



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ  
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

## ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΑΞΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ:  
ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:  
Βασιλική Πλέτσα, Ερευνήτρια Β, ΙΧΒ-ΕΙΕ**

**ΤΕΧΝΙΚΟΣ ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ: Μίνα Ευαγγελίου, Βιολόγος PhD  
Strategic Portfolio Planning Manager, ΕΛΠΕΝ Α.Ε**

**ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΒΡΕΝΤΑ  
Α.Μ. 00110  
ΑΘΗΝΑ, 2023**



UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION  
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY

**INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES  
IN  
BIOENTREPRENEURSHIP**



**MASTER THESIS**

**UTILIZATION OF CLINICAL TRIALS DATA: CASE STUDY OF LUNG CANCER**

**SUPERVISOR: Vasiliki Pletsa, Senior Researcher, Institute of Chemical Biology,  
National Hellenic Research Foundation**

**TECHNICAL ADVISOR: Mina Evangeliou, Biologist PhD  
Strategic Portfolio Planning Manager, ELPEN S.A**

**CHRISTINA VRENTA  
R.N:00110  
ATHENS, 2023**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στο ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ που απονέμει το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, σε συνεργασία με τη φαρμακευτική βιομηχανία ΕΛΠΕΝ Α.Ε.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή:

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ**

**ΒΑΘΜΙΔΑ**

**ΥΠΟΓΡΑΦΗ**

Βασιλική Πλέτσα

Παναγιώτης Ζουμπουλάκης

Μαρία Κοντού

## **ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ**

### **1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

- 1.1 ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (DRUG DEVELOPMENT)
- 1.2 ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ
- 1.3 ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

### **2. ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ**

- 2.1 ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗ ΣΤΗΝ ΑΜΕΡΙΚΗ
- 2.2 ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ
- 2.3 ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

### **3.ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

- 3.1 ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ
- 3.2 ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ Ή ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ
  - 3.2.1 Ιστορική αναδρομή
  - 3.2.2 Ορισμός και ταξινόμηση κλινικών δοκιμών
- 3.3 ΦΑΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

### **4. ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΠΙΤΥΧΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (DRUG DEVELOPMENT SUCCESS RATES)**

### **5.ΒΑΣΕΙΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ**

- 5.1 CLINICALTRIALS.GOV
- 5.2 EUDRACT
- 5.3 INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM(ICTRP)
- 5.4 ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΑ ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
- 5.5 PAN AFRICAN CLINICAL TRIALS REGISTRY

### **6.ΧΡΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ-ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ (CASE STUDY): ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

- 6.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ
- 6.2 ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ
  - 6.2.1 Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (Non-Small Cell Lung Cancer)
  - 6.2.2 Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (Small-Cell Lung Cancer)

6.2.3 Εμπλεκόμενα γονίδια

## 6.3 ΠΛΑΝΟ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

## 6.4 ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΒΑΣΕΙΣΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ClinicalTrials.gov ΚΑΙ EudraCT

6.4.1 Αδειοδοτημένα φάρμακα και πωλήσεις

6.4.2 Δραστηριότητα των εταιρειών

6.4.3 Διερεύνηση αντιστοιχίας καταγραφών σε EudraCT και ClinicalTrials.gov

## 7.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

## 8.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής για την ευκαιρία που μου έδωσαν και την εμπιστοσύνη που έδειξαν προκειμένου να αναλάβω και να πραγματοποιήσω την παρούσα διπλωματική εργασία.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα Δρ Βασιλική Πλέτσα για την καθοδήγηση και τη βοήθειά της καθ'όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, και την τεχνική σύμβουλο της εταιρείας ΕΛΠΕΝ την κα Μίνα Ευαγγελίου η οποία δέχθηκε την συνεργασία και συνέβαλε τα μέγιστα για την υλοποίηση της εργασίας αυτής.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φάρμακα συμβάλλουν στη βελτίωση της υγείας του ανθρώπου αυξάνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης και βελτιώνοντας την ποιότητα της ζωής του. Παρά την μεγάλη πρόοδο στον τομέα της ιατρικής τα τελευταία χρόνια, συνεχίζουμε να χρειαζόμαστε νέα φάρμακα. Τα φάρμακα τα οποία κυκλοφορούν στην αγορά θα πρέπει να παρέχουν θεραπευτικό αποτέλεσμα για τους ασθενείς με τις λιγότερες δυνατές ανεπιθύμητες ενέργειες. Για τον λόγο αυτό υπάρχει συγκεκριμένο ρυθμιστικό πλαίσιο για τις διαδικασίες αδειοδότησης κάθε νέου φαρμάκου. Στις Ηνωμένες Πολιτείες κεντρικό ρόλο στην αδειοδότηση έχει ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA: Food and Drug Administration). Στην Ευρώπη πέραν του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency – EMA) ο οποίος έχει τον πρώτο λόγο σε αδειοδοτήσεις νέων φαρμάκων που πρόκειται να κυκλοφορήσουν σε όλες τις Ευρωπαϊκές χώρες (π.χ. ογκολογικά, αντιδιαβητικά) υπάρχουν ανά χώρα οι τοπικές ρυθμιστικές αρχές (π.χ Ελλάδα – Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων) που είτε ως ομάδα αρχών από διάφορες χώρες είτε ως μοναδική ρυθμιστική αρχή γνωμοδοτούν & αδειοδοτούν φάρμακα στα πλαίσια εγκριτικών διαδικασιών πέραν της κεντρικής.

Οι κλινικές μελέτες αποτελούν σημαντικό κομμάτι για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των φαρμάκων. Οι ρυθμιστικές αρχές βασίζονται στα αποτελέσματα των κλινικών μελετών για τη λήψη αποφάσεων αδειοδότησης των φαρμάκων. Τα δεδομένα των κλινικών μελετών είναι διαθέσιμα μέσω των βάσεων δεδομένων στον επιστημονικό κλάδο και σε άλλα ενδιαφερόμενα μέρη με σκοπό τη συνεχή ενημέρωση και για λόγους διαφάνειας. Τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες μπορούν να μας δώσουν κι άλλες πληροφορίες που δεν αφορούν άμεσα την έγκριση ενός φαρμάκου. Μέσω της μελέτης της περίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα για τον οποίον έγινε αναζήτηση και καταγραφή κλινικών μελετών στις βάσεις δεδομένων κλινικών μελετών EudraCT και ClinicalTrials.gov, αναδεικνύονται κι άλλοι τρόποι αξιοποίησης των δεδομένων των κλινικών μελετών.

## ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ

Αδειοδότηση φαρμάκων, κλινικές μελέτες, καρκίνος του πνεύμονα

## **SUMMARY**

Drugs contribute to human well-being by increasing life expectancy and improving the quality of life. Despite the great progress made in the biomedical field in recent years, we continue to need new drugs. Drugs on the market should provide therapeutic effects for patients with the least possible side effects. For this reason there is a specific regulatory framework for the authorization procedures of a new drug. In the United States, the Food and Drug Administration (FDA) plays the central role in marketing authorization. In Europe the European Medicines Agency (EMA) is responsible for marketing authorization of new drugs for use in all European countries (ex. cancer and anti-diabetic drugs). Except the centralized procedure, National Competent Authorities (ex. Greece-National Organization of Medicines) work either as a network or individually to evaluate and authorize drugs. Clinical studies are an important part of clinical research to evaluate the efficacy and safety of drugs. Regulatory authorities rely on the results of clinical studies to make an authorization decision about a drug. Clinical studies data are available through databases in the scientific community and other interested parties for the purpose of continuous information and for reasons of clarity. The data from the clinical studies can give us additional information that does not directly concern the approval of a drug. Through the case study of lung cancer, for which clinical studies were searched and recorded in the clinical trial databases EudraCT and ClinicalTrials.gov, other ways of exploiting clinical studies data are highlighted.

## **KEY WORDS**

Drug authorization, clinical studies, lung cancer

## ΣΚΟΠΟΣ

Οι αρμόδιοι για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και ιατρικών συσκευών οφείλουν να φροντίζουν για την ασφάλεια των προϊόντων αυτών, να διασφαλίζουν ότι τα προϊόντα έχουν ιατρικό όφελος για τον άνθρωπο και ότι μπορούν να προωθηθούν σε μαζική παραγωγή. Το προκλινικό στάδιο ανάπτυξης στοχεύει στον καθορισμό της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της κάθε παρέμβασης. Εάν τα δεδομένα των προκλινικών μελετών δείξουν ότι η παρέμβαση είναι επαρκώς ασφαλής και αποτελεσματική, τότε ξεκινούν οι κλινικές μελέτες. Οι κλινικές μελέτες στοχεύουν στο να εξακριβώσουν εάν η παρέμβαση είναι επωφελής ή επιβλαβής για τους ασθενείς.<sup>[1]</sup>

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται το ρυθμιστικό πλαίσιο που διέπει τη διαδικασία αδειοδότησης των φαρμάκων στην Ευρώπη και οι βασικοί στόχοι των φάσεων των κλινικών μελετών. Μέσω της μελέτης της περίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα αναδεικνύεται η χρησιμότητα καταγραφής των δεδομένων των κλινικών μελετών σε βάσεις δεδομένων και των πληροφοριών που λαμβάνουμε για τα φάρμακα που έχουν λάβει έγκριση. Επίσης καταγράφεται η κατεύθυνση στην οποία κινείται η έρευνα για νέα φάρμακα και οι μελλοντικές θεραπευτικές τάσεις για τις διάφορες ασθένειες. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να αναδείξει τους τρόπους με τους οποίους μπορούν να αξιοποιηθούν τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες πέραν της διαδικασίας αξιολόγησης και αδειοδότησης νέων φαρμάκων. Για παράδειγμα μία εταιρεία μπορεί να βασιστεί στα δεδομένα αυτά στα πλαίσια του επιχειρησιακού σχεδιασμού για την επιλογή των προϊόντων του χαρτοφυλακίου της.

## **ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ**

AIDS:Acquired Immunodeficiency Syndrome

ALK:Anaplastic Lymphoma Kinase

CAT:Committee for Advanced Therapies

CE:Conformite Europeenne

CHMP:Committee for Medicinal Products for Human Use

CMVP:Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

CMDh:Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

COMP:Committee for Orphan Medicinal Products

COVID19 :Corona Virus Disease 19

CTD:Common Technical Document

CTLA-4:Cytotoxic T-Lymphocyte-associated protein 4

EEA:European Economic Area

EGFR:Epidermal Growth Factor Receptor

EMA:European Medicines Agency

ES:Extensive Stage

FDA:Food and Drug Administration

FHIT:Fragile Histidine Triad Diadenosine Triphosphate

GCP:Good Clinical Practice

GDP:Good Distribution Practice

GMP:Good Manufacturing Practice

GPP:Good Pharmacovigilance Practice

HMCP:Committee on Herbal Medicinal Products

HRQoL:Health-related Quality of Life

KRAS:Kirsten Rat Sarcoma virus

LS:Limited Stage

MAD1L1:Mitotic Arrest Deficient 1 Like 1

MSD:Maximum Successful Dose

MTD:Maximum Tolerable Dose

NDA:New Drug Application

NSCLC:Non-Small Cell Lung Cancer

PD-1:Programmed Death 1

PDCO:Paediatric Committee

PDL-1:Programmed Death Ligand 1

PRAC:Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

RB1:Retinoblastoma 1

SCLC:Small Cell Lung Cancer

TP53:Tumor Protein 53

VEGF:Vascular Endothelial Growth Factor

# 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1 ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (DRUG DEVELOPMENT)

Η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου για μία ασθένεια ξεκινά τις περισσότερες φορές με τη μελέτη ενός βιολογικού στόχου, ο οποίος συμμετέχει σε μία διαδικασία που δεν επιτελείται σωστά στους ασθενείς λόγω της νόσου. Τα νέα φάρμακα έχουν διαφορετικό τρόπο λειτουργίας και στοχεύουν σε διαφορετικές ενδείξεις από τα ήδη εγκεκριμένα φάρμακα. Τα νέα φάρμακα μπορεί να υπερτερούν ως προς τη δραστικότητα, την ασφάλεια, την ανοχή, ενώ συχνά έχουν τον ίδιο βιολογικό στόχο με τα υπάρχοντα φάρμακα.<sup>[2]</sup> Τα κριτήρια επιλογής ενός μορίου για να επιλεγεί και διερευνηθεί ως πιθανό φάρμακο είναι τα εξής:

**-Χημικές ιδιότητες:** να είναι σταθερό μόριο και η σύνθεσή του να είναι απλή και να μπορεί να γίνει σε μεγάλη κλίμακα.

**-Φυσικοχημικές ιδιότητες:** το μόριο θα πρέπει να υπακούει στον κανόνα του 5 του Lipinski και να έχει καθορισμένη διαλυτότητα. Ο κανόνας του 5 υπαγορεύει ότι μία ένωση είναι πιθανότερο να είναι διαπερατή από τις κυτταρικές μεμβράνες και να απορροφηθεί από τον οργανισμό όταν 1) έχει μοριακή μάζα μικρότερη από 500 daltons, 2) ο λογάριθμος της λιποφιλικότητας είναι μικρότερος του 5, 3) οι δότες δεσμού υδρογόνου είναι λιγότεροι από 5 και 4) οι δέκτες δεσμού υδρογόνου είναι λιγότεροι από 10.

**-Φαρμακολογικές ιδιότητες:** να έχει ικανότητα πρόσδεσης στον στόχο με υψηλή συγγένεια και να επιδεικνύει επιλεκτικότητα έναντι του στόχου αυτού. Πρέπει, επίσης να επιδεικνύει πιθανό λειτουργικό αποτέλεσμα *in vitro* και *in vivo* δηλαδή σε προκλινικά μοντέλα ζωικών οργανισμών που χρησιμοποιούνται για την προς μελέτη ασθένεια.

**-Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** θα πρέπει να έχει κατάλληλη βιοδιαθεσιμότητα, χρόνο ημιζωής και βιοκατανομής στα ζώα, καθώς και να χαρακτηριστούν τα μεταβολικά μονοπάτια στα οποία συμμετέχει.

**-Ασφάλεια και τοξικότητα:** θα πρέπει να μην προκαλεί καρδιακή τοξικότητα, γονοτοξικότητα, ηπατοτοξικότητα και γενικά καμία σοβαρή τοξικότητα στα ζώα που μελετάται και κατ' επέκταση στον άνθρωπο.<sup>[3]</sup>

Η διαδικασία ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου διαρκεί περίπου 12 έτη και το κόστος υπολογίζεται σε πάνω από 2 δισεκατομμύρια δολάρια. Χωρίζεται σε προκλινικό και κλινικό στάδιο. Η προκλινική έρευνα στοχεύει στον εντοπισμό ενός ή περισσότερων υποψήφιων μορίων τα οποία να έχουν αποδεδειγμένα βιολογική ενεργότητα έναντι ενός στόχου που σχετίζεται με την ασθένεια, και να είναι επαρκώς ασφαλή ώστε να προχωρήσουν σε κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους. Συνήθως, γίνεται αναζήτηση περισσότερων του ενός μορίων, καθώς τα περισσότερα μόρια δεν ολοκληρώνουν τη διαδικασία ανάπτυξης. Αυτό οφείλεται σε προβλήματα ασφάλειας, κινητικής, δραστικότητας, προστασίας πνευματικής ιδιοκτησίας και άλλα. Σε αυτό το στάδιο προσδιορίζεται το εύρος της

ασφαλούς και ανεκτής δόσης του κάθε μορίου πριν περάσουν στις κλινικές μελέτες. Ο προσδιορισμός γίνεται με τοξικολογικές μελέτες σε τουλάχιστον δύο είδη εκτός του ανθρώπου, οι οποίες παρέχουν πληροφορίες για την κατανομή των μορίων, την οργανο-ειδική τοξικότητα, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τον μεταβολισμό. Η τοξικότητα και η έλλειψη δραστηριότητας αποτελούν τους δύο κυριότερους λόγους αποτυχίας των μορίων κατά την ανάπτυξη φαρμάκων. Εάν για το υποψήφιο μόριο δειχθεί πως είναι επαρκώς δραστικό και ασφαλές κατά την προκλινική αξιολόγηση, τότε αδειοδοτείται από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές για να συνεχίσει στο στάδιο των κλινικών μελετών. Μόνο 1 από τα 8 που εισέρχονται σε φάσεις κλινικών μελετών κυκλοφορεί τελικά στην αγορά.<sup>[2]</sup>

Οι κλινικές μελέτες των φαρμάκων στους ανθρώπους χωρίζονται σε μία σειρά διαδοχικών φάσεων, γνωστές ως φάσης I, φάσης II, φάσης III και φάσης IV.<sup>[1],[4],[5]</sup> Κάθε μία από τις φάσεις αυτές έχει στόχο να απαντήσει σε διαφορετικά ερωτήματα. Γενικά, η φάση I αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου, η φάση II την αποτελεσματικότητα, η φάση III συγκρίνει την αποτελεσματικότητα του υπό μελέτη φαρμάκου σε σχέση με την τρέχουσα προτεινόμενη θεραπεία και η φάση IV συλλέγει πληροφορίες για τους γενικούς κινδύνους και τα οφέλη του φαρμάκου μετά την αδειοδότησή του.<sup>[5]</sup>

## **1.2 ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**

### **Αύξηση του προσδόκιμου ζωής**

Στην ανθρώπινη ιστορία ως τον 19ο αιώνα το προσδόκιμο επιβίωσης προσδιοριζόταν περίπου στα 20-30 έτη.<sup>[6]</sup> Συγκεκριμένα, το 1900 το προσδόκιμο επιβίωσης παγκοσμίως ήταν στα 30.9 έτη, το 1940 έφτασε στα 46,7 και το 1980 στα 61,13 έτη.<sup>[7]</sup> Άρα, έχει διπλασιαστεί σε σχέση με το 1900, αφού πλέον ξεπερνά τα 70 έτη.<sup>[6]</sup> Η εκτόξευση αυτή μπορεί να αποδοθεί σε 4 κύριους λόγους:

