



*Σχεδιασμός και Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας
Ιατρική Σχολή
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*

Κλινικές Μελέτες: Τάσεις και Πολιτικές Ανάπτυξης στην Ελλάδα

Διπλωματική Εργασία

Παύλος Ιντζές

Επιβλέπων καθηγητής: Αθανάσιος Βοζίκης

Αθήνα 2020

Ευχαριστίες

Με την περάτωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύνολο των καθηγητών μου και των ομιλητών οι οποίοι συμμετείχαν στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών “Σχεδιασμός και Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας” για την καθοριστική συνεισφορά τους στην απόκτηση νέας γνώσης τόσο στο αντικείμενο των σπουδών μου όσο και πέρα από αυτό.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέπων καθηγητή κ. Αθανάσιο Βοζίκη για την καθοδήγηση, τις χρήσιμες υποδείξεις και συμβουλές του, οι οποίες συντέλεσαν καθοριστικά στην υλοποίησή της.

Τέλος, δεν μπορώ να παραλείψω την οικογένειά μου, τη Ζωή και το Νίκο τους οποίους ευχαριστώ θερμά για την αμέριστη υποστήριξη και την κατανόησή τους.

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα	i
Κατάλογος Γραφημάτων	iii
Κατάλογος Πινάκων	v
Κατάλογος Εικόνων	vii
Εισαγωγή	1
Abstract	3
1. Σύντομη Ιστορική Αναδρομή	5
2. Ορισμός	5
3. Ανάπτυξη Φαρμάκων	6
3.1. Μη Παρεμβατικές Κλινικές Μελέτες	7
3.2. Παρεμβατικές Κλινικές Μελέτες.....	7
3.2.1. Φάση I	8
3.2.2. Φάση II.....	9
3.2.3. Φάση III.....	9
3.2.4. Φάση IV	10
4. Θεσμικό Πλαίσιο Κλινικών Μελετών	11
4.1. International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).....	13
4.1.1. Ορθή Κλινική Πρακτική (Good Clinical Practice - GCP).....	15
5. Νομοθετικό Πλαίσιο Ευρώπης - Ελλάδα.....	16
6. Ενδιαφερόμενα Μέρη – Stakeholders.....	18
6.1. Συμμετέχοντες	18
6.1.1. Πάσχοντες.....	18
6.1.2. Υγιή άτομα - εθελοντές	20
6.1.3. Οικογενειακό περιβάλλον	22
6.2. Ομάδες Ασθενών	22
6.3. Προσωπικό στα Κέντρα Κλινικών Δοκιμών	25
6.3.1. Κύριοι ερευνητές (Principal Investigators - PIs)	25

6.3.2.	Μέλη ομάδας κλινικών μελετών	27
6.3.3.	Λοιπό προσωπικό στα κέντρα κλινικών δοκιμών.....	28
6.4.	Κέντρα Κλινικών Δοκιμών	29
6.5.	Χορηγοί Κλινικών Μελετών - Συνεργάτες	31
6.6.	Ρυθμιστικές Αρχές.....	33
6.7.	Πολιτικό Περιβάλλον	34
6.8.	Άλλα Ενδιαφερόμενα Μέρη	35
7.	Σκοπός, Υλικό της Έρευνας και Μεθοδολογία	37
8.	Οι Κλινικές Δοκιμές στην Ελλάδα	40
9.	Συμπεράσματα.....	53
10.	Βιβλιογραφία.....	57

Κατάλογος Γραφημάτων

Γράφημα 8-1: Ποσοστιαία απεικόνιση πρόωρα τερματισμένων κλινικών μελετών με ή χωρίς αποτελέσματα με χορηγό κερδοσκοπικού και μη κερδοσκοπικού χαρακτήρα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.....41

Γράφημα 8-2: Ποσοστιαία απεικόνιση πρόωρα τερματισμένων κλινικών μελετών με ή χωρίς αποτελέσματα με χορηγό κερδοσκοπικού χαρακτήρα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.41

Γράφημα 8-3: Ποσοστιαία απεικόνιση των πρόωρα τερματισμένων παρεμβατικών κλινικών μελετών λόγω επιστημονικών ή μη επιστημονικών δεδομένων ανά Φάση (I, II, III, IV) για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.....44

Γράφημα 8-4: Ποσοστιαία απεικόνιση των πρόωρα τερματισμένων παρεμβατικών κλινικών μελετών λόγω αδυναμίας συμπλήρωσης του απαραίτητου αριθμού συμμετεχόντων ανά Φάση (II, III, IV) για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.....44

Γράφημα 8-5: Κατανομή των κρατών μελών της ΕΕ28 ανάλογα με τον αριθμό παρεμβατικών κλινικών μελετών οι οποίες ολοκληρώθηκαν και τερματίστηκαν πρόωρα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018.45

Γράφημα 8-6: Κατανομή των κρατών μελών της ΕΕ28 ανάλογα με τον αριθμό μη παρεμβατικών κλινικών μελετών οι οποίες ολοκληρώθηκαν και τερματίστηκαν πρόωρα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018.46

Γράφημα 8-7: Κατανομή των κρατών μελών της ΕΕ28 ανάλογα με τον πληθυσμό τους.
.....47

Γράφημα 8-8: Ποσοστιαία απεικόνιση των παρεμβατικών κλινικών μελετών ανά Φάση (I, II, III, IV) στην ΕΕ28 για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.....	49
Γράφημα 8-9: Ποσοστιαία απεικόνιση των παρεμβατικών κλινικών μελετών ανά Φάση (I, II, III, IV) στην Ελλάδα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.....	49
Γράφημα 8-10: Ποσοστιαία απεικόνιση των ποσοστών παρεμβατικών και μη παρεμβατικών κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.....	50
Γράφημα 8-11: Γραφική απεικόνιση του αριθμού παρεμβατικών μελετών στην Ελλάδα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov....	51
Γράφημα 8-12: Γραφική απεικόνιση του αριθμού μη παρεμβατικών μελετών στην Ελλάδα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.....	52

Κατάλογος Πινάκων

- Πίνακας 6-1:** Συγκεντρωτικός πίνακας των κύριων αιτιών οι οποίες αποτρέπουν τους πάσχοντες από τη συμμετοχή σε κλινικές μελέτες. 19
- Πίνακας 6-2:** Συγκεντρωτικός πίνακας των μη κυβερνητικών – μη κερδοσκοπικών οργανώσεων στήριξης ασθενών και των οικογενειών τους ανά πάθηση. Δεδομένα ελληνικό Υπουργείο Υγείας. 23
- Πίνακας 6-3:** Οι συνηθέστερες εργασίες οι οποίες συνοδεύουν τη διεξαγωγή κλινικών μελετών και συντελούν στη αύξηση του όγκου εργασίας των κύριων ερευνητών..... 26
- Πίνακας 6-4:** Συγκεντρωτικός πίνακας του υγειονομικού και διοικητικού προσωπικού που πιθανώς επιφορτίζεται εργασίες σχετικά με κλινικές μελέτες χωρίς να αποζημιώνεται από τον χορηγό. 28
- Πίνακας 6-5:** Συγκεντρωτικός πίνακας των χορηγών και συνεργατών έρευνας κλινικών μελετών , οι οποίοι εκτελούν εργασίες κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών ή/και φέρουν την ευθύνη αυτών. Περιλαμβάνονται κερδοσκοπικού και μη κερδοσκοπικού χαρακτήρα. 33
- Πίνακας 7-1:** Οι ορισμοί των όρων αναζήτησης όπως παρουσιάζονται στη βάση δεδομένων ClinicalTrials.gov, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν στη συλλογή δεδομένων για την παρούσα έρευνα. Πηγή: ClinicalTrials.gov [91]..... 38
- Πίνακας 8-1:** Συγκεντρωτικός πίνακας των λόγων πρόωρου τερματισμού παρεμβατικών κλινικών μελετών στην Ελλάδα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov. 43
- Πίνακας 8-2:** Συγκεντρωτικός πίνακας των ολοκληρωμένων και πρόωρα τερματισμένων παρεμβατικών κλινικών μελετών με συμμετέχοντες υγιείς εθελοντές στα κράτη μέλη

της ΕΕ28 για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από
ClinicalTrials.gov.....48

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 3-1: Οι τέσσερις κύριες Φάσεις των παρεμβατικών κλινικών μελετών (I, II, III, IV) όπου απεικονίζονται τα βασικά τους χαρακτηριστικά και οι συνήθεις αριθμοί συμμετεχόντων.8

Εικόνα 5-1: Το συνεργατικό πλαίσιο στο οποίο κινείται ο σχεδιασμός και η εφαρμογή του νέου Ευρωπαϊκού Κανονισμού (αριθ. 536/2014).....17

Εισαγωγή

Οι κλινικές μελέτες διαχωρίζονται σε παρεμβατικές και μη παρεμβατικές και αποτελούν αναγκαία βήματα για την απόδειξη επίτευξης του επιδιωκόμενου αποτελέσματος από τη χορήγηση ενός φαρμακευτικού σκευάσματος και την καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών. Εκτός από τη βελτίωση την οποία δύναται να επιφέρουν στο επίπεδο της υγείας των ασθενών, η διεξαγωγή τους συνοδεύεται και από οικονομικά οφέλη. Η πραγματοποίηση των κλινικών μελετών προϋποθέτει τη συμμετοχή όλων των ενδιαφερόμενων μερών. Στην παρούσα διπλωματική εργασία έγινε καταγραφή και ανάλυση των ενδιαφερόμενων μερών με σκοπό τον εντοπισμό των χαρακτηριστικών τα οποία ωθούν στη διεξαγωγή κλινικών μελετών και των λόγων για τους οποίους ενίοτε αποτελούν αποτρεπτικό παράγοντα. Η συμπλήρωση του απαιτούμενου αριθμού συμμετεχόντων και η κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία των κύριων ερευνητών εντοπίστηκαν ως οι πιο σημαντικοί παράγοντες για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών. Συγχρόνως πραγματοποιήθηκε συλλογή και ανάλυση δεδομένων από τη βάση δεδομένων του ClinicalTrials.gov σχετικά με τις κλινικές μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν σε διάστημα δέκα ετών (01/01/2009 έως 31/12/2018) στα 28 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης προκειμένου να συγκριθούν με αυτές στην Ελλάδα. Υπολογίστηκε ότι στην Ελλάδα πάνω από τέσσερις στις δέκα (41,1%) παρεμβατικές κλινικές μελέτες τερματίστηκαν λόγω αδυναμίας συμπλήρωσης του απαραίτητου αριθμού συμμετεχόντων. Εντοπίστηκε επίσης μειωμένος αριθμός κλινικών δοκιμών στη Φάση I (4%) σε σχέση με τον μέσο όρο της Ευρωπαϊκής Ένωσης (13%). Παράλληλα πραγματοποιήθηκε σύγκριση της Ελλάδας με κράτη μέλη ανάλογου πληθυσμού και διαπιστώθηκε ότι η υπό μελέτη χώρα υστερεί στον αριθμό κλινικών μελετών με τις περισσότερες συγκρινόμενες χώρες αλλά και με γειτονικές μικρότερου πληθυσμού. Διαπιστώθηκε αυξητική τάση των κλινικών μελετών για τη μελετώμενη χρονική περίοδο με τα αποτελέσματα να υποδεικνύουν την ανάγκη προσέγγισης και λήψης μέτρων για την παρακίνηση των ενδιαφερόμενων μερών με στόχο την αύξηση του αριθμού κλινικών μελετών στην Ελλάδα.

Abstract

Clinical research is divided into interventional and non interventional studies that constitute the necessary steps to proving the desired beneficial effect and to record all the adverse effects of the administered medicine. Apart from the anticipated improvement of patients' health, clinical research is associated with economic benefits. Conducting clinical research requires the involvement of all stakeholders. In this paper the various stakeholders are recorded and examined in order to analyze the characteristics which drive the implementation of clinical research and why they sometimes hinder it. It was concluded that achieving the enrollment goal and having properly trained and experienced principal investigators are the dominant factors associated with the implementation of clinical research. Simultaneously, an analysis of data on clinical trials from ClinicalTrials.gov was conducted for a ten year period (01/01/2009 to 31/12/2018) regarding the 28 members of the European Union which was then used for comparison with Greece. For Greece it was calculated that over four out of ten (41.1%) clinical trials were terminated due to low recruitment. Also a disproportionate number of Phase I clinical trials was recorded for Greece (4%) compared to the EU average (13%). The analysis indicated that fewer clinical trials take place in Greece compared to other EU countries which have approximately the same population and even with less populated neighboring countries. An increasing trend in clinical research was found over the examined period with the results indicating the need for engaging all stakeholders as to increase the number of clinical trials in Greece.

1. Σύντομη Ιστορική Αναδρομή

Οι μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα μίας θεραπευτικής αγωγής ή/και επέμβασης είναι τόσο παλιές όσο και ίδιος ο άνθρωπος. Με σκοπό τη βελτίωση του επιπέδου υγείας πάντα αναζητούνταν άμεσες ή έμμεσες παρεμβατικές διαδικασίες για πλήρη ή μερική αποκατάσταση, είτε για επίτευξη διαχειρησιμότητας των συμπτωμάτων μίας ασθένειας. Ποικίλες ουσίες, ήπιες και δραστικές, ιατρικές πράξεις καθώς και αλλαγές του τρόπου ζωής δοκιμάζονταν στους πάσχοντες από διάφορες νόσους. Εντούτοις καμία από αυτές τις έρευνες δεν θα μπορούσε να χαρακτηριστεί με τον όρο κλινική μελέτη που χρησιμοποιούμε σήμερα διότι η βελτίωση ή μη της κλινικής εικόνας ενός ασθενούς δεν ήταν βέβαιο ότι οφειλόταν στη συγκεκριμένη θεραπεία.

Το πρώτο παράδειγμα μίας κλινικής μελέτης αποτελεί η έρευνα του James Lind, ο οποίος το 1747 ερεύνησε την αποτελεσματικότητα διαφόρων τρόπων θεραπείας του σκορβούτου, μίας συχνής ασθένειας των ναυτικών της εποχής. Διαιρώντας δώδεκα άτομα σε έξι ομάδες των δύο και ακολουθώντας την ίδια δίαιτα αλλά με διαφορετικά συμπληρώματα διατροφής παρατήρησε ότι μόνο η ομάδα που λάμβανε φρούτα πλούσια σε βιταμίνη C παρουσίασε βελτίωση των συμπτωμάτων [1]. Περίπου δύο αιώνες αργότερα, το 1931, ο Amberson και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν τυχαιοποιημένο δείγμα σε κλινική μελέτη και εισήγαγαν την έννοια του τυφλού ελέγχου μελετώντας την αποτελεσματικότητα του χρυσοθειοθειικού νατρίου, ενός ενέσιμου φαρμάκου εκείνης της εποχής, σε ασθενείς με φυματίωση. Από αυτούς, έπειτα από ρίξιμο νομίσματος και χωρίς να το γνωρίζουν, οι μισοί έλαβαν την αγωγή ενώ στους υπόλοιπους έγινε ένεση που περιείχε μόνο απιονισμένο νερό [2].

2. Ορισμός

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ. – World Health Organization, WHO) για την καταχώρηση μίας κλινική δοκιμής στη βάση δεδομένων ορίζεται οποιαδήποτε μελέτη η οποία δυνητικά αναθέτει σε ανθρώπους - ατομικά ή

ομαδικά - τη συμμετοχή σε παρεμβάσεις οι οποίες αφορούν την υγεία με σκοπό την αξιολόγηση του αποτελέσμά τους. Οι παρεμβάσεις περιλαμβάνουν, χωρίς όμως να περιορίζονται, φαρμακευτικά σκευάσματα, κύτταρα και λοιπό βιολογικό υλικό, χειρουργικές επεμβάσεις, ακτινολογικές επεμβάσεις, συμπεριφορικές θεραπείες, αλλαγές στις διαδικασίες περίθαλψης, προληπτική φροντίδα κ.λπ. [81].

3. Ανάπτυξη Φαρμάκων

Η ανάπτυξη ενός φαρμακευτικού προϊόντος ξεκινά με την ανακάλυψη της φαρμακευτικής δράσης μίας ουσίας. Αυτό συνεπάγεται ότι η υπό μελέτη ουσία δεν είναι πάντα βέβαιο ότι θα επιφέρει το προσδοκώμενο όφελος. Οι πιθανότητες ένα υπό μελέτη φάρμακο να περάσει από κάθε μία από τις τέσσερις (I-IV) (βλ.: Παράγραφο 3.2) εμφανίζει μεγάλη διακύμανση και είναι σχετικά μικρή κυμαινόμενη από 6,9% έως 19,0%. Η διακύμανση οφείλεται τόσο σε διαφορές στον τρόπο υπολογισμού όσο και σε αλλαγές του θεσμικού πλαισίου που επηρεάζουν την έγκριση ενός φαρμάκου. Επίσης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι κάθε έτος παρουσιάζει ιδιαιτερότητες ως προς τον αριθμό φαρμάκων που εισέρχονται και ολοκληρώνουν κλινικές δοκιμές ως αποτέλεσμα ερευνητικών καινοτομιών σε επίπεδο εύρεσης νέων φαρμακευτικών ουσιών αλλά και μεθόδων που τις “φιλτράρουν” όπως είναι η χρήση νέων βιολογικών δεικτών [3,4].

Στον ορισμό του Π.Ο.Υ. οι κλινικές δοκιμές περιλαμβάνουν πληθώρα παρεμβάσεων με την παρούσα εργασία να εξετάζει κυρίως αυτές που αφορούν φαρμακευτικά σκευάσματα σε επίπεδο ενδιαφερόμενων μερών, στρατηγικής, διαδικασιών και θεσμικού πλαισίου. Οι κλινικές μελέτες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τις κλινικές μελέτες (δοκιμές) παρεμβατικού χαρακτήρα και στις μη παρεμβατικές μελέτες.

3.1. Μη Παρεμβατικές Κλινικές Μελέτες

Οι μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες αφορούν τη συνταγογράφηση ενός ή περισσότερων φαρμακευτικών προϊόντων με τη συνήθη διαδικασία συνταγογράφησης, όπως αυτή προβλέπεται από την άδεια κυκλοφορίας του. Η ένταξη του ασθενή στη συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από κάποιο πρωτόκολλο δοκιμής αλλά αντ' αυτού εμπίπτει στο πλαίσιο της ιατρικής πρακτικής και η συνταγογράφηση του φαρμακευτικού προϊόντος διαχωρίζεται με σαφήνεια από την απόφαση για συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη. Δεν εφαρμόζονται επιπρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης στους ασθενείς και επιδημιολογικές μέθοδοι εφαρμόζονται στην ανάλυση των συλλεγμένων δεδομένων [5,6].

3.2. Παρεμβατικές Κλινικές Μελέτες

Οι παρεμβατικές κλινικές μελέτες ή κλινικές δοκιμές περιλαμβάνουν κάθε έρευνα που διεξάγεται στον άνθρωπο με σκοπό την ανακάλυψη ή επαλήθευση κλινικών, φαρμακολογικών και/ή άλλων φαρμακοδυναμικών δράσεων ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και/ή στον εντοπισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και/ή στη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων. Στόχος τους είναι η επιστημονική τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και/ή της ασφάλειας των υπό διερεύνηση φαρμακευτικών προϊόντων [7,82].

Είναι σαφές ότι προτού ξεκινήσει μία κλινική μελέτη υπάρχει η εκτίμηση ότι η δραστική ουσία και κατ' επέκταση το φάρμακο θα επιφέρει βελτίωση στο επίπεδο υγείας του πληθυσμού. Η εκτίμηση βασίζεται στις διαπιστωμένες φαρμακολογικές ιδιότητες της υπό μελέτη ουσίας όπως προκύπτουν από πειράματα *in vitro* και/ή *in vivo* σε πειραματόζωα. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι προκλινικές μελέτες συχνά παρουσιάζουν αδυναμία επαναληψιμότητας αποτελεσμάτων [8,9]. Οι κλινικές δοκιμές

που αφορούν φαρμακευτικά σκευάσματα ταξινομούνται σε τέσσερις κυρίως φάσεις (I-IV).



Εικόνα 3-1: Οι τέσσερις κύριες Φάσεις των παρεμβατικών κλινικών μελετών (I, II, III, IV) όπου απεικονίζονται τα βασικά τους χαρακτηριστικά και οι συνήθεις αριθμοί συμμετεχόντων.

3.2.1. Φάση I

Στην πρώτη φάση (Φάση I) επιχειρείται ο προσδιορισμός του επιπέδου ανεκτικότητας καθώς και ο χαρακτηρισμός της φαρμακοδυναμικής και φαρμακοκινητικής της ουσίας. Για το λόγο αυτό οι κλινικές μελέτες Φάσης I αναφέρονται συχνά και ως Proof Of Mechanism (POM) ή διερευνητικές μελέτες καθώς σχεδιάζονται κατάλληλα ώστε να αποδειχθεί ο τρόπος στόχευσης, αλληλεπίδρασης και δράσης. Η μελέτη πραγματοποιείται σε 20 έως 100 υγιείς εθελοντές, σπανίως και σε ασθενείς όταν λόγω της φύσης της ασθένειας είναι πιθανό να παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στις παρενέργειες [10,11]. Το επίπεδο ανεκτικότητας, η ποσότητα δηλαδή της ουσίας που επιφέρει τοξικότητα, εντοπίζεται μέσω σταδιακής αύξησης της δόσης. Κάθε φορά ορίζεται η μέγιστη ανεκτή δόση για τιμές άνω της οποίας εκτιμάται η

τοξικότητα. Οι εθελοντές λαμβάνουν σταδιακά αυξανόμενη δόση μέχρι την ορισμένη μέγιστη ανεκτή. Εφόσον δεν παρατηρηθεί τοξικότητα η μέγιστη ανεκτή δόση αναπροσαρμόζεται προς τα πάνω και η διαδικασία ακολουθείται εκ νέου. Όταν παρατηρηθεί τοξικότητα τότε ως ανώτατη ανεκτή δόση ορίζεται η αμέσως προηγούμενη. Συχνά η ίδια διαδικασία ακολουθείται μεταξύ των δύο τελευταίων δόσεων ούτως ώστε να εντοπιστεί με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια η ελάχιστη δόση που προκαλεί τοξικότητα ενώ έχουν αναπτυχθεί και μοντέλα βασιζόμενα στο θεώρημα του Bayes όπου ο υπολογισμός κάθε επόμενης μέγιστης ανεκτής δόσης προσμετρά στατιστικά την προηγούμενη [12,13].

