

2019

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΜΣ Μεθοδολογία Βιοϊατρικής
Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική
Βιοπληροφορική

RISK MANAGEMENT PLAN FOR A PHASE III CLINICAL TRIAL FOR TAMSULOSIN IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΕΔΙΟ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΜΙΑ ΦΑΣΗΣ ΙΙΙ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΑΜΣΟΥΛΟΣΙΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΚΑΛΟΗΘΗ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

ΜΕΤ. ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΤΣΟΛΑΚΗΣ Α. ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΑΜ:00199

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΔΟΞΑΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ ΗΛΙΑΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΣΤΟΧΟΙ	1
ΜΕΘΟΔΟΙ	1
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	1
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	1
A. ABSTRACT	2
INTRODUCTION	2
OBJECTIVES	2
METHODS	2
RESULTS	2
CONCLUSIONS	2
B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
Γ. ΜΕΘΟΔΟΙ	4
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	5
<i>ΜΕΡΟΣ 1^ο . ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΑ ΤΟ ΥΠΟ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΠΡΟΪΟΝ</i>	<i>5</i>
<i>ΜΕΡΟΣ 2^ο . ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ</i>	<i>6</i>
Υπό διερεύνηση προϊόν	6
Συμμετέχοντες	11
Σχεδιασμός της μελέτης και μέθοδοι	15
Οργάνωση Μελέτης	20
<i>ΜΕΡΟΣ 3^ο . ΕΞΟΥΣΙΟΔΟΤΗΣΗ ΤΟΥ RISK ASSESSMENT TOOL</i>	<i>25</i>
E. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	26
ΣΤ. ΑΝΑΦΟΡΕΣ	27

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανίχνευση, η καταγραφή και ο έλεγχος των κινδύνων που μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης είναι ζωτικής σημασίας για την ορθή διεκπεραίωσή της. Η διαδικασία αυτή πρέπει να ξεκινάει από το στάδιο του σχεδιασμού του Πρωτοκόλλου και να χτίζεται πάνω σε αυτό. Ένα εργαλείο εκτίμησης κινδύνου (Risk assessment tool) αποτελεί μια συστηματική προσέγγιση καταγραφής και διαχείρισης όλων των πιθανών κινδύνων που μπορεί να εμφανιστούν σε όλα τα στάδια μιας κλινικής δοκιμής.

ΣΤΟΧΟΙ

Στόχος μας είναι να υλοποιήσουμε ένα εργαλείο εκτίμησης κινδύνου για μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, φάσης III κλινική δοκιμή που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού Δουταστερίδης 0.5mg/ Ταμσουλοσίνης 0.2mg έναντι της μονοθεραπείας με Ταμσουλοσίνη 0.2mg σε ασθενείς ασιατικής καταγωγής με μετρίου – υψηλού βαθμού καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, βάσει των ήδη υπαρχουσών κατευθυντήριων οδηγιών.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε πρώτο στάδιο καθορίστηκε η δομή που θα έχει το Risk assessment tool σύμφωνα με πινακοποιημένα εργαλεία που βρέθηκαν μέσω της βιβλιογραφικής αναζήτησης. Στη συνέχεια, επιλέχθηκε το Πρωτόκολλο μιας κλινικής έρευνας που αφορούσε τη σύγκριση μιας συνδυαστικής θεραπείας έναντι της μονοθεραπείας για ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία προστάτη και τέλος, ανιχνεύτηκαν οι κίνδυνοι που προέκυπταν μέσα από το Πρωτόκολλο της μελέτης με τη βοήθεια του GCP ICH E6 (R2).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σχεδιασμός του εργαλείου εκτίμησης κινδύνου με την μορφή πίνακα, ο οποίος αποτελείται από 3 κύρια μέρη τα οποία αναλύονται αναλυτικά στο κύριο μέρος της εργασίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η υλοποίηση ενός εργαλείου για την ανίχνευση, αξιολόγηση και έλεγχο των κινδύνων είναι απαραίτητο βήμα για τη σωστή διεξαγωγή μιας μελέτης, έτσι ώστε να προβλέπονται και να αποφεύγονται όλοι οι πιθανοί κίνδυνοι που μπορεί να προκύψουν τόσο στο σχεδιασμό της μελέτης όσο και στους συμμετέχοντες.

A. ABSTRACT

INTRODUCTION

For a clinical study to be accurately conducted, detecting, recording and controlling potential risks is a vitally important procedure. Such procedure should start and be built upon the early stage of Protocol design. A Risk Assessment Tool can systematically approach, record and manage all potential risks that could emerge in all clinical trial stages.

OBJECTIVES

The objective is to implement a Risk Assessment Tool intended for a randomized, double-blind, Phase III clinical trial which compares, under the existing guiding lines, the efficacy of Dutasteride 0.5mg/Tamsulosin 0.2 mg combined treatment to Tamsulosin 0.2 mg- based monotherapy on patients of Asian origin with moderate to severe benign prostatic hyperplasia.