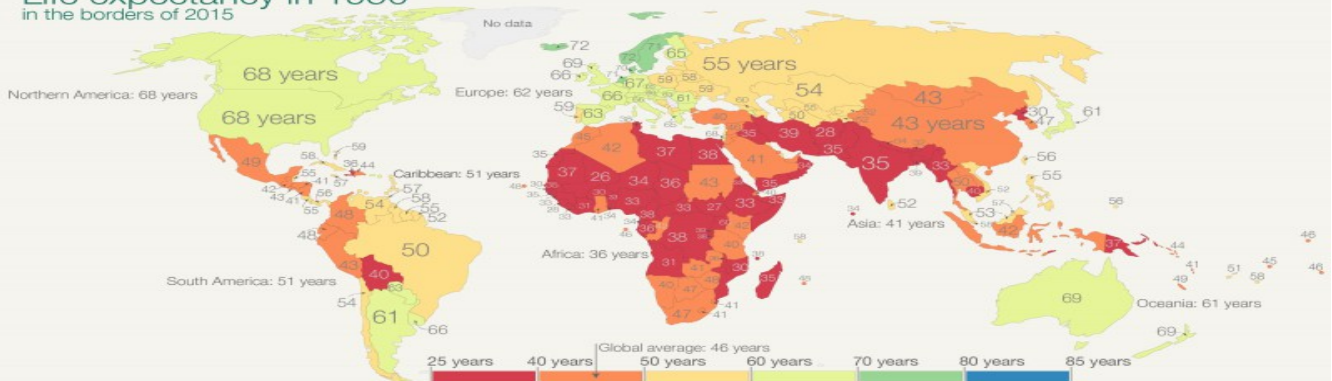
- την εφαρμογή καινοτόμων προσεγγίσεων στη διάγνωση, θεραπεία αλλά και πρόληψη ασθενειών σε διεθνές επίπεδο (π.χ χρήση αντιβιοτικών, εμβολίων, διαγνωστικών δοκιμασιών)
- τη βελτίωση των συνθηκών υγιεινής
- τη διάδοση και τη διαθεσιμότητα φαρμάκων αλλά και ιατρικής τεχνολογίας σε όλο τον κόσμο
- την αναγνώριση της υγείας ως δικαίωμα <sup>[7]</sup>

# Life expectancy in 1800, 1950, and 2015

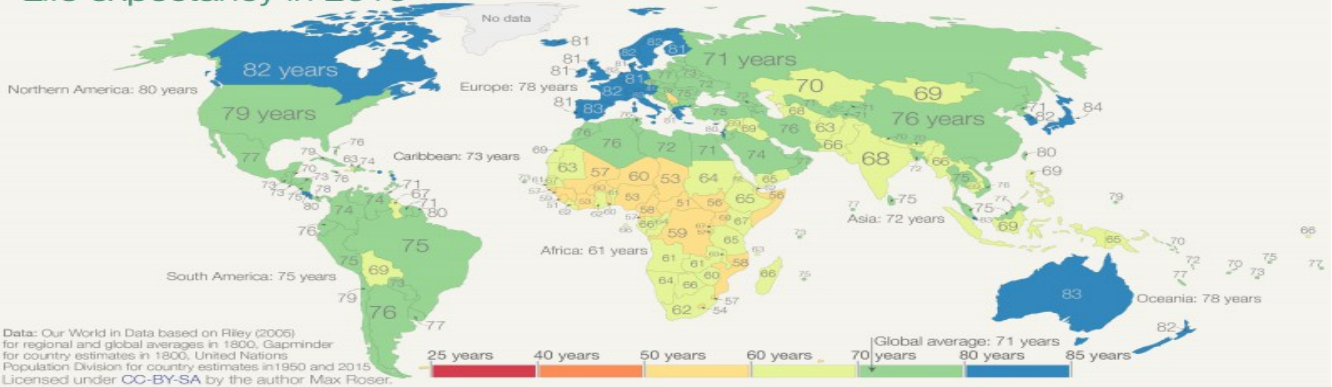
## Life expectancy in 1800 in the borders of 2015



## Life expectancy in 1950 in the borders of 2015

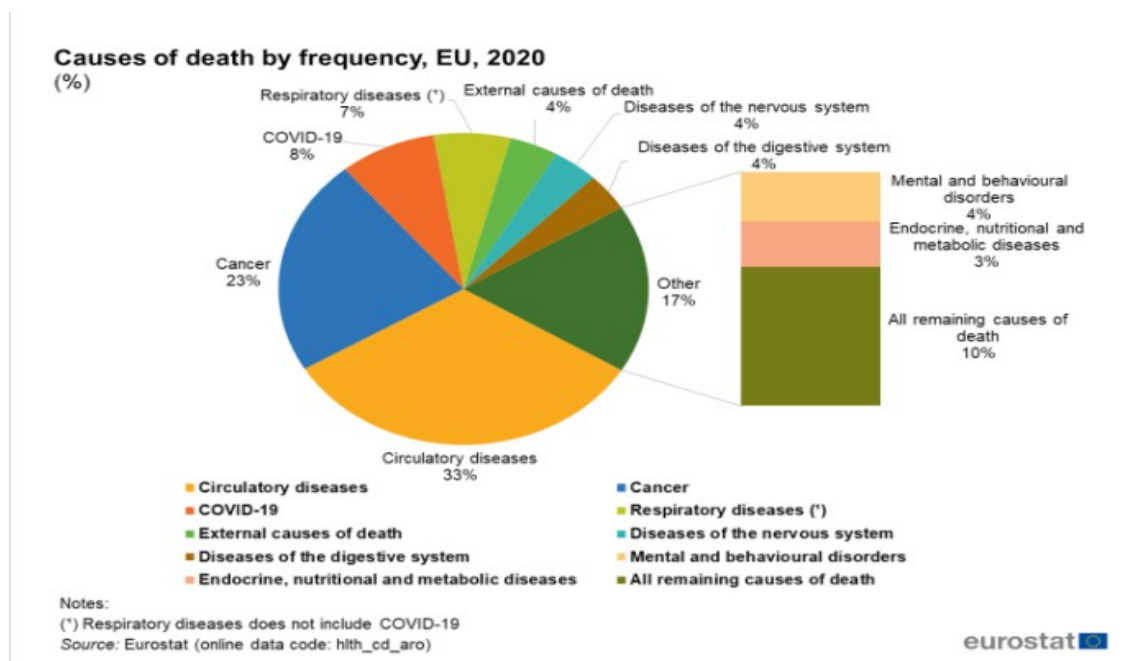


## Life expectancy in 2015



**Εικόνα 1.** Σύγκριση του προσδόκιμου επιβίωσης σε παγκόσμιο επίπεδο για τον άνθρωπο μεταξύ 1800-1950-2015. [6]

Στην εικόνα 1 απεικονίζονται οι αλλαγές στο προσδόκιμο επιβίωσης σε όλον το κόσμο από το 1800. Ο τρίτος παγκόσμιος χάρτης της εικόνας βασίζεται στα πιο πρόσφατα δεδομένα που αφορούν το προσδόκιμο επιβίωσης για το 2015. Οι κάτοικοι των πλούσιων χωρών έχουν προσδόκιμο επιβίωσης το οποίο ξεπερνά τα 80 έτη. Οι Ιάπωνες βρίσκονται στην πρώτη θέση με το προσδόκιμο επιβίωσης τους να υπολογίζεται στα 85 έτη. Στις αναπτυσσόμενες χώρες με ανεπαρκή συστήματα υγείας το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μεταξύ 50-60 ετών. Οι 3 κύριες αιτίες θανάτου στην Ευρώπη σύμφωνα με την Eurostat απεικονίζονται στην Εικόνα 2.



Εικόνα 2.Κύριες αιτίες θανάτου στην Ευρώπη για το 2020.<sup>[8]</sup>

## Βελτίωση της ποιότητας ζωής του ανθρώπου

Η αναγκαιότητα των φαρμάκων δεν αφορά μόνο την παράταση του προσδόκιμου ζωής αλλά και τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL:Health-related Quality of Life). Τα φάρμακα επηρεάζουν 4 τομείς της ποιότητας ζωής, όπως αυτές ορίζονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας:1) τη σωματική υγεία, 2) την ψυχική υγεία, 3) το επίπεδο ανεξαρτησίας του ατόμου και 4) τις κοινωνικές σχέσεις. Η σωματική υγεία περιλαμβάνει τις πτυχές της ενέργειας και της κόπωσης, του πόνου και της δυσφορίας, του ύπνου και της ανάπαυσης. Η ψυχική υγεία αφορά την εικόνα του σώματος, τα θετικά ή αρνητικά συναισθήματα, την αυτοεκτίμηση και νοητικές λειτουργίες όπως η συγκέντρωση κι η μάθηση. Το επίπεδο ανεξαρτησίας του ατόμου σχετίζεται με την κινητικότητα του, τις καθημερινές δραστηριότητες και την ικανότητα εργασίας.<sup>[9]</sup> Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αντιμετώπιση του AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), η οποία έχει συμβάλει στο να μετατραπεί το AIDS από οξεία σε χρόνια νόσο. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία, εκτός από αυξημένο προσδόκιμο επιβίωσης, έχουν μειωμένες πιθανότητες μετάδοσης της ασθένειας σε άλλους ανθρώπους σε σχέση με παλιότερα. Αυτό τους επιτρέπει να έχουν μία

φυσιολογική κοινωνική ζωή κοντά στους οικείους τους, χωρίς το τεράστιο κοινωνικό στίγμα και την περιθωριοποίηση που δέχονταν στο παρελθόν.<sup>[10]</sup>

### **1.3 ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Παρά τη σημαντική πρόοδο στον τομέα της βιοϊατρικής τα τελευταία χρόνια που αντανάκλαται στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης αλλά και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, συνεχίζουμε να χρειαζόμαστε νέα φάρμακα για τους ακόλουθους λόγους:

#### **Νέες ασθένειες**

Η πανδημία της COVID19 (Corona Virus Disease 19) είναι ενδεικτική της αναγκαιότητας από τη μία φαρμάκων για τις νέες ασθένειες που θα προκύπτουν ώστε να αντιμετωπίζονται τα συμπτώματα, κι από την άλλη νέων εμβολίων για την πρόληψή τους. Η πιθανότητα εμφάνισης νέων ασθενειών αυξάνεται, όσο μεγαλώνει κι η αλληλεπίδραση του ανθρώπου με άλλα είδη. Τόσο η COVID19 όσο κι άλλες πρόσφατες ασθένειες όπως ο Ebola, το AIDS, η MERS (Middle-East Respiratory Syndrome) κ.α. ξεκίνησαν μέσω μετάδοσης από ζώα. Επιπλέον, εξαιτίας του παγκοσμίως αυξανόμενου προσδόκιμου επιβίωσης, νέες ασθένειες σχετιζόμενες με την ανθρώπινη γήρανση κάνουν την εμφάνισή τους και απαιτούν έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία.

#### **Ασθένειες χωρίς θεραπεία**

Καθώς η έρευνα για την αιτιολογία, παθολογία και τον μεταβολισμό των ασθενειών προχωρά, τα νέα δεδομένα μπορεί να βοηθήσουν στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων για ασθένειες μη αντιμετωπίσιμες ως τώρα.

#### **Διαφορετικός μεταβολισμός – Ανάγκη για περισσότερο εξατομικευμένες θεραπείες**

Τα διαφορετικά βιολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ασθενών μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορεική αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου ανάλογα με το άτομο. Διαφορές μπορεί να εντοπιστούν μεταξύ παιδιών και ενηλίκων, όπως επίσης και μεταξύ των δύο φύλων. Προκύπτει έτσι η ανάγκη να υπάρχουν εξειδικευμένα/εξατομικευμένα φάρμακα ώστε να καλύπτονται οι παραπάνω ανάγκες. Επιπλέον, η διαρκής ανάγκη για ασφαλέστερα φάρμακα αποτελεί πρόκληση για δημιουργία νέων φαρμάκων ή και την τροποποίηση των ήδη υπαρχόντων.

#### **Ανθεκτικότητα σε φάρμακα**

Ένα από τα μεγαλύτερα ζητήματα για την ιατρική κοινότητα παγκοσμίως είναι τα ανθεκτικά βακτήρια και μύκητες στα οποία οφείλονται 700.000 θάνατοι ετησίως, κι ο αριθμός αναμένεται να φτάσει στα 10 εκατομμύρια ως το 2050. Η αντίσταση όμως μπορεί να εμφανιστεί και σε ιούς και παράσιτα τα οποία αποκτούν “ανοσία” στα αντίστοιχα φάρμακα και εμβόλια. Προκύπτει έτσι ανάγκη για νέα φάρμακα τα

## 2.ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗ

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ

## ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Όλα τα φάρμακα πρέπει να λάβουν αδειοδότηση προτού καταστούν διαθέσιμα στην αγορά προκειμένου να διασφαλίζεται η δημόσια υγεία.<sup>[12]</sup> Η ρύθμιση των διαδικασιών αδειοδότησης των φαρμακευτικών σκευασμάτων και συσκευών πρέπει να εγγυάται στο μέγιστο δυνατό βαθμό την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά τους, και ταυτόχρονα να προωθεί την ταχύτερη δυνατή ανάπτυξη νέων, καινοτόμων θεραπειών.<sup>[13]</sup> Οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και η Ευρώπη αποτελούν τις δύο κύριες ρυθμιστικές αρχές στον κόσμο (εξαιρουμένης της Ιαπωνίας).<sup>[14]</sup> Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA: Food and Drug Administration) για τις Ηνωμένες Πολιτείες και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA: European Medicines Agency) για την Ευρωπαϊκή Ένωση ακολουθούν διαφοροποιημένες προσεγγίσεις ως προς τη διαδικασία έγκρισης. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων εφαρμόζει κοινούς κανόνες και συγκεντρωτική προσέγγιση (centralization), ενώ η Ευρωπαϊκή Ένωση αδειοδοτεί φάρμακα τόσο με κεντρικές (μέσω κατάθεσης στον EMA) όσο και με αποκεντρωμένες διαδικασίες (μέσω κατάθεσης σε αρμόδιους οργανισμούς κρατών-μελών).<sup>[13]</sup>

### 2.1 ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗ ΣΤΙΣ ΗΝΩΜΕΝΕΣ ΠΟΛΙΤΕΙΕΣ

Η ιστορία του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων ξεκινά το 1848, ωστόσο η σύγχρονη μορφή του ως αρχή επίβλεψης φαρμάκων και ιατρικών συσκευών ορίζεται από το 1906. Κατά τη διάρκεια του 20ου αιώνα ο FDA υπέστη σημαντικές αναδιαμορφώσεις και αποτελεί πλέον τη μεγαλύτερη αρχή διασφάλισης της υγείας των καταναλωτών στον κόσμο. Οι αναδιαμορφώσεις πυροδοτήθηκαν από την επέκταση των ομοσπονδιακών ρυθμίσεων, την αύξηση της πολυπλοκότητας των φαρμάκων και των συσκευών και την ανάδειξη της φαρμακευτικής βιομηχανίας ως κυρίαρχη οικονομική δύναμη. Ο FDA αποτελεί την πιο αυστηρή ρυθμιστική αρχή με διαφορετικές απόψεις καθώς από τη μία εξασφαλίζει ενισχυμένη ασφάλεια των φαρμάκων που φτάνουν στους καταναλωτές, αλλά από την άλλη η ανάπτυξη των νέων φαρμακευτικών προϊόντων είναι χρονοβόρα. Συνοπτικά, μετά και την ολοκλήρωση των κλινικών μελετών φάσης III, όπου αποδεικνύεται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του υποψήφιου προς έγκριση φαρμάκου στους ασθενείς για τους οποίους προορίζεται, η εταιρεία κάνει την NDA (New Drug Application) αίτηση προς τον FDA, στην οποία περιλαμβάνονται όλα τα διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας (προκλινικά δεδομένα και κλινικές μελέτες φάσης I, II και III), προκειμένου να λάβει άδεια κυκλοφορίας και να της επιτραπεί η πώληση του φαρμάκου στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η επιθεώρηση διαρκεί κατά μέσο όρο 6-10 μήνες. Η διαδικασία μπορεί να επιταχυνθεί σε ιδιαίτερες περιπτώσεις αιτήσεων που αφορούν φάρμακα για παθήσεις μεγάλου ενδιαφέροντος για τη δημόσια υγεία (π.χ εμβόλιο για COVID-19) στα οποία δεν υπάρχει εγκεκριμένη θεραπεία. Εάν εντοπιστούν ελλείψεις στα περιεχόμενα της αίτησης

δίνεται στην κατασκευάστρια εταιρεία η δυνατότητα διορθώσεων ή απόσυρσης της αίτησης. Αν η αίτηση απορριφθεί, ο FDA αποστέλλει αναφορά με τις ελλείψεις και προτάσεις επίλυσης. Από την άλλη, αν η αίτηση γίνει δεκτή, τότε η εταιρεία μπορεί να ξεκινήσει την παραγωγή και πώληση του φαρμάκου.<sup>[15]</sup>

## 2.2 ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ

Το Ευρωπαϊκό ρυθμιστικό σύστημα συγκροτείται από ένα δίκτυο 50 ρυθμιστικών αρχών από 31 χώρες της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ:European Economic Area), την Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission) και τον EMA. Στο δίκτυο αυτό συμμετέχει και μία ομάδα επιστημόνων απ' όλη την Ευρώπη με την καλύτερη δυνατή εξειδίκευση στη ρύθμιση των φαρμάκων και στην παροχή επιστημονικών συμβουλών. Ο EMA διαθέτει τις ακόλουθες επιστημονικές επιτροπές οι οποίες διεξάγουν τις αξιολογήσεις:

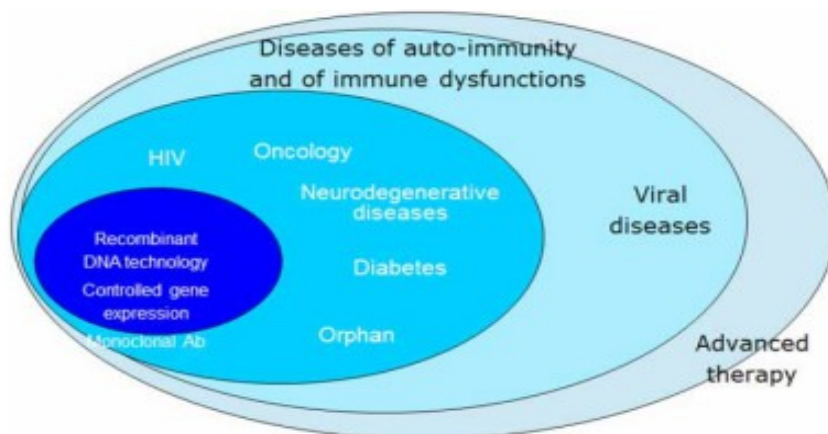
- 1.Committee for Medicinal Products for Human Use(CHMP)-Επιτροπή ιατρικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση.
- 2.Pharmacovigilance Risk Assessment Committee(PRAC): Επιτροπή αξιολόγησης κινδύνου και φαρμακοεπαγρύπνησης.
- 3.Committee for Medicinal Products for Veterinary Use(CMVP): Επιτροπή για Ιατρικά Προϊόντα για Κτηνιατρική χρήση.
- 4.Committee for Orphan Medicinal Products (COMP): Επιτροπή για Ορφανά Ιατρικά Προϊόντα.
- 5.Committee on Herbal Medicinal Products (HMCP): Επιτροπή για Φυτικά Προϊόντα.
- 6.Committee for Advanced Therapies(CAT): Επιτροπή για προηγμένες θεραπείες.
- 7.Paediatric Committee(PDCO): Παιδιατρική Επιτροπή.