3.2.2. Φάση II

Τον προσδιορισμό της μέγιστης ανεκτής δόσης ακολουθεί η Φάση II με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας σε συνάρτηση με τη δόση, της ασφάλειας και τον εντοπισμό πιθανών παρενεργειών του φαρμάκου. Με αυτόν τον τρόπο εντοπίζεται η ελάχιστη ενεργή δόση και η βέλτιστη ενεργή δόση. Επισημαίνεται ότι κατά την Φάση I δεν επιχειρείται προσδιορισμός της θεραπευτικής δράσης του φαρμάκου. Οι συμμετέχοντες, μερικές εκατοντάδες - συνήθως 100-500 άτομα, είναι εθελοντές που πάσχουν από την ασθένεια για την οποία διερευνάται το φάρμακο. Η συμμετοχή ελέγχεται από αυστηρά κριτήρια με σκοπό την ομοιογένεια του πληθυσμού που συμμετέχει στην έρευνα προς ακριβέστερη εξαγωγή συμπερασμάτων [83]. Με το πέρας της Φάσης II έχει πλέον διερευνηθεί και διατυπωθεί η υπόθεση ότι το υπό μελέτη φάρμακο έχει θεραπευτική δράση.

3.2.3. Φάση III

Στη Φάση III το φάρμακο μελετάται εκτενέστερα ως προς τις ίδιες παραμέτρους που διερευνάται στη Φάση II λαμβάνοντας πλέον ως δεδομένο ότι υπάρχει θεραπευτική δράση. Οι συμμετέχοντες είναι, όπως και στη Φάση II, εθελοντές ασθενείς

με τον αριθμό τους να ανέρχεται από 1000 έως 5000 [84]. Ο αυξημένος αριθμός των συμμετεχόντων και η μεγάλη διάρκεια (3-4 έτη) αφενός επιβεβαιώνουν τα συμπεράσματα της Φάσης II και αφ' ετέρου βοηθούν στον εντοπισμό ανεπιθύμητων ενεργειών. Το νέο φάρμακο συγκρίνεται ως προς την αποτελεσματικότητά του σε σχέση με το ήδη υπάρχον χρησιμοποιούμενο για τη συγκεκριμένη ασθένεια στα πλαίσια του επιπέδου ιατρικής φροντίδας (standard of care) [14]. Αυτό συνεπάγεται ότι μέτρο σύγκρισης δεν αποτελεί απαραίτητα το φάρμακο που επιφέρει τα βέλτιστα θεραπευτικά αποτελέσματα καθώς η επιλογή βασίζεται και σε άλλους παράγοντες όπως τα χαρακτηριστικά των παρενεργειών και κοινωνικοοικονομικοί λόγοι [14,15]. Εντούτοις η χρήση εικονικού φαρμάκου (placebo) τείνει να αποφεύγεται στη βάση του ότι οι συμμετέχοντες εθελοντές είναι ασθενείς και επομένως κάτι τέτοιο θα επέφερε επιδείνωση της κλινικής τους εικόνας. Χρησιμοποιούνται μόνο στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει κανένα αποδεδειγμένο ή αποδεκτό ανάλογο [16,17].

3.2.4. Φάση IV

Η τέταρτη φάση των κλινικών δοκιμών πραγματοποιείται αφού το φάρμακο εγκριθεί από τις αρμόδιες αρχές (βλ. Παράγραφο 6.6), έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας και χρησιμοποιείται ευρέως. Μετεγκριτικές μελέτες, οι οποίες αφορούν την ασφάλεια του φαρμάκου (post-authorisation safety studies - PASS) μπορεί να πραγματοποιούνται σε εθελοντική βάση ή να επιβάλλονται από τις ρυθμιστικές αρχές. Παράλληλα δύναται να λαμβάνουν χώρα και μετεγκριτικές μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα (post-authorisation efficacy studies - PAESs) [85]. Αυτό συμβαίνει διότι ο αριθμός αλλά και η χρονική διάρκεια της Φάσης III δεν καθιστά πάντα, κι ούτε κατ' ανάγκη, σαφή την απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών. Ανεπιθύμητες ενέργειες των οποίων ο επιπολασμός δεν υπερβαίνει το 1:5000 είναι σπάνιο να εντοπιστούν. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές αναφορές σε ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες εντοπίστηκαν μετά την ολοκλήρωση της τρίτης φάσης των κλινικών δοκιμών [18-20].

4. Θεσμικό Πλαίσιο Κλινικών Μελετών

Το θεσμικό πλαίσιο το οποίο διέπει τις κλινικές μελέτες έχει τις ρίζες του στον όρκο του Ιπποκράτη, ο οποίος αναφέρεται στην ηθική διάσταση της ιατρικής ως πράξης η οποία δεν επιδιώκει σκοπίμως την επιδείνωση της υγείας του ανθρώπου.

Το 1900 η κυβέρνηση της Πρωσίας εξέδωσε οδηγία, μη νομικά δεσμευτική, με την οποία δινόταν ιδιαίτερη σημασία στην εθελοντική συμμετοχή σε κλινικές μελέτες και αφού είχε προηγηθεί ορθή ενημέρωση σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις. Παράλληλα απέκλειε τη συμμετοχή σε ανήλικους ή σε άτομα με αδυναμία συγκατάθεσης για οποιονδήποτε λόγο [21].

Παρόλο που η ανησυχία σχετικά με την ηθική διάσταση της ιατρικής πρακτικής διατυπώθηκε από την αρχαιότητα μόλις το 1947 συστάθηκε ένας διεθνής κώδικας, ο κώδικας της Νυρεμβέργης, αποτελούμενος από δέκα άρθρα τα οποία καθόριζαν τα επιτρεπόμενα ιατρικά πειράματα και εστίαζαν ιδιαίτερα στην εθελοντική συγκατάθεση κατά τη συμμετοχή σε κλινικές μελέτες. Ο κώδικας της Νυρεμβέργης αποτέλεσε την αντίδραση της διεθνούς κοινότητας στα πειράματα που διενεργήθηκαν σε ανθρώπους κατά τον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο από τη μεριά της ναζιστικής Γερμανίας. Οι βάσεις όμως για τον καθορισμό αυτών των κανόνων είχαν θεσπιστεί το 1931 όταν η γερμανική κυβέρνηση καθόρισε αυστηρές οδηγίες σχετικά με τη διεξαγωγή κλινικών μελετών με σκοπό την εύρεση νέων θεραπειών και τις διαχώρισε αυστηρά από τη μη θεραπευτική έρευνα σε ανθρώπους [21].

Το 1979 δημοσιεύτηκε η αναφορά του Belmont. Συντάχθηκε από την Εθνική Επιτροπή προστασίας των ατόμων που συμμετέχουν σε βιοϊατρικές και συμπεριφορικές έρευνες των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (Η.Π.Α.) (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research) ως απόρροια της γνωστοποίησης μελέτης του Ινστιτούτου Tuskegee των Η.Π.Α. για τη σύφιλη (1932 - 1972) κατά την οποία οι ασθενείς συμμετέχοντες δεν ενημερώνονταν για την πάθησή τους και παρόλο που λάμβαναν τακτική ιατρική παρακολούθηση κρατούνταν σε άγνοια ή/και στερούνταν θεραπευτικής αγωγής, η

οποία ήταν διαθέσιμη από το 1950. Η αναφορά του Belmont καθιέρωσε τρεις βασικές ηθικές αρχές, το σεβασμό και την αυτονομία όσων συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες μεριμνώντας και για τα άτομα ευάλωτων ομάδων (π.χ.: ανήλικοι), την ευεργεσία των συμμετεχόντων μέσω αποφυγής κάθε πιθανής βλάβης της υγείας τους και μεγιστοποίησης των πιθανών οφελών και τη δίκαιη κατανομή οφελών και βαρών που προκύπτουν από την ιατρική έρευνα [22,86].

Το 1964 συντάσσεται η διακήρυξη του Ελσίνκι (Declaration of Helsinki – DoH) στην ομώνυμη πόλη της Φινλανδίας. Αποτελεί συνέχεια και φυσικό επακόλουθο του κώδικα της Νυρεμβέργης εστιάζοντας σε ηθικά ζητήματα των κλινικών μελετών κινούμενη σε τρεις βασικούς άξονες. Τις βασικές αρχές που πρέπει να διέπουν τις κλινικές μελέτες, το συνδυασμό των κλινικών μελετών με την ιατρική φροντίδα και τις μη θεραπευτικές κλινικές μελέτες [16,17]. Η διακήρυξη του Ελσίνκι έχει αναθεωρηθεί επτά φορές και δύο φορές δόθηκαν διευκρινήσεις επί των άρθρων της.

Εμβαθύνοντας, χρήζει αναφοράς η εισαγωγή άρθρων περί εξασφάλισης της συναίνεσης των ανήλικων συμμετεχόντων όπου αυτό είναι εφικτό (DoH 1983), η αναθεώρηση το 1996, προσθέτοντας ότι η χρήση εικονικού φαρμάκου ακόμη κι όταν δεν υπάρχει αποδεδειγμένη θεραπευτική ή διαγνωστική μέθοδος δεν εξαιρείται από το άρθρο II, παράγραφος 3, το οποίο προβλέπει την παροχή της βέλτιστης θεραπευτικής ή διαγνωστικής μεθόδου σε όλους τους συμμετέχοντες, δηλαδή και σε αυτούς της ομάδας ελέγχου [23]. Η προσθήκη προήλθε ως απόρροια της κλινικής μελέτης των Edward M. Connor et al. (1994), η οποία μελέτησε την κάθετη μετάδοση του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus - HIV) και απέδειξε ότι η χρήση της Ζιδοβουδίνης μειώνει την πιθανότητα μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο νεογνό κατά τον τοκετό κατά δύο τρίτα [24]. Αν και η χρήση της Ζιδοβουδίνης αποτέλεσε την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, ακόλουθες κλινικές δοκιμές σε χώρες της Αφρικής απέφυγαν τη χρήση της στις ομάδες ελέγχου προτιμώντας τη χρήση εικονικού φαρμάκου εγείροντας ηθικά ερωτήματα. Η πέμπτη αναθεώρηση (DoH 2000) ήταν ιδιαίτερα εκτενής, αλλάζοντας τη δομή της διακήρυξης και προσπάθησε να εστιάσει εκ νέου στην ηθική διάσταση των κλινικών μελετών με στόχο να γεφυρώσει το

χάσμα μεταξύ των κλινικών μελετών που πραγματοποιούνται σε χώρες του ανεπτυγμένου και του αναπτυσσόμενου κόσμου [23]. Δείγμα της προσπάθειας αυτής αποτελεί η εισαγωγή του άρθρου Β, παράγραφος 19, προσβλέποντας στο ότι ο πληθυσμός από τον οποίο αντλούνται οι συμμετέχοντες σε μία κλινική μελέτη πρέπει να μπορεί να ωφεληθεί από τα αποτελέσματά της.

Η πιο πρόσφατη αναθεώρηση έλαβε χώρα τον Οκτώβριο του 2013 εμπεριέχοντας προσθήκες οι οποίες αφορούν την αποζημίωση και αποκατάσταση συμμετεχόντων των οποίων η υγεία επιβαρύνθηκε από τη συμμετοχή τους σε κλινική μελέτη (παράγραφος 15) και παραγράφους που σχετίζονται με τη διάδοση (δημοσίευση) των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών ακόμα κι όταν αυτές δεν επιφέρουν θετικό αποτέλεσμα, καθώς η συλλογική γνώση προσθέτει αξία στην ιατρική έρευνα. Ταυτόχρονα, ενισχύει τα δικαιώματα και το συμφέρον των συμμετεχόντων τόσο σε ατομικό όσο και σε συλλογικό επίπεδο τονίζοντας την ανάγκη για παροχή της βέλτιστης ιατρικής φροντίδας, τον περιορισμό της χρήσης εικονικών φαρμάκων όταν σε άλλες χώρες χρησιμοποιείται φάρμακο με αποδεδειγμένα οφέλη και την προστασία των συμμετεχόντων σε μελέτες που πραγματοποιούνται σε ευάλωτους πληθυσμούς. Μολονότι η διακήρυξη του Ελσίνκι δεν είναι νομικά δεσμευτική, αποτελεί οδηγό της ορθής πρακτικής στις κλινικές μελέτες χωρίς όμως να λείπει η ανησυχία ότι θέτει τόσο αυστηρές οδηγίες ώστε τελικά η κατά γράμμα συμμόρφωση να παρεμποδίζει την υλοποίηση κλινικών μελετών, οι οποίες θα επέφεραν μόνο θετικά αποτελέσματα [25].

4.1. International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Ο κώδικας της Νυρεμβέργης και η διακήρυξη του Ελσίνκι έθεσαν το βασικό θεσμικό πλαίσιο για τις κλινικές μελέτες αλλά καθώς δεν ήταν νομικά δεσμευτικές κάθε χώρα νομοθέτησε ξεχωριστά ώστε να καθοριστεί ο τρόπος αξιολόγησης των δεδομένων από τις κλινικές μελέτες σχετικά με την ασφάλεια, την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα των νέων φαρμάκων. Ως αποτέλεσμα προέκυψε μεγάλη ποικιλία

κανονιστικών απαιτήσεων υπό συνθήκες ολοένα αυξανόμενου κόστους στην ιατρική φροντίδα, στην έρευνα και ανάπτυξη φαρμακευτικών σκευασμάτων με ταυτόχρονη αύξηση των απαιτήσεων του κοινού για πρόσβαση σε ποιοτικές υπηρεσίες υγείας. Η επακόλουθη ανάγκη επανάληψης ακριβών και χρονοβόρων διαδικασιών προκειμένου ένα φάρμακο να εισαχθεί στη διεθνή αγορά, ιδιαίτερα στο περιβάλλον της παγκοσμιοποίησης, κατέστησε επιτακτική την ανάγκη καθορισμού και εναρμόνισης των κανονιστικών απαιτήσεων με στόχο την κατά το δυνατότερο ταχεία πρόσβαση των ασθενών σε ασφαλείς και αποτελεσματικές θεραπείες.

Πρώτη η Ευρωπαϊκή Οικονομική Κοινότητα (ΕΟΚ) μέσω της Ευρωπαϊκής Επιτροπής καθιέρωσε κοινές κανονιστικές απαιτήσεις για την έγκριση και διάθεση φαρμάκων στις χώρες μέλη με την επιτυχημένη προσπάθεια ενοποίησης της φαρμακευτικής αγοράς. Την ίδια περίοδο διαβουλεύσεις μεταξύ ΕΟΚ, Ηνωμένων Πολιτειών και Ιαπωνίας επιδίωκαν την εναρμόνιση σε ένα κοινό πλαίσιο, οπότε το 1990 καρποφόρησαν δημιουργώντας το Διεθνές Συνέδριο για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Προδιαγραφών για την Καταχώριση Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH). Το 2015 έπειτα από εκτενείς οργανωτικές αλλαγές μετονομάστηκε σε Διεθνές Συμβούλιο για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Προδιαγραφών για την Καταχώριση Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH). Το ICH αποτελείται από μέλη, ρυθμιστικές αρχές χωρών, οργανισμούς μέσω των οποίων εκπροσωπούνται οι φαρμακοβιομηχανίες και από παρατηρητές αντίστοιχης σύστασης, μεταξύ των οποίων και ο Π.Ο.Υ..

Ο ICH έχει καταρτίσει κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και πολυδιάστατες οδηγίες - πρότυπα. Τα τελευταία αποτελούνται από το κοινό τεχνικό έγγραφο (Common Technical Document - CTD), το ιατρικό λεξικό για κανονιστικές δραστηριότητες (Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA) και τα ηλεκτρονικά πρότυπα για τη μεταφορά

κανονιστικών πληροφοριών (Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information - ESTRI) [26,87].

4.1.1. Ορθή Κλινική Πρακτική (Good Clinical Practice - GCP)

Οι κλινικές μελέτες από τη φύση τους, ως μία ιατρική ερευνητική διαδικασία, εμπεριέχουν διεκπεραιωτικά και ηθικά ζητήματα τα οποία πρέπει είναι σαφώς καθορισμένα. Η Ορθή Κλινική Πρακτική αποτελεί διεθνές πρότυπο ποιότητας επικεντρώνοντας σε θέματα ηθικής και δεοντολογίας. Έχει καθοριστεί από το ICH και προβλέπει τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι και τις απαιτούμενες ρυθμιστικές απαιτήσεις κάθε χώρας, τη διεξαγωγή τους μόνο εάν τα προσδοκώμενα οφέλη για το άτομο και την κοινωνία υπερτερούν του προβλεπόμενου κινδύνου και θέτει τα ατομικά δικαιώματα, την ασφάλεια και την υγεία των συμμετεχόντων πάνω από τα οφέλη στην πρόοδο της επιστήμης και του κοινωνικού συνόλου. Η πρόταση για διεξαγωγή μίας κλινικής μελέτης πρέπει να υποστηρίζεται επαρκώς από κλινικά και μη κλινικά δεδομένα και οφείλει να βασίζεται σε εμπεριστατωμένα επιστημονικά δεδομένα τα οποία περιγράφονται λεπτομερώς στο πρωτόκολλο, το οποίο καθορίζει τη διεξαγωγή της μελέτης και έχει εγκριθεί από την αρμόδια επιτροπή δεοντολογίας. Σχετικά με τους συμμετέχοντες ερευνητές, προβλέπει την αποδεδειγμένη ύπαρξη κατάρτισης (εκπαίδευση και εμπειρία) ανάλογα με τις αρμοδιότητες που τους κατανέμονται και παράλληλα τονίζει την αναγκαιότητα εν επιγνώσει συναίνεση των συμμετεχόντων πριν την έναρξη της κλινικής μελέτης. Δίνει επίσης ιδιαίτερη έμφαση στην ορθή τήρηση των αρχείων της μελέτης και των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων, όπως επίσης και στην ποιότητα των υπό διερεύνηση προϊόντων, φαρμακευτικών ή μη, σύμφωνα με την Ορθή Πρακτική Παραγωγής (Good Manufacturing Process - GMP) [27,28].

5. Νομοθετικό Πλαίσιο Ευρώπης - Ελλάδας

Ο κανονισμός της Ευρωπαϊκής Ένωσης αριθ. 536/2014 υιοθετήθηκε και τέθηκε σε ισχύ το 2014 χωρίς όμως να εφαρμόζεται εξολοκλήρου, εν αναμονή πλήρους λειτουργικότητας του Πληροφοριακού Συστήματος Κλινικών Δοκιμών (Clinical Trials Information System - CTIS). Αντικαθιστά την πρότερη Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/20/ΕΚ, η οποία είχε προκαλέσει μείωση του αριθμού κλινικών δοκιμών οι οποίες διεξάγονταν στη ΕΕ, αυξάνοντας συγχρόνως το κόστος και τον απαιτούμενο χρόνο για τη διεξαγωγή τους [29]. Επίσης, ο νέος Ευρωπαϊκός Κανονισμός αντικαθιστά και τις νομοθετικές πράξεις των κρατών μελών οι οποίες σχετιζόνταν με την εφαρμογή της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ. Στοχεύει στην επιτάχυνση και απλοποίηση διαδικασιών οι οποίες σχετίζονται με τη διεκπεραίωση κλινικών μελετών (έγκριση, εκθέσεις), την υποβολή της αίτησης αποκλειστικά μέσω της διαδικτυακής πύλης, την δυνατότητα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής να διενεργεί κοινοτικούς εποπτικούς ελέγχους στις χώρες της ΕΕ, αλλά και σε τρίτες χώρες, στην εφαρμογή πλήρους διαφάνειας και τέλος στη δυνατότητα πρόσβασης του κοινού στις αποθηκευμένες πληροφορίες από τις ενοποιημένες βάσεις δεδομένων περιλαμβανομένης της απαίτησης για κατάθεση περίληψης αποτελεσμάτων της έρευνας στην αντίστοιχη διαδικτυακή πύλη.

Ειδικότερα, εναρμονίζονται οι διαδικασίες αξιολόγησης και επίβλεψης των κλινικών δοκιμών στην ΕΕ μέσω δημιουργίας πληροφοριακού συστήματος κλινικών δοκιμών (Clinical Trial Information System - CTIS), το οποίο θα εμπεριέχει την σχετική διαδικτυακή πύλη και τις βάσεις δεδομένων. Στη δημιουργία του CTIS συμμετέχουν τόσο τα κράτη μέλη όσο και τα ενδιαφερόμενα μέρη με σκοπό ληφθούν υπόψη οι απόψεις και οι προσδοκίες τους σχετικά με πληροφοριακό σύστημα. Στην περίπτωση όπου μία κλινική δοκιμή πρόκειται να διεξαχθεί σε περισσότερα από ένα κράτη μέλη ένα εξ αυτών αναλαμβάνει το ρόλο του αναφέροντος κράτους μέλους (Reporting Member State) συντονίζοντας τις διαδικασίες αξιολόγησης, οι οποίες διαχωρίζονται σε δύο επίπεδα με το πρώτο να αφορά τα επιστημονικά δεδομένα (π.χ.: ερευνητική υπόθεση, ασφάλεια, επιδιωκόμενο όφελος, προσδοκώμενο αποτέλεσμα) και το

δεύτερο ζητήματα βιοηθικής/δεοντολογίας. Τα υπόλοιπα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη (Concerned Member States) ενημερώνονται μέσω την διαδικτυακής πύλης και οι εγχώριες επιτροπές δεοντολογίας εξετάζουν την υλοποιησιμότητα της κλινικής δοκιμής σε εθνικό επίπεδο. Επιπροσθέτως, οι κλινικές δοκιμές οι οποίες σχετίζονται με φαρμακευτικά σκευάσματα που έχουν ήδη εγκριθεί και παρουσιάζουν ελάχιστο κίνδυνο κατηγοριοποιούνται ως χαμηλής παρέμβασης και συνοδεύονται από λιγότερο αυστηρούς κανόνες. Διασαφηνίζεται επίσης ο ορισμός του χορηγού όσον αφορά την χρηματοδότηση και εισάγεται η έννοια της συγχορηγίας ενώ απαιτείται η αρχειοθέτηση του κύριου αρχείου της κλινικής δοκιμής για διάστημα τουλάχιστον 25 ετών από την ολοκλήρωσή της. Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης κρίνεται σκόπιμο να αναφερθεί ότι περιγράφεται η διαδικασία αξιολόγησης όταν πρόκειται για συμμετέχοντες οι οποίοι ανήκουν σε ευάλωτες κοινωνικές ομάδες ή/και σε κίνδυνο λόγω κατάστασης έκτακτης ανάγκης [7,30]. Στην Ελλάδα με την πιο πρόσφατη Υπουργική Απόφαση, ΦΕΚ Β' 4131/22.12.2016, ενσωματώνεται ο νέος Ευρωπαϊκός Κανονισμός και καθορίζονται εκ νέου οι απαραίτητες ενέργειες στις οποίες πρέπει να προβεί ο χορηγός για διεξαγωγή κλινικής δοκιμής καθώς και οι τροποποιημένες απαιτήσεις για κατάθεση των απαραίτητων εγγράφων στους αρμόδιους φορείς (ΕΟΦ, ΕΕΔ).