METHODS

At a first level, the structure of the Risk Assessment Tool was determined on the basis of tabulated tools found via bibliography search. After that, the Protocol of a clinical study which compared combined treatment to monotherapy of patients with benign prostatic hyperplasia was selected. Finally, the emerging risks were detected via the study Protocol based on the GCP ICH E6 (R2).

RESULTS

The Risk Assessment Tool has been designed in a table format, consisting of three main parts which are explicitly analyzed in the main structure of the paper.

CONCLUSIONS

The implementation of a tool for detecting, assessing and controlling the emerging risks is essential for the accurate conduct of a study, so that, all potential risks linked to the study as well as its participants can be predicted and thus avoided.

B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ) αποτελεί μια χρόνια και προοδευτική πάθηση που είναι στενά συνδεδεμένη με την ηλικία. Παρόλο που δεν αποτελεί μια κατάσταση επικίνδυνη για τη ζωή των ασθενών, η παρουσία συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα έχει αρνητική επίδραση στη καθημερινότητα τους. Ο επιπολασμός της νόσου είναι ηλικιοεξαρτώμενος και δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί, όπως προκύπτει από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας¹. Δεδομένα που έχουν προκύψει από μελέτες, υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος στους ασθενείς ασιατικής καταγωγής είναι μικρότερος συγκριτικά με τους κατοίκους του Δυτικού κόσμου². Η αξιολόγηση των συμπτωμάτων γίνεται συνήθως μέσω της συμπλήρωσης ερωτηματολογίων. Το πιο διαδεδομένο είναι το International Prostate Symptom Score, το οποίο περιλαμβάνει 7 ερωτήσεις σχετικές με την εμφάνιση ουρολογικών συμπτωμάτων και μια σχετικά με την ποιότητα ζωής. Ένα score από 8-19 βαθμούς στις 7 πρώτες ερωτήσεις κατατάσσει τα συμπτώματα σε μετρίου βαθμού, ενώ από 20 και πάνω σε σοβαρού. Μετά τη διάγνωση της ΚΥΠ οι πρώτες θεραπευτικές επιλογές βασίζονται στη χορήγηση αντι-ανδρογόνων και ανταγωνιστών των α_1 -αδρενεργικών υποδοχέων³. Κύριος αντιπρόσωπος της πρώτης κατηγορίας είναι η Δουταστερίδη, η οποία δρα αναστέλλοντας τα ισόενζυμα τύπου 1 και 2 της 5 α -ρεδουκτάσης και εμποδίζει τη μετατροπή της Τεστοστερόνης σε Διδροτεστοστερόνη. Η Διδροτεστοστερόνη έχει μεγαλύτερη συγγένεια από την Τεστοστερόνη στους υποδοχείς ανδρογόνων του προστάτη και έχει συσχετιστεί παθοφυσιολογικά με την εμφάνιση της νόσου. Αντίστοιχα, η Ταμσουλοσίνη ανήκει στους ανταγωνιστές των α_{1A} -αδρενεργικών υποδοχέων και συμβάλει στη θεραπεία των ουρολογικών συμπτωμάτων μέσω της χάλασης των λείων μυών του αυχένα της ουροδόχου κύστης και της κάψας του προστάτη. Η χορήγηση των παραπάνω ουσιών ως μονοθεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία αποτελεί συνήθη πρακτική σε ασθενείς με ΚΥΠ όλων των σταδίων. Σε σοβαρού βαθμού ΚΥΠ μπορεί να προτιμηθεί και η χειρουργική αποκατάσταση.

Η κλινική μελέτη που επιλέχθηκε συγκρίνει τη συνδυαστική θεραπεία με τη μονοθεραπεία σε ασθενείς ασιατικής καταγωγής με μετρίου – σοβαρού βαθμού καλοήθη υπερπλασία προστάτη. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε από εταιρεία που εδρεύει στο Ηνωμένο Βασίλειο και είχε πραγματοποιήσει προηγουμένως τόσο τη μελέτη CombAT⁴, η οποία αφορούσε ευρωπαϊκό πληθυσμό, όσο και την REDUCE⁵. Κατά τη διάρκεια της μελέτης 607 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η μια ομάδα έλαβε συνδυασμό Δουταστερίδης 0.5mg και Ταμσουλοσίνης 0.2mg, ενώ η άλλη Ταμσουλοσίνη 0.2mg και Placebo. Η λήψη Ταμσουλοσίνης 0.2mg αντί Ταμσουλοσίνης 0.4mg (μελέτη CombAT) είναι αποτέλεσμα φαρμακοκινητικών μελετών και έχει να κάνει με το αυξημένο C_{max} ατόμων ασιατικής καταγωγής συγκριτικά με αυτό Ευρωπαίων μετά από χορήγηση Ταμσουλοσίνης 0.4mg. Η μελέτη αποτελούνταν από δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση, διάρκειας 4 εβδομάδων, χορηγήθηκε σε όλους τους ασθενείς αποκλειστικά Placebo (μονή τυφλή), ενώ στη συνέχεια ακολούθησε η τυχαιοποίηση και ξεκίνησε η κύρια μελέτη διάρκειας 2 χρόνων που ήταν διπλά τυφλή.