Στο πλαίσιο της συνεργασίας των Επιτροπών γίνεται ανταλλαγή πληροφοριών που αφορούν τους κανονισμούς λειτουργίας των φαρμάκων, τις παρενέργειες που έχουν αναφερθεί, την επίβλεψη των κλινικών δοκιμών, τη συμμόρφωση με την ορθή κλινική πρακτική (GCP:Good Clinical Practice),την ορθή παραγωγική πρακτική(GMP:Good Manufacturing Practice),την ορθή πρακτική διανομής(GDP:Good Distribution Practice) και την ορθή πρακτική φαρμακοεπαγρύπνησης (GPP:Good Pharmacovigilance Practice).<sup>[12]</sup>

2.2.1	Εγκριτικές	Διαδικασίες	στην	Ευρώπη
Στην	Ευρώπη	υπάρχουν	4	διαφορετικές διαδικασίες έγκρισης:
1.Η	κεντρική	διαδικασία	(Centralized	procedure)
2.Η	αποκεντρωμένη	διαδικασία	(Decentralized	procedure)
3.Η	εθνική	διαδικασία	(National	procedure)
4.Η	διαδικασία αμοιβαίας	αναγνώρισης	(Mutual recognition procedure)	<sup>[14]</sup>

### Κεντρική διαδικασία

Η κεντρική διαδικασία απαιτεί μία μόνο αίτηση, η οποία, αν εγκριθεί, θα καταλήξει σε αδειοδότηση του προϊόντος για όλες τις χώρες της Ευρώπης συμπεριλαμβανομένης της Ισλανδίας, του Λιχτενστάιν και της Νορβηγίας. Η επιστημονική αξιολόγηση της αίτησης διεξάγεται από την επιτροπή ιατρικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση (CHMP - Committee for Medicinal Products for Human). Χωρίζεται στα διαστήματα κατά τα οποία η αξιολόγηση είναι ενεργή και σε αυτά κατά τα οποία δίνεται χρόνος στην αιτούσα εταιρεία να κάνει διορθώσεις και να απαντήσει σε ερωτήματα που έχουν προκύψει κατά την αξιολόγηση. Η συνολική διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να φτάσει τις 210 “ενεργές” μέρες έως ότου η CHMP δώσει τη γνωμάτευσή της. Στη συνέχεια, η γνωμάτευση προωθείται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή και μεσολαβούν περίπου 67 ημέρες μέχρι να ληφθεί μια νομικά δεσμευτική απόφαση. Συνολικά, η διαδικασία αδειοδότησης από τον EMA υπολογίζεται περίπου στους 15 μήνες. Με τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας η εταιρεία μπορεί να αρχίσει τη διάθεση του φαρμάκου στα κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης που επιθυμεί. Αρχικά, η κεντρική διαδικασία ήταν υποχρεωτική μόνο για βιοτεχνολογικά προϊόντα, προοδευτικά όμως, έφτασε το 2005 να αφορά ορφανά φάρμακα (Orphan Drugs) και φάρμακα τα οποία περιέχουν νέα δραστική ουσία για ανθρώπινες ασθένειες όπως το AIDS, ο καρκίνος, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες, ο διαβήτης, τα αυτοάνοσα νοσήματα και ιογενείς ασθένειες (Εικόνα 3). Το 2009 προστέθηκαν και τα φάρμακα για προηγμένες θεραπείες. Το πρώτο φάρμακο που εγκρίθηκε μέσω της διαδικασίας αυτής ήταν το Gonal-F για τη θεραπεία της γονιμότητας το 1995. Υπολογίζεται ότι ο EMA λαμβάνει ετησίως περίπου 100 αιτήσεις. Το 10% των αιτήσεων αποσύρονται και το 5% λαμβάνει αρνητική γνωμάτευση. Από το 1995 ο EMA έχει δώσει έγκριση σε πάνω από 700 φάρμακα. Αρχικά, δινόταν αδειοδότηση μόνο σε πρωτότυπα προϊόντα, σήμερα τα περισσότερα φάρμακα που προορίζονται για διάθεση σε όλη την Ευρώπη δεν λαμβάνουν άδεια μέσω της κεντρικής διαδικασίας.<sup>[16]</sup>



Εικόνα 3.Πεδίο εφαρμογής της κεντρικής διαδικασίας <sup>[15]</sup>

### Αποκεντρωμένη διαδικασία

Στην αποκεντρωμένη διαδικασία η αίτηση αδειοδότησης δεν αφορά το σύνολο της Ευρώπης (που καλύπτεται μέσω της κεντρικής διαδικασίας) αλλά μια επιλεγμένη ομάδα χωρών στις οποίες η φαρμακευτική εταιρεία σκοπεύει να κυκλοφορήσει το υποψήφιο προς έγκριση φάρμακο. Στην παραπάνω ομάδα χωρών επιλέγεται μία χώρα ως κράτος-μέλος αναφοράς. Το επιλεγμένο κράτος-μέλος αναφοράς φτιάχνει ένα προσχέδιο της έκθεσης αξιολόγησης το οποίο κατατίθεται σε άλλα κράτη-μέλη προκειμένου να γίνει ταυτόχρονη εκτίμηση και έγκριση. Η πρόσβαση που έχουν τα άλλα κράτη-μέλη στην αξιολόγηση δίνει τη δυνατότητα να επιλυθούν τυχόν προβλήματα σε σύντομο χρονικό διάστημα.<sup>[16]</sup> Η αποκεντρωμένη διαδικασία συγκεντρώνει τις περισσότερες αιτήσεις σε ετήσια βάση, οι οποίες για το 2008 ανέρχονταν στις 1400 σε σύγκριση με τις 100 που αφορούσαν τη κεντρική διαδικασία.<sup>[13]</sup> Η αποκεντρωμένη διαδικασία αφορά γενικά φάρμακα. <sup>[16]</sup>

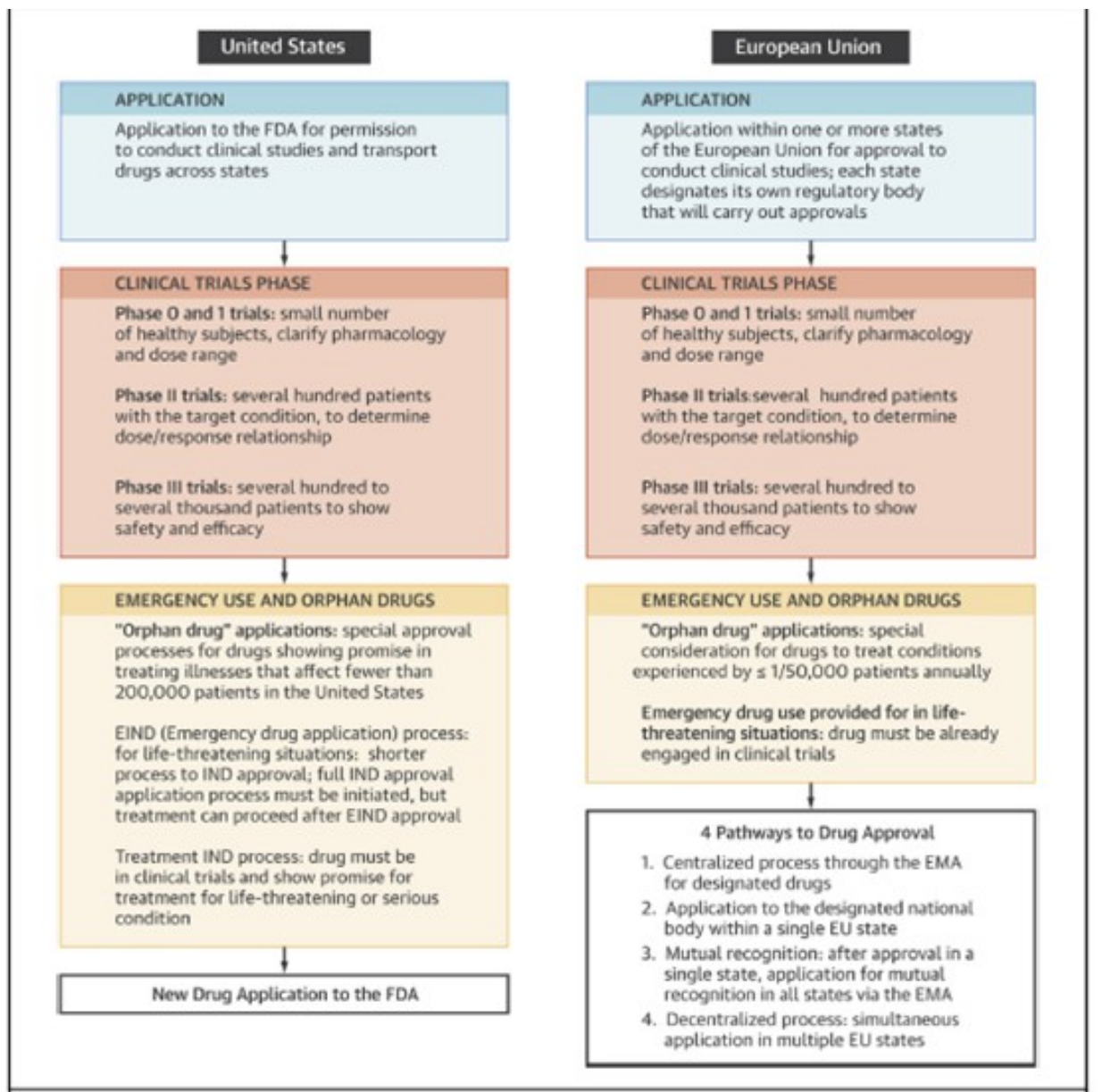
### Εθνική διαδικασία

Η εθνική διαδικασία χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο για αιτήσεις φαρμάκων που πρόκειται να κυκλοφορήσουν μόνο εντός του κράτους στο οποίο γίνεται η αίτηση. Η διαδικασία, τα απαιτούμενα στοιχεία όπως και τα χρονοδιαγράμματα διαφέρουν από χώρα σε χώρα και σχετίζονται, μεταξύ άλλων, και με το είδος του φαρμάκου για το οποίο γίνεται αίτηση (π.χ. φάρμακο με εδραιωμένη χρήση και ασφάλεια, γενόσημο φάρμακο, εγκεκριμένο σε άλλες χώρες φάρμακο στο οποίο έχουν τεθεί θέματα ασφάλειας κ.τ.λ.). Δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν τη συγκεκριμένη οδό φάρμακα για τα οποία η κεντρική διαδικασία είναι υποχρεωτική (π.χ. νέα θεραπεία για καρκίνο, σακχαρώδη διαβήτη κ.τ.λ.).<sup>[13]</sup>

### *Διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης*

Στην διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης το πρώτο βήμα είναι η λήψη έγκρισης από ένα “κράτος-μέλος αναφοράς”. Στη συνέχεια, ζητείται έγκριση από άλλα “ενδιαφερόμενα κράτη-μέλη”. Πιθανές διαφωνίες μεταξύ των κρατών-μελών επιλύονται σε επίπεδο Ευρωπαϊκής Ένωσης από την CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human) στην οποία εκπροσωπούνται όλα τα κράτη-μέλη. Η διεργασία αυτή μπορεί να συμβεί και στα κατά την αποκεντρωμένη διαδικασία. Εάν η διαφωνία εμπεριέχει πιθανό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία, τότε η CMDh το επεξεργάζεται για διάστημα 60 ημερών. Αν δεν προκύψει συμφωνία, τότε γίνεται παραπομπή στην CHMP που διεξάγει νέα επιστημονική αξιολόγηση εκ μέρους της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Το αποτέλεσμα που προκύπτει είναι δεσμευτικό για τα εμπλεκόμενα κράτη-μέλη και συνήθως η αξιολόγηση χρειάζεται 60 ημέρες. Μετά την εμφάνιση της αποκεντρωμένης διαδικασίας, η διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης χρησιμοποιείται κυρίως για την επέκταση ήδη υφιστάμενων αδειοδοτήσεων.<sup>[16]</sup>

Οι διαδικασίες αδειοδότησης ενός νέου φαρμάκου στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη παρουσιάζονται συνοπτικά στην Εικόνα 4.



Εικόνα 4. Σύγκριση διαδικασιών ανάπτυξης φαρμάκων στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ευρώπη <sup>[13]</sup>

## 2.3 ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τα δεδομένα που προκύπτουν από τις κλινικές μελέτες επηρεάζουν τις αποφάσεις που θα ληφθούν από διάφορα ενδιαφερόμενα μέρη. Οι ρυθμιστικές αρχές βασίζονται στις κλινικές μελέτες για την αδειοδότηση των φαρμάκων και για τις διαδικασίες αναγραφής της ένδειξης, της δοσολογίας, των ανεπιθύμητων ενεργειών κ.α στα επίσημα χαρακτηριστικά του προϊόντος. Γενικότερα, τα συστήματα υγείας και οι επιτροπές ειδικών στηρίζονται στα αποδεικτικά στοιχεία των κλινικών μελετών για να καθορίσουν τις θεραπείες, την πολιτική χρήσης των φαρμάκων αλλά και των κατευθυντήριων οδηγιών των θεραπειών. Η σημασία των κλινικών μελετών επεκτείνεται και στους κλινικούς γιατρούς οι οποίοι τις χρησιμοποιούν για να υποστηρίξουν τις ήδη αδειοδοτημένες θεραπείες που προτείνουν στους ασθενείς τους, κι οι ασθενείς με τις σειρά τους κρίνουν βάσει αυτών για να επιλέξουν την

αγωγή που θα ακολουθήσουν.<sup>[17]</sup> Όπως προαναφέρθηκε η CHMP του EMA είναι υπεύθυνη για την αξιολόγηση ενός υποψήφιου φαρμάκου που προορίζεται για την Ευρωπαϊκή αγορά. Σημαντικό μέρος της διαδικασίας αξιολόγησης είναι η ανασκόπηση των δεδομένων των κλινικών μελετών. Τα δεδομένα αυτά εμπεριέχονται στην αναφορά των κλινικών δεδομένων η οποία αποτελεί σημαντικό τμήμα του φακέλου αίτησης αδειοδότησης (CTD – Common Technical Document) που κατατίθεται.<sup>[12]</sup>

### **3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

Οι κλινικές μελέτες αποτελούν το στάδιο ανάπτυξης των νέων φαρμάκων το οποίο περιλαμβάνει ανθρώπους ως εθελοντές (ή αλλιώς συμμετέχοντες) κι έχουν ως στόχο την αξιολόγηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας των νέων δραστικών ουσιών στον άνθρωπο συμβάλλοντας τελικά στην προαγωγή της Ιατρικής. Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες κλινικών μελετών: 1) οι μελέτες παρατήρησης (observational studies) και 2) οι παρεμβατικές μελέτες (interventional studies).<sup>[18]</sup> Και οι δύο κατηγορίες μελετών έχουν 3 βασικά στοιχεία: 1) τον καθορισμό και την μέτρηση της έκθεσης 2 ή περισσότερων ομάδων, 2) την αποτίμηση των επιπτώσεων στην υγεία και 3) τη στατιστική σύγκριση μεταξύ των ομάδων για να εκτιμηθεί η πιθανή σχέση μεταξύ έκθεσης κι αποτελέσματος.<sup>[19]</sup>

#### **3.1 ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ**

Στις μελέτες παρατήρησης, οι ερευνητές δεν παρεμβαίνουν στους συμμετέχοντες, αλλά παρατηρούν φυσικές σχέσεις μεταξύ παραγόντων και αποτελεσμάτων.<sup>[19]</sup> Εάν οι συμμετέχοντες λαμβάνουν φάρμακα, αυτά δεν επιλέγονται από το πρωτόκολλο της μελέτης, αλλά από την τρέχουσα ιατρική πρακτική. Για τη συλλογή των δεδομένων εφαρμόζονται επιδημιολογικές μέθοδοι και οι συμμετέχοντες δεν υπόκεινται σε επιπρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης.<sup>[20]</sup>

#### **3.2 ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ Ή ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ**

##### **3.2.1 Ιστορική αναδρομή**

Η πρώτη καταγραφή κλινικής μελέτης βρίσκεται στη Βίβλο και χρονολογείται το 532π.Χ. Ο βασιλιάς Ναβουχοδονόσορ πρόσταζε τους υπηκόους του να τρέφονται μόνο με κρέας και κρασί. Κάποιοι νέοι ζήτησαν να φάνε λαχανικά, το οποίο έγινε δεκτό από τον βασιλιά με ισχύ για δέκα μέρες μόνο. Τα άτομα αυτά εμφανίστηκαν πιο υγιή σε σχέση με τους κρεατοφάγους, κι έτσι τους επιτράπη να επιλέγουν αυτήν τη διατροφή. Αυτό το ανοιχτό, μη ελεγχόμενο πείραμα θεωρείται το πρώτο που καθόρισε μία απόφαση που αφορούσε τη δημόσια υγεία. Η πρώτη ελεγχόμενη κλινική μελέτη της σύγχρονης εποχής πραγματοποιήθηκε το 1747 από τον χειρουργό James Lind. Στο καράβι που εργαζόταν προσπάθησε να βρει τρόπο να αντιμετωπίσει τα υψηλά επίπεδα θνησιμότητας στους ναύτες εξαιτίας του σκορβούτου. Επέλεξε 12 ασθενείς για τους οποίους είχε μία κοινή διατροφή και ανά δύο δοκίμαζε να τους χορηγήσει κάποια επιπλέον τροφή. Την καλύτερη ανταπόκριση εμφάνισαν τα δύο άτομα που λάμβαναν πορτοκάλια και λεμόνια.

