελος NIMP.</u>

Στο CD-ROM θα περιέχεται και XML αρχείο της αίτησης στην αγγλική γλώσσα.

Περιεχόμενα του φακέλου:

1. Συνοδευτική επιστολή με τα περιεχόμενα που ορίζονται στην ενότητα 2.3 (βλ. υπόδειγμα http://www.eof.gr/web/guest/clinical/interventional)

   - ✓ Ο αιτών θα πρέπει να υποβάλει υπογεγραμμένη συνοδευτική επιστολή μαζί με την αίτηση. Στο θέμα θα πρέπει να αναφέρεται ο αριθμός EudraCT και ο αμετάβλητος αριθμός πρωτοκόλλου του χορηγού (αν υπάρχει) μαζί με τον τίτλο της δοκιμής.
   - ✓ Στη συνοδευτική επιστολή, ο αιτών θα πρέπει να εφιστά την προσοχή στις ιδιομορφίες της δοκιμής.
   - ✓ Ωστόσο, στη συνοδευτική επιστολή δεν είναι απαραίτητη η επανάληψη πληροφοριών οι οποίες περιλαμβάνονται ήδη στο έντυπο αίτησης της κλινικής δοκιμής, με τις ακόλουθες εξαιρέσεις:
     - συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του πληθυσμού δοκιμής, όπως π.χ. συμμετέχοντες στην κλινική δοκιμή οι οποίοι δεν είναι σε θέση να δώσουν συγκατάθεση ή είναι ανήλικοι.
     - αν η δοκιμή αφορά πρώτη χορήγηση μιας νέας δραστικής ουσίας σε ανθρώπους.
     - αν υπάρχει επιστημονική συμβουλή (scientific advice), σχετικά με τη δοκιμή ή με το IMP , από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων ή την αρμόδια εθνική αρχή κράτους μέλους ή τρίτης χώρας.
     - αν η δοκιμή αποτελεί τμήμα ή πρόκειται να αποτελέσει τμήμα ενός Προγράμματος Παιδιατρικής Έρευνας (PIP), όπως αναφέρεται στον Τίτλο II, Κεφάλαιο 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 2006, για τα παιδιατρικά φάρμακα . Αν ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει ήδη εκδώσει απόφαση για τα PIP, η συνοδευτική επιστολή θα πρέπει να περιλαμβάνει τον ηλεκτρονικό σύνδεσμο που παραπέμπει στην απόφαση του Οργανισμού, στον δικτυακό του τόπο (βλ. επίσης ενότητα 2.9).
   - ✓ Στη συνοδευτική επιστολή, ο αιτών θα πρέπει να επισημαίνει αν το δοκιμαζόμενο ή το μη δοκιμαζόμενο φάρμακο είναι ναρκωτική και ψυχοτρόπος ουσία.
   - ✓ Ο αιτών θα πρέπει να δηλώσει σε ποιο σημείο περιλαμβάνονται οι σχετικές πληροφορίες στον φάκελο αίτησης.
   - ✓ Ο αιτών θα πρέπει να αναφέρει επακριβώς στη συνοδευτική επιστολή σε ποιο σημείο του φακέλου αίτησης περιλαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με αναφορές ασφαλείας για να εκτιμηθεί αν μια ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί ύποπτη μη αναμενόμενη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (SUSAR).

- ✓ Στην περίπτωση επανυποβολής (βλ. ενότητα 2.1.4.3), ο αιτών πρέπει να επισημάνει τις αλλαγές σε σχέση με την προηγούμενη υποβολή.

2. Επιβεβαίωση παραλαβής αριθμού EudraCT

   - ✓ Πριν από την υποβολή ενός αιτήματος προς τον ΕΟΦ, ο αιτών πρέπει να λάβει έναν μοναδικό αριθμό EudraCT από το Κοινοτικό Σύστημα Κλινικών Δοκιμών EudraCT με τη διαδικασία που περιγράφεται στην ισχύουσα έκδοση του εγγράφου «Λεπτομερείς οδηγίες για την ευρωπαϊκή βάση δεδομένων κλινικών δοκιμών». Ο αριθμός αυτός προσδιορίζει το πρωτόκολλο για μια δοκιμή, είτε αυτή διεξάγεται σε ένα είτε σε περισσότερα κέντρα , σε ένα ή περισσότερα κράτη μέλη. Για να λάβει αυτόματα τον αριθμό EudraCT από τη βάση δεδομένων, ο αιτών πρέπει να παράσχει ορισμένες πληροφορίες.

3. Έντυπο αίτησης κλινικής δοκιμής (στην ελληνική)

   http://www.eof.gr/web/guest/clinical/interventional)

   - ✓ Για κλινικές δοκιμές που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03, παρέχεται ένα ενιαίο για την ΕΕ έντυπο αίτησης κλινικών δοκιμών, το οποίο είναι δημοσιευμένο στον 10ο Τόμο του EudraLex « *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*» .
   - ✓ Ορισμένες από τις πληροφορίες στο έντυπο, όπως οι πληροφορίες που σχετίζονται με τον αιτούντα και το όνομα των ερευνητών, θα είναι συναφείς στην Ελλάδα.
   - ✓ Η υπογραφή του αιτούντος θα επιβεβαιώνει πως ο χορηγός είναι ικανοποιημένος για το γεγονός ότι:
     - οι πληροφορίες που παρέχονται είναι πλήρεις.
     - τα έγγραφα που επισυνάπτονται περιλαμβάνουν ακριβή αναφορά των διαθέσιμων πληροφοριών.
     - η κλινική δοκιμή θα διενεργηθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο. και
     - η κλινική δοκιμή θα διενεργηθεί και θα αναφερθούν πληροφορίες σχετικές με τις SUSARs και τα αποτελέσματα, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία.

- ✓ Ο αιτών θα πρέπει να αποθηκεύσει τα δεδομένα του πλήρους ηλεκτρονικού εντύπου αίτησης κλινικής δοκιμής ως αρχείο XML χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες εφαρμογές και να υποβάλει το ηλεκτρονικό αντίγραφο αυτού του αρχείου XML σε CD-ROM.
- ✓ Περισσότερες πληροφορίες όσον αφορά το έντυπο αίτησης κλινικής δοκιμής και τον τρόπο συμπλήρωσής του, είναι διαθέσιμες στην ισχύουσα μορφή των παρακάτω εγγράφων:
  - Λεπτομερείς οδηγίες για την ευρωπαϊκή βάση δεδομένων κλινικών δοκιμών .
  - Εγχειρίδιο χρήστη EudraCT . και
  - Συχνές ερωτήσεις για το EudraCT.
- ✓ Επιπλέον, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων διαθέτει υπηρεσία υποστήριξης για τους αιτούντες οι οποίοι έχουν ερωτήσεις σχετικά με το EudraCT.