Εικόνα 5-1: Το συνεργατικό πλαίσιο στο οποίο κινείται ο σχεδιασμός και η εφαρμογή του νέου Ευρωπαϊκού Κανονισμού (αριθ. 536/2014).

6. Ενδιαφερόμενα Μέρη – Stakeholders

Στη διεξαγωγή των κλινικών μελετών εμπλέκονται πολλαπλά μέρη με το καθένα να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, σε επίπεδο μονάδας αλλά κυρίως συνδυαστικά, τόσο πριν ληφθεί η απόφαση έναρξης όσο και κατά τη διάρκεια διεξαγωγής μελέτης. Το πολιτικό περιβάλλον διαμορφώνει το νομοθετικό και θεσμικό πλαίσιο λαμβάνοντας υπόψη διεθνείς οδηγίες και πρότυπα. Ο χορηγός αξιολογώντας τα χαρακτηριστικά της χώρας (π.χ.: πληθυσμιακά κριτήρια, κατάρτιση/εμπειρία έμφυχου δυναμικού, υλικοτεχνική υποδομή) σε συνδυασμό με το νομικό και θεσμικό πλαίσιο αποφασίζει για την έναρξη της κλινικής μελέτης σε ένα ή περισσότερα κέντρα κλινικών δοκιμών. Εμβαθύνοντας, απαιτείται η ύπαρξη και θέληση ικανού αριθμού ασθενών και υγείων εθελοντών να συμμετέχουν στη μελέτη, με το οικογενειακό περιβάλλον και τις ομάδες ασθενών να επιδρούν σημαντικά. Το ίδιο απαιτείται και για το συμμετέχον προσωπικό αυτής, τον κύριο ερευνητή και το υπόλοιπο προσωπικό που αποτελούν τα μέλη της ομάδας της κλινικής μελέτης. Το λοιπό προσωπικό στα κέντρα διεξαγωγής (υγειονομικό και διοικητικό) επηρεάζει επίσης τη διεξαγωγή της μελέτης.

6.1. Συμμετέχοντες

6.1.1. Πάσχοντες

Οι πάσχοντες αποτελούν την πρώτιστη πηγή άντλησης συμμετεχόντων για τις κλινικές δοκιμές τόσο διότι αποτελούν το απαραίτητο δείγμα για την άντληση αξιόπιστων αποτελεσμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου, όσο και για τα πιθανά οφέλη που θα επιφέρει η συμμετοχή στο επίπεδο υγείας τους. Κατά κανόνα οι πάσχοντες προσεγγίζονται προκειμένου να συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές στις κλινικές και στις μονάδες φροντίδας υγείας. Η συμμετοχή μπορεί να προκύψει επίσης έπειτα από σχετική πληροφόρηση των ασθενών από διαδικτυακούς τόπους εθνικών οργανισμών, βάσεις δεδομένων, συλλόγους ασθενών και μέσα κοινωνικής

δικτύωσης [31,32]. Σπανίως μόνο επιχειρείται η συμμετοχή πασχόντων με εντελώς τυχαία επιλογή [33,34].

Παρόλο που οι πάσχοντες δύναται να αποκομίσουν άμεσα τα οφέλη μίας νέας φαρμακευτικής αγωγής η έλλειψη συμμετεχόντων αποτελεί την κύρια αιτία πρόωρου τερματισμού των κλινικών μελετών. Έχει διαπιστωθεί ότι από τις αιτίες πρόωρου τερματισμού που αφορούν διαδικαστικά θέματα η μειωμένη συμμετοχή αποτελεί τη συνηθέστερη σε ποσοστό 56% (Williams, Tse, DiPiazza & Zarin 2015) [35]. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες οι οποίοι αναφέρονται συγκεντρωτικά στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 6-1) με τη διστακτικότητα για συμμετοχή να παρατηρείται πιο συχνά όταν η ασθένεια δεν είναι απειλητική για τη ζωή [36-40].

Οι λόγοι οι οποίοι οδηγούν σε μειωμένη συμμετοχή μπορούν είτε να συντελούν μεμονωμένα είτε αθροιστικά στη λήψη αρνητικής απόφασης σχετικά με τη συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται και επιπρόσθετες αιτίες όπως η ύπαρξη αντιλήψεων ότι οι συμμετέχοντες αποτελούν πειραματόζωα και η αρνητική προβολή των κλινικών δοκιμών από τα Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης (ΜΜΕ). Στην ακόλουθη απαρίθμηση οι αιτίες αυτές αποδίδονται όπως επιδρούν σε έναν ή περισσότερους παράγοντες.

Πίνακας 6-1: Συγκεντρωτικός πίνακας των κύριων αιτιών οι οποίες αποτρέπουν τους πάσχοντες από τη συμμετοχή σε κλινικές μελέτες.

1. Έλλειψη εμπιστοσύνης στην επιστημονική έρευνα
2. Έλλειψη εμπιστοσύνης στους επαγγελματίες υγείας
3. Φόβος εμφάνισης πιθανών παρενεργειών
4. Αξιολόγηση της ήδη υπάρχουσας θεραπείας ως ικανοποιητική
5. Πολυπλοκότητα της υπό μελέτη θεραπευτικής αγωγής
6. Ανησυχία για πιθανή ένταξη στην ομάδα ελέγχου και στέρηση θεραπευτικής αγωγής
7. Άγχος σχετιζόμενο με τη διάγνωση/θεραπεία μίας σοβαρής νόσου
8. Απόφαση αποχής από περαιτέρω θεραπευτικές αγωγές
9. Αύξηση κόστους θεραπείας

Στην Ελλάδα στο πλαίσιο των ετήσιων συνεδρίων που πραγματοποιούνται για τις κλινικές μελέτες έχει τονιστεί η αγνοία των ασθενών περί των κλινικών μελετών επικεντρώνοντας στο φόβο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ένταξης στην ομάδα ελέγχου και στέρησης θεραπευτικής αγωγής καθώς και η έλλειψη εμπιστοσύνης στους ιατρούς διότι αμείβονται από τις φαρμακευτικές εταιρείες. Το τελευταίο έχει επίσης αναφερθεί και ως παράγοντας αποτροπής για τους ιατρούς (βλ.: Παράγραφο 6.3.1) [40]. Έρευνα σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού υπέδειξε ότι ο τρόπος παρουσίασης της κλινικής δοκιμής, οι απόψεις/συμβουλές τρίτων στην απόφαση περί συμμετοχής και ο χρόνος εντός του οποίου πρέπει να ληφθεί η απόφαση δεν συντελούν σημαντικά στη συμμετοχή ή μη των ασθενών [38]. Οι Dolly et al. μελετώντας τα κίνητρα συμμετοχής και τις προσδοκίες ασθενών οι οποίοι συμμετείχαν σε ογκολογικές κλινικές δοκιμές Φάσης I διαπίστωσαν επίσης τη χαμηλή επιρροή του οικογενειακού περιβάλλοντος στην απόφαση συμμετοχής και συγχρόνως απέδειξαν ότι το 50% περίπου έλαβε υπόψη τη παρακινητική συμβουλή του θεράποντος ιατρού. Το ποσοστό αυτό εντοπίστηκε υψηλότερο στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες [41].

Το βασικό κίνητρο συμμετοχής των ασθενών σε κλινικές δοκιμές είναι η προσδοκία για βελτίωση του επιπέδου της υγείας τους είτε αυτή εκφράζεται μέσω μίας πιο αποτελεσματικής θεραπείας είτε εξαιτίας έλλειψης εναλλακτικών. Σημαντική βαρύτητα παρουσιάζει επίσης η προσφορά στην επιστημονική έρευνα (αλτρουιστικά κίνητρα) υπό το πρίσμα ότι η συμμετοχή τους θα ωφελήσει μελλοντικά άλλους ασθενείς [41,42]. Η οικονομική αποζημίωση δεν φαίνεται να αποτελεί σημαντικό κίνητρο καθώς έρευνες έχουν δείξει ότι συντελεί σε χαμηλό, ακόμη και μηδενικό βαθμό, στην απόφαση συμμετοχής των ασθενών [42,43].

6.1.2. Υγιή άτομα - εθελοντές

Η συμμετοχή υγιών ατόμων (εθελοντών) στις κλινικές μελέτες παρουσιάζει την ιδιαιτερότητα ότι δεν στοχεύει στην άμεση βελτίωση του επιπέδου υγείας των συμμετεχόντων. Είναι όμως εξίσου σημαντική στη διαδικασία ανάπτυξης ενός

φαρμακευτικού σκευάσματος διότι οι υγιείς εθελοντές συμμετέχουν καθοριστικά στο στάδιο μελέτης των φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της αποτελεσματικής δοσολογίας, της ασφάλειας και της ανεκτικότητάς του (Φάσεις I έως III). Το κύριο κίνητρο που ωθεί τη συμμετοχή υγείων εθελοντών είναι οικονομικό και παρατηρείται κυρίως σε άμεση συσχέτιση με το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδό τους. Στατιστικά σημαντικό ποσοστό των συμμετεχόντων δηλώνει ότι στην απόφαση συμμετοχής συντελούν συνδυαστικά και ανθρωπιστικά κίνητρα, όπως η προσφορά στο κοινωνικό σύνολο και η συνεισφορά στην επιστημονική πρόοδο. Η κοινωνικοποίηση και η περιέργεια έχουν επίσης αναφερθεί στη βιβλιογραφία [44-46]. Η αντικατάσταση της οικονομικής αποζημίωσης από παροχή δωρεάν μαθημάτων πρώτων βοηθειών αποτελεί εξίσου σημαντικό κίνητρο [47]. Επιπροσθέτως, η θέληση για συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές επηρεάζεται και από την επαγγελματική κατάσταση, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι στους ανέργους ο απαιτούμενος χρόνος για τη συμμετοχή δεν αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα σε αντίθεση με όσους εργάζονται ή σπουδάζουν [48,49].

Η πληροφόρηση από στόμα σε στόμα παρουσιάζεται ως ο αποτελεσματικότερος τρόπος στην προσέγγιση υγείων εθελοντών (περιλαμβανομένης και της τηλεφωνικής επικοινωνίας) [45,47]. Οι Almeida et al. ερευνώντας τους λόγους συμμετοχής και τις αντιλήψεις σχετικά με τη συμμετοχή υγείων εθελοντών σε μελέτες Φάσης I εντόπισαν ότι η από στόμα σε στόμα πληροφόρηση από πρώην συμμετέχοντες αποτελούσε σε ποσοστό 94,9% την πηγή άντλησης πληροφοριών για τους νέους συμμετέχοντες [50]. Το ιατρικό προσωπικό έχει δειχθεί ότι δεν επιδρά σημαντικά στη λήψη απόφασης στους υγιείς εθελοντές [51].

Οι κλινικές μελέτες Φάσης I απαρτίζονται συχνά από υγιείς εθελοντές και στην Ελλάδα έχει διαπιστωθεί ότι οι μελέτες αυτές είναι σημαντικά μειωμένες σε σχέση με το μέσο όρο της Ευρωπαϊκής Ένωσης, γεγονός το οποίο παρατηρήθηκε και στην παρούσα έρευνα (Γράφημα 8-6). Το φαινόμενο αυτό, αποδίδεται τόσο στις αντιλήψεις που αναφέρονται στον πίνακα 6-1, όσο και στην απουσία εξειδικευμένων κέντρων για κλινικές μελέτες Φάσης I, καθώς πολλές φορές απαιτείται η διάθεση ειδικού χώρου και

εξοπλισμού (π.χ.: Μονάδες Εντατικής Θεραπείας) και εξειδικευμένου προσωπικού με κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία στις απαιτούμενες διαδικασίες [40].

6.1.3. Οικογενειακό περιβάλλον

Ο ρόλος της οικογένειας στη θεραπευτική διαδικασία είναι εξέχουσας σημασίας. Ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου ο/η πάσχων/ουσα βρίσκεται στην παιδική ηλικία η οικογένεια αναλαμβάνει την ευθύνη των αποφάσεων σχετικά με τη θεραπευτική διαδικασία, οπότε η ενημέρωση και η κινητικοποίησή της περί των ιατρικών αποφάσεων εξισώνεται με αυτή του ασθενή [52-54]. Η έρευνα, μέσω ερωτηματολογίων, των Ridgeway et al. έδειξε ότι σπανίως τα μέλη του οικογενειακού περιβάλλοντος αναζητούσαν κλινικές δοκιμές στις οποίες θα μπορούσε να συμμετέχει ο ασθενής. Η αιτία εντοπίστηκε στην αδυναμία κατανόησης και αξιολόγησης των πληροφοριών που αναφέρονται σχετικά με τις κλινικές δοκιμές. Παράλληλα παρατηρήθηκε ότι τα περισσότερα μέλη του οικογενειακού περιβάλλοντος ήταν πιο ενεργά στην αναζήτηση κλινικών δοκιμών όταν αυτή πραγματοποιούταν σε συνεργασία με τον ασθενή [55].

Οι κλινικές μελέτες παρουσιάζουν όμως ιδιαιτερότητα καθώς οι συμμετέχοντες δεν απαρτίζονται μόνο από ασθενείς. Οι Almeida et al. διαπίστωσαν ότι το 88,2% αναζήτησε συμβουλή στο οικογενειακό (53,3%) και φιλικό (40,0%) περιβάλλον καθώς και από ιατρούς (25,0%). Επίσης ανεδείχθη η σημασία του οικογενειακού και φιλικού περιβάλλοντος ως παράγοντα που επηρεάζει την απόφαση συμμετοχής με το 80% των τρίτων προσώπων να συμβουλεύει κατά της συμμετοχής τους με τη δικαιολόγηση ότι δυνητικά θα βλάψει το επίπεδο υγείας τους [50].

6.2. Ομάδες Ασθενών

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα στοιχεία του Υπουργείου Υγείας, δραστηριοποιούνται 100 μη κυβερνητικές - μη κερδοσκοπικές οργανώσεις στήριξης

ασθενών και των οικογενειών τους οι οποίες συγκεντρώνονται ποσοτικά στον ακόλουθο πίνακα ανά κατηγορία πάθησης (Πίνακας 6-2) [88].

Πίνακας 6-2: Συγκεντρωτικός πίνακας των μη κυβερνητικών – μη κερδοσκοπικών οργανώσεων στήριξης ασθενών και των οικογενειών τους ανά πάθηση. Δεδομένα ελληνικό Υπουργείο Υγείας.

AIDS	4	Νεφροπάθεια	4
Alzheimer-Άνοια-Συναφείς Διαταραχές	4	Νόσος Crohn & Ελκώδης Κολίτιδα	1
Αγέννητο Παιδί	1	Οστεοπόρωση	1
Αιμοδοσία	2	Παιδί και Οικογένεια	5
Αιμορροφιλία	1	Παραπληγία	2
Αλλεργικές Παθήσεις	2	Πάρκινσον	1
Αναπηρίες - Ειδικές Ανάγκες	6	Πνευμονική Υπέρταση	1
Ανοσοανεπάρκεια - Παιδική Ανοσοανεπάρκεια	1	Πόνος - Παρηγορητική Φροντίδα	3
Γενετικά Προβλήματα	1	Ρευματοπάθειες	2
Διαβήτης	5	Σκλήρυνση Κατά Πλάκας	2
Δρεπανοκυτταρική & Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία	1	Σπάνιες Παθήσεις	3
Θαλασσαιμία	3	Σύνδρομο Down	2
Καρδιοπάθεια	2	Τυφλοί-Προβλήματα Όρασης	5
Καρκίνος	20	Υποστήριξη Γονιμότητας	2
Κυστική Ίνωση	2	Ψυχική Υγεία - Διαταραχές	6
Μεταβολικά Νοσήματα	1	Ψωρίαση	1
Νευρομυϊκές Παθήσεις	3	Σύνολο	100

Κατά κανόνα οι ομάδες ασθενών προσεγγίζονται από τους χορηγούς ή/και από τους ερευνητές κατά τη διάρκεια της Φάσης III των κλινικών δοκιμών εξαιτίας της αύξησης του αριθμού συμμετεχόντων. Οι Smith et al. μελετώντας τις στάσεις και τις πρακτικές σχετικά με τη συμμετοχή και το ρόλο των ομάδων ασθενών στις κλινικές μελέτες, σε σχέση με χορηγούς και ακαδημαϊκούς, διαπίστωσαν ομοιότητες και διαφορές μεταξύ των αντιλήψεων κάθε ενδιαφερόμενου μέρους. Το σύνολο των μερών (ομάδες ασθενών, χορηγοί και ακαδημαϊκοί) απέδωσε μεγάλη βαρύτητα στη συνεισφορά των ομάδων ασθενών στην παραμονή και επιτάχυνση της συμπλήρωσης του απαραίτητου αριθμού συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες. Το ίδιο παρατηρήθηκε

και για τη διαδικασία εκπαίδευσης των ασθενών, του οικογενειακού τους περιβάλλοντος και των ατόμων που σχετίζονται με τη φροντίδα συγγενών τους. Αντιθέτως, οι ομάδες ασθενών αποδείχθηκε ότι θεωρούν τη συνδρομή τους πιο σημαντική από όσο την αντιλαμβάνονται τα υπόλοιπα δύο ενδιαφερόμενα μέρη όταν πρόκειται για τη διαμόρφωση των ερευνητικών ερωτημάτων, τη σύνταξη του ερευνητικού πρωτοκόλλου και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης [56]. Σε μέρος της φαρμακευτικής βιομηχανίας (φαρμακευτικές εταιρείες – εταιρείες βιοτεχνολογικών προϊόντων) επικρατεί η άποψη ότι οι ομάδες ασθενών δεν έχουν να προσφέρουν κάτι νέο στις προηγούμενες φάσεις των κλινικών δοκιμών (προκλινική φάση, Φάση I, Φάση II) καθώς τα χαρακτηριστικά της ασθένειας είναι γνωστά από την ομάδα που διεξάγει την κλινική μελέτη. Επιπροσθέτως, στους φραγμούς για τη συμμετοχή των ομάδων ασθενών, συχνά αναφέρεται η καθυστέρηση των διαδικασιών διεξαγωγής της μελέτης, οι διαφορετικές προτεραιότητες όπως αυτές διατυπώνονται από κάθε ενδιαφερόμενο μέρος, η έλλειψη εξειδικευμένης γνώσης στις ομάδες ασθενών και η πιθανή υποκειμενικότητα των προτάσεών τους [57].

Εντούτοις, ολοένα και συνηθέστερα, οι ομάδες ασθενών εμπλέκονται με πολλαπλούς τρόπους σε όλα τα στάδια διεξαγωγής των κλινικών μελετών από τη φάση έρευνας για νέες φαρμακευτικές ουσίες έως και τις μετεγκριτικές μελέτες. Οι διατυπωμένες απόψεις των ομάδων ασθενών για τη διαμόρφωση των ερευνητικών πρωτοκόλλων, των θεραπευτικών στόχων, των εγγράφων συγκατάθεσης και των κριτηρίων για τη συμμετοχή λαμβάνεται υπόψη από χορηγούς και ερευνητές επιδρώντας θετικά στη διαμόρφωση των αντίστοιχων διαδικασιών αυξάνοντας την αποτελεσματικότητά τους μέσω μείωσης χρόνου και κόστους εξαλείφοντας συχνά την ανάγκη τροποποίησής τους. Η ουσιαστική επικοινωνία, οι κοινοί στόχοι και η έγκαιρη και συχνή συνεργασία αποτελούν τους κύριους άξονες συνδρομής των ομάδων ασθενών στη διαδικασία σχεδιασμού και διεξαγωγής των κλινικών μελετών [56,57].