Το 1863 ο Austin Flint έκανε την πρώτη κλινική μελέτη με placebo. Συμμετείχαν 13 ασθενείς με ρευματισμό στους οποίους δόθηκε ψεύτικη θεραπεία και τα αποτελέσματα των 12 εξ αυτών δεν είχαν διαφορά με τα αποτελέσματα τα οποία ήταν γνωστά από την ενεργή θεραπεία. Η πρώτη διπλά τυφλή ελεγχόμενη μελέτη έγινε το 1943 στο Ηνωμένο Βασίλειο και αφορούσε τη διερεύνηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας της πατουλίνης στο κοινό κρουαλόγημα. Αν και τα αποτελέσματα για την πατουλίνη δεν ήταν ικανοποιητικά, οι στατιστικοί τη θεώρησαν μία αποτελεσματική εφαρμογή της τυχαίας ταυτόχρονης κατανομής. Τέλος, ενώ η ιδέα της τυχαιοποίησης υπάρχει από το 1923, η πρώτη τυχαιοποιημένη θεραπευτική κλινική μελέτη ήταν αυτή της στρεπτομυκίνης η οποία ξεκίνησε το 1947. Η τυχαιοποίηση αφορούσε το ποιοι ασθενείς θα λάβουν στρεπτομυκίνη και ξεκούραση στο κρεβάτι ή θα επιλεχθούν μόνο για ξεκούραση στο κρεβάτι. Η κλινική μελέτη αυτή έγινε μοντέλο σχεδιασμού και εκτέλεσης και θεωρείται ακόμη και σήμερα πρωτοπόρος.<sup>[21]</sup>

### 3.2.2 Ορισμός και ταξινόμηση κλινικών δοκιμών

Ως “κλινική δοκιμή” ορίζεται οποιαδήποτε έρευνα σε ανθρώπους η οποία αποσκοπεί στην ανακάλυψη ή τη επιβεβαίωση των κλινικών, φαρμακολογικών ή/και φαρμακοδυναμικών επιδράσεων ενός ή περισσότερων πειραματικών ιατρικών προϊόντων, ή/και να ταυτοποιήσει οποιεσδήποτε παρενέργειες ενός ή/και περισσότερων πειραματικών φαρμακευτικών προϊόντων ή/και να μελετήσει την απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και απέκκρισή τους με αντικείμενο να διαπιστώσει την ασφάλεια ή/και αποτελεσματικότητά τους.<sup>[22]</sup> Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν μέρος της κλινικής έρευνας και της διαδικασίας ανάπτυξης νέων φαρμάκων. Είναι μελέτες οι οποίες αποσκοπούν στην εύρεση νέων αποτελεσματικών και ασφαλών τρόπων για την πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία των ασθενειών. Γενικά, οι κλινικές δοκιμές μπορεί να αφορούν:

- Νέα φάρμακα ή συνδυασμό νέων φαρμάκων
- Νέες χειρουργικές διαδικασίες
- Νέες χρήσεις ήδη υφιστάμενων θεραπειών
- Νέες μεθόδους αλλαγής της συμπεριφοράς για την βελτίωση της υγείας
- Νέες μεθόδους βελτίωσης της ποιότητας ζωής ατόμων με οξείες ή χρόνιες ασθένειες<sup>[23]</sup>

*Ταξινόμηση κλινικών δοκιμών βάσει στόχου*

**-Δοκιμές πρόληψης (Prevention trials):** αφορούν τρόπους πρόληψης της ασθένειας για άτομα που δεν έπασχαν ποτέ ή πρόληψη της επανεμφάνισης σε ασθενείς. Οι προσεγγίσεις περιλαμβάνουν φάρμακα, εμβόλια καθώς και αλλαγές στον τρόπο ζωής.

**-Δοκιμές σάρωσης (Screening trials):** αφορούν νέους τρόπους διάγνωσης των ασθενειών ή της κατάστασης της υγείας των ατόμων.

**-Διαγνωστικές δοκιμές (Diagnostic trials):** αφορούν τη μελέτη ή σύγκριση εξετάσεων ή δοκιμασιών για τη διάγνωση μιας συγκεκριμένης ασθένειας ή κατάστασης.

**-Δοκιμές θεραπείας (Treatment trials):** δοκιμάζουν νέες θεραπείες, νέους συνδυασμούς φαρμάκων ή νέες προσεγγίσεις για χειρουργικές επεμβάσεις ή ακτινοθεραπείες.

**-Δοκιμές συμπεριφοράς (Behavioral trials):** αξιολογούν ή συγκρίνουν μεθόδους οι οποίες προωθούν αλλαγές συμπεριφοράς σχεδιασμένες ώστε να προάγουν τη βελτίωση της υγείας.

**-Δοκιμές υποστηρικτικής φροντίδας (Quality of life trials or supportive care trials):** διερευνούν μεθόδους οι οποίες προσφέρουν ανακούφιση και βελτιωμένη ποιότητα ζωής στους ασθενείς.<sup>[23]</sup>

### 3.3 ΦΑΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

#### ΦΑΣΗ I

Ο κύριος στόχος της φάσης I μιας κλινικής μελέτης είναι ο καθορισμός της ασφάλειας και της δοσολογίας του υποψήφιου φαρμάκου.<sup>[24]</sup> Στην φάση αυτή γίνεται εκτίμηση της βέλτιστης οδού χορήγησης του φαρμάκου, της κατάλληλης συχνότητας και δόσης, της μέγιστης ανεκτής δόσης (MTD:Maximum Tolerable Dose), καθώς και της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής. Η δόση αυξάνεται εάν δεν υπάρχουν παρενέργειες και οι ασθενείς ελέγχονται για να καθοριστεί αν ανταποκρίνονται στη θεραπεία. Οι αυξανόμενες δόσεις δοκιμάζονται ώστε να καθοριστεί η καλύτερη και ασφαλέστερη δόση η οποία μπορεί να χορηγηθεί.<sup>[1]</sup> Οι εθελοντές οι οποίοι συμμετέχουν είναι είτε υγιείς είτε άτομα που πάσχουν από τη συγκεκριμένη ασθένεια. Αν πρόκειται για αντικαρκινικό φάρμακο, τότε επιλέγονται ασθενείς με τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου. Ο αριθμός των εθελοντών στις περισσότερες περιπτώσεις κυμαίνεται από 20 έως 80. Συλλέγονται πληροφορίες για τον τρόπο που αλληλεπιδρά το φάρμακο με το ανθρώπινο σώμα, τη μέγιστη δόση την οποία μπορεί να ανεχθεί ο οργανισμός και τις πιο σοβαρές παρενέργειες που μπορεί να προκύψουν. Με την πρόοδο της φάσης I, καθώς αποκαλύπτεται ο τρόπος λειτουργίας του φαρμάκου, προκύπτουν δεδομένα για τις παρενέργειες που σχετίζονται με την υψηλή δόση, κάποιες πρώτες πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, όπως επίσης και το ποια οδός χορήγησης εξασφαλίζει λιγότερους κινδύνους και περισσότερα οφέλη. Τα παραπάνω είναι απαραίτητα προκειμένου οι ερευνητές να σχεδιάσουν την φάση II της κλινικής μελέτης. Η φάση I διαρκεί μερικούς μήνες.<sup>[24]</sup>

#### ΦΑΣΗ II

Οι κλινικές μελέτες φάσης II εστιάζουν στην επάρκεια της βιολογικής δραστηριότητας του φαρμάκου από την οποία εξαρτάται αν θα επιλεγεί για περαιτέρω ανάπτυξη.<sup>[25]</sup> Στους ασθενείς χορηγούνται οι θεραπευτικές δόσεις οι οποίες καθορίστηκαν από τη φάση I και παρακολουθούνται από τους κλινικούς ερευνητές. Από τις φάσεις I/II σε συνδυασμό προκύπτει η μέγιστη επιτυχής δόση (MSD:Maximum Successful Dose).<sup>[1]</sup> Η μέγιστη επιτυχής δόση είναι αυτή που μεγιστοποιεί την πιθανότητα το φάρμακο να έχει θεραπευτική δράση χωρίς να προκαλέσει τοξικότητα. Για τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών φάσης II γίνεται, συνήθως, συνεργασία πολλών κλινικών κέντρων.

<sup>[25]</sup>Η φάση II μπορεί να χωριστεί στις υποκατηγορίες IIA και IIB. Η φάση IIA είναι πιλοτική κλινική μελέτη η οποία μελετά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε συγκεκριμένους πληθυσμούς με πιθανούς στόχους την δόση- απόκριση, τον τύπο των ασθενών, τη συχνότητα της δόσης, ή άλλα σημεία αναγνώρισης. Η φάση IIB είναι πιο αυστηρή και σχεδιασμένη για να μελετήσει την αποτελεσματικότητα. Η διαδικασία ανάπτυξης ενός φαρμάκου διακόπτεται συνήθως στην φάση II όταν αποδειχθεί ότι το φάρμακο δεν λειτουργεί όπως αναμενόταν ή εμφανίζει τοξικότητα. Στη φάση II συμμετέχουν μερικές εκατοντάδες ασθενείς και η διάρκεια είναι από μερικούς μήνες ως δύο χρόνια.<sup>[1]</sup>

### **ΦΑΣΗ III**

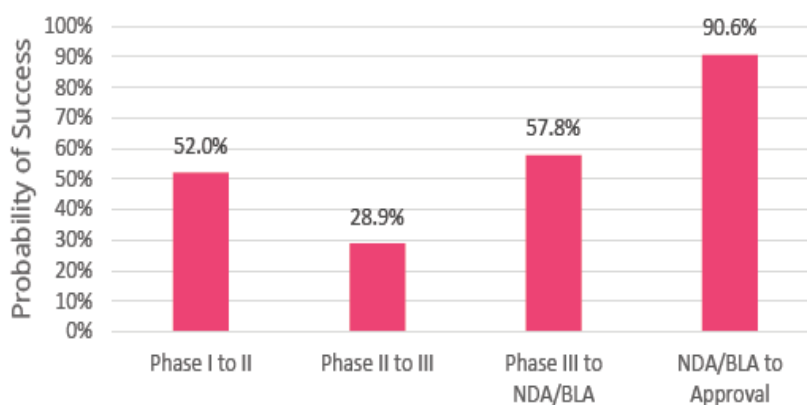
Οι μελέτες φάσης III είναι ένα στάδιο πριν την αδειοδότηση και κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά ( pre-market phase) και αποτελούν τις πιο δαπανηρές και χρονοβόρες μελέτες. Σε αυτές τις μελέτες γίνεται πλήρους κλίμακας εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του υποψήφιου προς έγκριση φαρμάκου σε σύγκριση με την καθιερωμένη στην κλινική πράξη θεραπεία (standard treatment). Αποτελούν τις πιο αυστηρές και εκτενείς μελέτες και είναι δύσκολο τόσο να σχεδιαστούν όσο και να εκτελεστούν.<sup>[1]</sup> Το φάρμακο δοκιμάζεται σε μεγάλο αριθμό ατόμων, συγκεκριμένα από 300 ως 3000, κι η διάρκεια μπορεί να φτάσει τα 5 χρόνια ανάλογα με την ένδειξη. Οι μελέτες αυτές δίνουν πολύ σημαντικές πληροφορίες για την μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του υπό έλεγχο φαρμάκου λόγω του μεγαλύτερου αριθμού συμμετεχόντων αλλά και της μεγαλύτερης διάρκειας της φάσης III.<sup>[24]</sup>

### **ΦΑΣΗ IV**

Οι μελέτες φάσης IV περιλαμβάνουν όλες τις μελέτες οι οποίες διεξάγονται μετά την αδειοδότηση ενός φαρμάκου και σχετίζονται με την ένδειξη για την οποία εγκρίθηκε. Πρόκειται κατά κύριο λόγο για post-marketing μελέτες επιτήρησης. Στόχο έχουν την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και τον εντοπισμό των σπάνιων ή μακροπρόθεσμων παρενεργειών, αφού τα δεδομένα συλλέγονται από πολύ μεγαλύτερο αριθμό ατόμων και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από τις προηγούμενες φάσεις των κλινικών μελετών. Παράλληλα, εκτιμάται το κόστος και το όφελος της ιατρικής περίθαλψης. Αρχικά, οι μελέτες φάσης IV διεξάγονταν από ιδρύματα και ερευνητές εξοικειωμένους με τις κλινικές μελέτες με κριτήρια επιλογής ή αποκλεισμού αντίστοιχα με αυτά της φάσης III. Ωστόσο, επειδή τα αποτελέσματα συχνά δεν ήταν ενδεικτικά του τι συμβαίνει σε πραγματικές συνθήκες, προέκυψε η ανάγκη σχεδιασμού νέων κλινικών μελετών με τη συμμετοχή και γιατρών οι οποίοι δεν εξειδικεύονται στις κλινικές μελέτες<sup>[1]</sup>.

#### 4.ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΠΙΤΥΧΙΑΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (DRUG DEVELOPMENT SUCCESS RATES)

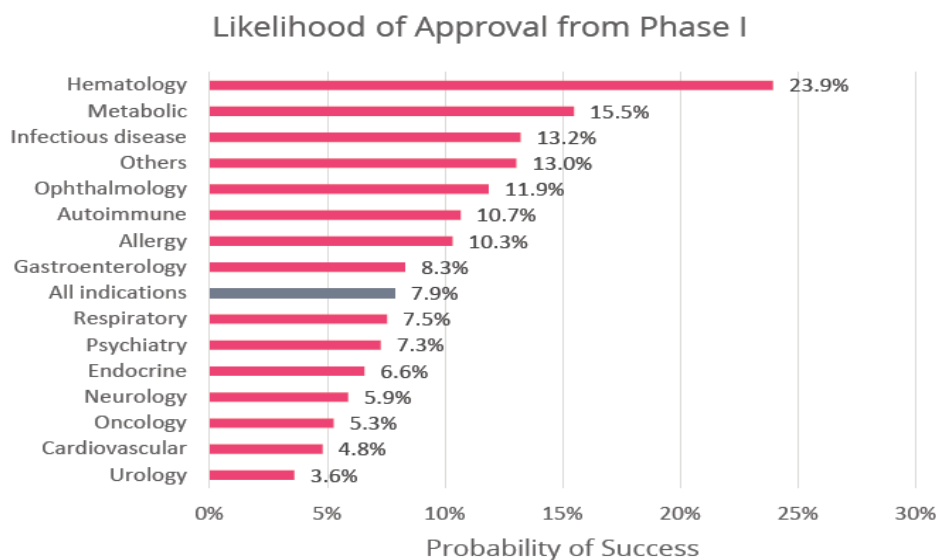
Από την ανάλυση των δεδομένων από ερευνητικά προγράμματα εταιρειών για τη χρονική περίοδο 2011-2020 έγινε η εκτίμηση του ποσοστού επιτυχίας των 3 φάσεων ανάπτυξης ενός φαρμάκου όπως φαίνεται στην Εικόνα 5.



**Εικόνα 5.** Ποσοστά επιτυχίας των φάσεων I-III των κλινικών μελετών κατά την περίοδο 2011-2020 σύμφωνα με μελέτη της Biomedtracker.<sup>[26]</sup>

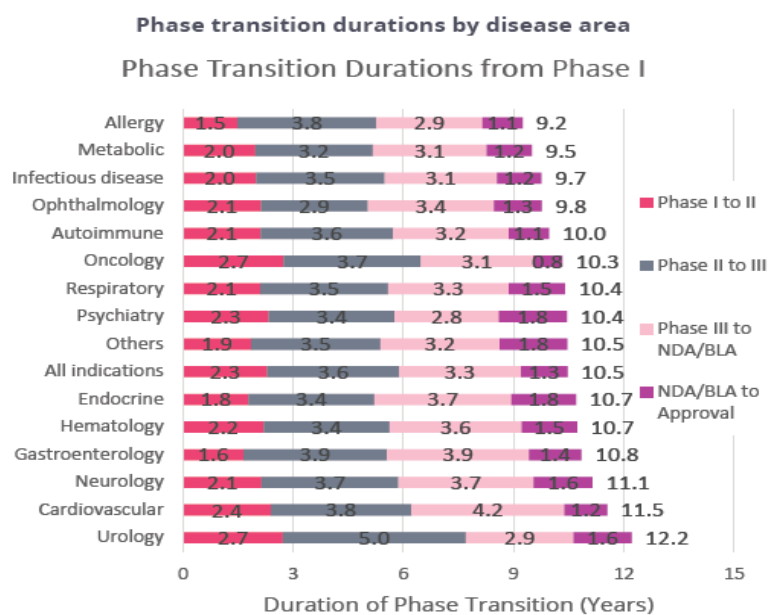
Από το παραπάνω διάγραμμα φαίνεται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό αποτυχίας σημειώνεται κατά τη μετάβαση από τη φάση II στην φάση III. Στην ίδια μελέτη έγινε υπολογισμός της πιθανότητας

έγκρισης ενός φαρμάκου για τις διάφορες κατηγορίες ασθενειών (Εικόνα 6).