- ✓ Ορισμένες πληροφορίες που περιλαμβάνονται στο έντυπο αίτησης κλινικής δοκιμής θα δημοσιοποιηθούν, μετά την εισαγωγή τους στο EudraCT από τον ΕΟΦ. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί με το να καταστούν δημοσίως διαθέσιμα ορισμένα πεδία δεδομένων στο EudraCT σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές που έχει δημοσιεύσει η Ευρωπαϊκή Επιτροπή.

4. Εάν ο αιτών δεν είναι ο χορηγός, επιστολή εξουσιοδότησης στον αιτούντα να ενεργεί εξ ονόματος του χορηγού.
5. Κατάλογος Αρμοδίων Αρχών προς τις οποίες έχει υποβληθεί η αίτηση και την απόφαση, σε περίπτωση που έχει εκδοθεί.
6. Παράβολο
7. Περίληψη του πρωτοκόλλου (στην Ελληνική)
8. Πρωτόκολλο με τα περιεχόμενα που ορίζονται στην ενότητα 2.5 (στην Ελληνική)

   - ✓ Σύμφωνα με το άρθρο 2 στοιχείο η) της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03, το πρωτόκολλο είναι έγγραφο που περιγράφει τον ή τους στόχους, το σχεδιασμό, τη μεθοδολογία , τις στατιστικές θεωρήσεις και την οργάνωση μιας δοκιμής.
   - ✓ Το πρωτόκολλο θα πρέπει να προσδιορίζεται από τον τίτλο, τον κωδικό αριθμό πρωτοκόλλου του χορηγού, που είναι συγκεκριμένος για όλες τις εκδόσεις του πρωτοκόλλου (αν υπάρχει), την ημερομηνία και τον αριθμό έκδοσης που θα ενημερωθεί όταν τροποποιηθεί το πρωτόκολλο, καθώς και έναν σύντομο τίτλο ή όνομα που του έχει εκχωρηθεί.
   - ✓ Για το περιεχόμενο και τη μορφή του πρωτοκόλλου, γίνεται αναφορά στην ενότητα 6 του *Community guideline on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)*. Συγκεκριμένα, το πρωτόκολλο πρέπει να περιλαμβάνει:

     - έναν σαφή και χωρίς αμφισημίες ορισμό για το πέρας της εν λόγω δοκιμής. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτός θα είναι η ημερομηνία της τελευταίας επίσκεψης του τελευταίου ασθενή που συμμετέχει στη δοκιμή. Οποιεσδήποτε εξαιρέσεις θα πρέπει να αιτιολογούνται στο πρωτόκολλο και
     - μια περιγραφή του σχεδίου για την παροχή οποιασδήποτε επιπρόσθετης φροντίδας προς τους συμμετέχοντες μετά το τέλος της συμμετοχής τους στη δοκιμή, εφόσον διαφέρει από τη φροντίδα που αναμένεται κανονικά να τους παρασχεθεί σύμφωνα με την πάθηση του κάθε συμμετέχοντος στην κλινική δοκιμή.

- ✓ Το πρωτόκολλο θα πρέπει να περιγράφει με σαφήνεια τυχόν υπομελέτες που θα διεξαχθούν σε όλα τα κέντρα δοκιμών ή μόνο σε ορισμένα κέντρα.

- ✓ Στο πρωτόκολλο θα πρέπει επίσης να περιέχονται σχετικές πληροφορίες για την αξιολόγηση της κλινικής δοκιμής από την Ε.Ε.Δ. Για αυτόν τον σκοπό, το πρωτόκολλο πρέπει να περιλαμβάνει τις παρακάτω πληροφορίες:
    - επιχειρηματολογία για την καταλληλότητα της κλινικής δοκιμής και του σχεδιασμού της για να επιτρέψει την αξιολόγηση σύμφωνα με το άρθρο 6 παράγραφος 3 στοιχείο α) της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03 ·
    - αξιολόγηση των ενδεχόμενων ωφελημάτων και κινδύνων όπως απαιτείται από το άρθρο 3 παράγραφος 2 (α) της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03) [πρβ. άρθρο 6 παράγραφος 3(β) της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03]·
    - αιτιολόγηση για τη συμμετοχή ατόμων που είναι ανίκανα να δώσουν εν επιγνώσει τη συγκατάθεσή τους ή άλλων ειδικών κατηγοριών πληθυσμού, όπως οι ανήλικοι [πρβ. άρθρο 6 παράγραφος 3 (ζ) της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03· και
    - λεπτομερή περιγραφή της διαδικασίας επιλογής και της συγκατάθεσης , ειδικά όταν οι συμμετέχοντες είναι ανίκανοι να παράσχουν εν επιγνώσει συγκατάθεση [πρβ. άρθρο 6 παράγραφος 3 (δ) της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03.
- ✓ Περισσότερες λεπτομέρειες παρέχονται στο ξεχωριστό έγγραφο οδηγιών της Ευρωπαϊκής Επιτροπής βάσει του άρθρου 8 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ.
- ✓ Ο χορηγός μπορεί να επιθυμεί να διενεργήσει μια κλινική δοκιμή με δραστική ουσία η οποία κυκλοφορεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση με διαφορετικές εμπορικές ονομασίες φαρμάκων , τα οποία έχουν άδειες κυκλοφορίας στα οικεία κράτη μέλη. Αυτό μπορεί να συμβαίνει, για παράδειγμα, όταν αποσκοπεί να αντιμετωπίσει την τοπική κλινική πρακτική σε κάθε κέντρο κλινικής δοκιμής στο οικείο κράτος μέλος. Σε αυτήν την περίπτωση το πρωτόκολλο μπορεί να καθορίζει τη θεραπεία μόνο με βάση τη δραστική ουσία ή τον Κωδικό ATC (επίπεδα 3-5) και να μην προσδιορίζει την εμπορική ονομασία κάθε προϊόντος.
- ✓ Όσον αφορά την κοινοποίηση ανεπιθύμητων συμβάντων, το πρωτόκολλο:
    - μπορεί να προσδιορίζει σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα τα οποία δεν απαιτούν άμεση αναφορά από τον ερευνητή (πρβ. άρθρο 15 παράγραφος 1 της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03)· και
    - θα πρέπει να προσδιορίζει ανεπιθύμητα συμβάντα ή εργαστηριακές ανωμαλίες οι οποίες είναι κρίσιμες όσον αφορά τις αξιολογήσεις ασφάλειας που πρέπει να αναφερθούν στον χορηγό (πρβ. άρθρο 15 παράγραφος 2 της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03).
- ✓ Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστεί να αναφερθούν στο πρωτόκολλο λόγοι αποκάλυψης της ταυτότητας (αποτυφλοποίησης) του IMP. Για το θέμα γίνεται

λεπτομερής περιγραφή στις κατευθυντήριες γραμμές για την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών που είναι δημοσιευμένες στον 10ο Τόμο του *EudraLex « The Rules Governing Medicinal Products in the European Union»* .