6.3. Προσωπικό στα Κέντρα Κλινικών Δοκιμών

6.3.1. Κύριοι ερευνητές (Principal Investigators - PIs)

Οι ιατροί οι οποίοι συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες, οι κύριοι ερευνητές, έχουν κομβικό ρόλο στη διεξαγωγή τους. Αλληλεπιδρούν άμεσα με τους συμμετέχοντες (ασθενείς ή μη), τους χορηγούς των κλινικών δοκιμών και το λοιπό υγειονομικό προσωπικό στα κέντρα διεξαγωγής. Συχνά έρχονται σε επαφή και με τα υπόλοιπα ενδιαφερόμενα μέρη είτε ως μέρος της επιστημονικής διαδικασίας, όπως συμβαίνει συχνά με το οικογενειακό περιβάλλον, είτε συμμετέχοντας σε ενημερωτικές διαδικασίες με ομάδες ασθενών και επιτροπές οι οποίες συντάσσονται στο πλαίσιο διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών με σκοπό την επικοινωνία και τη βελτίωση συνεργασίας όλων των μερών [58]. Η συμμετοχή των ιατρών στις κλινικές δοκιμές συνεπάγεται την αφιέρωση χρόνου σε διαδικασίες που σχετίζονται με την ανεύρεση, την αξιολόγηση και επιλογή των συμμετεχόντων (screening), τις συναντήσεις με τους συμμετέχοντες και το οικογενειακό τους περιβάλλον, την παρακολούθηση των συμμετεχόντων (GCP, ICH guidelines) και τη συμπλήρωση των απαραίτητων εγγράφων σύμφωνα με το πρωτόκολλο των κλινικών δοκιμών. Το γεγονός αυτό μπορεί να παρεμποδίσει την άσκηση των λοιπών ιατρικών καθηκόντων τους και αποτελεί την βασική αιτία άρνησης για συμμετοχή. Οι κύριοι ερευνητές, σχεδόν στο σύνολό τους, αναφέρουν ότι ο εκτενής χρόνος που απαιτείται για το σύνολο των διαδικασιών συχνά οδηγεί σε επέκταση του χρονικού ορίζοντα ολοκλήρωσης της μελέτης ή/και σε ανάγκη συμμετοχής πρόσθετου προσωπικού όπου παρουσιάζεται δυσκολία εξασφάλισης της αντίστοιχής χρηματοδότησης [58-60]. Ο φόρτος εργασίας έχει παρατηρηθεί ως σημαντικός παράγοντας και για τους κύριους ερευνητές στην Ελλάδα, όπως προέκυψε στα πλαίσια του 7th & 8th Clinical Research Conference. Επιπροσθέτως, διαπιστώθηκε ότι η έλλειψη εκπαίδευσης και εξοικείωσης με τις κλινικές μελέτες σε επαγγελματικό άλλα και προπτυχιακό επίπεδο ωθεί σε επιφυλακτικότητα ως προς τη συμμετοχή [40,61]. Η ανησυχία σχετικά με το εμπλεκόμενο ρίσκο για τους ασθενείς τους έχει

καταγραφεί ως ένας ακόμη παράγοντας [62]. Στην ανεύρεση συμμετεχόντων εμπλέκονται επίσης και φαρμακοποιοί, αναφέροντας τη γραφειοκρατία και τη συνεπαγόμενη απαίτηση χρόνου ως ανασταλτικό παράγοντα στην απόφαση για συμμετοχή τους [63]. Οι ανωτέρω λόγοι επιδρούν αρνητικά και στην απόφαση κύριων ερευνητών να συμμετάσχουν σε πάνω από μία έρευνα. Έχει υπολογιστεί ότι το 49,6% των κύριων ερευνητών συμμετείχε σε μόνο μία κλινική μελέτη και ότι μόλις το 37,8% συμμετείχε συστηματικά (>2 κλινικές μελέτες) [59]. Επιπροσθέτως, οι Bombbeck et al. μελετώντας τους λόγους για τους οποίους κύριοι ερευνητές συμμετέχουν σε μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών (>4 κλινικές μελέτες, Μ.Ο.: 50 κλινικές μελέτες/κύριο ερευνητή) κατέγραψαν ότι στο σύνολο τους θεωρούν σημαντική την υποστήριξη από το υπόλοιπο προσωπικό, δίνοντας έμφαση στο επίπεδο εκπαίδευσης τους [60].

Πίνακας 6-3: Οι συνηθέστερες εργασίες οι οποίες συνοδεύουν τη διεξαγωγή κλινικών μελετών και συντελούν στη αύξηση του όγκου εργασίας των κύριων ερευνητών.

1. Επίβλεψη διεξαγωγής της κλινικής μελέτης
2. Διεξαγωγή της κλινικής μελέτης σύμφωνα με το πρωτόκολλο
3. Εξασφάλιση τήρησης των διαδικασιών σύμφωνα με τις απαιτήσεις των ρυθμιστικών αρχών
4. Εξασφάλιση συμπλήρωσης του απαραίτητου αριθμού συμμετεχόντων
5. Εξασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων της κλινικής μελέτης
6. Προστασία των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ευημερίας των
Σύνταξη και υποβολή των απαραίτητων εγγράφων σχετικά με την πρόοδο της
7. κλινικής μελέτης, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, πιθανές αποκλίσεις από τον αρχικό προγραμματισμό

Τα οικονομικά οφέλη, αν και δεν συνοδεύουν απαραίτητα τη συμμετοχή, αποτελούν σημαντικό κίνητρο και συνδέονται με τον οικονομικό προγραμματισμό κάθε κλινικής μελέτης. Το ύψος της οικονομικής αμοιβής εξαρτάται άμεσα από τη μισθολογική κλίμακα, συνεπώς η βαρύτητα της μεταβάλλεται μεταξύ των διαφόρων κέντρων διεξαγωγής κλινικών μελετών και ανάλογα με τη χώρα στην οποία διεξάγεται η μελέτη. Όταν τα οικονομικά οφέλη συνδέονται με τη συνοδευόμενη αύξηση του φόρτου εργασίας μπορούν να αποτελέσουν δείκτη της δραστηριότητας των κύριων ερευνητών. Εγείρουν όμως ηθικά ζητήματα καθώς το οικονομικό όφελος των κύριων

ερευνητών είναι πιθανό να υπερτερεί του οφέλους των συμμετεχόντων ασθενών [40,64].

Τα κίνητρα συμμετοχής των ιατρών σε κλινικές δοκιμές μπορούν επίσης να διαχωριστούν με βάση το αν αφορούν ακαδημαϊκούς ιατρούς. Οι ακαδημαϊκοί ιατροί είναι πιο εξοικειωμένοι με την ερευνητική διαδικασία και ως εκ τούτου πιο δραστήριοι όταν πρόκειται για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες καθώς συνήθως αποτελούν νέα παραγόμενη γνώση οδηγώντας σε καταξίωση στην επιστημονική κοινότητα μέσω δημοσιεύσεων, παρουσιάσεων, συνεδρίων κ.λπ.. Είναι σκόπιμο να σημειωθεί ότι η συμμετοχή των ιατρών σε κλινικές μελέτες δεν συνεπάγεται τη συμμετοχή τους στη συγγραφική ομάδα των σχετικών δημοσιεύσεων, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις διεθνών κλινικών μελετών και μελετών οι οποίες διεξάγονται σε μεγάλο αριθμό κέντρων [58,64]. Αντιθέτως, οι ιατροί οι οποίοι δεν σχετίζονται άμεσα με την ακαδημαϊκή κοινότητα εστιάζουν σχεδόν αποκλειστικά στην παροχή υπηρεσιών υγείας υψηλού επιπέδου. Η συμμετοχή τους σε κλινικές μελέτες ωφελεί την εργασία τους καθώς ενδυναμώνει την επιστημονική γνώση πάνω στην ειδικότητα τους. Λόγω της σύνδεσης των κλινικών δοκιμών με την πρόοδο της επιστήμης, ωθεί στην ανταλλαγή πληροφοριών με συναδέλφους οι οποίοι συμμετέχουν στην ίδια ή σε συναφείς κλινικές δοκιμές, στη συγγραφή ή συμμετοχή στην συγγραφή δημοσιεύσεων [58]. Το κύρος το οποίο προσδίδουν οι κλινικές μελέτες σε προσωπικό και ιδρυματικό επίπεδο αποτελεί ένα ακόμη σημαντικό κίνητρο καθώς συνδέονται με υψηλή ποιότητα παροχής φροντίδας υγείας, με έρευνες να υποδεικνύουν βέλτιστα αποτελέσματα τόσο για την ομάδα που λαμβάνει το υπό δοκιμή φάρμακο όσο και για την ομάδα ελέγχου [65].

6.3.2. Μέλη ομάδας κλινικών μελετών

Το έργο των κύριων ερευνητών υποστηρίζει η ομάδα της κλινικής μελέτης (clinical research team), η οποία είτε αναλαμβάνει είτε λειτουργεί επικουρικά στο σχεδιασμό ή/και υλοποίηση απαραίτητων διαδικασιών. Το κοινό χαρακτηριστικό το οποίο διαχωρίζει τα μέλη της ομάδας της κλινικής μελέτης από το υπόλοιπο προσωπικό

στα κέντρα διεξαγωγής των κλινικών μελετών (βλ.: Παράγραφο 6.3.3) είναι η άμεση συμμετοχή τους, η γνώση των διαδικασιών και των βημάτων τα οποία ακολουθούνται για την υλοποίηση της μελέτης και η οικονομική αποζημίωση που λαμβάνουν από τους χορηγούς για το έργο το οποίο επιτελούν. Συνήθως, αλλά όχι απαραίτητα, αποτελείται από δευτερεύοντες ερευνητές (Sub(Co-) - Investigators), συντονιστές κλινικών μελετών (Clinical Research Coordinators - CRCs), εταίρους κλινικών μελετών (Clinical Research Associates - CRAs), ερευνητές νοσοκόμους (Research Nurses), φαρμακοποιούς κλινικών μελετών (clinical research pharmacists), συντονιστές δεδομένων κλινικών μελετών (Clinical research data coordinators) και συντονιστές ρυθμιστών θεμάτων κλινικών μελετών (Clinical research regulatory coordinators) [63,66,89].

6.3.3. Λοιπό προσωπικό στα κέντρα κλινικών δοκιμών

Στην παρούσα μελέτη ως λοιπό υγειονομικό προσωπικό στα κέντρα διεξαγωγής κλινικών δομικών ορίζεται το σύνολο του έμψυχου δυναμικού της ιατρικής, της νοσηλευτικής και της διοικητικής υπηρεσίας το οποίο συχνά επιφορτίζεται έμμεσα την πρόσθετη εργασία που συνοδεύει τις κλινικές δοκιμές. Η αύξηση στον όγκο εργασίας συνοδεύεται από την απορρέουσα πίεση χρόνου για την επίτευξη των καθηκόντων τους (π.χ.: εργαστηριακές - ακτινολογικές εξετάσεις, παρακολούθηση των συμμετεχόντων, ψυχολογική υποστήριξη κ.λπ.). Στον πίνακα 6-3 παρατίθενται οι συνηθέστερες ειδικότητες.

Πίνακας 6-4: Συγκεντρωτικός πίνακας του υγειονομικού και διοικητικού προσωπικού που πιθανώς επιφορτίζεται εργασίες σχετικά με κλινικές μελέτες χωρίς να αποζημιώνεται από τον χορηγό.

1. Ιατρικό προσωπικό λοιπών ειδικοτήτων (μη σχετιζόμενων με την κλινική μελέτη)
2. Νοσηλευτικό προσωπικό
3. Προσωπικό εργαστηριακών τμημάτων
4. Προσωπικό ακτινολογικού τμήματος
5. Προσωπικό φαρμακευτικού τμήματος
6. Κοινωνικοί λειτουργοί
7. Διοικητικό Προσωπικό

Συχνά το λοιπό υγειονομικό προσωπικό δεν γνωρίζει ότι οι συγκεκριμένες εργασίες αφορούν κλινική μελέτη. Εντούτοις, η συνεισφορά τους είναι αντίστοιχη αυτής της ομάδας της κλινικής μελέτης και επηρεάζει την ποιότητα αυτής. Ειδικά στην περίπτωση όπου το προσωπικό έρχεται σε άμεση επαφή με τους συμμετέχοντες (ασθενείς ή μη), όπως συμβαίνει με τους νοσηλευτές που χορηγούν το υπό μελέτη φαρμακευτικό σκεύασμα ή μέσω εξέτασης από ιατρούς είναι πιθανό να επηρεαστεί η θέληση για συμμετοχή ή/και παραμονή των συμμετεχόντων στη κλινική μελέτη. Ενημερωτικές και εκπαιδευτικές διαδικασίες στις οποίες λαμβάνει μέρος το σύνολο του εμπλεκόμενου υγειονομικού προσωπικού έχουν προταθεί ως τρόποι εμπειριστατωμένης κατανόησης των κλινικών μελετών επιδρώντας θετικά στην υλοποίησή τους. Έμμεσα οφέλη για τη συμμετοχή του λοιπού υγειονομικού προσωπικού αποτελούν η οικονομική αποζημίωση αναλωσίμων/αντιδραστηρίων με αξία μεγαλύτερη από αυτή που τα προμηθεύεται το κέντρο κλινικών μελετών και η απόκτηση πρόσθετης εμπειρίας από τις ακολουθούμενες διαδικασίες και τα αποτελέσματα της μελέτης [66].

6.4. Κέντρα Κλινικών Δοκιμών

Τα κέντρα διεξαγωγής κλινικών μελετών ποικίλουν και απαρτίζονται από Δημόσια και Ιδιωτικά Νοσοκομεία, Πανεπιστημιακά Ιδρύματα-Νοσοκομεία, Ερευνητικά Κέντρα και ιδιωτικά ιατρεία. Η επιλογή τους προηγείται της διεξαγωγής των κλινικών μελετών και αποτελεί σημαντική απόφαση του χορηγού των κλινικών μελετών είτε αυτός είναι φαρμακευτική εταιρεία είτε κατ'ανάθεση οργανισμός έρευνας (CRO). Στην Ελλάδα σύμφωνα με το ΦΕΚ Β' 4131/22.12.2016 πρέπει να διεξάγονται σε νοσηλευτικά ιδρύματα (δημόσια νοσοκομεία ή ιδιωτικές κλινικές).

Το βασικότερο κριτήριο επιλογής ενός κέντρου για τη διεξαγωγή κλινικής μελέτης αποτελεί η δυνατότητα επίτευξης του απαραίτητου αριθμού συμμετεχόντων καθώς και η παραμονή τους σε αυτή. Στο συγκεκριμένο κριτήριο δεν λαμβάνεται υπόψη μόνο ο απόλυτος αριθμός αλλά και ο χρόνος στον οποίο αυτός επιτυγχάνεται με

τους χορηγούς να θεωρούν εξίσου σημαντική και την ύπαρξη επαρκούς αριθμού συμμετεχόντων με σκοπό την έναρξη της κλινικής μελέτης μόλις ολοκληρωθούν οι διαδικασίες επιλογής του κέντρου [67,68]. Πρέπει να τονιστεί ότι εκτός από τη χωρική θέση ενός κέντρου κλινικών μελετών (πρόσβαση σε μεγάλο πληθυσμό) σημαντικό παράγοντα αποτελεί η ικανότητα του κύριου ερευνητή για ταχεία ένταξη συμμετεχόντων, η πρότερη εμπειρία του στις κλινικές μελέτες και το ενδιαφέρον που επιδεικνύει για συμμετοχή του. Το ίδιο έχει παρατηρηθεί και για την ταχύτητα των διαδικασιών έγκρισης κλινικών μελετών από τις αρμόδιες αρχές κάθε κράτους [68]. Η ποιότητα, η ακρίβεια και η έγκαιρη ενημέρωση των τηρούμενων αρχείων αποτελεί το δεύτερο κριτήριο επιλογής με τους χορηγούς να προτιμούν υψηλής ποιότητας δεδομένα για μικρό αριθμό συμμετεχόντων έναντι χαμηλής ποιότητας για μεγάλο. Αύξηση της συχνότητας των ελέγχων και υποστήριξη από το χορηγό αποτελούν το συνηθέστερο τρόπο βελτίωσης της ποιότητας. Η ύπαρξη καινοτόμους υλικοτεχνικής υποδομής δεν επιδρά σημαντικά στην απόφαση επιλογής του κέντρου διεξαγωγής της κλινικής μελέτης. Το ίδιο έχει παρατηρηθεί και για τις οικονομικές δαπάνες όπως αυτές διαμορφώνονται από το φορολογικό καθεστώς κάθε χώρας όπου εδράζεται το κέντρο κλινικών μελετών, το ύψος της οικονομικής αποζημίωσης στα μέλη των ομάδων των κλινικών μελετών και στους συμμετέχοντες και τα κόστη που υπόλοιπα κόστη τα οποία σχετίζονται με τη διεξαγωγή της μελέτης [67,68]. Οι χορηγοί τοποθετούν το κόστος ως ένα από τα λιγότερο σημαντικά κριτήρια, εφόσον το κέντρο διεξαγωγής πληροί τα ανωτέρω, δύναται όμως να οδηγήσει σε μειωμένο αριθμό κλινικών μελετών σε μία χώρα όταν υφίσταται σχετικός προϋπολογισμός [67].

Η μελέτη των Dombernowsky, Haedersdal, Lassen & Thomsen απέδειξε ότι τα κριτήρια επιλογής ενός κέντρου κλινικών δοκιμών επηρεάζονται ως προς τη βαρύτητά τους, όχι όμως και προς τη σύνθεσή τους, όταν πρόκειται για διαφορετικές φάσεις κλινικών δοκιμών. Στις κλινικές δοκιμές Φάσης I δίνεται μεγαλύτερη έμφαση στην ορθή πρακτική καταχώρησης των δεδομένων από ότι στη Φάση III, ενώ το αντίθετο παρατηρείται στην απαίτηση μεγάλου αριθμού συμμετεχόντων. Παράλληλα, η υπερεκτίμηση του αριθμού πιθανών συμμετεχόντων και η έλλειψη έμπυχου

δυναμικού έχουν προσδιοριστεί ως οι κύριοι παράγοντες καθυστέρησης στη συμπλήρωση του απαραίτητου αριθμού συμμετεχόντων [69].

Η Ελλάδα εν μέρει εξαιτίας πληθυσμού και της επακόλουθης μικρής δεξαμενής άντλησης συμμετεχόντων λειτουργεί συνήθως υποστηρικτικά σε κλινικές μελέτες που διεξάγονται ταυτόχρονα και σε άλλες χώρες. Ιδιαίτερα, η παρατηρούμενη υστέρηση σε κλινικές μελέτες Φάσης Ι έχει αποδοθεί στην απουσία εξειδικευμένου προσωπικού, ειδικά κατανεμημένου εξοπλισμού και χώρου εντός μεγάλων δημόσιων νοσοκομειακών μονάδων και ανάλογων πιστοποιήσεων εξαιτίας γραφειοκρατικών διαδικασιών οι οποίες σχετίζονται με την απελευθέρωση κονδυλίων για την απόκτησή τους [40].

6.5. Χορηγοί Κλινικών Μελετών - Συνεργάτες

Σύμφωνα με τον Κανονισμό της Ευρωπαϊκής Ένωσης αριθ. 536/2014 ως χορηγός μίας κλινικής μελέτης ορίζεται το άτομο, η εταιρεία, το ίδρυμα ή ο οργανισμός που αναλαμβάνει την ευθύνη για την έναρξη, τη διαχείριση και την οργάνωση της χρηματοδότησης της κλινικής δοκιμής [70]. Ο ορισμός διαφέρει από την έως πρότινος ισχύουσα Οδηγία 2001/20/EK κατά την οποία ο χορηγός (ανάδοχος) θεωρούνταν υπεύθυνος για τη χρηματοδότηση [71]. Η αλλαγή στον ορισμό καθιστά σαφές ότι η χρηματοδότηση μία κλινικής μελέτης μπορεί να προέρχεται και από πηγές πλήρως ανεξάρτητες από την ομάδα των κλινικών μελετών. Με αυτόν τον τρόπο καλύπτει τις μη εμπορικές κλινικές μελέτες.

Οι χορηγοί των κλινικών μελετών, συνήθως φαρμακευτικές εταιρείες (βλ.: Πίνακα 6-4), είναι υπεύθυνοι για όλα τα στάδια ανάπτυξης ενός φαρμακευτικού σκευάσματος, από τη διατύπωση του ερευνητικού ερωτήματος έως την κυκλοφορία του στην αγορά. Κατά το στάδιο των κλινικών μελετών οι χορηγοί είναι επιφορτισμένοι με τη δημιουργία και διαχείριση ποιότητας, τη διασφάλιση ποιότητας και τον ποιοτικό έλεγχο. Επίσης, επιλέγουν το κέντρο διεξαγωγής, τον κύριο ερευνητή και τα υπόλοιπα μέλη της ομάδας της κλινικής μελέτης κατανέμοντας ταυτόχρονα τις αντίστοιχες

υποχρεώσεις στα μέλη της. Εξασφαλίζουν παράλληλα την οικονομική αποζημίωση τόσο στους συμμετέχοντες όσο και στα μέλη της ομάδας καθώς και τα υπόλοιπα κόστη τα οποία σχετίζονται με την κλινική μελέτη σύμφωνα με την εκάστοτε νομοθεσία της χώρας όπου αυτή διεξάγεται (π.χ.: συμβάσεις με ασφαλιστικές εταιρείες, οικονομική αποζημίωση στο κέντρο διεξαγωγής). Μεριμνούν για τη συλλογή, κοινοποίηση και καταχώρηση των απαραίτητων εγγράφων ανάλογα με τις απαιτήσεις των εκάστοτε αρμόδιων ρυθμιστικών αρχών (ΕΟΦ, ΕΕΔ στην Ελλάδα) σε συνδυασμό με την επιτήρηση της κλινικής μελέτης (monitoring) [28]. Οι χορηγοί δύναται να μεταφέρουν μέρος ή/και το σύνολο των απαραίτητων εργασιών εκτέλεσης κλινικών δοκιμών, διατηρώντας όμως την ευθύνη τους, σε άλλα νομικά πρόσωπα, τους κατ' ανάθεση Οργανισμούς Έρευνας (Contract Research Organizations - CROs). Παροχή υπηρεσιών σχετικών με τις κλινικές δοκιμές προς χορηγούς ή κατ' ανάθεση Οργανισμούς Έρευνας πραγματοποιείται και από Ελεύθερους Συνεργάτες Έρευνας (freelancers). Στο μητρώο του ΕΟΦ εντάσσονται 21 κατ' ανάθεση οργανισμοί Έρευνας και 19 Ελεύθεροι Συνεργάτες Έρευνας [90].