**Εικόνα 6.** Ποσοστά επιτυχίας έγκρισης φαρμάκου ανά κατηγορία ασθενειών σύμφωνα με τη μελέτη της Biomedtracker και Pharmapremia, 2020 <sup>[26]</sup>

Τα μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας στη διαδικασία έγκρισης παρουσιάζουν τα φάρμακα για αιματολογικές ασθένειες με ποσοστό 23.9%, το χαμηλότερο ποσοστό στο 3.6% αφορά φάρμακα για ουρολογικές ασθένειες. Τα ογκολογικά φάρμακα είναι στις τελευταίες θέσεις με ποσοστό επιτυχίας μόλις 5.3%. Τέλος, από τη μελέτη αυτή παρατίθεται στην Εικόνα 7. το διάγραμμα του χρονικού διαστήματος που υπολογίστηκε ότι χρειάζεται ένα φάρμακο από τη φάση I ως την έγκριση αδειοδότησης για τις διάφορες κατηγορίες ασθενειών. Το μέσο χρονικό διάστημα υπολογίστηκε στα 10.5 έτη.



**Εικόνα 7.** Διάρκεια φάσεων κλινικών μελετών από τη φάση I ανά κατηγορία ασθενειών. Πηγή: Biomedtracker και Pharmapremia,2020. [26]

## 5.ΒΑΣΕΙΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Η κλινική έρευνα οδηγεί στη δημιουργία επιστημονικών δεδομένων μέσω της διεξαγωγής κλινικών μελετών σε ανθρώπους-εθελοντές. Ένας βασικός σκοπός της κλινικής έρευνας είναι ο εμπλουτισμός της ιατρικής γνώσης η οποία συμβάλει στη λήψη κλινικών αποφάσεων. Για να επιτευχθεί αυτός ο σκοπός ηθικά, νόμιμα και επιστημονικά, θα πρέπει οι πληροφορίες για κάθε μελέτη και τα αποτελέσματά τους να είναι διαθέσιμες δημόσια. Η Διακήρυξη του Ελσίνκι «Ηθικές Αρχές για την Ιατρική Έρευνα που περιλαμβάνει Ανθρώπους» του 2013 επιβάλλει την εγγραφή “κάθε μελέτης που περιλαμβάνει ανθρώπους”, αλλά και τη διάδοση των “αρνητικών και μη τελεσίδικων όπως και των θετικών αποτελεσμάτων”. Σημαντικό είναι, επίσης, να γίνεται συνεχής επικαιροποίηση των στοιχείων ώστε να ικανοποιούνται οι ανάγκες των ερευνητών, των εθελοντών και του ευρέος κοινού<sup>[27]</sup>. Στα πλαίσια των παραπάνω, έχουν δημιουργηθεί στο διαδίκτυο επίσημες ιστοσελίδες καταγραφής των κλινικών μελετών που πραγματοποιούνται σε τοπική ή παγκόσμια κλίμακα και στις οποίες υπάρχει ελεύθερη πρόσβαση στο κοινό. Παρακάτω, περιγράφονται οι κύριες ιστοσελίδες/βάσεις καταγραφής κλινικών μελετών.

### 5.1 ClinicalTrials.gov

Είναι μία βάση δεδομένων που περιλαμβάνει τις κλινικές μελέτες που πραγματοποιούνται υπό την αιγίδα ιδιωτικών ή δημόσιων φορέων και λαμβάνουν χώρα τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες όσο και σε ολόκληρο τον κόσμο. Δίνει πληροφορίες για την παρέμβαση που πραγματοποιείται, το σκοπό της δοκιμής, τους συμμετέχοντες, τις τοποθεσίες των κέντρων μελέτης, και τηλεφωνικούς αριθμούς για περισσότερες πληροφορίες. Οι πληροφορίες παρέχονται από την Εθνική Ιατρική Βιβλιοθήκη των

Ηνωμένων Πολιτειών (U.S National Library of Medicines). Κάθε μελέτη παραθέτει μία σύνοψη του πρωτοκόλλου. Κάποιες μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί παρουσιάζουν τα αποτελέσματα σε μορφή πίνακα. Η αναζήτηση μπορεί να γίνει βάσει κατάστασης, ασθένειας, χώρας ή με άλλους όρους. Αυτήν τη στιγμή στη λίστα υπάρχουν 437.548 μελέτες από 50 πολιτείες της Αμερικής και άλλες 221 χώρες.

[18]

## **5.2 [EudraCT \(European Union drug regulating authorities Clinical Trials\)](#)**

Η βάση δεδομένων αυτή παρέχει δεδομένα για τις κλινικές μελέτες φαρμάκων που διεξάγονται στην Ευρωπαϊκή Ένωση ή στην Ευρωπαϊκή Οικονομική Περιοχή, καθώς και κάποιες εκτός της προαναφερθείσας ζώνης οι οποίες αφορούν την ανάπτυξη Ευρωπαϊκών παιδιατρικών φαρμάκων. Κάθε μελέτη φέρει έναν μοναδικό αριθμό μητρώου (EudraCT Number). Τα δεδομένα αφορούν το πρωτόκολλο που ακολουθείται και τα αποτελέσματα των δοκιμών όπου είναι διαθέσιμα. Η αναζήτηση μπορεί να γίνει βάσει ασθένειας, φύλου, χώρας και άλλων όρων. Στο μητρώο της είναι καταγεγραμμένες 43.114 κλινικές δοκιμές, από τις οποίες οι 7.123 έχουν υποβληθεί τα τελευταία 18 χρόνια. Επίσης, περιλαμβάνονται και 18.700 παιδιατρικές μελέτες.

## **5.3 [WHO: International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](#)**

Πρόκειται για μία εθελοντική πλατφόρμα με στόχο τη διασύνδεση όλων των εγγραφών των κλινικών μελετών σε ένα μοναδικό σημείο πρόσβασης με ταυτοποίηση τέτοια ώστε να διευκολύνει την αναζήτηση από οικογένειες, ασθενείς, ερευνητές και άλλους.

## **5.4 [Ιστοσελίδα του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων \(ΕΟΦ\)- \[www.eof.gr\]\(http://www.eof.gr\)](#)**

Στη σελίδα αυτή υπάρχουν καταγεγραμμένες οι κλινικές μελέτες για τις οποίες υπεβλήθησαν αιτήσεις αξιολόγησης προς τον ΕΟΦ κι έχουν λάβει άδεια διεξαγωγής στην Ελλάδα. Τα στοιχεία παρουσιάζονται σε μορφή πίνακα ο οποίος περιλαμβάνει τον αριθμό EudraCT, τον τίτλο της μελέτης, την θεραπευτική κατηγορία στην οποία ανήκει, και τη φάση στην οποία βρίσκεται. Επίσης, υπάρχει παραπομπή στην EU Clinical Trials Register για αναζήτηση περισσότερων πληροφοριών.

## **5.5 [Pan African Clinical Trials Registry](#)**

Η βάση δεδομένων ιδρύθηκε το 2007 για τις κλινικές μελέτες στην Αφρική που αφορούσαν το AIDS, την ελονοσία και τη φυματίωση, καθώς δεν υπήρχε καμία καταγραφή των μελετών αυτών σε άλλη βάση δεδομένων. Από το 2009 η βάση δεδομένων επεκτάθηκε και περιλαμβάνει τις κλινικές μελέτες για όλες τις ασθένειες οι οποίες διεξάγονται στην Αφρική. Υπάρχει πρόβλεψη για την υποσαχάρια Αφρική όπου η πρόσβαση στο διαδίκτυο είναι περιορισμένη, να μπορεί να γίνει η εγγραφή των κλινικών μελετών μέσω ηλεκτρονικής (email) ή ταχυδρομικής αλληλογραφίας δωρεάν. Περιλαμβάνει διάφορα εργαλεία αναζήτησης με βάση την ασθένεια, τη χώρα, το φύλο, την ημερομηνία καταγραφής,

## 6.ΧΡΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ-ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ (CASE STUDY): ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Οι κλινικές μελέτες έχουν ως κύριο στόχο την αδειοδότηση ασφαλών και αποτελεσματικών φαρμάκων. Τα δεδομένα που προκύπτουν από τις κλινικές μελέτες και η διάθεσή τους μέσω των βάσεων δεδομένων μπορούν να εξυπηρετήσουν κι άλλους σκοπούς. Με την κοινοποίηση αρνητικών αποτελεσμάτων κλινικών μελετών αποφεύγεται η διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης που έχει ήδη γίνει κι έχει αποτύχει. Από την άλλη, δίνεται η δυνατότητα συμμετοχής ασθενών σε υπό μελέτη θεραπείες στις περιπτώσεις που κρίνεται σκόπιμο. Με την επικαιροποίηση των δεδομένων στην καταχώρηση μιας κλινικής μελέτης μπορεί να γίνει παρακολούθηση της εξέλιξης του κλινικού προγράμματος για ένα συγκεκριμένο μόριο. Με τον τρόπο αυτό παρακολουθούνται οι θεραπευτικές τάσεις για την εκάστοτε νόσο και δίνονται ενδείξεις για το ποια φάρμακα είναι πιθανό να λάβουν άδεια κυκλοφορίας ή ποια ήδη αδειοδοτημένα αποκτούν επιπλέον ενδείξεις. Επίσης, μέσω των δεδομένων των κλινικών μελετών μπορούμε να αντλήσουμε πληροφορίες για τη δραστηριότητα των φαρμακευτικών εταιρειών σε συγκεκριμένα θεραπευτικά πεδία. Την αξιοποίηση των δεδομένων των κλινικών μελετών προς αυτή την κατεύθυνση θα προσπαθήσουμε να αναδείξουμε μέσω της μελέτης περίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα.

### 6.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μία ετερογενής ασθένεια με μεγάλη ποικιλία κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών.<sup>[28]</sup> Αποτελεί την πιο κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο σε γυναίκες και άντρες. <sup>[29]</sup> Το 2020 νόσησαν 2,2 εκατομμύρια άνθρωποι από καρκίνο του πνεύμονα και οι θάνατοι εξαιτίας αυτού υπολογίστηκαν στο 1,8 εκατομμύρια.<sup>[30]</sup> Οι περισσότεροι περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο.<sup>[31]</sup> Οι δύο πιο σημαντικοί τύποι ταξινόμησης του καρκίνου του πνεύμονα είναι ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (SCLC:Small Cell Lung Cancer) και ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC:Non-Small Cell Lung Cancer).<sup>[32]</sup> Το 85% των διαγνώσεων αφορά NSCLC και το 15% SCLC.

Υπάρχουν 3 διαφορετικοί τύποι NSCLC: 1) αδenoκαρκίνωμα, η πλέον συχνή περίπτωση, 2) ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και 3) μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα.<sup>[28],[33]</sup> Στην περίπτωση του SCLC χρησιμοποιείται η ταξινόμηση σε περιορισμένου σταδίου (LS:Limited Stage) και εκτεταμένου σταδίου (ES:Extensive Stage) SCLC. Ο χαρακτηρισμός περιορισμένου σταδίου (LS) σημαίνει ότι ο καρκίνος οριοθετείται στην μία πλευρά του στέρνου, είτε μόνο στον ένα πνεύμονα ή και στους λεμφαδένες τις ίδιας πλευράς. Υπολογίζεται ότι το 1/3 των ασθενών που διαγιγνώσκονται με SCLC βρίσκονται σε αυτό το στάδιο. Στους ασθενείς εκτεταμένου σταδίου(ES) ο καρκίνος έχει επεκταθεί και στους δύο

πνεύμονες, τους λεμφαδένες και πιθανόν και σε άλλα σημεία του σώματος. Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν τα 2/3 των περιπτώσεων.<sup>[34]</sup> Η έκταση του καρκίνου στο SCLC καθορίζει και το είδος της θεραπείας που δύναται να χορηγηθεί (π.χ. ακτινοθεραπεία μόνο στο LS και όχι στο ES SCLC).

## **6.2 ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

### **6.2.1 Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (Non-Small Cell Lung Cancer)**

Η αντιμετώπιση των ασθενών με NSCLC γίνεται με διάφορες θεραπείες ανάλογα με το στάδιο στο οποίο βρίσκονται. Για τους ασθενείς με NSCLC σταδίου I,II,IIIA η συνιστώμενη αντιμετώπιση είναι η χειρουργική εκτομή του όγκου. Κάποιοι ασθενείς από αυτούς μπορεί να ωφεληθούν από μετέπειτα επικουρική θεραπεία για τη μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης της ασθένειας. Η επικουρική θεραπεία είναι ακτινοβολία, χημειοθεραπεία ή στοχευμένη θεραπεία. Επίσης, στους ασθενείς με NSCLC σταδίου IIA,IIB,IIIA η χημειοθεραπεία μετά την εκτομή του όγκου βοηθά να καταστραφούν τα εναπομείναντα καρκινικά κύτταρα συμβάλλοντας στην παράταση του χρόνου ζωής.

Στους ασθενείς με NSCLC σταδίου IV η αντιμετώπιση που επιλέγεται είναι η χημειοθεραπεία με στόχο την καλύτερη επιβίωση και τον περιορισμό των συμπτωμάτων που οφείλονται στην ασθένεια. Συγκεκριμένα, η χημειοθεραπεία είναι συνδυασμός σισπλατίνης (Cisplatin) ή καρβοπλατίνης (Carboplatin) με πακλιταξέλη (Paclitaxel), γεμισιταβίνη (Gemcitabine), δοσεταξέλη (Docetaxel), βινορελβίνη (Vinorelbine), ιρινοτεκάνη (Irinotecan) ή πεμετρεξίδη (Pemetrexide). Ο συνδυασμός επιλέγεται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή ανάλογα με τον τύπο και τη συχνότητα των παρενεργειών. Από τις κλινικές μελέτες που έχουν γίνει δεν φαίνεται κάποιος συνδυασμός να διαφέρει σημαντικά ως προς την αποτελεσματικότητα. Η εξατομικευμένη ιατρική δίνει τη δυνατότητα στόχευσης συγκεκριμένων μορίων στους όγκους πράγμα το οποίο αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης. Με ανοσοθεραπεία γίνεται στόχευση και απενεργοποίηση των ανασταλτικών υποδοχέων CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-associated protein 4), των υποδοχέων προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου PD-1 (Programmed Death 1) και του συνδέτη τους PDL-1 (Programmed Death Ligand 1).<sup>[33]</sup>

### **6.2.2 Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (Small-Cell Lung Cancer)**

Στους περισσότερους ασθενείς LS-SCLC έχει φανεί πιο ωφέλιμη η επιθετική αντιμετώπιση με χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία. Για μερικούς ασθενείς είναι κατάλληλη η χειρουργική αφαίρεση του όγκου.<sup>[35]</sup> Στους ασθενείς με ES-SCLC συνιστάται μόνο χημειοθεραπεία με στόχο τον έλεγχο και όχι τη θεραπεία του καρκίνου.<sup>[34]</sup> Η θεραπεία πρώτης γραμμής περιλαμβάνει ετοποσίδη (Etoposide) σε συνδυασμό με σισπλατίνη (Cisplatin) ή καρβοπλατίνη (Carboplatin).<sup>[34],[35]</sup>

### 6.2.3 Εμπλεκόμενα γονίδια

#### Non-Small Cell Lung Cancer:

- **EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) gene:** Κωδικοποιεί τον κυτταρικό υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, ο οποίος είναι υποδοχέας κινάσης τυροσίνης. Η ενεργοποίηση του οδηγεί στην επαγωγή μονοπατιών αύξησης και πολλαπλασιασμού του κυττάρου. Η ταυτοποίηση μεταλλάξεων του γονιδίου αυτού σε ασθενείς με NSCLC καθορίζει εάν θα ήταν ωφέλιμη η θεραπεία με αναστολείς κινάσης τυροσίνης. Οι μεταλλάξεις εντοπίζονται συνήθως στα εξόνια 18-21. Το 90% των περιπτώσεων αφορούν τα εξόνια 19 και 21 και συνδέονται με 70% ανταπόκριση σε θεραπεία με ερλοτινίμη (erlotinib) ή γεφιτινίμη (gefitinib).<sup>[33]</sup>
- **KRAS (Kirsten Rat Sarcoma virus) gene:** Οι μεταλλαγές του ογκογονιδίου αυτού σχετίζονται με την εμφάνιση NSCLC και αφορούν υποκατάσταση ενός αμινοξέος στις θέσεις 12,13 ή 61. Το 10-25% των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα φέρουν μεταλλαγμένο *KRAS*. Τα δεδομένα από μελέτες δείχνουν ότι ίσως να έχει προγνωστική αξία ο εντοπισμός των μεταλλαγών του γονιδίου και ίσως μπορεί να στοχευθούν με μικρά μόρια-αναστολείς.
- **ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) gene:** Το 3-7% των ασθενών με όγκους στον πνεύμονα φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό. Η πιο κοινή μετάλλαξη είναι η αναδιάταξη EML4-ALK δηλαδή η σύντηξη του γονιδίου *EML4* (*Echinoderm Microtubule-associated protein-Like 4*) με το γονίδιο *ALK* στο χρωμόσωμα 2. Η κριζοτινίμη (Crizotinib) στοχεύει τους ενεργοποιημένους υποδοχείς κινάσης τυροσίνης που προκαλούνται από την EML4-ALK. Αποτελεί την πρότυπη θεραπεία για ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με προχωρημένο ALK-θετικό, μη πλακώδη NSCLC.
- **BRAF gene:** Κωδικοποιεί μία πρωτεϊνική κινάση σερίνης/θρεονίνης η οποία προάγει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση του κυττάρου. Σωματικές μεταλλαγές του *BRAF* έχουν βρεθεί στο 1-4% των ασθενών με NSCLC, πιο συχνά σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα.<sup>[33]</sup>

#### Small-Cell Lung Cancer:

- Η απαλοιφή 3p(14-23) στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο **FHIT (Fragile Histidine Triad Diadenosine Triphosphate)** εντοπίζεται σε όλους τους ασθενείς με SCLC.
- Το γονίδιο **MAD1L1 (Mitotic Arrest Deficient 1 Like 1)** βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη MAD1, η οποία σχετίζεται με το σημείο ελέγχου συγκρότησης της μιτωτικής ατράκτου. Σε αυτό το γονίδιο εντοπίζεται συχνά παραλλαγή στον αριθμό των αντιγράφων.
- Σε σχεδόν όλους τους ασθενείς με SCLC υπάρχει απώλεια λειτουργίας του ογκοκατασταλτικού γονιδίου του ρετινοβλαστώματος **RB1 (Retinoblastoma 1)**.