- ✓ Όσον αφορά τις first-in-human κλινικές δοκιμές, παρέχονται συμπληρωματικές οδηγίες στο έγγραφο *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal* .
- ✓ Το πρωτόκολλο θα πρέπει να συνοδεύεται από μια σύνοψη του πρωτοκόλλου.
- ✓ Το πρωτόκολλο θα πρέπει να έχει υπογραφεί από τον χορηγό και:
  - τον γενικό συντονιστή-ερευνητή για μια πολυκεντρική / πολυεθνική δοκιμή, ή
  - τον κύριο ερευνητή σε μια δοκιμή που διενεργείται σε ένα μόνο κέντρο.

9. Συμφωνητικό μεταξύ χορηγού και ερευνητή
10. Σύντομο και πρόσφατο βιογραφικό σημείωμα των κύριων ερευνητών για όλα τα κέντρα στα οποία διεξάγεται η μελέτη
11. Έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης των συμμετεχόντων (κωδικός , έκδοση , ημερομηνία)
12. IB ή το έγγραφο που αντικαθιστά το IB, όπως ορίζεται στην ενότητα 2.6

- ✓ Σύμφωνα με το άρθρο 2 στοιχείο ζ) της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03, το εγχειρίδιο του ερευνητή (IB) είναι «η συγκέντρωση των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων που αφορούν στο ή στα υπό έρευνα φάρμακα , και τα οποία είναι χρήσιμα για τη μελέτη του εν λόγω προϊόντος ή προϊόντων στον άνθρωπο.»
- ✓ Η αίτηση για τη χορήγηση άδειας για τη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής πρέπει να συνοδεύεται από το εγχειρίδιο του ερευνητή (IB) ή κάποιο έγγραφο το οποίο να χρησιμοποιείται αντί του (IB) (βλ. παρακάτω). Σκοπός του είναι να παράσχει στους ερευνητές και σε όσους συμμετέχουν στη δοκιμή, πληροφορίες προκειμένου να τους διευκολύνει στην κατανόηση του σκεπτικού και στη συμμόρφωση με βασικά χαρακτηριστικά του πρωτοκόλλου, όπως η δόση, η συχνότητα/διάστημα χορήγησης των δόσεων, οι μέθοδοι χορήγησης και οι διαδικασίες παρακολούθησης για την ασφάλεια.
- ✓ Το περιεχόμενο, η μορφή και οι διαδικασίες για την ενημέρωση του (IB) πρέπει να συμμορφώνονται με το άρθρο 8 παράγραφος 1 της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3α/79602/25-1-07 , 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 και με τις Κατευθυντήριες γραμμές της Κοινότητας για την Ορθή Κλινική Πρακτική (CPMP/ICH/135/95). Θα πρέπει να περιλαμβάνει όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες και αποδείξεις που στηρίζουν το σκεπτικό για την προτεινόμενη κλινική δοκιμή και την ασφαλή χρήση των IMP στη δοκιμή και μπορεί να παρουσιαστεί υπό τη μορφή περιλήψεων.

- ✓ Η εγκεκριμένη Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος («ΠΧΠ») μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί του (IB) αν το υπό έρευνα φάρμακο (IMP) έχει άδεια κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος ή χώρα ICH και χρησιμοποιείται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Όσον αφορά τις χώρες ICH, χρησιμοποιείται έγγραφο που αντιστοιχεί στη ΠΧΠ. Αν οι όροι χρήσης στην κλινική δοκιμή διαφέρουν από αυτές που έχουν εγκριθεί, η ΠΧΠ θα πρέπει να συμπληρωθεί με μια περίληψη των συναφών μη κλινικών και κλινικών δεδομένων τα οποία στηρίζουν τη χρήση του IMP στην κλινική δοκιμή. Όταν το IMP προσδιορίζεται στο πρωτόκολλο μόνο από τη δραστική του ουσία, ο χορηγός θα πρέπει να επιλέξει μια ΠΧΠ ως αντίστοιχη του (IB) για όλα τα φάρμακα που περιέχουν αυτήν τη δραστική ουσία και χρησιμοποιούνται σε οποιοδήποτε κέντρο διενέργειας κλινικής δοκιμής.
- ✓ Για πολυεθνική δοκιμή όπου το φάρμακο που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε κάθε κράτος μέλος είναι αυτό για το οποίο έχει χορηγηθεί άδεια σε εθνικό επίπεδο και η ΠΧΠ διαφέρει μεταξύ των κρατών μελών, ο χορηγός θα πρέπει να επιλέξει μια ΠΧΠ για να αντικαταστήσει το (IB) για το σύνολο της κλινικής δοκιμής. Αυτή η ΠΧΠ πρέπει να είναι η καταλληλότερη για την κατοχύρωση της ασφάλειας των ασθενών.
- ✓ Το (IB) όπως τροποποιήθηκε και εγκρίθηκε τελευταία από τον ΕΟΦ ή το ισοδύναμο έγγραφο (πχ. η ΠΧΠ για προϊόντα που κυκλοφορούν) χρησιμεύει ως αναφορά πληροφοριών ασφαλείας για την εκτίμηση οποιασδήποτε αναμενόμενης ανεπιθύμητης ενέργειας που θα μπορούσε να προκύψει κατά τη διάρκεια μιας κλινικής δοκιμής.

13. <u>IMPD/απλοποιημένος IMPD, όπως ορίζεται στις ενότητες 2.7 και 2.7.3</u>
    - ✓ Το άρθρο 2 στοιχείο δ) της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03 ορίζει το υπό έρευνα φάρμακο (IMP) ως εξής: «Φαρμακευτική μορφή δραστικής ουσίας ή εικονικό σκεύασμα (placebo) που δοκιμάζεται ή χρησιμοποιείται ως αναφορά κατά τη διεξαγωγή κλινικής μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που έχουν ήδη άδεια κυκλοφορίας αλλά χρησιμοποιούνται ή παρασκευάζονται (μορφή ή συσκευασία) κατά τρόπο διαφορετικό από την εγκεκριμένη μορφή, ή χρησιμοποιούνται για μη εγκεκριμένη ένδειξη ή για τη συλλογή περαιτέρω στοιχείων σχετικά με την εγκεκριμένη μορφή.»
    - ✓ Ο φάκελος του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος (IMPD) παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα οποιουδήποτε IMP (δηλ. προϊόν αναφοράς και εικονικό σκεύασμα), την παραγωγή και τον έλεγχο του IMP και δεδομένα από μη κλινικές μελέτες και από την κλινική του χρήση. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις όπου το IMP έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας, δεν απαιτείται (IMPD). Αναφορά γίνεται στην ενότητα 2.7.1 (όσον αφορά τη συμμόρφωση με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής, (GMP) και την ενότητα 2.7.3 (όσον αφορά τα δεδομένα).
    - ✓ Απλοποιημένος IMPD με παραπομπή σε άλλη τεκμηρίωση - Ο αιτών έχει τη δυνατότητα να παραπέμψει σε άλλη τεκμηρίωση η οποία θα μπορούσε να

υποβληθεί μεμονωμένα ή μαζί με έναν απλοποιημένο IMPD το οποίο θα περιλαμβάνει τις πληροφορίες του πίνακα 1.