Οι χορηγοί καλούνται επίσης να συντάξουν και να συμπληρώσουν την προς έγκριση αίτηση, το πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης, το έντυπο συγκατάθεσης σε συνδυασμό με το ενημερωτικό υλικό το οποίο θα δοθεί στους εν δυνάμει συμμετέχοντες, τις κάρτες των συμμετεχόντων και την απαραίτητη ασφαλιστική σύμβαση. Ιδιαίτερης αναφοράς χρήζει η επισήμανση του προϊόντος (labeling), καθώς πρόκειται για νέα φαρμακευτικά σκευάσματα. Οι χορηγοί ευθύνονται για τον καθορισμό και την τήρηση των συνθηκών αποθήκευσης, μεταφοράς, και απόρριψης των φαρμακευτικών σκευασμάτων (π.χ.: θερμοκρασία, υγρασία, έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία). Η αποθήκευση επαρκών ποσοτήτων για τον έλεγχο κάθε παρτίδας ακόμη και σε μεταγενέστερο χρόνο από τη χορήγηση είναι απαραίτητη [28]. Έχει δειχθεί ότι φαρμακοποιοί οι οποίοι συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες θεωρούν τη σαφήνεια και τις αναφερόμενες στη σήμανση πληροφορίες σημαντικούς παράγοντες για την ασφάλεια κατά τη χορήγηση υπό μελέτη φαρμακευτικών σκευασμάτων [72] και η συμμετοχή τους στη σύνταξη του ερευνητικού πρωτοκόλλου έχει προταθεί ως μέτρο για τη μείωση

κινδύνου εσφαλμένης χορήγησης [73]. Στις κλινικές μελέτες στις οποίες εφαρμόζεται τυφλός έλεγχος (blinding) ο χορηγός οφείλει να εφαρμόζει κατάλληλη κωδικοποίηση ούτως ώστε να μπορεί να ταυτοποιηθεί ο συμμετέχοντας και το σκεύασμα (υπό μελέτη ή placebo) σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών [28].

Πίνακας 6-5: Συγκεντρωτικός πίνακας των χορηγών και συνεργατών έρευνας κλινικών μελετών , οι οποίοι εκτελούν εργασίες κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών ή/και φέρουν την ευθύνη αυτών. Περιλαμβάνονται κερδοσκοπικού και μη κερδοσκοπικού χαρακτήρα.

1. Φαρμακευτικές εταιρείες
2. Κατ' ανάθεση Οργανισμοί Έρευνας (Contract Research Organizations - CROs)
3. Ελεύθεροι συνεργάτες έρευνας (freelancers)
4. Πανεπιστημιακά ιδρύματα
5. Ινστιτούτα
6. Μη κερδοσκοπικές εταιρείες/οργανισμοί
7. Ιδιώτες

6.6. Ρυθμιστικές Αρχές

Στην Ελλάδα οι κλινικές μελέτες για φάρμακα ανθρώπινης χρήσης διεξάγονται μετά από έγκριση του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ). Η κατάθεση των προς έγκριση αιτήσεων για διεξαγωγή κλινικών μελετών λαμβάνει χώρα στο Τμήμα Κλινικών Δοκιμών, της Διεύθυνσης Φαρμακευτικών Μελετών και Έρευνας, μαζί με τα απαραίτητα δικαιολογητικά. Για τις μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες αρμόδια είναι η Επιτροπή Μη Παρεμβατικών Μελετών (Ε.Μ.Πα.Μ) του ΕΟΦ. Συγκροτείται έπειτα από απόφαση του Υπουργού Υγείας και σχετικής πρότασης του προέδρου του ΕΟΦ, τα μέλη της δεν λαμβάνουν αποζημίωση. Τηρείται επίσης κατάλογος των ενταγμένων στο μητρώο του ΕΟΦ Κατ' ανάθεση Οργανισμών Έρευνας και ελεύθερων συνεργατών έρευνας. Η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (ΕΕΔ) λειτουργεί ως ανεξάρτητο γνωμοδοτικό όργανο το οποίο συγκροτείται και στελεχώνεται με απόφαση του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης μετά από σχετική πρόταση του Διοικητικού Συμβουλίου του ΕΟΦ. Απαρτίζεται από δέκα μέλη στα οποία περιλαμβάνεται νόμιμος εκπρόσωπος των ασθενών με τριετή θητεία και δυνατότητα

ανανέωσης. Η ΕΕΔ μεριμνά για την προστασία, την ασφάλεια και την υγεία, σωματική και ψυχική, των συμμετεχόντων στην μελέτη σύμφωνα με την ισχύουσα Ευρωπαϊκή και Ελληνική νομοθεσία, τα πρότυπα ICH-GCP, τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και τις γενικότερα αποδεκτές δεοντολογικές αρχές. Παρέχει παράλληλα τη δημόσια διασφάλιση των ανωτέρω μέσω γνωμοδοτήσεων για το πρωτόκολλο της μελέτης, την καταλληλότητα των ερευνητών, την επάρκεια των εγκαταστάσεων στα κέντρα διεξαγωγής κλινικών μελετών, τα απαιτούμενα έγγραφα και τις μεθόδους λήψης συγκατάθεσης για τη συμμετοχή, διασφαλίζοντας την εμπιστευτικότητα των προσωπικών δεδομένων [6,82].

6.7. Πολιτικό Περιβάλλον

Τα οφέλη από τις κλινικές μελέτες για την πολιτική ηγεσία σε επίπεδο άσκησης εξουσιών από τους εμπλεκόμενους φορείς (Υπουργείο Υγείας, Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας, Υπουργείο Οικονομικών) αφορούν αφενός την πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες αυξάνοντας το προσδόκιμο ζωής των ασθενών αλλά και την βελτίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενειών [74]. Αφετέρου οδηγούν στην εξοικονόμηση πόρων καθώς οι δαπάνες οι οποίες σχετίζονται με την προμήθεια του φαρμακευτικού σκευάσματος, τις διαγνωστικές και απεικονιστικές εξετάσεις καθώς και την τακτική ιατρική παρακολούθηση βαρύνουν τον χορηγό. Παράλληλα ενισχύουν τον προϋπολογισμό των κέντρων διεξαγωγής κλινικών μελετών. Στην Ελλάδα το δημόσιο σύστημα υγείας διαιρείται σε επτά Υγειονομικές Περιφέρειες (ΥΠΕ) σύμφωνα με γεωγραφικά κριτήρια. Η οικονομική διαχείριση των κλινικών μελετών πραγματοποιείται μέσω του Ειδικού Λογαριασμού Κονδυλίων Έρευνας και Ανάπτυξης (ΕΛΚΕΑ) κάθε ΥΠΕ. Η διεξαγωγή κλινικών μελετών ωφελεί οικονομικά τις ΥΠΕ μέσω παρακράτησης του 15% επί των συνολικών αμοιβών των ερευνητών της κλινικής μελέτης υπέρ του νοσοκομείου στο οποίο αυτή διεξάγεται και 5% επί του ίδιου συνόλου αμοιβών υπέρ του ΕΛΚΕΑ. Αντίστοιχα στις κλινικές μελέτες σε πανεπιστημιακά ιδρύματα η οικονομική διαχείριση πραγματοποιείται από τον Ειδικό Λογαριασμό Κονδυλίων Έρευνας (ΕΛΚΕ). Τα φαρμακευτικά σκευάσματα, ή συνδυασμοί αυτών, τα

οποία χορηγούνται σε μη εμπορικές κλινικές μελέτες μπορούν να συνταγογραφούνται (ΦΕΚ 2015/3.6.2019/Τεύχος Β).

Τα οικονομικά οφέλη των κλινικών μελετών δεν περιορίζονται μόνο στις άμεσες πληρωμές αλλά επεκτείνονται και πέραν αυτών καθώς προκύπτουν πολλαπλασιαστικές επιπτώσεις από την ανάπτυξη του βιοφαρμακευτικού κλάδου με επενδύσεις οι οποίες αφορούν άλλους κλάδους της αγοράς (π.χ.: ασφαλιστικές εταιρείες, δομές εξωνοσοκομειακής περίθαλψης, νομικές υπηρεσίες, τραπεζικός κλάδος, χονδρικό εμπόριο κ.α.) [6]. Ωθούν επίσης στη δημιουργία θέσεων εργασίας σχετιζόμενες άμεσα, προκλητά και έμμεσα με την αύξηση των κλινικών μελετών. Σύμφωνα με τα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Επιτροπής οι φαρμακευτικές εταιρείες και οι εταιρείες βιοτεχνολογίας εμφανίζουν τη μεγαλύτερη επένδυση σε έρευνα και ανάπτυξη (€ 138,9 δις.) για το 2017 με αύξηση 7,6% από το προηγούμενο έτος. Συγχρόνως εμφανίζουν αύξηση 2,3% στις θέσεις απασχόλησης. Ιδιαίτερης σημασίας είναι το γεγονός ότι τα κοινωνικο-οικονομικά οφέλη από τις κλινικές μελέτες δεν απαιτούν την επιτυχή ολοκλήρωση αυτών [75].

Αρκετές φαρμακευτικές εταιρείες - χορηγοί έχουν διατυπώσει την άποψη ότι το πολιτικό περιβάλλον στην Ελλάδα αντιλαμβανόμενο τα πλεονεκτήματα τα οποία προκύπτουν από τις κλινικές μελέτες τηρεί θετική στάση. Το νομοθετικό και θεσμικό πλαίσιο, εναρμονισμένο με τις σχετικές οδηγίες και κανονισμούς της Ευρωπαϊκής Ένωσης, δεν αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα. Παρόλα αυτά η συμμόρφωση προς τις θεσμοθετημένες διαδικασίες έχει χαρακτηριστεί ως χαλαρή οδηγώντας σε καθυστερήσεις λήψης των απαραίτητων εγκρίσεων και στην ένταξη συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες [76].

6.8. Άλλα Ενδιαφερόμενα Μέρη

Στην Ελλάδα σύμφωνα με το ΦΕΚ Β' 4131/22.12.2016 οι χορηγοί των κλινικών μελετών οφείλουν να συνάπτουν και να διατηρούν σε ισχύ σύμβαση με ασφαλιστική εταιρεία η οποία θα καλύπτει το κόστος νοσηλείας, αποκατάστασης ή/και

αποζημίωσης σε περίπτωση πρόκλησης αναπηρίας, βλάβης στην υγεία ή θανάτου των συμμετεχόντων σε μία κλινική μελέτη. Μέσω της σύμβασης καλύπτεται πλήρως η ευθύνη του χορηγού, του κύριου ερευνητή αλλά και όλων των μελών της ερευνητικής ομάδας. Προβλέπεται επίσης ότι οι συμβαλλόμενες ασφαλιστικές εταιρείες πρέπει να εδρεύουν εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Εκτός από την προστασία της υγείας των συμμετεχόντων, στόχος είναι η αποφυγή οικονομικής επιβάρυνσης των κέντρων διεξαγωγής των κλινικών μελετών σε περίπτωση που απαιτηθεί οποιαδήποτε πρόσθετη ενέργεια για τη διασφάλιση της υγείας των συμμετεχόντων (πχ.: νοσηλεία, μεταφορά).

Στις μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες σύμφωνα με τον Άρθρο 4 του Νόμου 4523/2018 μπορούν να συμμετέχουν, ως συνεργαζόμενοι, και ιατροί που ιδιωτεύουν με την προϋπόθεση να έχουν συναφή με το αντικείμενο της μελέτης ειδικότητα και να διατηρούν το ιατρείο τους στην ΥΠΕ όπου διεξάγεται η μελέτη. Υπενθυμίζεται ότι στις μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες η ένταξη του ασθενή στη συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από κάποιο πρωτόκολλο δοκιμής.

7. Σκοπός, Υλικό της Έρευνας και Μεθοδολογία

Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν ο προσδιορισμός της επίδρασης των ενδιαφερόμενων μερών στη διεξαγωγή παρεμβατικών κλινικών μελετών στην Ελλάδα, συγκεντρωτικά και ανά Φάση (I, II, III, IV), καθώς και αν περιελάμβαναν αποτελέσματα ή όχι. Παράλληλα καταγράφηκαν οι αριθμοί κλινικών μελετών (παρεμβατικών και μη παρεμβατικών) για όλες τις χώρες της ΕΕ 28 ώστε να καταστούν συγκρίσιμοι με την Ελλάδα, λαμβάνοντας υπόψη τα πληθυσμιακά τους χαρακτηριστικά. Τέλος, επιχειρείται ο εντοπισμός της κατανομής παρεμβατικών και μη παρεμβατικών κλινικών μελετών για την υπό μελέτη χώρα και της τάση αύξησης ή μείωσής τους.

Συλλέχθηκαν και καταγράφηκαν δεδομένα από τη βάση ClinicalTrials.gov για διάστημα δέκα ετών από 01/01/2009 έως 31/12/2018 ανά πλήρες ημερολογιακό έτος και αθροιστικά. Τα δεδομένα τα οποία συγκεντρώθηκαν αφορούσαν παρεμβατικές και μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες για τις 28 χώρες μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, περιλαμβάνοντας και το Ηνωμένο Βασίλειο, το οποίο αποχώρησε από την ΕΕ στις 31/01/2019. Η κατάσταση (status) των μελετών που συμπεριλήφθηκαν αναφερόταν ως ολοκληρωμένη (completed), πρόωρα τερματισμένη (terminated), υπό ένταξη συμμετεχόντων (recruiting), ενεργή χωρίς περαιτέρω ένταξη συμμετεχόντων (active not recruiting) και αναβλημένη (suspended). Οι παρεμβατικές κλινικές μελέτες διαχωρίστηκαν ανάλογα με τη φάση διεξαγωγής τους (Φάση I, II, III, IV) και την κατάστασή τους (status). Οι ορισμοί των ανωτέρω όρων όπως εμφανίζονται κατά την αναζήτηση στη βάση δεδομένων του ClinicalTrials.gov παρατίθενται στον πίνακα 7-1.

Πίνακας 7-1: Οι ορισμοί των όρων αναζήτησης όπως παρουσιάζονται στη βάση δεδομένων ClinicalTrials.gov, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν στη συλλογή δεδομένων για την παρούσα έρευνα. Πηγή: ClinicalTrials.gov [91].

Κατάσταση (Status)	Υποδεικνύει την τρέχουσα κατάσταση των κλινικών μελετών.
Ολοκληρωμένη (completed)	Η μελέτη έχει ολοκληρωθεί κανονικά και οι συμμετέχοντες δεν εξετάζονται ούτε δέχονται θεραπεία (έχει πραγματοποιηθεί η τελευταία επίσκεψη του τελευταίου συμμετέχοντα).
Πρόωρα τερματισμένη (terminated)	Η μελέτη έχει σταματήσει νωρίς και δεν θα ξεκινήσει ξανά. Οι συμμετέχοντες δεν εξετάζονται και ούτε δέχονται θεραπεία.
Στο στάδιο ένταξης συμμετεχόντων (recruiting)	Επί του παρόντος η μελέτη “στρατολογεί” συμμετέχοντες.
Ενεργή χωρίς περαιτέρω ένταξη συμμετεχόντων (active not recruiting)	Η μελέτη είναι υπό διεξαγωγή, οι συμμετέχοντες είναι αποδέκτες της παρέμβασης ή εξετάζονται, αλλά επί του παρόντος δεν πραγματοποιείται “στρατολόγηση” ή ένταξη νέων συμμετεχόντων.
Αναβλημένη (suspended)	Η μελέτη έχει σταματήσει νωρίς αλλά είναι πιθανό να ξεκινήσει ξανά.

Για τον προσδιορισμό της επίδρασης των ενδιαφερόμενων μερών στη διεξαγωγή παρεμβατικών κλινικών μελετών στην Ελλάδα συμπεριλήφθηκαν μόνο οι ολοκληρωμένες και πρόωρα τερματισμένες μελέτες, καθώς η κατάστασή τους ήταν οριστική, σε αντίθεση με ενεργές κλινικές μελέτες (στάδιο ένταξης συμμετεχόντων, ενεργές χωρίς περαιτέρω ένταξη συμμετεχόντων) και αναβλημένες - η κατάσταση των οποίων ήταν προσωρινή. Για κάθε πρόωρα τερματισμένη παρεμβατική κλινική μελέτη εντοπίστηκε η αιτία τερματισμού και το σύνολό τους κατηγοριοποιήθηκε ανάλογα με αυτή. Σε συνέχεια και λαμβάνοντας υπόψη μόνο τις δύο προαναφερθείσες καταστάσεις κλινικών μελετών (ολοκληρωμένες και πρόωρα τερματισμένες) οι χώρες μέλη της ΕΕ κατανεμήθηκαν ανάλογα με τον αριθμό παρεμβατικών, μη παρεμβατικών κλινικών μελετών και πληθυσμού προκειμένου να καταστεί εφικτή σύγκριση της Ελλάδας με χώρες ανάλογου πληθυσμού και τον προκύπτον μέσο όρο της ΕΕ 28. Από τα δεδομένα πραγματοποιήθηκε επίσης σύγκριση, κατά απόλυτο αριθμό και ποσοστό για τις κλινικές δοκιμές στη Φάση Ι. Το σύνολο των κλινικών μελετών για όλες τις

καταγεγραμμένες καταστάσεις (ολοκληρωμένες, πρόωρα τερματισμένες, στο στάδιο ένταξης συμμετεχόντων, ενεργές χωρίς περαιτέρω ένταξη συμμετεχόντων και αναβλημένες) χρησιμοποιήθηκε για προσδιορισμό της ποσοστιαίας σύστασης παρεμβατικών και μη παρεμβατικών κλινικών μελετών στην Ελλάδα και εύρεση της τάσης αύξησής τους για την μελετώμενη χρονική περίοδο.

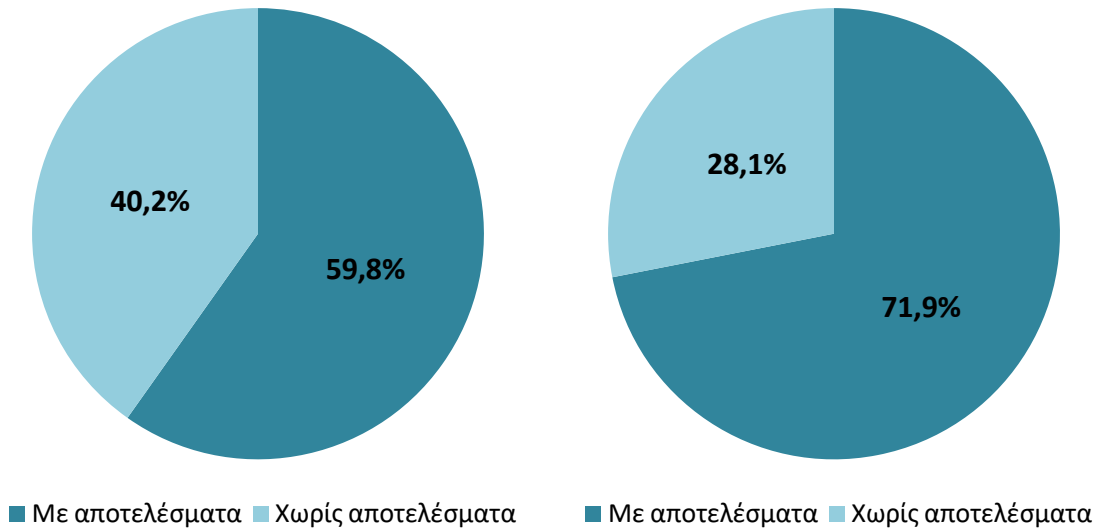
8. Οι Κλινικές Δοκιμές στην Ελλάδα

Στην παρούσα έρευνα, με σκοπό τον καθορισμό της βαρύτητας των ενδιαφερόμενων μερών στη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στη Ελλάδα, πραγματοποιήθηκε καταγραφή και ανάλυση δεδομένων από τη βάση ClinicalTrials.gov για τη δεκαετία 01/01/2009 έως 31/12/2018 για τα κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Συμπεριλήφθηκε το σύνολο των κλινικών μελετών (παρεμβατικές και μη παρεμβατικές) οι οποίες εκκινήθηκαν (started) και είτε ολοκληρώθηκαν (completed), είτε τερματίστηκαν πρόωρα (terminated). Στην παρούσα μελέτη, σύμφωνα με τη χρησιμοποιούμενη βάση δεδομένων, ως ολοκληρωμένες ορίζονται οι κλινικές μελέτες οι οποίες ολοκληρώθηκαν επιτυχώς και το σύνολο των συμμετεχόντων έχει εξεταστεί ή/και έχει λάβει το υπό μελέτη προϊόν για τελευταία φορά. Αντίστοιχα, ως πρόωρα τερματισμένες μελέτες ορίζονται εκείνες οι οποίες σταμάτησαν προτού ολοκληρωθούν και έχει σταματήσει η εξέταση ή/και η λήψη του υπό μελέτη προϊόντος από τους συμμετέχοντες.

Οι μη παρεμβατικές μελέτες, ολοκληρωμένες (completed) και πρόωρα τερματισμένες (terminated), στην Ευρωπαϊκή Ένωση για το υπό μελέτη χρονικό διάστημα (01/01/2009 έως 31/12/2018) ανήλθαν στις 272. Πέντε εξ αυτών είχαν τερματιστεί πρόωρα με μόνο δύο να αναφέρουν λόγο τερματισμού, σχετιζόμενο με απόφαση του χορηγού. Συνολικά καταγράφηκαν 42.450 παρεμβατικές κλινικές μελέτες από τις οποίες το 14,2% (6.026) δεν είχε ολοκληρωθεί και το αντίστοιχο ποσοστό για την Ελλάδα εντοπίστηκε ελαφρώς αυξημένο στο 15,0% (107), με το σύνολο των παρεμβατικών κλινικών μελετών (ολοκληρωμένες και τερματισμένες πρόωρα) να ανέρχεται στις 709.

Για τη μελετώμενη χώρα, οι κλινικές μελέτες οι οποίες τερματίστηκαν πρόωρα διαχωρίστηκαν ανάλογα με το αν παρείχαν πληροφορίες για τα αποτελέσματά τους καθώς και αν ο χορηγός ήταν κερδοσκοπικού ή μη κερδοσκοπικού χαρακτήρα. Συνολικά, καταγράφηκαν 89 κερδοσκοπικού χαρακτήρα και 18 μη κερδοσκοπικού. Εντοπίστηκε ότι το 59,8% (64 κλινικές μελέτες) (Γράφημα 8-1) περιελάμβαναν αποτελέσματα και αφορούσαν αποκλειστικά μελέτες χρηματοδοτούμενες από

εταιρείες κερδοσκοπικού χαρακτήρα. Το ίδιο ποσοστό εντοπίστηκε στο 71,9% όταν λήφθηκαν υπόψη μόνο οι χορηγοί κερδοσκοπικού χαρακτήρα (Γράφημα 8-2). Κανένας χορηγός μη κερδοσκοπικού χαρακτήρα δεν είχε συμπεριλάβει αποτελέσματα.