- Πιο συχνές είναι οι μεταλλαγές στο γονίδιο **TP53 (Tumor Protein 53)** σε σύγκριση με τους ασθενείς με SCLC.
- Γονίδια κινάσης τυροσίνης, όπως το **EGFR** και το **KRAS**, είναι σπάνια μεταλλαγμένα.

Οι παραπάνω μεταλλαγές μειώνουν την προ-αποπτωτική δραστηριότητα κατά την καρκινογένεση στους ασθενείς με SCLC, με αποτέλεσμα την επιθετική αύξηση και το πλεονέκτημα επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων.<sup>[35]</sup>

### 6.3 ΠΛΑΝΟ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Για την παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων ClinicalTrials.gov και EudraCT για την αναζήτηση κλινικών μελετών που αφορούν υποψήφια φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα. Συγκεκριμένα, έγινε αναζήτηση κλινικών μελετών φάσης III,IV με στόχο τον εντοπισμό και καταγραφή των μορίων που έχουν μελετηθεί. Το χρονικό διάστημα που μελετήθηκε ήταν μεταξύ 2006-2022. Η υπόθεση ήταν ότι τα αποτελέσματα για την περίοδο 2006-2013 περιλαμβάνουν μόρια τα οποία, λόγω θετικών αποτελεσμάτων στις κλινικές μελέτες έχουν ήδη αδειοδοτηθεί ή υποστεί τροποποίηση στο φάσμα των ενδείξεών τους, ενώ για την περίοδο 2014-2022 καταγράφονται τα πιθανά μελλοντικά φάρμακα ή τους συνδυασμούς αυτών.

Τα στοιχεία που καταγράφηκαν για κάθε κλινική μελέτη είναι: 1) ο μοναδικός αριθμός εγγραφής κάθε κλινικής μελέτης, 2) οι χορηγοί, 3) το μόριο που μελετάται, 4) η ένδειξη πχ. SCLC, 5) ο τρόπος χορήγησης της ουσίας (πχ.ενδοφλέβια ή δια στόματος), 6) η ημερομηνία έναρξης, 7) η ημερομηνία ολοκλήρωσης (ή πότε αναμένεται-μόνο για την ClinicalTrials.gov), 8) η ημερομηνία τελευταίας ενημέρωσης των πληροφοριών (μόνο για την ClinicalTrials.gov) και 9) το στάδιο που βρίσκεται κάθε κλινική μελέτη.

Η παρακολούθηση της πορείας ανάπτυξης κάθε μορίου γίνεται μέσω των επίσημων σελίδων του EMA ,του FDA και των εταιρειών-χορηγών. Συγκεκριμένα, από εκεί λήφθηκαν οι πληροφορίες για το ποια μόρια έχουν αδειοδοτηθεί στην Ευρώπη και την Αμερική για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα, ποια ήδη αδειοδοτημένα φάρμακα έλαβαν επιπλέον ένδειξη ή αποσύρθηκαν και ποια μόρια παραμένουν σε φάση κλινικών μελετών. Από το σύνολο των καταγραφών γίνεται παρουσίαση:1) των φαρμάκων που έχουν λάβει αδειοδότηση και δεδομένων για τις πωλήσεις τους, 2) των εταιρειών που διεξήγαγαν τις περισσότερες κλινικές μελέτες και 3) πίνακα με την αντιστοιχία του αριθμού κλινικών μελετών στην EudraCt και την ClinicalTrials.gov.

## 6.4 ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΒΑΣΕΙΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ CLINICALTRIALS.GOV ΚΑΙ EUDRACT

### 6.4.1 Αδειοδοτημένα φάρμακα και πωλήσεις

Στη βάση δεδομένων ClinicalTrials.gov εντοπίστηκαν 103 καταγεγραμμένες κλινικές μελέτες οι οποίες ξεκίνησαν μέσα στην χρονική περίοδο 2006-2013. Στην EudraCT για την ίδια χρονική περίοδο οι καταγεγραμμένες κλινικές μελέτες ήταν 85. Από αυτές προέκυψαν 13 φάρμακα τα οποία είτε έλαβαν αδειοδότηση για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα ή επέκτειναν τις ενδείξεις τους και στον καρκίνο του πνεύμονα (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Φάρμακα με δραστηριότητα σε επίπεδο κλινικών μελετών φάσης III κατά την περίοδο 2006-2013.

A/A	Φαρμακευτική ουσία/Εμπορική ονομασία	Εταιρεία	Αριθμός κλινικών μελετών	Μηχανισμός δράσης	Στάδιο
1	Pemetrexed/Alimta	Eli Lilly and Company	11	αντιμεταβολίτης	FDA(2008) & EMA(2009): επιπλέον ένδειξη για NSCLC
2	Erlotinib/Tarceva	Hoffmann-La Roche	11	αναστολέας EGFR	FDA(2004):έγκριση για NSCLC EMA(2010):επέκταση της ένδειξης ως μονοθεραπεία για NSCLC
3	Bevacizumab/Avastin	Hoffmann-La Roche	5	αναστολέας VEGF	FDA(2006):επιπλέον ένδειξη για καρκίνο του πνεύμονα EMA(2007):επιπλέον ένδειξη για NSCLC
4	Gefitinib/Iressa	AstraZeneca	5	αναστολέας EGFR	FDA(2015) & EMA(2009):έγκριση για NSCLC
5	Dacomitinib/Vizimpro	Pfizer	3	αναστολέας κινάσης τυροσίνης	FDA(2018)&EMA(2019):έγκριση για NSCLC

6	Crizotinib/Xalkori	Pfizer	3	αναστολέας υποδοχέα κινάσης τυροσίνης	FDA(2011)&EMA(2012):έγκριση για NSCLC
7	Afatinib/Giotrif	Boehringer Ingelheim	3	αναστολέας ErbB	FDA&EMA(2013):έγκριση για NSCLC
8	Nivolumab/Opdivo	Bristol-Myers Squibb	2	αναστολέας PD-1	FDA&EMA(2015):έγκριση για NSCLC
9	Necitumumab/Portrazza	Eli Lilly and Company	2	αναστολέας EGFR	FDA(2015):έγκριση για NSCLC EMA(2016):αρχικά εγκρίθηκε αλλά η Eli Lilly το απέσυρε το 2021
10	Ramucirumab /Cyramza	Eli Lilly and Company	1	αναστολέας EGFR	FDA&EMA(2015): επιπλέον ένδειξη για NSCLC
11	Ipilimumab/Yervoy	Bristol-Myers Squibb	1	ενεργοποιητής T-κυττάρων	FDA&EMA(2011):έγκριση για NSCLC
12	ABP215(bevacizumab biosimilar)/MVASI	Amgen/Actavis Inc.	1		FDA(2017)&EMA(2018):έγκριση για NSCLC
13	Nintedanib/Vargatef	Boehringer Ingelheim	2	αναστολέας EGFR,PDGFR&VEGF	FDA:μη εγκεκριμένο EMA(2014):έγκριση για NSCLC

Από την αναζήτηση για τη χρονική περίοδο 2014-2022 εντοπίστηκαν 276 καταγεγραμμένες κλινικές μελέτες στην ClinicalTrials.gov. Στην EudraCT για την ίδια χρονική περίοδο οι καταγεγραμμένες κλινικές μελέτες ήταν 208. Από τα υποψήφια μόρια που διερευνήθηκαν για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα τους ως θεραπευτικά μόρια για τον καρκίνο του πνεύμονα, τελικά αδειοδοτήθηκαν 19. Παρουσιάζονται τα 19 νέα φάρμακα τα οποία έλαβαν έγκριση από τον EMA ή/και τον FDA, και επιπλέον 5 τα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μόνο για την Κίνα (Πίνακας 2). Επιπλέον, παρουσιάζονται στοιχεία πωλήσεων των πιο κερδοφόρων φαρμάκων και των δύο χρονικών περιόδων μελέτης (Πίνακας 3).

**Πίνακας 2.** Φάρμακα με δραστηριότητα σε επίπεδο κλινικών μελετών φάσης III κατά την περίοδο 2014-2022.

A/A	Φαρμακευτική ουσία/Εμπορική ονομασία	Εταιρεία	Αριθμός κλινικών μελετών	Μηχανισμός δράσης	Στάδιο
1	Durvalumab/Imfinzi	AstraZeneca	20	αναστολέας PD-L1	FDA&EMA(2018) έγκριση για NSCLC
2	Pembrolizumab/Keytruda	Merck Sharp & Dohme LLC	22	αναστολέας PD-1	FDA&EMA(2016) επιπλέον ένδειξη για NSCLC
3	Atezolizumab /Tecentriq	Hoffmann-La Roche	19	αναστολέας PD-L1	FDA(2016)&EMA(2017) : έγκριση για NSCLC
4	Nivolumab/Opdivo	Bristol-Myers Squibb	16	αναστολέας PD-1	FDA&EMA(2015): έγκριση για NSCLC
5	Osimertinib/Tagrisso	AstraZeneca	9	αναστολέας EGFR	FDA(2015)&EMA(2017) : έγκριση για NSCLC
6	Almonertinib	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co., Ltd.	7	αναστολέας EGFR	Εγκεκριμένο στην Κίνα(2020) για NSCLC
8	Anlotinib	Chia Tai Tianqing	5	αναστολέας κινάσης τυροσίνης	Εγκεκριμένο στην Κίνα(2018) για NSCLC

		Pharmaceutical Group Co., Ltd.			
9	Bevacizumab/Avastin	Hoffmann-La Roche	5	αναστολέας VEGF	FDA(2006):επιπλέον ένδειξη για καρκίνο του πνεύμονα,EMA(2007): επιπλέον ένδειξη για NSCLC
10	Lorlatinib/Lorbrena (FDA)- Lorviqua(EMA)	Pfizer	4	αναστολέας ALK	FDA(2018)&EMA(2019) : έγκριση για NSCLC
11	Amivantamab/Rybrevent	Janssen-Cilag International N.V.	4	αναστολέας EGFR	FDA&EMA(2021): έγκριση για NSCLC
12	Alectinib/Alecensa	Hoffmann-La Roche	4	αναστολέας ALK	FDA(2015)&EMA(2017) : έγκριση για NSCLC
13	Sintilimab	Innovent Biologics (Suzhou) Co. Ltd.	4	αναστολέας PD-1	Εγκεκριμένο στην Κίνα για NSCLC
14	Camrelizumab	Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd.	4	αναστολέας PD-1	Εγκεκριμένο στην Κίνα
15	Lurbinectedin/Zepzelca	PharmaMar	3	αποικοδόμηση RNA πολυμεράσης II	FDA(2020): έγκριση για SCLC, EMA:μη εγκεκριμένο
16	Capmatinib/Tabrecta	Novartis Pharmaceuticals	3	αναστολέας MET	FDA(2020)&EMA(2022) : έγκριση για NSCLC
17	Brigatinib/Alunbrig	Takeda	2	αναστολέας ALK	FDA(2017)&EMA(2018)

					: έγκριση για NSCLC
18	Cemiplimab/Liptay o	Regeneron Pharmaceuticals	2	αναστολέας PD-1	FDA(2022)&EMA(2021) : επιπλέον ένδειξη για NSCLC
19	Selpercatinib/Retse vmo	Loxo Oncology, Inc. / Eli Lilly and Company	2	αναστολέας RET	FDA(2020)&EMA(2021) : έγκριση για NSCLC
20	Entrectinib/Rozlytr ek	Hoffmann-La Roche	2	αναστολέας ROS1	FDA(2019) & EMA(2020):έγκριση για NSCLC
21	Penpulimab	Akeso / Akeso Tiancheng, Inc	1	αναστολέας PD-1	Έγκριμένο στην Κίνα(2021) για NSCLC
22	Dacomitinib/Vizim pro	Pfizer	1	αναστολέας EGFR	FDA(2018)&EMA(2019) : έγκριση για NSCLC
23	Sotorasib/Lumykras	Amgen	1	αναστολέας KRAS	FDA(2021)&EMA(2022) : έγκριση για NSCLC
24	Adagrasib – KRAZATI	Mirati Therapeutics Inc.	1	αναστολέας KRAS	FDA(2022):ταχεία έγκριση για NSCLC
25	CT-P16 (Bevacizumab biosimilar)/Vegzel ma	Celltrion	1	αναστολέας VEGF	FDA&EMA(2022):έγκριση για NSCLC

**Πίνακας 3. Πωλήσεις φαρμάκων (€) με κλινική δραστηριότητα (μελέτες φάσης III) το χρονικό διάστημα 2006-2022.**

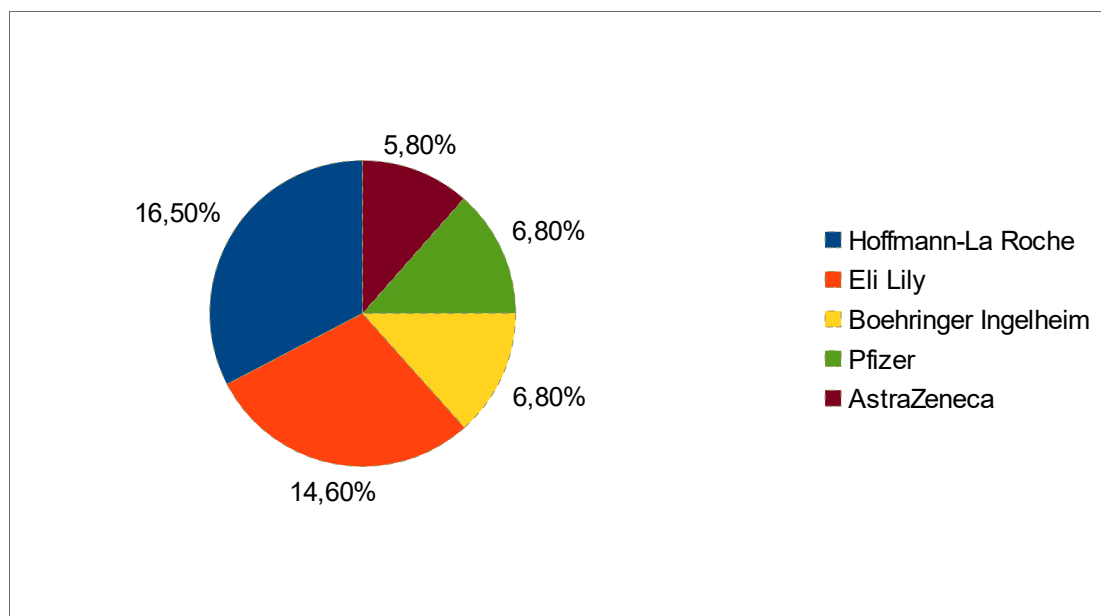
Originator Product	Molecule	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Keytruda – MSD	pembrolizumab	0	0	0	7.324	66.045.581	413.799.078	891.306.480	1.762.227.359	3.056.033.137	4.538.116.432	6.251.317.051	8.102.987.604
Opdivo – BMS	nivolumab	0	0	0	0	77.493.907	616.602.619	1.375.571.649	2.010.710.413	2.562.026.038	2.895.418.119	3.067.680.799	3.481.339.161
Tegrisso – AstraZeneca	osimertinib	0	0	0	0	0	45.933.468	126.420.689	303.848.813	589.143.115	921.140.143	1.264.060.057	1.601.928.324
Avastin – Roche	bevacizumab	1.319.777.283	1.378.348.184	1.576.070.906	1.583.253.246	1.689.932.845	1.693.941.782	1.648.130.512	1.589.895.247	1.643.774.294	1.542.033.417	1.429.775.400	1.473.972.882
Tecentriq – Roche	atezolizumab	0	0	0	0	0	0	9.360.700	145.178.800	473.681.124	851.592.745	1.175.424.596	1.409.792.799
Vargatef – Boehringer Ingelheim	nintedanib	0	0	0	0	42.716.327	131.915.469	248.014.368	345.440.396	451.283.907	574.015.522	697.476.802	868.675.767
Yervoy – BMS	ipilimumab	19.343.989	128.319.732	255.625.690	422.016.076	439.949.063	218.535.419	269.261.154	306.338.319	395.472.118	486.082.290	625.660.156	834.489.595
Imfinzi – AstraZeneca	durvalumab	0	0	0	0	0	0	92.750	41.984.824	215.056.109	381.813.940	519.314.579	728.711.682
Alecensa – Roche	alectinib	0	0	0	0	0	163.164	21.490.703	109.994.426	260.260.607	354.891.567	396.478.483	450.586.650
Almita – Eli Lilly	pemetrexed	535.530.650	615.325.453	646.206.727	661.959.301	673.112.626	626.257.400	539.712.625	483.536.816	498.647.683	525.996.256	503.145.017	385.906.006
Liptayo – Regeneron	cemiplimab	0	0	0	0	0	0	0	0	8.316.263	72.673.789	141.568.656	230.060.319
Cyramza – Eli Lilly	ramucirumab	0	0	0	8	76.604.170	91.545.528	100.456.693	110.944.450	138.002.955	155.763.700	164.082.084	175.781.648
Xalkori – Pfizer	crizotinib	16	4.799.454	39.620.474	74.330.880	124.636.790	177.698.594	212.670.993	192.609.655	158.835.495	139.390.836	124.749.335	112.560.238
Lorviqua – Pfizer	lorlatinib	0	0	0	0	0	0	0	4.461	11.373.040	41.551.019	63.404.753	96.265.670
Lumykras – Amgen	sotorasib	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	406.911	88.959.637
Götrif – Boehringer Ingelheim	afatinib	0	1	231.425	14.086.308	54.212.197	94.306.054	120.322.756	140.045.641	149.139.588	126.739.899	94.437.762	86.247.232
Alunbrig – Takeda	brigatinib	0	0	0	0	0	0	0	1.214.379	11.554.795	17.006.284	30.497.586	51.047.934
Iressa – AstraZeneca	gefitinib	103.857.759	139.284.440	161.907.189	170.385.614	165.686.354	154.787.806	160.377.461	162.339.721	150.949.574	99.505.354	56.676.513	38.762.771
Retsevmo – Eli Lilly	selipercatinib	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15.457.808	35.721.110
Tarceva – Roche	erlotinib	364.643.793	350.779.477	337.316.925	310.315.050	270.876.584	210.036.665	165.593.297	133.852.135	106.565.386	79.423.494	41.195.240	29.936.031
Rozlytrek – Roche	entrectinib	0	0	0	0	0	0	0	0	0	993.263	8.572.152	17.690.732
Rybrevant – Janssen	amivantamab	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17.811	8.366.160
Tibrecta – Novartis	capmatinib	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	931.107	6.884.031
Vizipro – Pfizer	dacomitinib	0	0	0	0	0	0	0	0	456.556	3.986.746	3.156.218	2.613.801
Zepzelca – MSD US only	turbinectadin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	153.248

**6.4.2 Δραστηριότητα των εταιρειών**

Στους πίνακες 4 και 5 παρουσιάζονται οι 5 εταιρείες που διεξήγαγαν τις περισσότερες κλινικές μελέτες κατά τις χρονικές περιόδους 2006-2013 και 2014-2022 αντίστοιχα. Στους πίνακες αυτούς αναφέρεται ο συνολικός αριθμός των κλινικών μελετών που διενεργήθηκε από κάθε εταιρεία και τα μόρια που μελετήθηκαν (στην παρένθεση αναγράφεται ο αριθμός των κλινικών μελετών που αφορά κάθε μόριο). Το ποσοστό των κλινικών μελετών που αφορά κάθε εταιρεία επί του συνόλου των μελετών που καταγράφηκαν παρουσιάζεται στα διαγράμματα 1 και 2.