14. Συμμόρφωση με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής (GMP) για τα IMPs , όπως ορίζονται στην ενότητα 2.7.1.

- ✓ Όσον αφορά τη συμμόρφωση με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής (GMP), στις παρακάτω περιπτώσεις δεν απαιτείται υποβολή τεκμηρίωσης:
  - o όταν το IMP διαθέτει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή σε κάποια χώρα ICH, δεν έχει τροποποιηθεί και παρασκευάζεται στην ΕΕ· ή
  - o το IMP δεν παρασκευάζεται στην ΕΕ, αλλά διαθέτει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ και δεν έχει τροποποιηθεί.
- ✓ Αν το IMP δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή σε κάποια χώρα ICH και δεν παρασκευάζεται στην ΕΕ, απαιτείται να υποβληθεί η παρακάτω τεκμηρίωση:
  - o αντίγραφο της άδειας εισαγωγής υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων , όπως αναφέρεται στο άρθρο 12 παράγραφο 1 Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03 · και
  - o πιστοποιητικό από το ειδικευμένο πρόσωπο (QP) στην Ε.Ε. ότι η παρασκευή έγινε σε συμμόρφωση με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής (GMP) , οι οποίοι είναι τουλάχιστον ισότιμοι με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής (GMP) στην Ε.Ε. Όσον αφορά αυτό το πιστοποιητικό , υπάρχουν συγκεκριμένες ρυθμίσεις που ορίζουν οι συμφωνίες αμοιβαίας αναγνώρισης μεταξύ της ΕΕ και τρίτων χωρών .
- ✓ Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, για να τεκμηριωθεί συμμόρφωση με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής (GMP) , όπως ορίζεται στην Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3α /7567/6-8-2008 και τις λεπτομερείς οδηγίες εφαρμογής για τα IMP , ο αιτών θα πρέπει να υποβάλλει ένα αντίγραφο της άδειας παρασκευής/εισαγωγής υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, όπως αναφέρεται στο άρθρο 12 παράγραφος 1 της Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3/89292/31-12-03 που ορίζει τον σκοπό της άδειας παρασκευής/εισαγωγής.

15. Δεδομένα για την ποιότητα των ΥΕΦΠ (IMPs) όπως ορίζονται στην ενότητα 2.7.2.2.

- ✓ Τα δεδομένα ποιότητας πρέπει να υποβάλλονται με μια λογική δομή, όπως οι επικεφαλίδες της ισχύουσας έκδοσης του εντύπου *'Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials'*. Το έγγραφο αυτό περιλαμβάνει επίσης οδηγίες για την ποιότητα των εικονικών σκευασμάτων (placebos).
- ✓ Όσον αφορά στα βιοτεχνολογικά IMPs, γίνεται αναφορά στο έγγραφο *'Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products, as amended'*.

- ✓ Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, στις οποίες δεν δικαιολογούνται προσμίξεις από τις προδιαγραφές ή όταν εντοπίζονται μη αναμενόμενες προσμίξεις (που δεν καλύπτονται από τις προδιαγραφές), θα πρέπει να επισυνάπτεται το πιστοποιητικό ανάλυσης για προϊόντα δοκιμών. Οι αιτούντες θα πρέπει να αξιολογήσουν την ανάγκη υποβολής ενός πιστοποιητικού TSE.

16. <u>Φάκελος NIMP, όπως ορίζεται στην ενότητα 2.8</u>

- ✓ Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής και δεν εμπίπτουν στο πεδίο του ορισμού ενός υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος είναι μη δοκιμαζόμενα φάρμακα («NIMPs»). Η «διαχωριστική γραμμή» μεταξύ των IMPs και των NIMPs περιγράφεται στο έγγραφο 'Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials'.
- ✓ Συνιστάται ιδιαιτέρως να χρησιμοποιούνται NIMPs με άδεια κυκλοφορίας στην Ελλάδα. Όταν αυτό δεν είναι δυνατόν, η επόμενη επιλογή πρέπει να είναι NIMPs με άδεια κυκλοφορίας σε κάποιο άλλο κράτος μέλος. Όταν αυτό δεν είναι δυνατόν, η επόμενη επιλογή πρέπει να είναι NIMPs με άδεια κυκλοφορίας σε μια χώρα ICH ή τρίτη χώρα που διατηρεί συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης με την ΕΕ (χώρα MRA) . Όταν δεν είναι δυνατόν, η επόμενη επιλογή θα πρέπει να είναι ένα μη δοκιμαζόμενο φάρμακο με άδεια κυκλοφορίας σε μια άλλη τρίτη χώρα. Διαφορετικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα NIMP που δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας.
- ✓ Για τις απαιτήσεις του φακέλου NIMP, γίνεται αναφορά στην ισχύουσα οδηγία που δημοσιεύθηκε στο έγγραφο EudraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 10.

17. <u>Τα συμπληρωματικά τμήματα της τεκμηρίωσης, όπως ορίζονται στην ενότητα 2.9</u>

- ✓ Επιπλέον των δικαιολογητικών που πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση έγκρισης για διεξαγωγή κλινικής δοκιμής όπως αναφέρονται στο Παράρτημα Ι , τα παρακάτω συμπληρωματικά έγγραφα πρέπει να περιλαμβάνονται στον φάκελο που υποβάλλεται στον ΕΟΦ:
    - αντίγραφο της γνωμοδότησης της Ε.Ε.Δ. εφόσον υφίσταται.
    - εάν είναι διαθέσιμο, αντίγραφο της περίληψης της επιστημονικής συμβουλής από οποιοδήποτε κράτος-μέλος ή τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων σχετικά με την κλινική δοκιμή. Η υποβολή αυτού του εγγράφου μετά από την υποβολή της αίτησης χορήγησης άδειας δεν θεωρείται αλλαγή της τεκμηρίωσης όπως αναφέρεται στην ενότητα 2.1.4.2.
    - αν η κλινική δοκιμή αποτελεί τμήμα του PIP, αντίγραφο της απόφασης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων όσον αφορά τη συμφωνία σχετικά με το PIP και τη γνωμοδότηση της Παιδιατρικής Επιτροπής, εκτός και αν αυτά τα έγγραφα είναι διαθέσιμα στο διαδίκτυο. Στην τελευταία περίπτωση, ο σύνδεσμος προς αυτήν την τεκμηρίωση στη συνοδευτική επιστολή αρκεί

(βλ. ενότητα 2.3). Η υποβολή αυτού του εγγράφου μετά από την υποβολή αίτησης για τη χορήγηση άδειας δεν πρέπει να θεωρείται ως αλλαγή της τεκμηρίωσης, όπως αναφέρεται στην ενότητα 2.1.4.2.

- Υπόδειγμα της ετικέτας στην Ελληνική γλώσσα σύμφωνα με το annex 13 (ΕΕΔ, 2019).