Γράφημα 8-1: Ποσοστιαία απεικόνιση πρόωρα τερματισμένων κλινικών μελετών με ή χωρίς αποτελέσματα με χορηγό κερδοσκοπικού και μη κερδοσκοπικού χαρακτήρα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.

Γράφημα 8-2: Ποσοστιαία απεικόνιση πρόωρα τερματισμένων κλινικών μελετών με ή χωρίς αποτελέσματα με χορηγό κερδοσκοπικού χαρακτήρα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και ο Οργανισμός Τροφίμων και φαρμάκων των Η.Π.Α. έχουν απευθύνει κάλεσμα στους χορηγούς για δημοσίευση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών, με την πρώτη να απαιτεί από 07/2014 δημοσίευση των αποτελεσμάτων εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση - 6 μηνών για παιδιατρικές κλινικές μελέτες [77-79]. Εντούτοις, έχει παρατηρηθεί ότι οι χορηγοί μη κερδοσκοπικού χαρακτήρα δημοσιεύουν αποτελέσματα σπανιότερα, περίπου το 11% των κλινικών μελετών, σε σχέση με αυτούς κερδοσκοπικού χαρακτήρα, περίπου 68% [80], με τα στοιχεία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων να αναφέρουν επίσης ποσοστό 68% στη δημοσίευση αποτελεσμάτων από ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες [77]. Στην παρούσα έρευνα η παρατηρηθείσα μηδενική δημοσίευση αποτελεσμάτων από τους χορηγούς μη κερδοσκοπικού χαρακτήρα αποδίδεται στον περιορισμένο αριθμό των μελετών αυτών (n=18), με τέσσερις να περιλαμβάνουν δύο

φάσεις, όπως επίσης και στις φάσεις των κλινικών δοκιμών που αφορούσαν, Φάσης I (n=1), Φάσης II (n=14), Φάσης III (n=4), Φάσης IV (n=3), καθώς έχει αποδειχθεί ότι αποτελέσματα κλινικών μελετών Φάσης II και Φάσης IV περιλαμβάνονται λιγότερο συχνά στις βάσεις δεδομένων [80].

Εν συνεχεία οι πρόωρα τερματισμένες κλινικές μελέτες κατανεμήθηκαν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τον αναγραφόμενο λόγο για τον τερματισμό τους. Στην πρώτη κατηγορία εντάχθηκαν οι κλινικές μελέτες κατά τη διάρκεια των οποίων από τα επιστημονικά δεδομένα που προέκυψαν κρίθηκε απαραίτητος ο πρόωρος τερματισμός της μελέτης (ασφάλεια, αποτελεσματικότητα, endpoints). Η πρώτη κατηγορία αφορούσε το 35,2% των κλινικών μελετών. Η δεύτερη κατηγορία περιελάμβανε το 51,8% των κλινικών μελετών οι οποίες τερματίστηκαν πρόωρα για λόγο που δεν συνδέεται με τα επιστημονικά δεδομένα της μελέτης. Οι λόγοι αυτοί κατανεμηθήκαν σε έξι υποκατηγορίες, με το 85,7% των κλινικών μελετών να εμπίπτουν εντός τριών υποκατηγοριών. Εμβαθύνοντας, υπολογίστηκε ότι το 41,1% οφειλόταν σε αδυναμία συγκέντρωσης του απαραίτητου αριθμού συμμετεχόντων, το 25,0% σε απόφαση του χορηγού, χωρίς να παρέχονται πρόσθετες πληροφορίες και το 19,6% σε εξωγενείς παράγοντες που σχετίζονταν με τη μελέτη, όπως αποτελέσματα άλλων κλινικών μελετών τα οποία καθιστούσαν άσκοπη ή περιττή τη συνέχιση της μελέτης, μεταβολή του προτύπου/επιπέδου ιατρικής φροντίδας, συστάσεις από ανεξάρτητες εποπτικές αρχές και ζητήματα περί βιοηθικής. Η τέταρτη αφορούσε την απόφαση για απόσυρση του υπό μελέτη προϊόντος, σε ποσοστό 7,1% για λόγους οι οποίοι δεν σχετίζονταν με την αποτελεσματικότητα ή ασφάλεια του προϊόντος (π.χ.: εξαγορά δικαιωμάτων για βιοϊσοδύναμες φαρμακευτικές ουσίες). Στις εναπομείνουσες δύο υποκατηγορίες ισοκατανεμήθηκαν τα διεκπεραιωτικά ζητήματα (3,6%), τα οποία αφορούσαν σφάλματα που παρουσιάστηκαν στον τρόπο σύνταξης του πρωτοκόλλου ή στο χρονοδιάγραμμα και η διακοπή της χρηματοδότησης (3,6%). Η τελευταία κατηγορία περιελάμβανε 14 κλινικές μελέτες (13,0%) για τις οποίες δεν κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός του λόγου που οδήγησε στον τερματισμό εξαιτίας απουσίας σχετικών πληροφοριών στην καταχώρησή τους. Οι Williams, Tse, DiPiazza & Zarin αξιολογώντας

τη διαθεσιμότητα αποτελεσμάτων από κλινικές μελέτες οι οποίες τερματίστηκαν πρόωρα εντόπισαν αντίστοιχο καταμερισμό λόγων (δεδομένα από ClinicalTrials.gov στο διάστημα έως 02/2013) [35]. Στον πίνακα 8-1 που ακολουθεί παρουσιάζεται ο καταμερισμός των μελετών στις κατηγορίες που περιγράφηκαν παραπάνω.

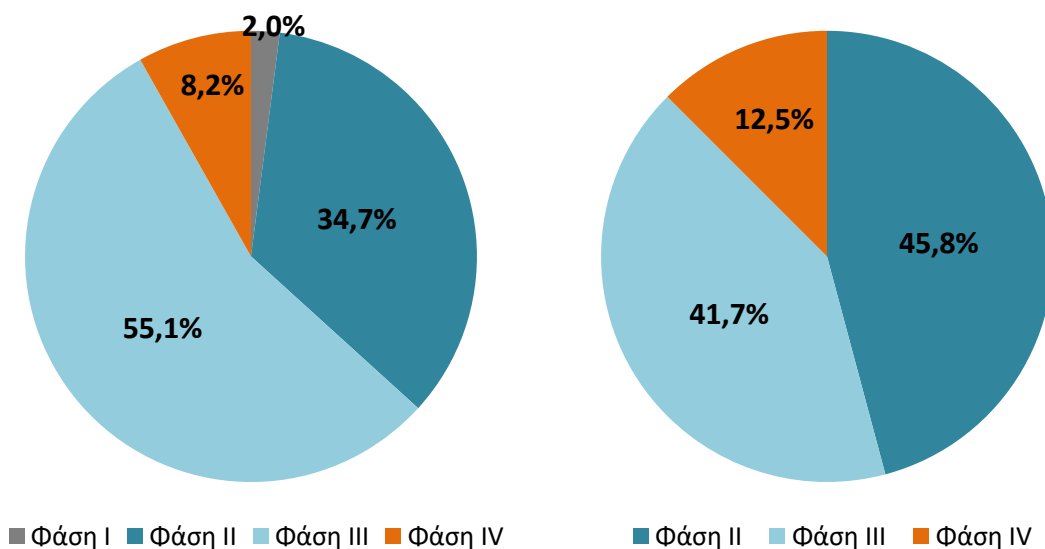
Πίνακας 8-1: Συγκεντρωτικός πίνακας των λόγων πρόωρου τερματισμού παρεμβατικών κλινικών μελετών στην Ελλάδα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.

Λόγος πρόωρου τερματισμού	Αριθμός κλινικών μελετών	Ποσοστό (%) του συνόλου των κλινικών μελετών
Σχετιζόμενος με επιστημονικά δεδομένα της κλινικής μελέτης (αποτελεσματικότητα, ασφάλεια κ.λπ.)	38	35,2%
Μη σχετιζόμενος με επιστημονικά δεδομένα της κλινικής μελέτης	56	51,8%
Ανεπαρκής αριθμός συμμετεχόντων - εθελοντών	23	41,1%
Απόφαση του χορηγού (απροσδιόριστη)	14	25,0%
Εξωγενείς παράγοντες (αποτελέσματα άλλων κλινικών μελετών, συστάσεις ανεξάρτητων εποπτικών αρχών, ζητήματα βιοηθικής, μεταβολή του επιπέδου ιατρικής φροντίδας)	11	19,6%
Απόφαση απόσυρσης του προϊόντος	4	7,1%
Διεκπεραιωτικά ζητήματα (πρωτόκολλο, χρονοδιάγραμμα)	2	3,6%
Χρηματοδότηση	2	3,6%
Απουσία αναγραφόμενου λόγου για τον πρόωρο τερματισμό	14	13,0%
Σύνολο	108	100%

Σημειώνεται ότι μία εκ των περιλαμβανομένων κλινικών μελετών ανέφερε δύο λόγους για τον πρόωρο τερματισμό της και επομένως το άθροισμα των μελετών

σύμφωνα με το λόγο πρόωρου τερματισμού ανέρχεται σε 108 έναντι 107 καταγεγραμμένων από τη βάση δεδομένων του ClinicalTrials.gov.

Ο πρόωρος τερματισμός κλινικών μελετών εξαιτίας της αδυναμίας συμπλήρωσης του απαραίτητου αριθμού συμμετεχόντων μελετήθηκε αναλυτικά για κάθε μία από τις φάσεις των κλινικών μελετών και παρατηρήθηκε ότι επηρέασε σχεδόν εξίσου μελέτες στις φάσεις II και III, με το 45,8% να αφορά μελέτες στη Φάση II, 41,7% στη Φάση III και 12,5% στη Φάση IV. Από τις δύο κλινικές μελέτες Φάσης I καμία δεν τερματίστηκε λόγω έλλειψης συμμετεχόντων. Συγκριτικά, επί του συνόλου των λόγων πρόωρου τερματισμού και χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι μελέτες για τις οποίες απουσίαζε οποιαδήποτε αναφορά στο λόγο, τα αντίστοιχα ποσοστά υπολογίστηκαν σε 34,7% για τη Φάση II, 55,1% για τη Φάση III και 8,2% για τη Φάση IV.

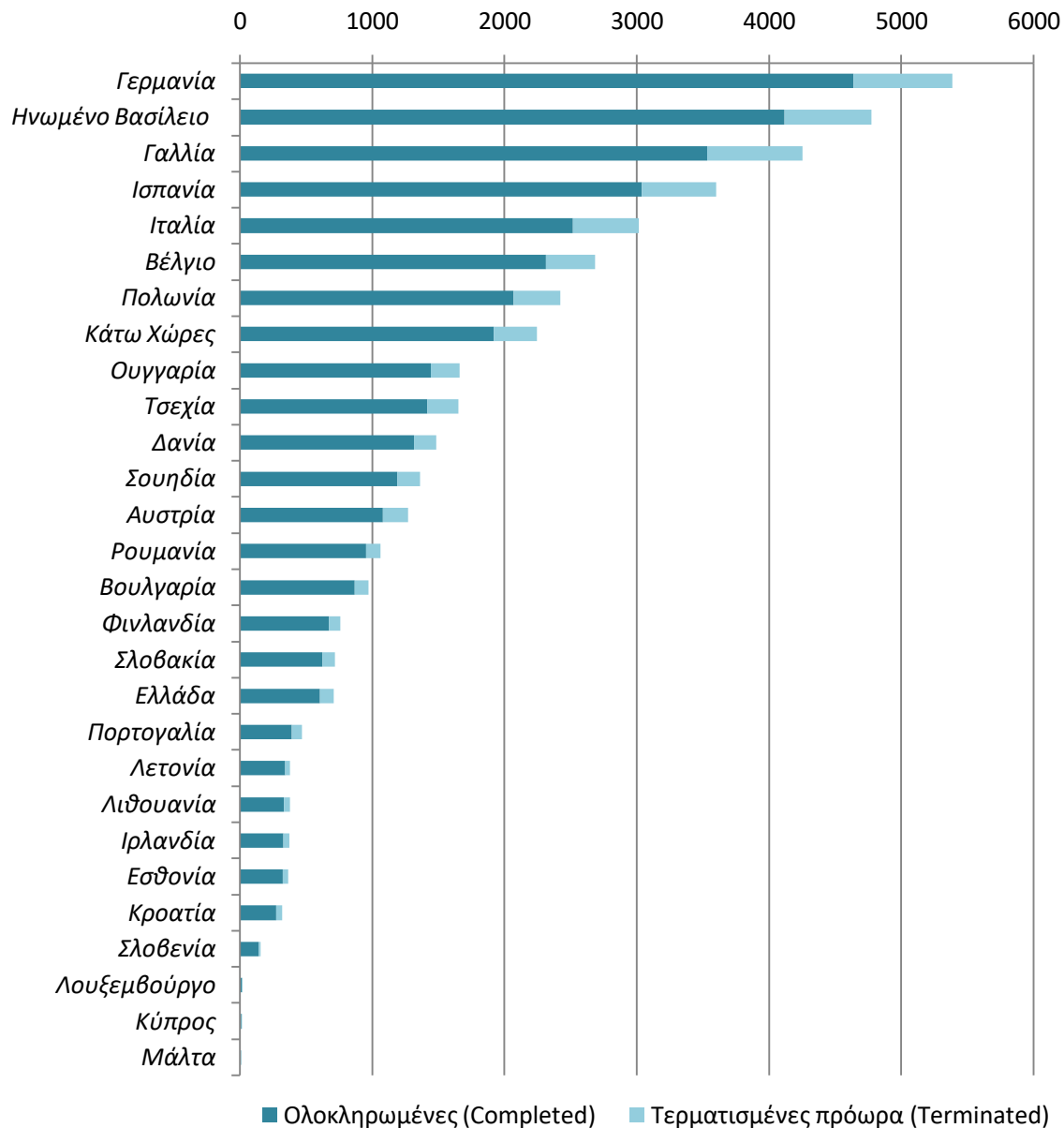


Γράφημα 8-3: Ποσοστιαία απεικόνιση των πρόωρα τερματισμένων παρεμβατικών κλινικών μελετών λόγω επιστημονικών ή μη επιστημονικών δεδομένων ανά Φάση (I, II, III, IV) για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.

Γράφημα 8-4: Ποσοστιαία απεικόνιση των πρόωρα τερματισμένων παρεμβατικών κλινικών μελετών λόγω αδυναμίας συμπλήρωσης του απαραίτητου αριθμού συμμετεχόντων ανά Φάση (II, III, IV) για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.

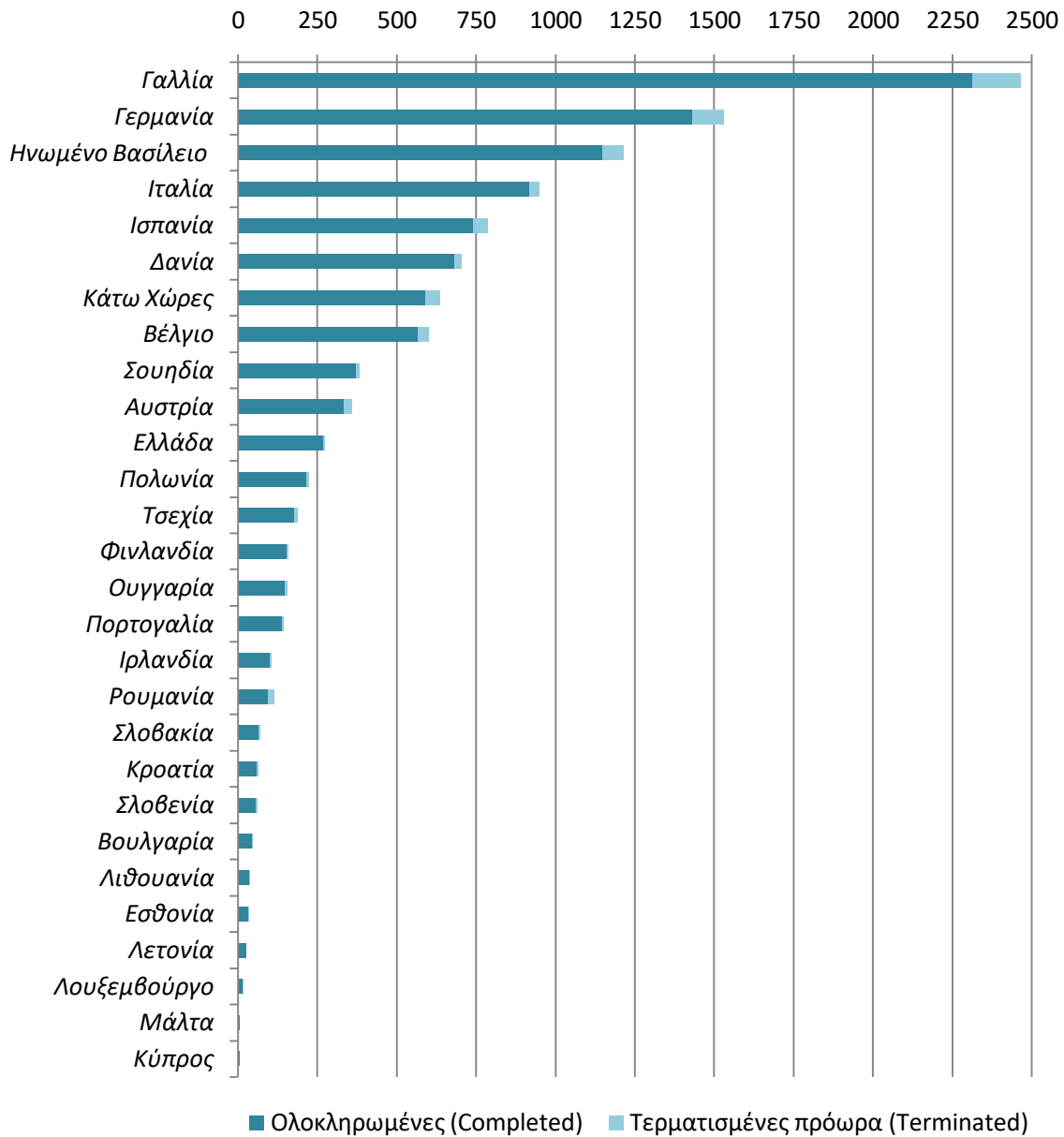
Η Ελλάδα καταλαμβάνει την 18^η θέση (Γράφημα 8-5) ανάμεσα στα 28 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (περιλαμβάνεται το Ηνωμένο Βασίλειο, το οποίο αποχώρησε από την ΕΕ στις 31/01/2019) ως προς τον αριθμό ολοκληρωμένων και πρόωρα τερματισμένων παρεμβατικών κλινικών μελετών και την 11^η θέση (Γράφημα 8-

6) στις μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες, ταξινομημένες ανά κράτος μέλος με τα ίδια κριτήρια. Πληθυσμιακά η Ελλάδα βρίσκεται στην 10^η θέση (Γράφημα 8-7) [92,93]. Συγκριτικά με χώρες ανάλογου πληθυσμού, Βέλγιο, Τσεχία, Σουηδία και Πορτογαλία η Ελλάδα παρατηρήθηκε ότι υπολείπεται σημαντικά στον αριθμό παρεμβατικών κλινικών μελετών με τρεις από αυτές καταλαμβάνοντας την 6^η, 10^η, 12^η, και 19^η θέση αντίστοιχα.



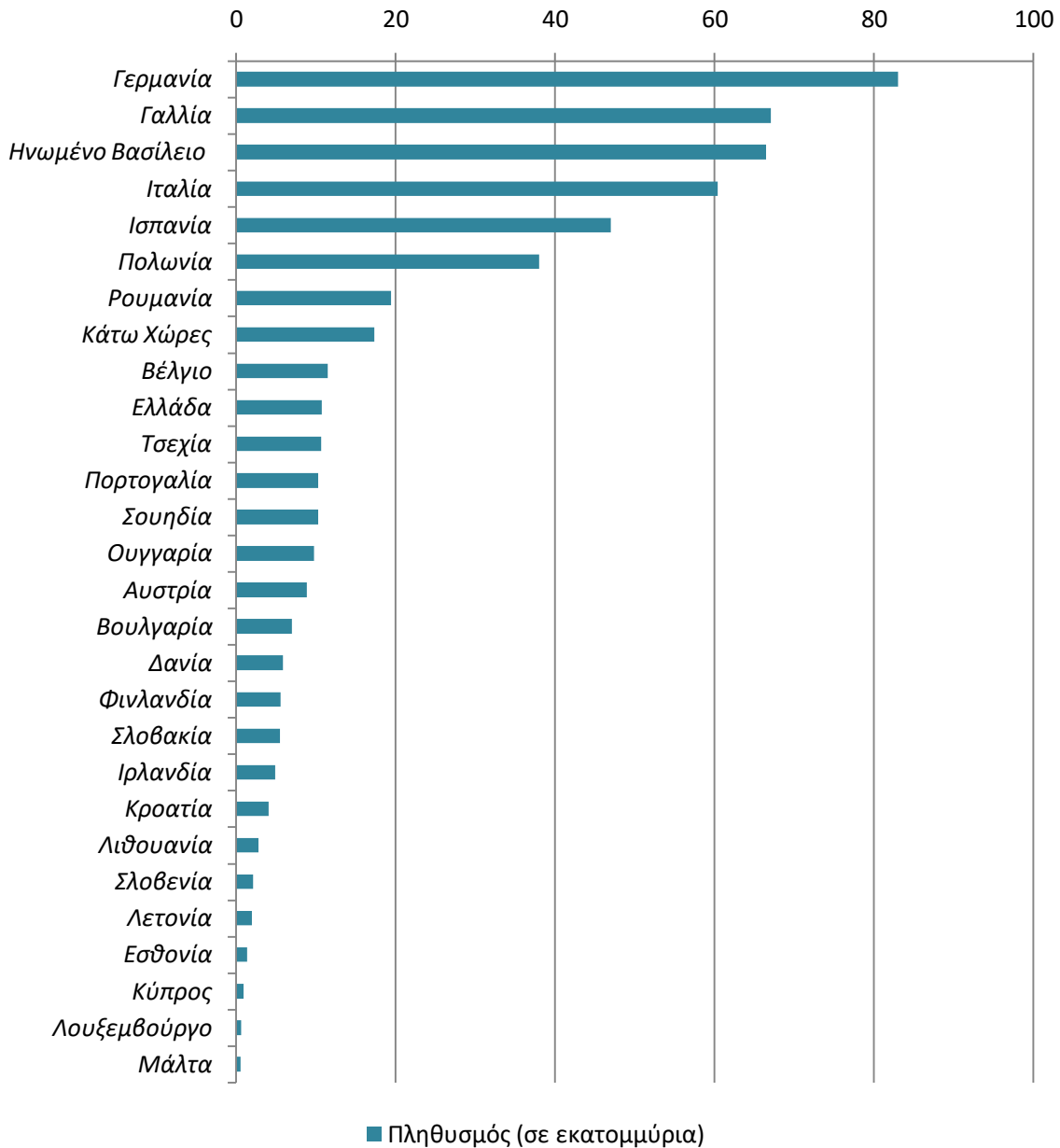
Γράφημα 8-5: Κατανομή των κρατών μελών της ΕΕ28 ανάλογα με τον αριθμό παρεμβατικών κλινικών μελετών οι οποίες ολοκληρώθηκαν και τερματίστηκαν πρόωρα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018.