**Πίνακας 4.** Οι εταιρείες που διεξήγαγαν τις περισσότερες κλινικές μελέτες για τον καρκίνο του πνεύμονα κατά τη χρονική περίοδο 2006-2013 σύμφωνα με τη βάση δεδομένων ClinicalTrials.gov.

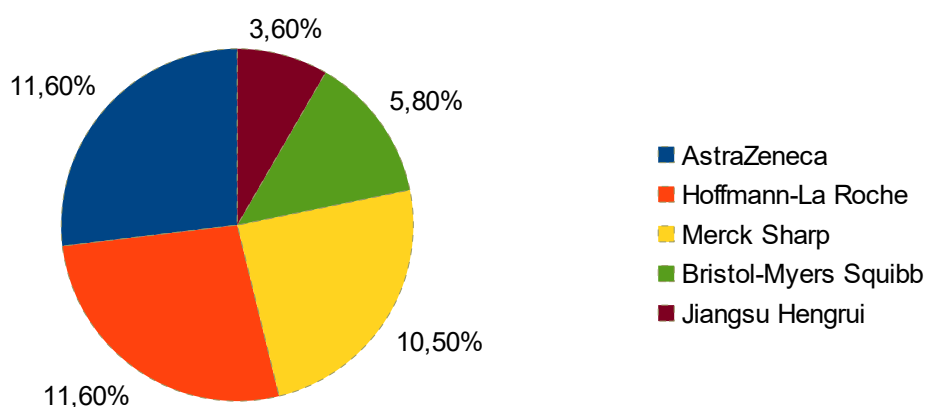
Εταιρείες	Μελέτες που διεξήχθησαν	Μόρια που μελετήθηκαν
Hoffmann-La Roche	17	Erlotinib (12) Bevacizumab (4) Onartuzumab (1)
Eli Lilly	15	Pemetrexed (12) Necitumumab (2) Ramucirumab (1)
Boehringer Ingelheim	7	Afatinib(5) Nintedanib (2)
Pfizer	7	Crizotinib(3) Dacomitinib(3) Sunutinib(1)
AstraZeneca	6	Gefitinib(5) Selumetinib(1)



**Διάγραμμα 1.** Ποσοστιαία αναλογία των κλινικών μελετών που διεξήγαγε κάθε εταιρεία για τη χρονική περίοδο 2006-2013 σύμφωνα με τη βάση δεδομένων ClinicalTrials.gov.

**Πίνακας 5.** Οι εταιρείες που διεξήγαγαν τις περισσότερες κλινικές μελέτες για τον καρκίνο του πνεύμονα κατά τη χρονική περίοδο 2014-2022 σύμφωνα με τη βάση δεδομένων ClinicalTrials.gov.

Εταιρείες	Μελέτες που διεξήχθησαν	Μόρια που μελετήθηκαν
AstraZeneca	32	Durvalumab(20) Osimertinib(9) T-DXd(1) Ceralasertinib(1) Donvanalimab(1)
Hoffmann-La Roche	32	Atezolizumab(17) Alectinib(4) Tiragolumab(3) Atezolizumab+Tigarolumab(2) Pralsetinib(2) Onartuzumab(1) Entrectinib(1) Erlotinib(1) Multiple therapies(1)
Merck Sharp	29	Pembrolizumab(16) Pembrolizumab σε συνδυασμό(6) Lenvatinib(2) Sacituzumab Gavitecan(1) Olaparib(1) Vibostolumab(1) Ipilimumab(1) Cololimab+Dostarlimab(1)
Bristol-Myers Squibb	16	Nivolumab(9) Nivolumab+Ipilimumab(6) Ipilimumab(1)
Jiangsu Hengrui	10	Adebrelimab(3) Camrelizumab(2) Camrelizumab+Famitinib(2) Famitinib(1) Pyrotinib Maleate(1) BP102(Bevacizumab biosimilar)(1)



**Διάγραμμα 2.** Ποσοστιαία αναλογία των κλινικών μελετών που διεξήγαγε κάθε εταιρεία για τη χρονική περίοδο 2014-2022 σύμφωνα με τις καταγραφές από τη βάση δεδομένων ClinicalTrials.gov.

#### 6.4.3 Διερεύνηση αντιστοιχίας καταγραφών σε EudraCT και ClinicalTrials.gov

Η βάση δεδομένων ClinicalTrials.gov περιλαμβάνει κλινικές μελέτες που διεξάγονται στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε χώρες σε όλον τον κόσμο, ενώ η βάση δεδομένων EudraCT περιλαμβάνει κλινικές μελέτες στις οποίες εμπλέκονται κλινικά κέντρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Για να ελέγξουμε την αντιστοιχία που υπάρχει στις καταγραφές μεταξύ των δύο βάσεων δεδομένων, έγινε επιλογή των 5 πιο κερδοφόρων φαρμάκων για κάθε περίοδο μελέτης. Στον πίνακα 5 παρουσιάζεται ο αριθμός μελετών που βρέθηκε για κάθε φάρμακο στην EudraCT, και από το σύνολο των μελετών που υπάρχουν καταγεγραμμένες στην ClinicalTrials.gov για κάθε φάρμακο, παρουσιάζεται ο αριθμός των μελετών όπου συμμετείχαν Ευρωπαϊκές χώρες.

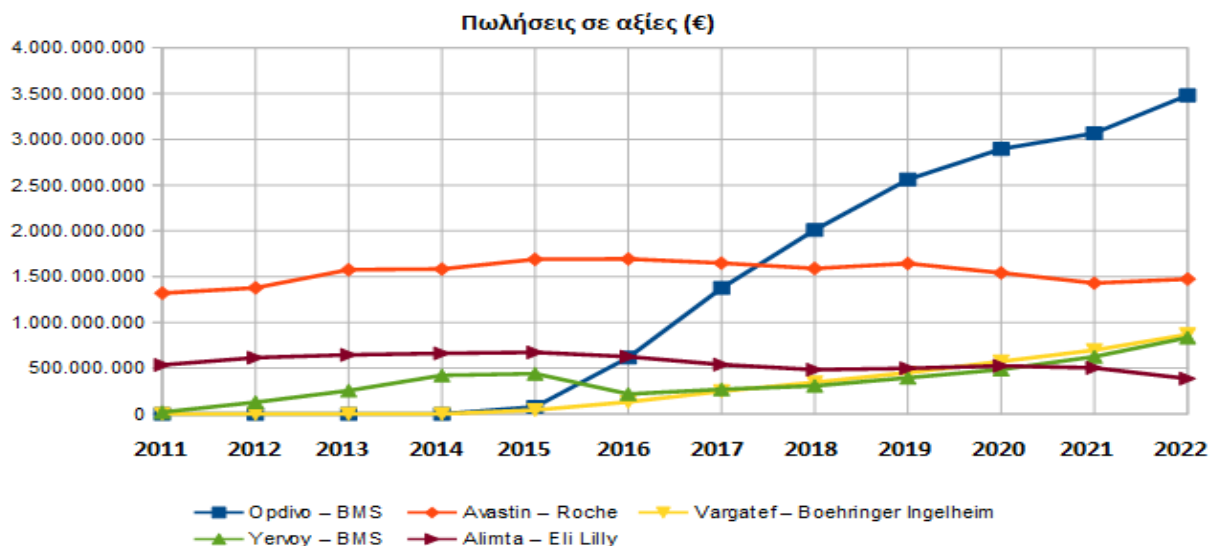
**Πίνακας 6.** Αριθμός κλινικών μελετών στις βάσεις δεδομένων EudraCT και ClinicalTrials.gov για τα επιλεγμένα φάρμακα για τις χρονικές περιόδους 2006-2013 και 2014-2022.

Φάρμακο	Μελέτες στην EudraCT (2006-2013)	Μελέτες στην ClinicalTrials.gov (2006-2013)	Φάρμακο	Μελέτες στην EudraCT (2014-2022)	Μελέτες στην ClinicalTrials.gov (2014-2022)
Nivolumab/Opdivo	2	2	Pembrolizumab/Keytruda	15	11
Bevacizumab/Avastin	3	4	Osimertinib/Tagrisso	6	9
Pemetrexed/Alimta	1	3	Atezolizumab/Tecentriq	14	16
Nintedanib/Vargatef	2	2	Durvalumab/Imfinzi	14	15
Ipilimumab/Yervoy	2	2	Alectinib/Alecensa	3	3

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

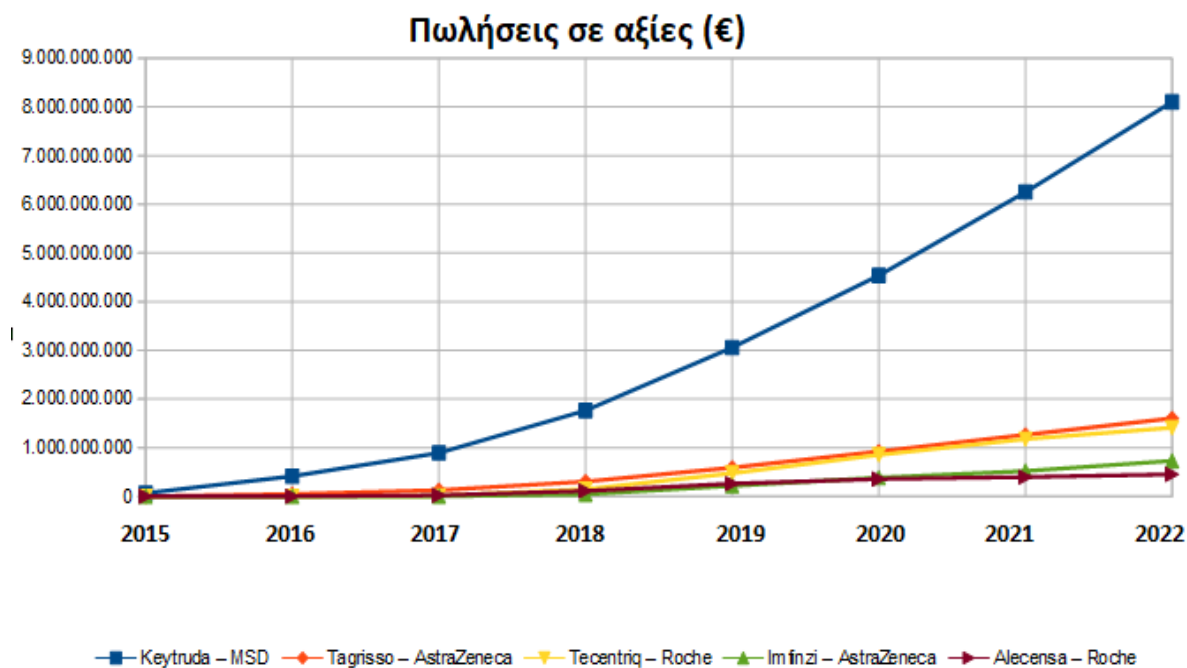
### 7.1 Αδειοδοτημένα φάρμακα και πωλήσεις

Τα δεδομένα για τις πωλήσεις που παρουσιάστηκαν παραπάνω στον πίνακα 3 αφορούν χώρες της Ευρώπης, της Λατινικής Αμερικής, του Καναδά, της Αυστραλίας και ορισμένες χώρες της Ασίας και της Αφρικής. Για την καλύτερη απεικόνιση και σύγκριση των δεδομένων των πωλήσεων παρατίθενται τα διαγράμματα 3&4 με την πορεία των πωλήσεων των πιο κερδοφόρων φαρμάκων έως το 2022.



**Διάγραμμα 3.** Πωλήσεις φαρμάκων με δραστηριότητα σε επίπεδο κλινικών μελετών φάσης III κατά την περίοδο 2006-2013.

Για τη χρονική περίοδο μελέτης 2006-2013 εντοπίστηκαν 103 καταγραφές κλινικών μελετών στη βάση δεδομένων ClinicalTrials.gov και 85 στην EudraCT, οι οποίες αφορούσαν την αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα. Από τα μόρια που δοκιμάστηκαν έλαβαν άδεια κυκλοφορίας τα 13. Τα περισσότερα μόρια ήταν αναστολείς EGFR, VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) και PD-1. Το πρώτο σε πωλήσεις είναι το Opdivo της εταιρείας Bristol-Myers Squibb με δραστική ουσία την νιβολουμάμπη (nivolumab) το οποίο έλαβε έγκριση κυκλοφορίας από τον FDA το 2014 και από τον EMA το 2015 για άλλες ενδείξεις, και συγκεκριμένα επέκταση της ένδειξης για NSCLC το 2015. Παρατηρούμε ότι οι πωλήσεις για το Opdivo σημειώνουν συνεχή ανοδική πορεία και το 2022 είναι διπλάσιες από τις πωλήσεις των υπόλοιπων 4 φαρμάκων. Το Opdivo είναι, επίσης, από τα πρώτα σε πωλήσεις ανάμεσα σε όλα τα ογκολογικά φάρμακα παγκοσμίως για το 2022. Για το Yervoy θα πρέπει να αναφερθεί ότι χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Opdivo για την θεραπεία ασθενών με NSCLC. Το Yervoy είναι της εταιρείας Bristol-Myers Squibb με δραστική ουσία την ιπιλιμουμάμπη (ipilimumab) και έτος έγκρισης από τον FDA και τον EMA το 2011. Τα άλλα τρία φάρμακα παρατηρούμε ότι σημειώνουν σταθερές ή με μικρή αύξηση πωλήσεις.



**Διάγραμμα 4.** Πωλήσεις φαρμάκων με δραστηριότητα σε επίπεδο κλινικών μελετών φάσης III κατά την περίοδο 2014-2022.

Για το χρονική περίοδος μελέτης 2014-2022 εντοπίστηκαν 276 καταγραφές κλινικών μελετών στη βάση δεδομένων ClinicalTrials.gov και 208 στην EudraCT, οι οποίες αφορούσαν την αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα. Από τα μόρια που δοκιμάστηκαν έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας από τον EMA ή/και τον FDA τα 19. Επίσης, 5 ακόμη φάρμακα αδειοδοτήθηκαν και κυκλοφορούν στην Κίνα. Τα περισσότερα μόρια ήταν αναστολείς EGFR, VEGF και PD-1. Το διάγραμμα 4 αφορά τα 5 πιο κερδοφόρα φάρμακα από τα συνολικά 19. Το πρώτο σε πωλήσεις είναι το Keytruda της εταιρείας Merck Sharp & Dohme με δραστική ουσία τη πεμπρολιζουμάμπη (pembrolizumab) το οποίο ελαβε έγκριση για επέκταση της ένδειξης για NSCLC από τον FDA και τον EMA το 2016. Οι πωλήσεις για το Keytruda σημειώνουν κατακόρυφη ανοδική πορεία κι έχουν φτάσει το 2022 να είναι τετραπλάσιες από αυτές του Tagrisso το οποίο είναι δεύτερο σε σειρά πωλήσεων. Επιπλέον, το Keytruda ήταν το πρώτο σε πωλήσεις ογκολογικό φάρμακο παγκοσμίως το 2022. Το Tagrisso είναι της εταιρείας AstraZeneca με δραστική ουσία την οσιμερτινίμπη (osimertinib) όπως και το Imfinzi με δραστική ουσία τη δουρβαλουμάμπη (durvalumab). Το Tagrisso είναι κι αυτό στη λίστα με τα πιο κερδοφόρα ογκολογικά φάρμακα παγκοσμίως για το 2022. Το Alecensa είναι της εταιρείας Roche με δραστική ουσία την αλεκτινίμπη (alectinib) και το Tecentriq είναι της εταιρείας Roche κι έχει δραστική ουσία την ατεζολιζουμάμπη (atezolizumab). Τα φάρμακα αυτά είναι από τα πιο πρόσφατα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας και είναι ανάμεσα στα πρώτα 10 σε πωλήσεις. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι το Lumykras της εταιρείας Amgen με δραστική ουσία την σοτορασίμπη (sotorasib) αποτελεί το πρώτο εγκεκριμένο φάρμακο για ασθενείς με KRAS μεταλλάξεις και σημειώνει υψηλές πωλήσεις από τον δεύτερο χρόνο κυκλοφορίας του, γεγονός σημαντικό καθώς οι μεταλλάξεις KRAS θεωρούνταν ότι προκαλούσαν

ανθεκτικότητα σε αντικαρκινικά φάρμακα και αποτελούν το 25% των μεταλλαγών σε ασθενείς με NSCLC.