6.1.7.2 Εγκριτική διαδικασία Κλινικής Δοκιμής στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας

Σύμφωνα με την Εγκύκλιο που δημοσίευσε η ΕΕΔ στις 23 Ιουνίου 2017, με θέμα διευκρινήσεις/οδηγίες σχετικά με τον φάκελο κατάθεσης στην ΕΕΔ για τη χορήγηση γνωμοδότησης για κλινικές δοκιμές φαρμακευτικών ή ιατροτεχνολογικών προϊόντων, η Αρχική Γνωμοδότηση Κλινικής Δοκιμής πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής έγγραφα:

1. Συνοδευτική επιστολή (σύμφωνα με το πρότυπο ΕΕΔ Ιούνιος 2017-Βλ.Παράρτημα)
2. Φύλλο Παρακολούθησης Ερευνητικών Κέντρων (σύμφωνα με ΦΕΚ 390)
3. CD με όλα τα περιεχόμενα του φακέλου + Συνοδευτική επιστολή σε Word (1 CD)
4. Συμπληρωμένο έντυπο τυποποιημένης αίτησης στα Ελληνικά (προαιρετικά και στα Αγγλικά)
5. Εάν ο χορηγός δεν είναι ο αιτών, επιστολή εξουσιοδότησης του χορηγού προς τον αιτούντα προς ΕΕΔ
6. Επιβεβαίωση παραλαβής αριθμού EudraCT (φαρμακευτικό προϊόν) ή EUDAMED CIV ID (ιατροτεχνολογικό)
7. Περίληψη του Πρωτοκόλλου
8. Αναλυτικό Πρωτόκολλο με όλες τις τρέχουσες τροποποιήσεις στα Ελληνικά και στα Αγγλικά, αν η Ελληνική έκδοση είναι μετάφραση Παγκόσμιας έκδοσης. Το Αγγλικό πρωτόκολλο μπορεί να κατατίθεται μόνο ηλεκτρονικά (στο CD)

Επισημαίνεται ότι η ΕΕΔ εγκρίνει ΜΟΝΟΝ την Ελληνική έκδοση του πρωτοκόλλου, η οποία είναι και η μόνη έγκυρη έκδοση για τα Ελληνικά Κέντρα. Η ακριβής μετάφραση του πρωτοκόλλου στα Ελληνικά είναι αποκλειστική ευθύνη του χορηγού.

9. Έντυπο Ενημέρωσης και Συγκατάθεσης των συμμετεχόντων (Informed Consent Form/ ICF), στα Ελληνικά και στα Αγγλικά, αν η Ελληνική έκδοση είναι διατυπωμένη/ βασισμένη στην Παγκόσμια έκδοση.

Επισημαίνεται ότι η ΕΕΔ εγκρίνει ΜΟΝΟΝ την Ελληνική έκδοση του ICF, η οποία είναι και η μόνη έγκυρη έκδοση για τα Ελληνικά Κέντρα. Η απόδοση του ICF στα Ελληνικά είναι αποκλειστική ευθύνη του χορηγού, ο οποίος πρέπει να λάβει υπόψη του την Ελληνική Νομοθεσία και Εγκυκλίους των Αρχών, αλλά και την Ελληνική «κουλτούρα» (βλ. παράρτημα με ειδικές οδηγίες για το ICF). Αν προκύψει ανάγκη άλλης γλώσσας του ICF, για υποψήφιους ασθενείς που δεν κατανοούν καλά τα Ελληνικά, ο χορηγός θα προσκομίσει στην ΕΕΔ προς γνωμοδότηση πιστοποιημένη μετάφραση στην κατάλληλη γλώσσα του εγκεκριμένου Ελληνικού ICF.

10. Ερωτηματολόγια/ Ημερολόγια ασθενών στα Ελληνικά

11. Κάρτα ασθενούς

12. Άλλα έγγραφα/υλικά προς τους ασθενείς και/ ή προς τους οικείους τους ή τους φροντιστές (ενημερωτικά/ εκπαιδευτικά φυλλάδια, οδηγίες, DVD, τσάντες για τα φάρμακα, συλλέκτες βιολογικών υλικών κλπ).

Για τα υλικά είναι απαραίτητη η γνωμοδότηση της ΕΕΔ και υποβάλλονται φωτογραφίες (ταυτοποιημένες με ημερομηνία) και επισημαίνεται ότι η παροχή πρέπει να αιτιολογείται ότι αφορά τις ανάγκες της δοκιμής (στη συνοδευτική επιστολή), η αξία τους να είναι εύλογη και να μην αποτελούν κίνητρο για τους συμμετέχοντες, καθώς επίσης να μη φέρουν το λογότυπο της εταιρείας ή της κλινικής δοκιμής (να μη παραπέμπουν σε διαφήμιση), ειδικά αν πρόκειται για αντικείμενα ευρείας χρήσης (πχ τσάντες κλπ)

13. Έγγραφα/ Υλικά για τους Ερευνητές (επιστολές προς Γενικό Ιατρό/Προσωπικό Ιατρό του ασθενούς, αφίσες κλπ)

14. Τελευταίο πλήρως ενημερωμένο Φυλλάδιο Ενημέρωσης του Ερευνητή για το ερευνητικό φάρμακο (Investigator's Brochure - δεκτό στην Αγγλική γλώσσα) ή έγγραφο που αντικαθιστά το IB

15. Κατάλογος Αρμοδίων Αρχών άλλων χωρών της ΕΕ και τρίτων χωρών που έχει υποβληθεί ή προγραμματίζεται να υποβληθεί η συγκεκριμένη αίτηση κλινικής δοκιμής (όπου να φαίνεται η πορεία έγκρισης) και αποφάσεις/γνωμοδοτήσεις αν υπάρχουν

16. Συμφωνητικό μεταξύ Χορηγού και Κύριου Ερευνητή (υπογραφή για την τήρηση του πρωτοκόλλου)

17. Σύντομο βιογραφικό σημείωμα (μέχρι 3 σελίδες) των Κυρίων Ερευνητών/Συντονιστών Ερευνητών στην Ελλάδα και για όλα τα Ερευνητικά Κέντρα, στο οποίο να καταδεικνύεται η εμπειρία, η εξειδίκευση και η ικανότητα της ανάληψης και διεξαγωγής της υπό έγκριση κλινικής δοκιμής. Απαραίτητη προϋπόθεση η τεκμηριωμένη γνώση GCPs (αναφορά σε προηγούμενες/ τρέχουσες παρεμβατικές κλινικές δοκιμές και/ ή πιστοποιητικό εκπαίδευσης. Βλ. επίσης σχετική ανακοίνωση ΕΟΦ/ 29-7-2015)

18. Οικονομική Σύμβαση, με τα Παραρτήματά της, για όλα τα Ερευνητικά Κέντρα, υπογεγραμμένη από τον Χορηγό και τον Ερευνητή και κατατεθειμένη στο ΔΣ του Νοσοκομείου (αρ. πρωτοκόλλου κατάθεσης). Η οικονομική σύμβαση πρέπει να είναι στα Ελληνικά και σύμφωνα με το ΦΕΚ 390, Τεύχος Β, 21-2-2013.