Επίσης, διαπιστώθηκε ότι στη γειτονική Βουλγαρία αν και με ελαφρώς μικρότερο πληθυσμό καταγράφηκαν περισσότερες κλινικές δομικές (970 έναντι 709 για τη Ελλάδα). Ο αντίστοιχος αριθμός μελετών στο Βέλγιο ανήλθε σε 2.681, περίπου 3,7 φορές υψηλότερος από της Ελλάδας.



Γράφημα 8-6: Κατανομή των κρατών μελών της ΕΕ28 ανάλογα με τον αριθμό μη παρεμβατικών κλινικών μελετών οι οποίες ολοκληρώθηκαν και τερματίστηκαν πρόωρα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018.

Η μετακίνηση ασθενών σε χώρες εντός της ΕΕ με σκοπό την πρόσβαση σε υγειονομική περίθαλψη προβλέπεται από την Ευρωπαϊκή Οδηγία 2011/24/ΕΕ και αποτελεί επιλογή μέρους ασθενών στην Ελλάδα οι οποίοι προσβλέπουν σε συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές [40].



Γράφημα 8-7: Κατανομή των κρατών μελών της ΕΕ28 ανάλογα με τον πληθυσμό τους.

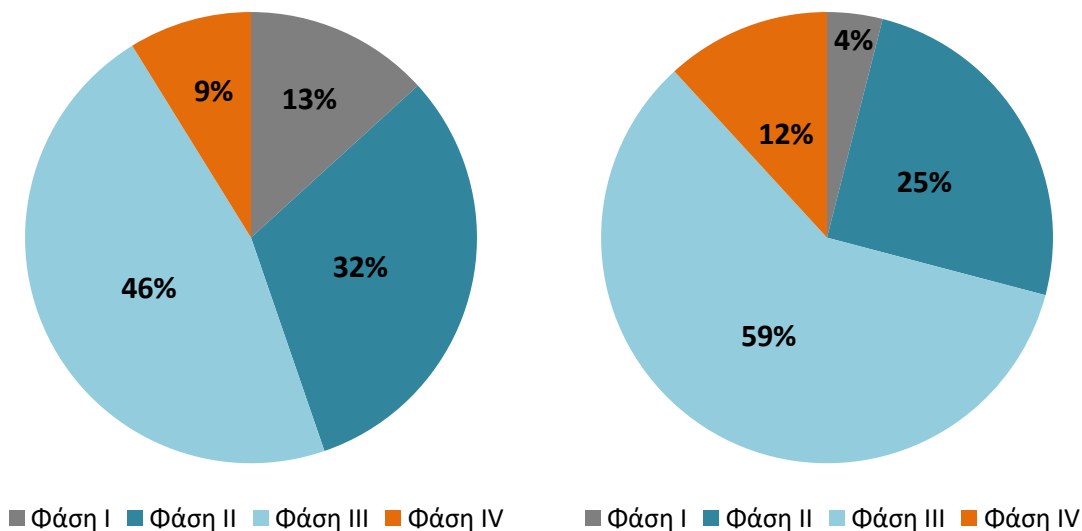
Οι παρεμβατικές κλινικές μελέτες (ολοκληρωμένες και πρόωρα τερματισμένες) μελετήθηκαν και ως προς το αν απαιτούσαν τη συμμετοχή υγείων εθελοντών. Παρατηρήθηκε ότι η Ελλάδα εμφανίζει αξιοσημείωτα μικρό αριθμό και τοποθετείται μόλις στην 20^η θέση (17 κλινικές δοκιμές) ανάμεσα στις υπόλοιπες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Στην πρώτη θέση βρίσκεται το Ηνωμένο Βασίλειο (1.159) και έπεται η Γερμανία με 821 και το Βέλγιο με 495. Από τις χώρες που χρησιμοποιήθηκαν και στην ανωτέρω σύγκριση μόνο η Πορτογαλία εμφάνισε λιγότερες κλινικές δοκιμές σε υγιείς εθελοντές (15). Οι κλινικές δοκιμές ανά κράτος μέλος της ΕΕ παρουσιάζονται αναλυτικά στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 8-2).

Πίνακας 8-2: Συγκεντρωτικός πίνακας των ολοκληρωμένων και πρόωρα τερματισμένων παρεμβατικών κλινικών μελετών με συμμετέχοντες υγιείς εθελοντές στα κράτη μέλη της ΕΕ28 για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.

Χώρα-μέλος	Αριθμός παρεμβατικών κλινικών μελετών σε υγιείς εθελοντές (ολοκληρωμένες και πρόωρα τερματισμένες)	Χώρα-μέλος	Αριθμός παρεμβατικών κλινικών μελετών σε υγιείς εθελοντές (ολοκληρωμένες και πρόωρα τερματισμένες)
Ην. Βασίλειο	1159	Ρουμανία	28
Γερμανία	821	Βουλγαρία	27
Βέλγιο	495	Εσθονία	26
Κάτω Χώρες	365	Σλοβακία	25
Γαλλία	282	Ιρλανδία	20
Ισπανία	183	Ελλάδα	17
Δανία	159	Πορτογαλία	15
Σουηδία	156	Λιθουανία	8
Φινλανδία	148	Λετονία	4
Ιταλία	113	Κροατία	3
Αυστρία	95	Σλοβενία	2
Τσεχία	82	Κύπρος	1
Πολωνία	78	Λουξεμβούργο	0
Ουγγαρία	39	Μάλτα	0

Με στόχο την περαιτέρω διερεύνηση του λόγου για τον οποίο η Ελλάδα εμφανίζει ιδιαίτερα χαμηλό αριθμό παρεμβατικών κλινικών μελετών σε υγιείς

εθελοντές αλλά και και στο σύνολο αυτών σε σχέση με παρόμοιες πληθυσμιακά χώρες μέλη της ΕΕ μελετήθηκε η σύσταση των πραγματοποιούμενων στη Ελλάδα κλινικών δοκιμών ανάλογα με τη φάση διεξαγωγής τους. Στις προαναφερθείσες καταγεγραμμένες κλινικές μελέτες (ολοκληρωμένες, τερματισμένες πρόωρα) προστέθηκαν όσες σύμφωνα με τη βάση δεδομένων ClinicalTrial.gov βρίσκονταν στο στάδιο ένταξης συμμετεχόντων (recruiting), όσες ήταν ενεργές χωρίς να δέχονται νέους συμμετέχοντες (active not recruiting) και όσες είχαν αναβληθεί (suspended). Υπολογίστηκε ότι σε σύνολο 1.134 κλινικών δοκιμών μόλις το 4% (45) εκείνων που πραγματοποιούνται στη Ελλάδα αφορούν μελέτες Φάσης Ι, με το αντίστοιχο ποσοστό για όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης να εντοπίζεται στο 13%. Συγκριτικά μικρότερο ποσοστό μελετών εντοπίστηκε και για τη Φάση ΙΙ (25%/32%) ενώ αυξημένο για τις φάσεις ΙΙΙ (59%/46%) και ΙV (12%/9%).



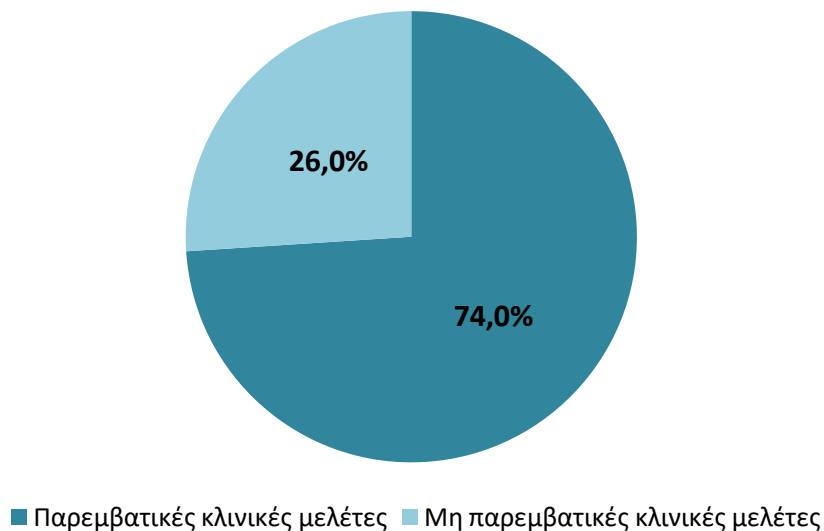
Γράφημα 8-8: Ποσοστιαία απεικόνιση των παρεμβατικών κλινικών μελετών ανά Φάση (I, II, III, IV) στην ΕΕ28 για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.

Γράφημα 8-9: Ποσοστιαία απεικόνιση των παρεμβατικών κλινικών μελετών ανά Φάση (I, II, III, IV) στην Ελλάδα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.

Οι παρατηρηθείσες διαφορές υποδηλώνουν αδυναμία προσέλκυσης κλινικών δοκιμών που αφορούν τα πρώτα στάδια ανάπτυξης νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων, καθώς από την ανάλυση των λόγων πρόωρου τερματισμού δεν παρατηρήθηκε αδυναμία συμπλήρωσης του απαραίτητου αριθμού συμμετεχόντων στη

Φάση I. Επομένως, πιθανώς οφείλεται σε παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με την έλλειψη κατάλληλου συνδυασμού εμπειρίας και εκπαίδευσης των κύριων ερευνητικών και προσωπικού στα κέντρα διεξαγωγής των κλινικών μελετών ή/και συνδυασμό των λοιπών παραγόντων όπως αυτοί αναφέρονται στο Κεφάλαιο 6. Αντιθέτως, στη Φάση II η αδυναμία προσέλκυσης συμμετεχόντων ανεδείχθει στον κύριο λόγο πρόωρου τερματισμού συμβάλλοντας σε μειωμένο αριθμό διεξαγωγής παρεμβατικών κλινικών μελετών στην Ελλάδα. Το συγκριτικά υψηλότερο ποσοστό μελετών στις φάσεις III και IV, οι οποίες απαιτούν μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων, αποδεικνύει τον υποστηρικτικό ρόλο της χώρας σε κλινικές δοκιμές που διεξάγονται παράλληλα σε πολλά κράτη. Στις μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες, από τις πληθυσμιακά συγκρινόμενες χώρες, το Βέλγιο και η Σουηδία εντοπίστηκαν στην 8^η και 9^η θέση, με την Ελλάδα να τοποθετείται 11^η, την Τσεχία 13^η και την Πορτογαλία 16^η. Επισημαίνεται ότι στο Βέλγιο καταγράφηκε περίπου διπλάσιος αριθμός μη παρεμβατικών μελετών (599) σε σύγκριση με την Ελλάδα (273).

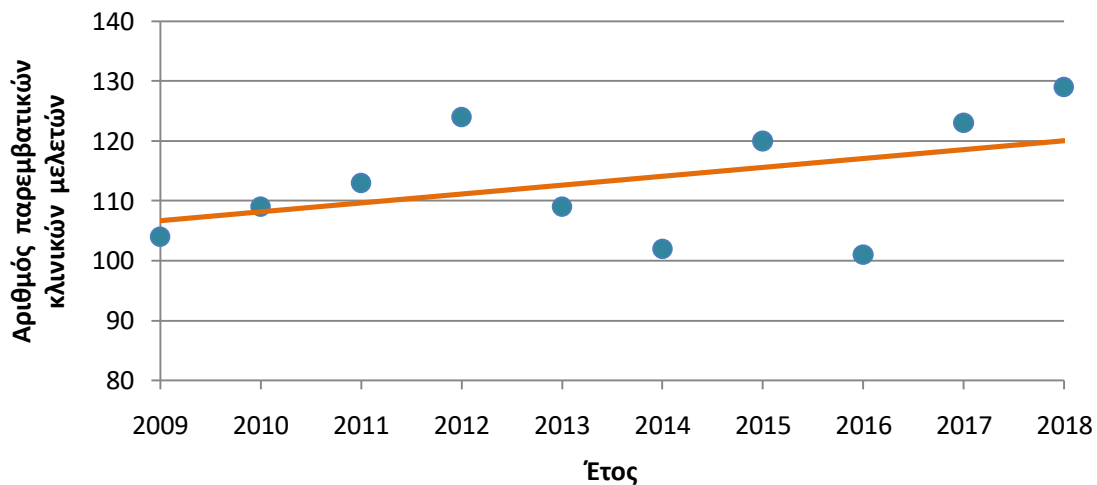
Προκειμένου να εντοπιστεί η τάση αύξησης ή μείωσης των κλινικών μελετών στην Ελλάδα καταγράφηκαν οι παρεμβατικές και μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018 ανά ημερολογιακό έτος.



Γράφημα 8-10: Ποσοστιαία απεικόνιση των ποσοστών παρεμβατικών και μη παρεμβατικών κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.

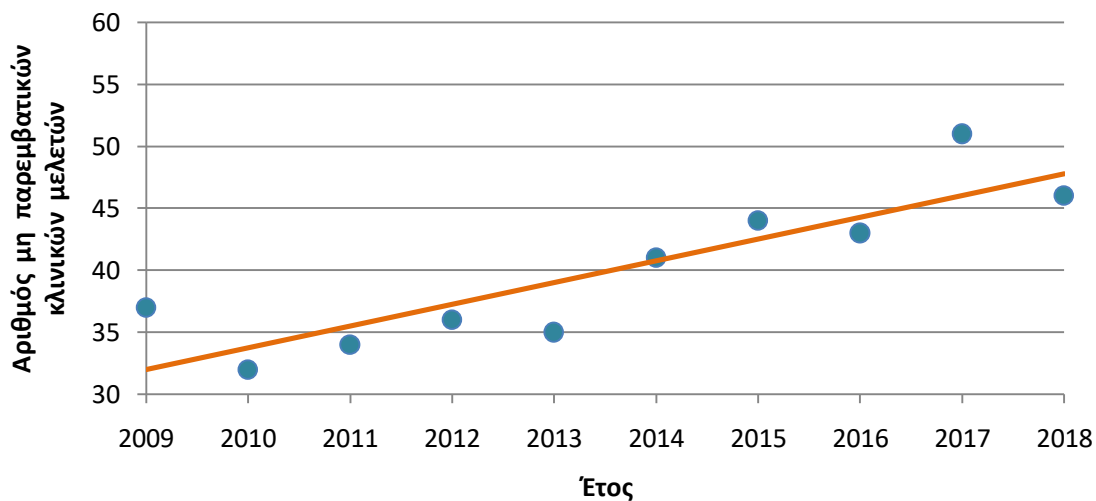
Το σύνολο των κλινικών μελετών υπολογίστηκε σε 1.533 με το 74,0% (1.134) να αποτελείται από παρεμβατικές μελέτες και το 26,0% (399) από μη παρεμβατικές.

Για την υπό μελέτη δεκαετία εντοπίστηκε αυξητική τάση και για τις δύο κατηγορίες όπως παρουσιάζεται στα Γραφήματα 8-11 και 8-12. Κατά την τετραετία 2009 - 2012 καταγράφηκε αυξητική τάση με το τελευταίο έτος να εμφανίζει 19,2% περισσότερες κλινικές δοκιμές (n=124) από το 2009 (n=104).



Γράφημα 8-11: Γραφική απεικόνιση του αριθμού παρεμβατικών μελετών στην Ελλάδα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.

Τα επόμενα δύο έτη εμφάνισαν μειωμένο αριθμό δοκιμών, την οποία ακολούθησε αύξηση με εξαίρεση το 2016 στο οποίο εντοπίστηκε ο χαμηλότερος αριθμός κλινικών δοκιμών (n=101). Το τελευταίο έτος της υπό μελέτης δεκαετίας εμφάνισε τον υψηλότερο αριθμό (n=129). Οι μη παρεμβατικές μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν στην Ελλάδα εμφάνισαν ελάχιστο για το έτος 2010 (n=32) και μέγιστο το 2017 (n=51).



Γράφημα 8-12: Γραφική απεικόνιση του αριθμού μη παρεμβατικών μελετών στην Ελλάδα για το διάστημα από 01/01/2009 έως 31/12/2018. Δεδομένα από ClinicalTrials.gov.

Οι παρατηρηθείσες διακυμάνσεις αποδίδονται τόσο στη φύση των κλινικών μελετών, οι οποίες είναι άμεσα συνδεδεμένες με την επιστημονική πρόοδο (ανακάλυψη νέων δραστικών ουσιών, νέων φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων, χρήση βιολογικών δεικτών κ.λπ.), όσο και σε ενέργειες του πολιτικού περιβάλλοντος το 2012 (clawback και rebate), εξαιτίας της οικονομικής κρίσης στην Ελλάδα, με αποτέλεσμα την οικονομική επιβάρυνση των φαρμακευτικών εταιριών έρευνας και ανάπτυξης.

9. Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα ενδιαφερόμενα μέρη των κλινικών μελετών αλληλεπιδρούν μεταξύ τους επηρεάζοντας την απόφαση του χορηγού να διεξάγει κλινικές μελέτες. Κάθε ενδιαφερόμενο μέρος ενισχύεται μέσω της εποικοδομητικής επαφής του με τα υπόλοιπα. Για τους συμμετέχοντες στις κλινικές μελέτες, πάσχοντες και υγιείς, παρατηρήθηκε ότι η άγνοια αποτελεί τη βασική αιτία για τη μη συμμετοχή τους με σχεδόν το 50% των καταγεγραμμένων στη βιβλιογραφία λόγων να μην ανταποκρίνονται στις διαδικασίες διεκπεραίωσης μελετών όπως αυτές καθορίζονται από την εναρμονισμένη με τα διεθνή πρότυπα και οδηγίες νομοθεσία. Ιδιαίτερης βαρύτητας, στη θετική απόφαση συμμετοχής, αποδειχθεί και η συμβολή του οικογενειακού περιβάλλοντος το οποίο επίσης εμφανίζει άγνοια σχετικά με τη δυνατότητα ένταξης των οικείων του σε κλινικές μελέτες. Η ύπαρξη κατάλληλα εκπαιδευμένων και έμπειρων κύριων ερευνητών στα κέντρα διεξαγωγής εντοπίστηκε ότι αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην απόφαση του χορηγού για διεξαγωγή κλινικής μελέτης στα αντίστοιχα κέντρα κλινικών μελετών, ιδιαίτερα στη Φάση Ι. Για τους κύριους ερευνητές ο φόρτος εργασίας προσδιορίστηκε ως ο βασικός παράγοντας αποτροπής για τη συμμετοχή τους. Παράλληλα η ύπαρξη νομοθετικού και θεσμικού πλαισίου τα οποία επιταχύνουν τις διαδικασίες έγκρισης κλινικών μελετών και την ένταξη συμμετεχόντων σε αυτές παρατηρήθηκε ότι προσμετράται θετικά από τους χορηγούς. Ο νέος Ευρωπαϊκός Κανονισμός (αριθ. 536/2014) στοχεύει προς αυτή την κατεύθυνση και αποτελεί ευκαιρία προσέλκυσης κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα.

Από την ανάλυση των δεδομένων σχετικά με τις παρεμβατικές κλινικές μελέτες στην Ελλάδα διαπιστώθηκε ότι υστερεί σε αριθμό μελετών συγκριτικά με τα περισσότερα ευρωπαϊκά κράτη μέλη με παρόμοιο πληθυσμό, καταλαμβάνοντας την 18^η θέση ανάμεσα στα 28 κράτη μέλη της Ένωσης. Επίσης, παρουσίασε χαμηλότερο ποσοστό πραγματοποίησης μελετών Φάσης Ι, γεγονός το οποίο αποδίδεται σε αδυναμία προσέλκυσης μελετών Φάσης Ι, καθώς καταγράφηκαν μόνο 17 κλινικές μελέτες με υγιείς συμμετέχοντες. Η μη επαρκής εκπαίδευση ή/και εμπειρία ιατρών οι

οποίοι θα αποτελούσαν τους κύριους ερευνητές και ο μειωμένος αριθμός κατάλληλων κέντρων διεξαγωγής έχουν αναφερθεί από ενδιαφερόμενα μέρη ως πιθανές αιτίες [39]. Η αδυναμία συγκέντρωσης του απαραίτητου πλήθους συμμετεχόντων εμφανίστηκε ως η κύρια αιτία πρόωρου τερματισμού επηρεάζοντας πάνω από 40% των κλινικών μελετών στις φάσεις II (45,8%) και III (41,7%). Προτείνεται περαιτέρω έρευνα σχετικά με την πρόθεση υγείων και πασχόντων να συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες Φάσης I.