## 7.2 Δραστηριότητα των εταιρειών

*Χρονική περίοδος μελέτης 2006-2013*

- Η εταιρεία Roche διεξήγαγε την πλειονότητα των κλινικών μελετών για τον καρκίνο του πνεύμονα με ποσοστό 16,5% επί του συνόλου. Από τις κλινικές μελέτες αυτές προέκυψαν 2 νέα φάρμακα που έλαβαν άδεια κυκλοφορίας, το Avastin και το Tarceva. Μάλιστα, το Avastin σημειώνει από τα υψηλότερα κέρδη σε σύγκριση με τα υπόλοιπα αδειοδοτημένα φάρμακα όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Η Roche είναι ελβετική πολυεθνική εταιρεία η οποία ιδρύθηκε το 1896. Τα τελευταία τουλάχιστον 50 χρόνια ασχολείται μεταξύ άλλων με την ανάπτυξη φαρμάκων και διαγνωστικών τεστ για την πρόληψη, διάγνωση, αντιμετώπιση και παρακολούθηση του καρκίνου του πνεύμονα, αλλά και άλλων τύπων καρκίνου.
- Η εταιρεία Eli Lilly ήταν δεύτερη στην ταξινόμηση με 14,6% του συνολικού αριθμού κλινικών μελετών. Από τις κλινικές μελέτες που διεξήγαγε αδειοδοτήθηκαν 3 φάρμακα για τον καρκίνο του πνεύμονα, το Alimta, το Portrazza και το Cyramza, Από αυτά το Alimta το είδαμε παραπάνω να είναι τρίτο σε σειρά πωλήσεων ανάμεσα σε αυτά που μελετήθηκαν κι έλαβαν άδεια κυκλοφορίας την ίδια χρονική περίοδο. Η Eli Lilly είναι Αμερικάνικη εταιρεία με έτος ίδρυσης το 1876 και διαθέτει και κάποια ακόμη αντικαρκινικά φάρμακα.
- Η Boehringer Ingelheim έχει ποσοστό 6,8% επί των συνολικών κλινικών μελετών για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, και οι κλινικές μελέτες που διεξήγαγε οδήγησαν στην αδειοδότηση του Giotrif και του Vargatef. Το Vargatef είναι ένα από τα 5 πιο κερδοφόρα φάρμακα που μελετήθηκαν την περίοδο 2006-2013. Μέχρι και σήμερα τα δύο προαναφερθέντα φάρμακα είναι τα μοναδικά αντικαρκινικά φάρμακα της εταιρείας. Ωστόσο, η εταιρεία διαθέτει φάρμακα που αφορούν άλλες παθήσεις των πνευμόνων, ενώ διεξάγει κλινικές μελέτες οι οποίες αφορούν διάφορους τύπους καρκίνου του γαστρεντερικού. Είναι μία από τις παλιότερες φαρμακευτικές εταιρείες και ιδρύθηκε το 1885 στη Γερμανία.
- Οι κλινικές μελέτες της Pfizer είχαν κι αυτές ποσοστό 6,8% επί των κλινικών μελετών της περιόδου και τα φάρμακα που έλαβαν αδειοδότηση είναι το Vizimpro και το Xalkori. Η Pfizer είναι Αμερικάνικη εταιρεία με έτος ίδρυσης το 1849. Από το pipeline διαφαίνεται ότι η στρατηγική της εταιρείας συνεχίζει να προσανατολίζεται στην αντιμετώπιση του καρκίνου σε σημαντικό βαθμό, καθώς 35 από τις 101 τρέχουσες κλινικές μελέτες αφορούν ογκολογικά φάρμακα για διάφορους τύπους καρκίνου.
- Τη λίστα συμπληρώνει η AstraZeneca με 5,8% επί των συνολικών κλινικών μελετών της περιόδου και την αδειοδότηση του φαρμάκου Iressa. Η AstraZeneca είναι βρετανοσουηδική εταιρεία με έτος ίδρυσης 1999, η νεότερη από τις προαναφερθείσες. Διαθέτει κι άλλα

ογκολογικά φάρμακα και ο καρκίνος αποτελεί μία από τις 4 κύριες θεραπευτικές κατηγορίες-στόχους της εταιρείας.

### *Χρονική περίοδος μελέτης 2014-2022*

- Στην πρώτη θέση με τις πιο δραστήριες εταιρείες της περιόδου 2014-2022 βρίσκονται η AstraZeneca και η Roche με ποσοστό 11,6% επί των συνολικών κλινικών μελετών για την καθεμία. Η Roche ήταν η εταιρεία που διεξήγαγε τις περισσότερες κλινικές μελέτες και την χρονική περίοδο 2006-2013, ενώ η AstraZeneca ήταν 5η σε σειρά για την περίοδο εκείνη. Τα φάρμακα που αδειοδοτήθηκαν για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα από αυτές τις κλινικές μελέτες ήταν το Tecentriq, το Alecensa και το Rozlytrek της Roche και το Imfinzi και το Tagrisso της AstraZeneca.
- Η Merck Sharp & Dohme κατέχει ποσοστό 10,5% επί των συνολικών κλινικών μελετών και έλαβε αδειοδότηση για το φάρμακο Keytruda, το οποίο σημειώνει τις περισσότερες πωλήσεις από τα φάρμακα που μελετήθηκαν κι αδειοδοτήθηκαν την περίοδο αυτή. Η εταιρεία διαθέτει και άλλα αντικαρκινικά φάρμακα και συνεχίζει τη διεξαγωγή κλινικών μελετών που αφορούν διάφορους τύπους καρκίνου.
- Στην τρίτη θέση είναι η εταιρεία Bristol-Myers Squibb με ποσοστό 5,8%. Η εταιρεία συνεχίζει τις κλινικές μελέτες για τον καρκίνο του πνεύμονα και άλλους τύπους καρκίνου, καθώς τα ογκολογικά φάρμακα ανήκουν σε 1 από τα 5 θεραπευτικά πεδία-στόχους. Πρόκειται για Αμερικάνικη εταιρεία με έτος ίδρυσης το 1887.
- Την τέταρτη θέση με ποσοστό 5,6% καταλαμβάνει η εταιρεία Jiangsy Hengrui. Είναι κινέζικη εταιρεία με έτος ίδρυσης το 1970. Τα ογκολογικά φάρμακα είναι από τα κύρια θεραπευτικά πεδία δράσης της εταιρείας, ωστόσο έχουν άδεια κυκλοφορίας μόνο στην Κίνα. Είναι η πρώτη κινέζικη εταιρεία η οποία εμφανίζεται να πραγματοποιεί σημαντικό αριθμό κλινικών μελετών για τον καρκίνο του πνεύμονα, αφού όλες οι προαναφερθείσες εταιρείες ήταν σε χώρες της Αμερικής ή της Ευρώπης.

### **7.3 Διερεύνηση αντιστοιχίας καταγραφών σε EudraCT και ClinicalTrials.gov**

Από τα δεδομένα του πίνακα 5 βλέπουμε ότι στην EudraCT ο αριθμός των καταγεγραμμένων κλινικών μελετών για τα φάρμακα που επιλέχθηκαν είναι ίσος ή λίγο μικρότερος από τον αντίστοιχο αριθμό των κλινικών μελετών στην ClinicalTrials.gov. Παρατηρούμε ότι για το Keytruda οι κλινικές μελέτες στην EudraCT είναι 15 ενώ στην ClinicalTrials.gov είναι λιγότερες. Η διαφοροποίηση αυτή πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι για κάποιες μελέτες για το Keytruda στην ClinicalTrials.gov δεν υπήρχαν δεδομένα για τις τοποθεσίες διεξαγωγής κι έτσι δεν συμπεριλήφθησαν στην καταμέτρηση. Συμπεραίνουμε από τη διερεύνηση που πραγματοποιήσαμε ότι η βάση δεδομένων EudraCT δίνει ενδεικτική εικόνα των κλινικών μελετών που διεξάγονται σε κλινικά κέντρα Ευρωπαϊκών χωρών.

Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι ο αριθμός των φαρμάκων που αναζητήσαμε για να καταγράψουμε τα δεδομένα είναι μικρός και η καταγραφή είναι χειροκίνητη. Επομένως, η διερεύνηση αυτή έχει στόχο να αναδείξει τι πληροφορίες μπορεί να αντλήσει και τι -κατά προσέγγιση- συγκρίσεις μπορεί να κάνει ένας χρήστης από τις βάσεις δεδομένων αυτές.

### Συμπερασματικά:

Από την αναζήτηση μας στις βάσεις δεδομένων EudraCT και ClinicalTrials.gov για τον καρκίνο του πνεύμονα, οι εταιρείες που πραγματοποίησαν τις περισσότερες κλινικές μελέτες και στις δύο περιόδους είναι οι εξής: 1) Roche, 2) Eli Lilly, 3) Boehringer Ingelheim, 4) Pfizer, 5) AstraZeneca, 6) Merck Sharp Dohme, 7) Bristol-Myers Squibb και 8) Jiangsu Hengrui. Με εξαίρεση τη Jiangsu Hengrui, οι άλλες εταιρείες είναι αυτές που έχουν τα πιο κερδοφόρα φάρμακα που αδειοδοτήθηκαν από τις κλινικές μελέτες που καταγράφηκαν. Οι εταιρείες αυτές είναι από τις μεγαλύτερες φαρμακοβιομηχανίες στον κόσμο και ανήκουν στις 20 κορυφαίες φαρμακευτικές εταιρείες με τα περισσότερα έσοδα για το 2022.<sup>[36]</sup> Βρίσκονται, επίσης, στη λίστα "The Global 2000" του Forbes για το 2022, η οποία περιλαμβάνει τις μεγαλύτερες εταιρείες σε παγκόσμιο επίπεδο με κριτήριο τις πωλήσεις, τα κέρδη, τα περιουσιακά στοιχεία και την αγοραία αξία. Μάλιστα, βρίσκονται στις 500 πρώτες θέσεις με τη Pfizer να είναι στις 50 μεγαλύτερες στον κόσμο κατακτώντας την 43η θέση. Η Jiangsu Hengrui βρίσκεται κι αυτή στη λίστα στη θέση 1275.<sup>[37]</sup> Τα ογκολογικά φάρμακα για τον καρκίνο του πνεύμονα της εταιρείας Jiangsu Hengrui έχουν άδεια κυκλοφορίας μόνο στην Κίνα. Ωστόσο, η ανάδειξη της ως μία από τις πιο δραστήριες εταιρείες ανάμεσα σε Αμερικάνικες και Ευρωπαϊκές εταιρείες είναι ενδεικτική της συνεχώς αναπτυσσόμενης οικονομίας της Κίνας. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι οι μεγάλες πολυεθνικές εταιρείες κατέχουν το μεγαλύτερο ποσοστό κλινικών μελετών και κυριαρχούν στην αγορά φαρμάκου. Οι εταιρείες που αναδείχθηκαν ως οι πιο δραστήριες για τον καρκίνο του πνεύμονα και στις δύο περιόδους μελέτης συνεχίζουν ανάμεσα σε άλλες την ερευνητική τους δραστηριότητα για την ένδειξη αυτή αποτελώντας κύριους πωλητές (market vendors) στην αγορά φαρμάκων για NSCLC.<sup>[38]</sup>

## 7.5 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Ο φαρμακευτικός κλάδος είναι πολύ σημαντικός για την ελληνική οικονομία καθώς τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι στη 2η θέση των ειδών που εξάγει η Ελλάδα ενώ ο κλάδος προσφέρει πολλές θέσεις εργασίας. Η κλινική έρευνα είναι κύρια δραστηριότητα της φαρμακοβιομηχανίας και αποτελεί παραγωγική επένδυση η οποία ενισχύει την οικονομία της χώρας. Τα φάρμακα είναι μέσο προαγωγής της δημόσιας υγείας και συνεισφέρουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των Ελλήνων πολιτών. Αν και σε παγκόσμιο επίπεδο ο αριθμός των κλινικών μελετών έχει αλματώδη αύξηση, η Ελλάδα δεν ακολουθεί αυτή την τάση. Το ποσοστό συμμετοχής της Ελλάδας σε κλινικές μελέτες είναι μικρό αναλογικά με τον πληθυσμό της και καταλαμβάνει μικρό μερίδιο των χρημάτων που επενδύονται σε Ευρωπαϊκό επίπεδο. Επομένως, υπάρχουν μεγάλα περιθώρια ανάπτυξης. Οι κύριοι λόγοι που λειτουργούν ως τροχοπέδη είναι η γραφειοκρατία που καθιστά χρονοβόρες τις διαδικασίες έναρξης

των κλινικών μελετών, το μη ευνοϊκό φορολογικό καθεστώς, το νομοθετικό πλαίσιο και η επιφυλακτικότητα του συστήματος υγείας ως προς νέες και καινοτόμες θεραπείες.<sup>[39]</sup>

## 8.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.Mahan, V. L. (2014). Clinical Trial Phases. *International Journal of Clinical Medicine*, 05(21), 1374–1383. <https://doi.org/10.4236/IJCM.2014.521175>
- 2.Mohs, R.C. and Greig, N.H. (2017), Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 3: 651-657. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.005>
- 3.Sinha, S., & Vohora, D. (2018). Drug Discovery and Development: An Overview. *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*, 19–32. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802103-3.00002-X>
- 4.Phases of clinical trials | Cancer Research UK. (n.d.). Retrieved January 15, 2023, from <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/what-clinical-trials-are/phases-of-clinical-trials>
- 5.Sedgwick, P. (2011). Phases of clinical trials. *BMJ*, 343(7825). <https://doi.org/10.1136/BMJ.D6068>
- 6.Max Roser, Esteban Ortiz-Ospina and Hannah Ritchie (2013) - "Life Expectancy". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/life-expectancy' [Online Resource]
- 7.Mishra S. (2016). Does modern medicine increase life-expectancy: Quest for the Moon Rabbit?. *Indian heart journal*, 68(1), 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.01.003>
- 8.[ec.europa.eu](http://ec.europa.eu)
- 9.[eupati.eu](http://eupati.eu)
- 10.World Health Organisation:[www.who.int](http://www.who.int)
- 11.Trevelyan, Oliver. (2021, April 12). The Importance of Discovering New Drugs. AZoLifeSciences. Retrieved on January 15, 2023 from <https://www.azolifesciences.com/article/The-Importance-of-Discovering-New-Drugs.aspx>.
12. European Medicines Agency [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- 13.Van Norman G. A. (2016). Drugs and Devices: Comparison of European and U.S. Approval Processes. *JACC. Basic to translational science*, 1(5), 399–412. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2016.06.003>
- 14.Kashyap, U Nitin; Gupta, Vishal; Raghunandan, H V.(Jun 2013).Comparison of Drug Approval Process in United States & Europe. **[Journal of Pharmaceutical Sciences and Research](#)**; **Cuddalore** Vol. 5, Iss. 6,: 131-136.

15. Van Norman G, et al. (2016). Drugs, Devices, and the FDA: Part 1. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. 1 (3) 170–179. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2016.03.002>
16. Inga Abed (2014) The approval process of medicines in Europe, *Medical Writing*, 23:2, 117-121, DOI: [10.1179/2047480614Z.000000000205](https://doi.org/10.1179/2047480614Z.000000000205)
17. London, A. J., & Kimmelman, J. (2019). Clinical Trial Portfolios: A Critical Oversight in Human Research Ethics, Drug Regulation, and Policy. *Hastings Center Report*, 49(4), 31–41. <https://doi.org/10.1002/HAST.1034>
18. <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn#WhatIs>
19. Thiese M. S. (2014). Observational and interventional study design types; an overview. *Biochemia medica*, 24(2), 199–210. <https://doi.org/10.11613/BM.2014.022>
20. [www.eof.gr](http://www.eof.gr)
21. Bhatt A. (2010). Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspectives in clinical research*, 1(1), 6–10.
22. Aronson J. K. (2004). What is a clinical trial?. *British journal of clinical pharmacology*, 58(1), 1–3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02184.x>
23. <https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/basics>
24. Step 3: Clinical Research | FDA. (n.d.). Retrieved January 15, 2023, from <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
25. Simon, R. (1989). Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 10(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90015-9)
26. Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011-2020 <https://www.bio.org/clinical-development-success-rates-and-contributing-factors-2011-2020>
27. Zarin, D. A., Williams, R. J., Tse, T., & Ide, N. C. (2018). The Role and Importance of Clinical Trial Registries and Results Databases. *Principles and Practice of Clinical Research*, 111–125. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-849905-4.00009-5>
28. Thai, A. A., Solomon, B. J., Sequist, L. v., Gainor, J. F., & Heist, R. S. (2021). Lung cancer. *The Lancet*, 398(10299), 535–554. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00312-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00312-3)
29. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>

30. de Groot, P. M., Wu, C. C., Carter, B. W., & Munden, R. F. (2018). The epidemiology of lung cancer. *Translational lung cancer research*, 7(3), 220–233. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.06>
31. Romaszko, A., Romaszko, A. M., & Doboszyńska, A. (2018). Address for correspondence Funding sources multiple primary lung cancer Reviews Multiple primary lung cancer: A literature review. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 27(5), 725–730. <https://doi.org/10.17219/acem/68631>
32. [https://www.chestmed.theclinics.com/article/S0272-5231\(11\)00080-3/fulltext](https://www.chestmed.theclinics.com/article/S0272-5231(11)00080-3/fulltext)
33. Zappa, C., & Mousa, S. A. (2016). Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Translational lung cancer research*, 5(3), 288–300. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2016.06.07>
34. Small Cell Lung Cancer Stages | Stages of Small Cell Lung Cancer. (n.d.). Retrieved January 15, 2023, from <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/staging-sclc.html>
35. van Meerbeeck, J. P., Fennell, D. A., & de Ruysscher, D. K. M. (2011). Small-cell lung cancer. *The Lancet*, 378(9804), 1741–1755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60165-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60165-7)
36. <https://www.fiercepharma.com/pharma/top-20-pharma-companies-2022-revenue>
37. <https://www.forbes.com/lists/global2000/>
38. <https://www.technavio.com/report/non-small-cell-lung-cancer-drugs-market-industry-analysis>
39. ΣΦΕΕ: Σύλλογος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος <https://www.sfee.gr/ofeli-klinikon-meleton/>