19. Κατάθεση προς έγκριση της δοκιμής από Επιστημονικό Συμβούλιο (ΕΣ) του κάθε Ερευνητικού Κέντρου στο οποίο πρόκειται να διεξαχθεί η δοκιμή (αντίγραφο πρωτοκολλημένης επιστολής προς ΕΣ)/ απόφαση του ΕΣ, αν είναι ήδη διαθέσιμη.

Αν και η κατάθεση της επιστολής κατά κανόνα γίνεται από τον Ερευνητή, ο χορηγός/ αιτών φέρει την ευθύνη διασφάλισης της ακρίβειας του περιεχομένου της επιστολής: Πρέπει να

κατατεθούν στο ΕΣ, συνημμένα της επιστολής, όλα τα έγγραφα, με την ίδια έκδοση και ημερομηνία, για τα οποία ζητείται η αντίστοιχη γνωμοδότηση της ΕΕΔ.

20. Αντίγραφο του αναλυτικού προϋπολογισμού του κόστους της κλινικής δοκιμής (Παράρτημα της οικονομικής σύμβασης) κατατεθειμένου στον αρμόδιο φορέα (αρ. πρωτοκόλλου ΥΠΕ/ ΕΛΚΕΑ, Πανεπιστήμια/ ΕΛΚΕ, ΔΣ Ιδιωτικών Νοσοκομείων)

21. Σύμβαση ασφάλισης (Ασφαλιστική βεβαίωση) για όσο χρονικό διάστημα διαρκεί η κλινική μελέτη από ασφαλιστικό φορέα που έχει την έδρα του εντός της Ε.Ε. και παρέχει τις υπηρεσίες του στην Ελλάδα για την κάλυψη της ευθύνης του Ερευνητή και του χορηγού. Το ύψος της 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 σε τουλάχιστον 200.000 Ευρώ ανά ασθενή. Σε περίπτωση κύησης (συμμετέχουσας ή συντρόφου συμμετέχοντος), αν ισχύει βάσει της φύσεως της δοκιμής, να αναγράφεται η ασφαλιστική κάλυψη του νεογνού σε περίπτωση βλάβης της υγείας του οφειλόμενης μετά βεβαιότητος στην κλινική δοκιμή (Βλ. σχετική ανακοίνωση ΕΕΔ)

22. Περιγραφή της διαδικασίας επιλογής των υποψηφίων συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή

    - *Ο χορηγός, πέρα από την επανάληψη των κριτηρίων εισαγωγής/αποκλεισμού του πρωτοκόλλου, πρέπει να επιδιώξει να δώσει περισσότερες πληροφορίες σε σχέση με τους τρόπους προσέγγισης/επιλογής των ασθενών (πχ επιστολές προς άλλους ιατρούς, επιστολές/ επικοινωνία με ασθενείς για τους οποίους έχει ήδη ιατρικό ιστορικό, ροή από τα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου κλπ.)*

    - *Επίσης να αναφερθούν τυχόν ιδιαιτερότητες του πρωτοκόλλου, όπως ευάλωτοι πληθυσμοί, αποκλεισμός ασθενών που δεν είναι σε θέση να υπογράψουν οι ίδιοι τη συγκατάθεση, λόγω ιδιαιτέρων απαιτήσεων του πρωτοκόλλου, οπότε στη συγκατάθεση δεν θα προβλέπονται πεδία για τον νόμιμο εκπρόσωπο ή τους 2 αμερόληπτους μάρτυρες.*

23. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για προϊόντα με άδεια κυκλοφορίας στην Ε.Ε. (εφόσον υπάρχει)

24. Εάν είναι διαθέσιμο, αντίγραφο της περίληψης της επιστημονικής συμβουλής σχετικά με την κλινική δοκιμή, από οποιοδήποτε κράτος-μέλος της ΕΕ ή τον ΕΜΑ.

25. Εάν η κλινική δοκιμή αποτελεί τμήμα του PIP (Paediatric Investigational Plan), αντίγραφο της απόφασης του ΕΜΑ όσον αφορά τη συμφωνία σχετικά με το PIP και τη γνωμοδότηση της Παιδιατρικής Επιτροπής ή τον σύνδεσμο στο διαδίκτυο.

26. Στοιχεία (διεύθυνση, σταθερό και κινητό τηλέφωνο) του υπεύθυνου επικοινωνίας της ερευνητικής ομάδας όπως αναφέρεται στο Άρθρο 3, παράγραφος 4 της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ (να σημειώνονται και στα ενημερωτικά έντυπα του ασθενούς)(ΕΕΔ,2019).

6.1.7.3 Εγκριτική διαδικασία σε επίπεδο Νοσοκομείου

Σε κάθε νοσοκομείο λειτουργεί το Επιστημονικό Συμβούλιο, σύμφωνα με τη διάταξη του άρθρου 9 του Ν. 3329/2005. Το Επιστημονικό Συμβούλιο του κάθε Νοσοκομείου έχει το ρόλο της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της αντίστοιχης Υ.Π.Ε., όπως αυτός περιγράφεται στην ΔΥΓ3/89292/2003 (Β΄ 1973). Τυχόν αντιρρήσεις επί της διεξαγωγής παρεμβατικής κλινικής μελέτης και του περιεχομένου του φακέλου, θα πρέπει να κοινοποιούνται στην ΕΕΔ εντός τριάντα (30) ημερών από την κατάθεση του φακέλου στο Επιστημονικό Συμβούλιο. Εάν μέσα σε προθεσμία τριάντα (30) ημερών κατά ανώτατο όριο από την ημερομηνία παραλαβής του φακέλου το Επιστημονικό Συμβούλιο δεν προβάλει ενστάσεις στη Διοίκηση του Νοσοκομείου, θεωρείται ότι υπάρχει τεκμαιρόμενη σιωπηρή θετική γνωμοδότηση.

Παράλληλα με την ως άνω διαδικασία, η Διοίκηση του Νοσοκομείου οφείλει να έχει ολοκληρώσει τις διαδικασίες επισκόπησης της τετραμερούς σύμβασης διεξαγωγής της Κλινικής μελέτης. Η Διοίκηση του Νοσοκομείου προβαίνει στην υπογραφή της σύμβασης ή την αιτιολογημένη απόρριψή της εντός πέντε (5) ημερών από τη θετική γνωμοδότηση η σιωπηρή θετική γνωμοδότηση του Επιστημονικού Συμβουλίου.

Στην γραμματεία του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου κατατίθεται από τον κύριο ερευνητή/επιστημονικά υπεύθυνο ο φάκελος της μελέτης, γίνεται εγγραφή στο πρωτόκολλο (αντίγραφο της εγγραφής παραδίδεται στον κύριο ερευνητή/επιστημονικά υπεύθυνο) και στην συνέχεια ο φάκελος προωθείται στο Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου.