Παρά τις αδυναμίες οι οποίες καταγράφηκαν, κατά την υπό μελέτη δεκαετία (01/01/2009 έως 31/12/2018) υπολογίστηκε αυξητική τάση τόσο για τις παρεμβατικές όσο και για τις μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες υποδεικνύοντας τη βούληση των χορηγών να επενδύσουν σε κλινικές μελέτες στη Ελλάδα. Προς ενίσχυση αυτής της τάσης και λαμβάνοντας υπόψη τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης, τη συναφή βιβλιογραφία και τις προτάσεις οι οποίες έχουν διατυπωθεί στο πλαίσιο συνεδρίων για τις κλινικές μελέτες στην Ελλάδα [6,39,61], προτείνεται η δημιουργία ηλεκτρονικής πλατφόρμας από δημόσιο οργανισμό στην οποία θα περιγράφονται με σαφήνεια τα στάδια διεξαγωγής, τα μέτρα προφύλαξης της υγείας των συμμετεχόντων, κατάλογος των εγχώριων κλινικών μελετών και σύνδεσή του με τον ηλεκτρονικό φάκελο των ασθενών ώστε να ενημερώνονται όταν πληρούν τα κριτήρια συμμετοχής. Η εισαγωγή προπτυχιακών μαθημάτων στο αντικείμενο των κλινικών μελετών προτείνεται για την εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας και σε επίπεδο ασκήσεως επαγγέλματος προτείνεται ο προγραμματισμός από τις διοικήσεις των κέντρων διεξαγωγής για ελάφρυνση του καθημερινού φόρτου εργασίας κύριων ερευνητών. Επιπροσθέτως, η τήρηση των προβλεπόμενων από τη νομοθεσία χρόνων έγκρισης, προς αποφυγή καθυστερήσεων, και η παροχή κινήτρων για προσέλκυση κλινικών μελετών στις πρώτες φάσεις ανάπτυξης φαρμάκων προτείνονται για την αύξηση του αριθμού κλινικών μελετών στην Ελλάδα.

10. Βιβλιογραφία

- [1] Lilienfeld AM. (1982) *Ceteris paribus: the evolution of the clinical trial*. Bulletin of the History of Medicine, 56, 1-18
- [2] Hart PD. (1991) *Letter to the editor: Randomised controlled clinical trials*. BMJ, 302, 1271-1272
- [3] Wong, C. H., Siah, K. W., & Lo, A. W. (2019) *Estimation of clinical trial success rates and related parameters*. Biostatistics (Oxford, England), 20(2), 273-286
- [4] Selleck, M. J., Senthil, M., & Wall, N. R. (2017) *Making Meaningful Clinical Use of Biomarkers*. Biomarker Insights. Biomarkers Insight Sage Journals, 12
- [5] Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, OJ L 121, 1.5.2001, p. 34
- [6] Σουλιώτης Κ. (2016) *Η κλινική έρευνα ως προτεραιότητα της πολιτικής υγείας και ως μοχλός ανάπτυξης στην Ελλάδα*. Κέντρο Βιοϊατρικής Ηθικής και Δεοντολογίας & Ινστιτούτο Πολιτικής Υγείας 85-87
- [7] Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use

- [8] National Research Council (2010) *The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials*. Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials. Committee on National Statistics, Division of Behavioral and Social Sciences and Education. Washington, DC: The National Academies Press
- [9] Begley, C. & Ioannidis, John (2015) *Reproducibility in Science Improving the Standard for Basic and Preclinical Research*. *Circulation research*, 116, 116-126
- [10] Donald J. Birkett (1997) *Pharmacokinetics Made Easy*. Lippincott-Raven Publishers 1-18 & 95-108
- [11] Elizabeth Garrett-Mayer, Nathaniel O'Connell, (2018) Chapter 3 - *The Evolution of Phase I Trials, Past, Present, and Future: A Biostatistical Perspective*, *Novel Designs of Early Phase Trials for Cancer Therapeutics*, Academic Press, 17-32
- [12] Wang O, Faries DE. (2000) *A two-stage dose selection strategy in phase 1 trials with wide dose ranges*. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 10, 319-333
- [13] Gatsonis C, Greenhouse JB. (1992) *Bayesian methods for phase I clinical trials*. *Statistics in Medicine*. 11, 1377-1389
- [14] Dawson L, Dawson, L., Zarin, D. A., Emanuel, E. J., Friedman, L. M., Chaudhari, B., & Goodman, S. N. (2009) *Considering usual medical care in clinical trial design*. *PLoS medicine*, 6(9)
- [15] Friedman L.M., Furberg C.D., DeMets D.L. (2010) Ethical Issues. In: *Fundamentals of Clinical Trials*. Springer, New York, NY

- [16] Roger Rawbone (2013) *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, Occupational Medicine, Volume 63, Issue 5, p. 384
- [17] World Medical Association (2001) *World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects*. Bulletin of the World Health Organization, World Health Organization, 79 (4), 373-374.
- [18] Solomon SD., McMurray JJV., Pfeffer MA., Wittes J., Fowler R., Finn P., Anderson WF., Zuber A., Hawk E., Bertagnoli M., (2005) *Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention*. New England Journal of Medicine, 352, 1071-1080
- [19] Psaty BM, Furberg CD. (2005) *COX-2 inhibitors - lessons in drug safety*. New England Journal of Medicine, 352, 1133-1135
- [20] Bolen S., Feldman L., Vassy J., Wilson L., Hsin-Chieh Yeh, Marinopoulos S., Wiley C., Selvin E., Wilson R., Bass EB., Brancati FL., *Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus*. Annals of Internal Medicine, 147, 386-399
- [21] Vollmann J., Winau R., (1996) *Nuremberg Doctors' Trial*. BMJ, 313, 1445-1449
- [22] Mandal, J., Acharya, S., & Parija, S. C. (2011) *Ethics in human research*. *Tropical parasitology*, 1(1), 2-3
- [23] Carlson, R. V., Boyd, K. M., & Webb, D. J. (2004) *The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future*. *British journal of clinical pharmacology*, 57(6), 695-713

- [24] B2 Connor E.M., Sperling R.S., Gebler R., Kiselev P., Scott G., O'Sullivan M.J., Van Dyke R., Bey M., Sheare W., Jacobson R.L., Jimenez E., O'Neil E., Delfraissy J.F., Culnane M., Coombs R., Elkins M., Moye J., Stratton P., Balsey J., (1994) *Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment*. New England Journal of Medicine, 331, 1173-1180
- [25] Millum, J., Wendler, D., & Emanuel, E. J. (2013) *The 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: progress but many remaining challenges*. JAMA, 310(20), 2143-2144
- [26] Singh J. (2015) *International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*. Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics. 6(3), 185-187
- [27] International Council for Harmonisation of technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016) *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)*. Current Step 4, chapter 2
- [28] Vijayanathan, A., & Nawawi, O. (2008) *The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials*. Biomedical Imaging and Intervention Journal, 4(1), e5
- [29] European Medicines Agency (2013) *Clinical trials submitted in marketing-authorisation applications to the European Medicines Agency, Overview of patient recruitment and the geographical location of investigator sites*. chapter 5
- [30] Tenti, E., Simonetti, G., Bochicchio, M. T., & Martinelli, G. (2018) *Main changes in European Clinical Trials Regulation (No 536/2014)*. Contemporary clinical trials communications, 11, 99-101

- [31] Domecq, J.P., Prutsky, G., Elraiyah, T., Wang, Z., Nabhan, M., Shippee, N., Brito, J. P., Boehmer, K., Hasan, R., Firwana, B., Erwin, P., Eton, D., Sloan, J., Montori, V., Asi, N., Dabrh, A.M., & Murad, M. H. (2014) *Patient engagement in research: a systematic review*. BMC health services research. 14, 89
- [32] Cowie, J. M., & Gurney, M. E. (2018) *The Use of Facebook Advertising to Recruit Healthy Elderly People for a Clinical Trial: Baseline Metrics*. JMIR research protocols, 7(1), e20
- [33] Jones J.M., Nyhof-Young J., Moric J., Friedman A., Wells W., Catton P. (2006) *Identifying motivations and barriers to patient participation in clinical trials*. Journal of Cancer Education, 21(4), 237-242
- [34] Smith S.A., Guyatt G.H., Montori V.M. (2011) *Individuals with diabetes preferred that future trials use patient-important outcomes and provide pragmatic inferences*. Journal of Clinical Epidemiology, 64(7), 743-748
- [35] Williams, R.J., Tse, T., DiPiazza, K., & Zarin, D.A. (2015) *Terminated Trials in the ClinicalTrials.gov Results Database: Evaluation of Availability of Primary Outcome Data and Reasons for Termination*. PloS one, 10(5), e0127242
- [36] Delva Shamley Brenda Wright (2017) *A Comprehensive and Practical Guide to Clinical Trials*. Academic Press, p82
- [37] Moorcraft, S.Y., Marriott, C., Peckitt, C., Cunningham, D., Chau, I., Starling, N., Watkins, D., & Rao, S. (2016) *Patients' willingness to participate in clinical trials and their views on aspects of cancer research: results of a prospective patient survey*. Trials, (17), 17

- [38] Houlihan, R.H., Kennedy, M.H., Kulesher, R.R., Lemon, S.C., Wickerham, D. L., Hsieh, C.C., & Altieri, D.C. (2010) *Identification of accrual barriers onto breast cancer prevention clinical trials: a case-control study*. *Cancer*, 116(15), 3569-3576
- [39] Ramers-Verhoeven, C.W., Geipel, G.L., & Howie, M. (2013) *New insights into public perceptions of cancer*. *eCancer Medical Science*, 7, 349
- [40] 8th Clinical Research Conference (2019), Panel II: “*Τάσεις και προοπτικές των κλινικών μελετών - Ποια η θέση της Ελλάδας;*” Γιώργος Καπετανάκης, Γραμματέας ΔΣ, Ελληνική Ομοσπονδία Καρκίνου (ΕΛΛΟΚ), Δημήτρης Κούβελας, MD, BPharm, PhD, Καθηγητής Κλινικής Φαρμακολογίας, ΑΠΘ, Πρόεδρος, Επιτροπή Αξιολόγησης και Αποζημίωσης Φαρμακευτικών Προϊόντων Ανθρώπινης Χρήσης, Αριστοτέλης Μπάμιας, Καθηγητής Θεραπευτικής-Παθολογίας-Ογκολογίας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & Διευθυντής 2ης Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ ΑΤΤΙΚΟΝ Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Νίκος Κωστάρας, Γενικός Διευθυντής, IQVIA Ελλάδα
- [41] Dolly, S.O., Kalaitzaki, E., Puglisi, M., Stimpson, S., Hanwell, J., Fandos, S.S., Stapleton, S., Ansari, T., Peckitt, C., Kaye, S., Lopez, J., Yap, T.A., van der Graaf, W., de Bono, J., & Banerji, U. (2016) *A study of motivations and expectations of patients seen in phase 1 oncology clinics*. *Cancer*, 122(22), 3501-3508.
- [42] Geppert, C., Candilis, P., Baker, S., Lidz, C., Appelbaum, P., & Fletcher, K. (2014) *Motivations of Patients with Diabetes to Participate in Research*. *AJOB empirical bioethics*, 5(4), 14-21
- [43] Soule, M.C., Beale, E.E., Suarez, L., Beach, S.R., Mastromauro, C.A., Celano, C.M., Moore, S.V., & Huffman, J.C. (2016) *Understanding motivations to participate in an*

observational research study: Why do patients enroll? Social work in health care, 55(3), 231-246

- [44] Imeida L., Azevedo B., Nunes T., Vaz-da-Silva M., Soares-da-Silva P. (2007) *Why healthy subjects volunteer for phase I studies and how they perceive their participation?* European Journal of Clinical Pharmacology, 63(11), 1085-1094
- [45] Stunkel, L., Benson, M., McLellan, L., Sinaii, N., Bedarida, G., Emanuel, E., & Grady, C. (2010) *Comprehension and informed consent: assessing the effect of a short consent form.* IRB, 32(4), 1-9
- [46] Stunkel, L., & Grady, C. (2011) *More than the money: a review of the literature examining healthy volunteer motivations.* Contemporary Clinical Trials, 32(3), 342-352
- [47] Luzurier, Q., Damm, C., Lion, F., Daniel, C., Pellerin, L., & Tivolacci, M. P. (2015) *Strategy for recruitment and factors associated with motivation and satisfaction in a randomized trial with 210 healthy volunteers without financial compensation.* BMC medical research methodology, 15, 2
- [48] Manton, K.J., Gauld, C.S., White, K.M., Griffin, P.M., & Elliott, S L. (2019) *Qualitative study investigating the underlying motivations of healthy participants in phase I clinical trials.* BMJ open, 9(1), e024224
- [49] Grady C., Bedarida G., Sinaii N., Gregorio, M.A., & Emanuel, E.J., (2017) *Motivations, enrollment decisions, and socio-demographic characteristics of healthy volunteers in phase 1 research.* Clin Trials, 14(5), 526-36.

- [50] Almeida, L., Azevedo, B., Nunes, T., Vaz-da-Silva M., Soares-da-Silva p., (2007) *Why healthy subjects volunteer for phase I studies and how they perceive their participation* European Journal of Clinical Pharmacology, 63, 1085-1094
- [51] Chu S.H., Jeong S.H., Kim E.J., Park M.S., Park K., Nam M., Shim J.Y., Yoon YR., (2012) *The views of patients and healthy volunteers on participation in clinical trials: An exploratory survey study*. Contemporary Clinical Trials, 33(4), 611-619
- [52] Committee on the Learning Health Care System in America; Institute of Medicine; Smith M., Saunders R., Stuckhardt L., McGinnis M., editors. (2013) *Best Care at Lower Cost: The Path to Continuously Learning Health Care in America*. Washington (DC): National Academies Press (US), Engaging Patients, Families, and Communities. Chapter 5
- [53] Cené, Crystal W. MD, MPH; Johnson, Beverley H. BSN; Wells, Nora MS Ed; Baker, Beverly BA; Davis, Renee MD, MPH; Turchi, Renee MD, MPH (2016) *A Narrative Review of Patient and Family Engagement*. Medical Care, 54(7), 697-705
- [54] Committee on the Learning Health Care System in America; Institute of Medicine; Smith M., Saunders R., Stuckhardt L., McGinnis M., editors. (2013) *Best Care at Lower Cost: The Path to Continuously Learning Health Care in America*. Washington (DC): National Academies Press (US), Engaging Patients, Families, and Communities. Chapter 7
- [55] Ridgeway, J. L., Asiedu, G. B., Carroll, K., Tenney, M., Jatoi, A., & Radecki Breitkopf, C. (2017) *Patient and family member perspectives on searching for cancer clinical trials: A qualitative interview study*. Patient education and counseling, 100(2), 349-354

- [56] Smith, S.K., Selig, W., Harker, M., Roberts, J.N., Hesterlee, S., Leventhal, D., Klein, R., Patrick-Lake, B., & Abernethy, A.P. (2015) *Patient Engagement Practices in Clinical Research among Patient Groups, Industry, and Academia in the United States: A Survey*. PloS one, 10(10)
- [57] Bloom, D., Beetsch, J., Harker, M., Hesterlee, S., Moreira, P., Patrick-Lake, B., Selig, W., Sherman, J., Smith, S.K., Valentine, J. E., & Roberts, J.N. (2018) *The Rules of Engagement: CTTI Recommendations for Successful Collaborations Between Sponsors and Patient Groups Around Clinical Trials*. Therapeutic innovation & regulatory science, 52(2), 206-213
- [58] Lader, Ellis & Cannon, Christopher & Ohman, E & Newby, L. & Sulmasy, Daniel & Barst, Robyn & Fair, Joan & Flather, Marcus & Freedman, Jane & Frye, Robert & Hand, Mary & Jesse, Robert & Van de werf, Frans & Costa, Fernando. (2004) *The Clinician as Investigator Participating in Clinical Trials in the Practice Setting*. Circulation, 109, 2672-2679
- [59] Fordyce, C.B., Roe, M. T., Pierre, C., Hinkley, T., Hamre, G., Tenaerts, P., McCall, J., & Topping, J.D. (2019) *Trends in clinical trial investigator workforce and turnover: An analysis of the U.S. FDA 1572 BMIS database*. Contemporary Clinical Trials Communications, 15, 100380
- [60] Dombeck, C.B., Hinkley, T., Fordyce, C.B., Blanchard, K., Roe, M.T., & Corneli, A. (2019) *Continued investigator engagement: Reasons principal investigators conduct multiple FDA-regulated drug trials*. Contemporary Clinical Trials Communications, 17, 100502
- [61] 7th Clinical Research Conference (2018), Panel I: “πώς μπορεί Ελλάδα να προσελκύσει περισσότερες κλινικές μελέτες;” Μελέτιος - Αθανάσιος Δημόπουλος,

Καθηγητής Θεραπευτικής - Ογκολογίας - Αιματολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Πρύτανης ΕΚΠΑ, Κωνσταντίνος Μπαργιώτας, Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Βουλευτής Λάρισας, Υπεύθυνος του Τομέα Υγείας, ΚΙΝΗΜΑ ΑΛΛΑΓΗΣ, Πασχάλης Αποστολίδης, Διευθύνων Σύμβουλος, AbbVie Pharmaceuticals SA., Ευαγγελία Κοράκη, Πρόεδρος, Ελληνικός Σύλλογος των CROs (HACRO) & Chief Executive Officer, CORONIS Research SA., Σπύρος Αλεξανδράτος, Επικεφαλής Συμβουλευτικής Διεύθυνσης, IQVIA Ελλάδα

- [62] Fletcher, B., Gheorghe, A., Moore, D., Wilson, S., & Damery, S. (2012) *Improving the recruitment activity of clinicians in randomised controlled trials: a systematic review*. *BMJ open*, 2(1), e000496
- [63] Pharmacists: Abdel Shaheed, C., Maher, C.G., Williams, K.A., McLachlan A.J., (2014) *Participation of pharmacists in clinical trial recruitment for low back pain*. *International Journal of Clinical Pharmacy* 36, 986-994
- [64] Mentz, R. J., & Peterson, E. D. (2017) *Site Principal Investigators in Multicenter Clinical Trials: Appropriately Recognizing Key Contributors*. *Circulation*, 135(13), 1185-1187
- [65] Braunholtz D.A., Edwards S.J., Lilford R.J. (2001) *Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a "trial effect."* *Journal of Clinical Epidemiology*, 54, 217-224
- [66] Baer, A.R., Zon, R., Devine, S., & Lyss, A.P. (2011) *The clinical research team*. *Journal of oncology practice*. 7(3), 188-192

- [67] Dombernowsky, T., Hædersdal, M., Lassen, U., & Thomsen, S.F. (2017) *Development in the number of clinical trial applications in Western Europe from 2007 to 2015: retrospective study of data from national competent authorities*. *BMJ open*, 7(7), e015579
- [68] Gehring, M., Taylor, R.S., Mellody, M., Casteels, B., Piazzini, A., Gensini, G., & Ambrosio, G. (2013) *Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study)*. *BMJ open*, 3(11), e002957
- [69] Dombernowsky, T., Haedersdal, M., Lassen, U., & Thomsen, S.F. (2019) *Criteria for site selection in industry-sponsored clinical trials: a survey among decision-makers in biopharmaceutical companies and clinical research organizations*. *Trials*, 20(1), 708
- [70] Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Απριλίου 2014 για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο, σελ. 12
- [71] Οδηγία 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου 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 δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο σελ. 6
- [72] Brown, J. N., Britnell, S. R., Stivers, A. P., & Cruz, J. L. (2017) *Medication Safety in Clinical Trials: Role of the Pharmacist in Optimizing Practice, Collaboration, and Education to Reduce Errors*. *The Yale journal of biology and medicine*, 90(1), 125-133

- [73] Cruz, J. L., & Brown, J. N. (2015) *Safety risks with investigational drugs: Pharmacy practices and perceptions in the veterans affairs health system*. *Therapeutic advances in drug safety*, 6(3), 103-109.
- [74] Lichtenberg F.R, (2012) *Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing and high-income countries, 2000-2009*. NBER working paper series, National Bureau of Economic Research 1050 Massachusetts Avenue Cambridge Working Paper 18235,
- [75] Hernández, H., Grassano, N., Tübke, A., Potters, L., Gkotsis, P., and Vezzani, A. (2018) *The 2018 EU Industrial R&D Investment Scoreboard*, EUR 29450 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg
- [76] 8th Clinical Research Conference (2019) Ομιλία - Παρουσίαση Ευαγγελία Κοράκη, Πρόεδρος HACRO (Ελληνικού Συλλόγου των CRO's), Πρόεδρος & Διευθύνουσα Σύμβουλος εταιρείας Coronis Research AE
- [77] Joint Letter by the European Commission, EMA and HMA (2019) *Letter to stakeholders regarding the requirements to provide results for authorized clinical trials in EudraCT*.
- [78] Moorthy, V. S., Karam, G., Vannice, K. S., & Kieny, M. P. (2015) *Rationale for WHO's new position calling for prompt reporting and public disclosure of interventional clinical trial results*. *PLoS medicine*, 12(4), e1001819
- [79] Office of the Commissioner, Office of Clinical Policy and Programs, Office of Clinical Policy, Office of Good Clinical Practice (2017) *Form FDA 3674: Certifications To Accompany Drug, Biological Product, and Device Applications/Submissions* (guide for sponsors, industry, researchers, investigators, and food and drug administration

staff. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration
Office of Good Clinical Practice, Office of Special Medical Programs

- [80] Goldacre, B., DeVito, N.J., Heneghan, C., Irving, F., Bacon, S., Fleminger, J., & Curtis, H. (2018) *Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource*. *BMJ (Clinical research ed.)*, 362

Ιστοσελίδες

- [81] <https://www.eof.gr/web/guest/clinical/crofreelancer>
- [82] <https://www.eof.gr/web/guest/clinical/interventional>
- [83] <https://www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/phase-ii-trials/>
- [84] <https://www.eupati.eu/glossary/phase-iii-trials/>
- [85] <https://www.eupati.eu/glossary/phase-iv-trials/>
- [86] <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>
- [87] <https://www.ich.org>
- [88] <https://www.moh.gov.gr/articles/citizen/c69-xrhisimoi-syndesmoi/352-syllogoi-asthenwn>

- [89] <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/what-are-trials/team>
- [90] Retrieved World Health Organization: https://www.who.int/topics/clinical_trials/en/
- [91] <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>
- [92] https://europa.eu/european-union/about-eu/figures/living_en
- [93] <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/populationestimates>