Το περιεχόμενο των φακέλων των μελετών που κατατίθενται στο Επιστημονικό Συμβούλιο των Νοσοκομείων είναι κοινό και ενιαίο για όλα τα νοσοκομεία και δομές υγείας και περιλαμβάνει περιοριστικά τα ακόλουθα.

Στην περίπτωση παρεμβατικών κλινικών μελετών, ο Ερευνητής καταθέτει το πρωτόκολλο (αρκεί κατά την υποβολή το πρωτόκολλο στα αγγλικά και περίληψή του στα Ελληνικά), το έντυπο συγκατάθεσης, αντίγραφο όλων των υλικών που δίνονται στους συμμετέχοντες ασθενείς, το ασφαλιστήριο συμβόλαιο και βεβαίωση δωρεάν χορήγησης του υπό έρευνα προϊόντος.

Παράλληλα υποβάλλεται στη Διοίκηση του Νοσοκομείου φάκελος που περιλαμβάνει την πρωτοκολλημένη επιστολή κατάθεσης στο Επιστημονικό Συμβούλιο και την σύμβαση με όλα τα πρότυπα έντυπα συμπληρωμένα, προκειμένου να αξιολογηθεί.

Η κοστολόγηση όλων των εργαστηριακών και των διαγνωστικών εξετάσεων και των λοιπών διαδικασιών που τυχόν θα πραγματοποιηθούν στο νοσοκομείο, στο πλαίσιο διεξαγωγής κλινική μελέτης, θα γίνεται από την οικονομική υπηρεσία του νοσοκομείου, βάσει των επίσημων τιμοκαταλόγων όπως αυτοί ορίζονται από σχετικές υπουργικές αποφάσεις. Η δε τιμολόγηση θα γίνεται με έκδοση τιμολογίου παροχής υπηρεσιών, στο οποίο δεν θα πρέπει να αναγράφονται προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων ασθενών.

Ο Διοικητής του νοσοκομείου, εκτιμώντας της εισήγηση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου για τη διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης, την τυχόν κοστολόγηση σχετικών εξόδων που σχετίζονται με τη διεξαγωγή της μελέτης και τη βεβαίωση κάλυψης πάντων των

εν λόγω εξόδων από χορηγό, προχωρά στην υπογραφή της σύμβασης διεξαγωγής της μελέτης στο συγκεκριμένο νοσοκομείου εντός των χρονοδιαγραμμάτων που περιγράφονται και ύστερα από σύμφωνη γνώμη του Διοικητικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου. Το Διοικητικό Συμβούλιο του νοσοκομείου μπορεί αιτιολογημένα και εντός των προθεσμιών που προβλέπονται να απορρίψει τη σύναψη της σύμβασης για διεξαγωγή κλινικής μελέτης.

Ανεξάρτητα της έκβασης της υλοποίησης της κλινικής μελέτης στο εκάστοτε νοσοκομείο, καταβάλλεται από τον χορηγό ποσό πεντακοσίων ευρώ στο νοσοκομείο για την αξιολόγηση του φακέλου κατάθεσης και των συμβάσεων αντίστοιχα (ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292, 2001).

7 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αν και η Ελλάδα ήταν μια από τις πρώτες χώρες με θεσπισμένη νομοθεσία για κλινικές μελέτες, με πρώτη Υπουργική Απόφαση το 1984, δεν αποτελεί μια από τις ανταγωνιστικές ευρωπαϊκές χώρες παρ' όλο που πρόκειται για έναν κλάδο με τεράστια περιθώρια εξέλιξης και βελτίωσης. Σίγουρα μπορούν ακόμα να γίνουν σημαντικά βήματα ώστε η Ελλάδα να γίνει όχι μόνο ανταγωνιστική αλλά και προτιμώμενη από τους μεγάλους χορηγούς, και τα τελευταία χρόνια γίνονται σημαντικές προσπάθειες να μπεί η χώρα μας δυναμικά στον παγκόσμιο χάρτη των κλινικών μελετών.

Σε πανευρωπαϊκό επίπεδο η Ελλάδα μπορεί ήδη να συναγωνιστεί, και σε πολλές περιπτώσεις υπερτερεί κατά πολύ, σε χρόνους έγκρισης από πολλές ευρωπαϊκές χώρες. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα που έχουμε σαν χώρα είναι ότι χρησιμοποιούμε την πρότυπη τετραμερή σύμβαση διεξαγωγής κλινικής μελέτης, όπου όλα τα εμπλεκόμενα μέρη έχουν μια ενιαία προσέγγιση και οι διαπραγματεύσεις ολοκληρώνονται γρηγορότερα.

Η επιστημονική/ιατρική κοινότητα της Ελλάδας έχει να επιδείξει ερευνητές με διεθνή παρουσία, εμπειρία, αξιοπιστία και σωστή κατάρτηση καθώς και πολύ καλές επιδόσεις σε προηγούμενες μελέτες, βασή ελέγχων που έχουν πραγματοποιηθεί.

Υπάρχουν όμως και πολλές τεχνικές δυσκολίες στην υλοποίηση μιας κλινικής δοκιμής στα νοσοκομεία της χώρα μας. Λόγω έλλειψης κονδυλίων, δεν υπάρχουν πολλά πιστοποιημένα εργαστήρια νοσοκομείων, βαθμονομιμένες συσκευές και σύγχρονος εξοπλισμός που να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις κλινικές δοκιμές. Επίσης, υπάρχουν δυσκολίες στην διαχείριση των ενδονοσοκομειακών 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 να μην επαρκεί ή να μην 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 και ερασιτέχνες με αποτέλεσμα να προκύπτουν επιπλέον καθυστερήσεις στην ενεργοποίηση των ερευνητικών κέντρων.

Χρειαζόμαστε όμως τις κλινικές δοκιμές στην χώρα μας!

Για τους ασθενείς που έχουν 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 ερευνητές που δυναμώνει η παρουσία τους στο εξωτερικό με υψηλού κύρους δημοσιεύσεις και διεθνείς συνεργασίες, ενισχύοντας τις χρηματοδοτήσεις για ακαδημαϊκή έρευνα με σωστές υποδομές ερευνητικών εργαστηρίων και ερευνητικών κέντρων, ενισχύοντας

τους Ερευνητικούς Λογαριασμούς των Πανεπιστημίων καθώς και τις προσωπικές τους αποδοχές, ενώ αποτρέπονται από την αναζήτηση μιας καλύτερης καριέρας στο εξωτερικό.

Για τους επαγγελματίες υγείας που έχουν στην διάθεσή τους νέα φάρμακα και 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.

Για το Εθνικό Σύστημα Υγείας που αποκτά ερευνητικό «know-how», βελτιώνει την οργάνωση και τον εξοπλισμό και έχει εισροή εσόδων, 15% του προϋπολογισμού των κλινικών δοκιμών στα νοσοκομεία, και 5% του προϋπολογισμού στους οικονομικούς φορείς (ΥΠΕ/ΕΛΚΕ) για την κάλυψη αναγκών.

Για την Εθνική Οικονομία που εχει εισροή σημαντικών κεφαλαίων με δυνατότητα επενδύσεων σε δομές υγείας και αύξηση της απασχόλησης με δημιουργία νέων θέσεων εργασίας και αξιοποίηση εξειδικευμένου επιστημονικού ανθρώπινου δυναμικού σε διάφορους τομείς.

Χρειάζεται συνεργασία για επιτυχία από όλα τα συμβαλλόμενα μερη!

Τα νοσοκομεία καθώς επίσης και οι οικονομικοί φορείς (ΥΠΕ/ΕΛΚΕ) πρέπει να εναρμονιστούν με την νομοθεσία και να εκσυγχρονίσουν τις διαδικασίες εγκρίσεων και υπογραφών της τετραμερούς σύμβασης, για να μπορέσουμε να γίνουμε καθόλα ανταγωνιστικοί σε χρόνους εκρίσεων.

Η ενημέρωση των ασθενών καθώς και της κοινής γνώμης για τα οφέλη των κλινικών μελετών πρέπει να διευρυνθούν. Η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας είναι πλέον αρκετά δεκτική με την διαφήμιση ή προώθηση μιας κλινικής δοκιμής, φτάνει να μην αποτελεί δέλεαρ για τον υποψήφιο συμμετέχοντα. Θα πρέπει όμως να δημιουργηθούν, μέσα από εξουσιοδοτημένους φορείς, ηλεκτρονικές πλατφόρμες που θα παρέχουν πληροφορίες για τις κλινικές μελέτες στην χώρα μας σε απλή, κατανοητή γλώσσα και να ανασταλλεί επιτέλους η «δαιμονοποίηση» των κλινικών δοκιμών που υποστηρίζει την άποψη του συμμετέχοντα ως «πειραματόζωο».

Η χώρα μέσω επιστημονικών συνεδρίων διεθνούς ενδιαφέροντος για την ανάδειξη της κλινικής έρευνας πρέπει να προωθήσει τα συγκριτικά μας πλεονεκτήματα.

Η σωστή στελέχωση των ερευνητικών κέντρων είναι απαραίτητη. Η βασική προϋπόθεση είναι η ύπαρξη κυρίως έμπειρων ερευνητών αλλά αυτό από μόνο του δεν είναι επαρκές. Πρέπει να υπάρχει ακόμα νοσηλευτικό προσωπικό (study nurses), προσωπικό που να συντονίζει τις διαδικασίες της μελέτης (study coordinator), και διοικητικό προσωπικό (administrative site staff) που θα ασχολείται με τα καθήκοντα που του έχουν ανατεθεί από τον κύριο ερευνητή. Με αυτόν τον τρόπο το ερευνητικό κέντρο γίνεται ανταγωνιστικό και επιλέγεται από τους χορηγούς.

Η υλικοτεχνική υποδομή της δημόσιας περίθαλψης πρέπει να βελτιωθεί για να μην αντιμετωπίζουμε την άρνηση των χορηγών να πραγματοποιήσουν μελέτες στη χώρας μας, κατατάσσοντάς μας στις τριτοβάθμιες χώρες.

Τέλος είναι σημαντική η δημιουργία κωδικού κλινικών μελετών στην ηλεκτρονική συνταγογράφιση του Ε.Ο.Π.Υ.Υ. μέσω της Η.Δ.Ι.Κ.Α. για να υπάρχει δυνατότητα χρέωσης όλων των εξετάσεων που γίνονται σύμφωνα με το πρωτόκολλο και να πληρώνονται τα εργαστήρια των νοσοκομείων χωρίς καθυστερήσεις.

Συμπερασματικά θα ήταν σημαντικό να τονίσουμε ότι η διαδρομή που έχουμε να διανύσουμε έχει ακόμα πολλά εμπόδια αλλά δουλεύοντας πάντα με γνώμονα την Ορθή Κλινική Πρακτική, πάνω σε σωστές προδιαγραφές και με θέληση για ανάπτυξη και βελτίωση μπορούμε να καταφέρουμε να κάνουμε την Ελλάδα μια πλήρως ανταγωνιστική χώρα στις κλινικές δοκιμές και να επιτύχουμε σωστή ισορροπία μεταξύ της πολιτικής υγείας, κοινωνικής πολιτικής και της φαρμακευτικής πολιτικής.

8 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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

2. 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

3. Διακήρυξη του Ελσίνκι, 2 Φλεβάρη 2019, στην ιστοσελίδα: https://en.wikipedia.org/wiki/Declaration_of_Helsinki Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: http//:google.com

4. 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

5. 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

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

7. Imperial College Clinical Research Governance Office. Good Clinical Practice , 7 Φλεβάρη 2019, στην ιστοσελίδα : http://www.imperial.ac.uk/clinicalresearchoffice Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: http//:google.com

8. Otte A., M.-L. H. (2005). Good Clinical Practice: Historical background and key aspects. *Nuclear Medicine Communications*, 26:563–74

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

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

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

12.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

13. 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

14. 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

15. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Counsil 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

16. 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.

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

18. 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/fek-4131v22-12-2016-afpourgiki-apofasi-gia-klinikes-dokimes/.

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

20. 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]

21. 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.

22. 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

23. 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*.

24. 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

25. *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

26. 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/fek-4131v22-12-2016-afpourgiki-apofasi-gia-klinikes-dokimes/, Άρθρο 2

27. *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

28. 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

29. *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 6.0

30. Συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης σε κλινική δοκιμή του εοφ, 16 Φλεβάρη 2019, στην ιστοσελίδα: http://www.eof.gr/c/document_library/get_file?uuid=5f398dcb-8cf5-4a91-983c-5fe0669d6c6b&groupId=12225 Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: http//:google.com

31. Yfantopoulos J., Sarris M. (2001). Health related quality of life. Measurement methodology. Archives of Hellenic Medicine, 18(3): 218-229.

32. 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

_groupId=12225&_62_INSTANCE_PpP6_articleId=267104&_62_INSTANCE_PpP6_version=1.0 Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: http//:google.com

33. Εγκριτική διαδικασία κλινικής δοκιμής στον εοφ , 17 Φλεβάρη 2019, στην ιστοσελίδα: http://www.eof.gr/web/guest/law?p_p_id=62_INSTANCE_U0pw&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_count=3&_62_INSTANCE_U0pw_struts_action=%2Fjournal_articles%2Fview&_62_INSTANCE_U0pw_groupId=12225&_62_INSTANCE_U0pw_articleId=27700&_62_INSTANCE_U0pw_version=1.0 Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: http//:google.com

34. Εγκριτική διαδικασία κλινικής δοκιμής στην εεδ , 17 Φλεβάρη 2019, στην ιστοσελίδα: https://www.eof.gr/c/document_library/get_file?uuid=0941764e-992b-408d-9728-84ce8f3bb287&groupId=12225 Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: http//:google.com