Μετά την ανάλυση των κυρίων στοιχείων γύρω από τα οποία περιστρέφεται το Πρωτόκολλο της έρευνας, θα πρέπει να τονιστεί ότι σε όλες τις μελέτες η διαδικασία εκτίμησης των κινδύνων αποτελεί ένα αναπόσπαστο κομμάτι της διαχείρισής τους. Για να γίνει σωστά, θα πρέπει σε πρώτο στάδιο να αναγνωριστούν οι κίνδυνοι, σε δεύτερο στάδιο να

αναλυθούν, σε τρίτο να εκτιμηθούν οι πιθανές αλλαγές που μπορεί να γίνουν για να αποφευχθούν και στη συνέχεια να εφαρμοστούν⁶. Στόχος μας είναι η ολιστική παρουσίαση της παραπάνω διαδικασίας μέσω της δημιουργίας ενός εργαλείου εκτίμησης κινδύνου με βάση το Πρωτόκολλο⁷ και το GCP ICH E6 (R2)⁸.

Αυτός ο τρόπος προσέγγισης του κινδύνου έγινε αποδεκτός την τελευταία δεκαετία από όλη την ερευνητική κοινότητα, πράγμα που φαίνεται και από τις προσθήκες που έγιναν στο ICH E6 R1: Guidelines for Good Clinical Practice για να προκύψει τον Νοέμβριο του 2016 το ICH E6 R2 μέσα από το οποίο επιβάλλεται η αναγνώριση και αντιμετώπιση των κινδύνων από τον Χορηγό. Η συγκεκριμένη προσέγγιση υποστηρίζεται τόσο από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων όσο και από τον FDA (US Food & Drug Administration)⁹.

Γ. ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε πρώτη φάση επιλέχθηκε η δομή που θα έχει το Risk assessment tool. Μετά από βιβλιογραφική αναζήτηση βρέθηκε το καταλληλότερο εργαλείο για την εν λόγω μελέτη¹⁰. Το συγκεκριμένο αποτελείται από τρία μέρη εκ των οποίων στο πρώτο αναλύεται ο ολικός κίνδυνός της. Η παρούσα κλινική έρευνα χαρακτηρίζεται ως Β Κινδύνου, γιατί το υπό διερεύνηση προϊόν χρησιμοποιείται για μια διαφοροποιημένη χρήση από το αντίστοιχο του εμπορίου (διαφορετική δόση και σε καινούργιο πληθυσμό). Στο δεύτερο στάδιο, γίνεται αναλυτική περιγραφή των κινδύνων για το προϊόν, τους συμμετέχοντες, το σχεδιασμό της μελέτης και την οργάνωσή της, ενώ στο τελευταίο παρατίθεται η λίστα των ατόμων που έδωσαν την εξουσιοδότηση για την υλοποίηση του εργαλείου.

Μετά την επιλογή της δομής, αναγνωρίστηκαν και αναλύθηκαν οι κίνδυνοι που προκύπτουν από το Πρωτόκολλο. Η χρήση του GCP ICH E6 (R2) είναι επιβεβλημένη, καθώς μας δίνει το αυστηρό ρυθμιστικό πλαίσιο που πρέπει να εφαρμοστεί από την έγκριση έως και την υλοποίηση της μελέτης. Μάλιστα το GCP ICH E6 (R2) σε σύγκριση με παλαιότερες εκδόσεις του ορίζει την ανάγκη αναγνώρισης και επίλυσης των κινδύνων ως αρμοδιότητα του Χορηγού.

Τέλος, δημιουργήθηκε το εργαλείο εκτίμησης του κινδύνου στην τελική του μορφή, όπως φαίνεται στην επόμενη ενότητα. Στη στήλη «Risk Factor» παρουσιάζονται οι τομείς της έρευνας στους οποίους μπορεί να εμφανιστεί κίνδυνος, στη στήλη «Concerns Identified» αναλύονται όλοι οι αναγνωρισμένοι κίνδυνοι ανά τομέα και στη «Likelihood» παρουσιάζεται η πιθανότητά εμφάνισής τους. Παράλληλα, στη στήλη «Mitigation» εμφανίζονται οι στρατηγικές που χρησιμοποιούμε για να μειώσουμε τις επιπτώσεις από τους ανιχνεύσιμους κινδύνους. Με αυτό τον τρόπο δεν προσπαθούμε απλώς να αποφύγουμε τους κινδύνους, αλλά να προφυλάξουμε την έρευνα σε περίπτωση που αυτοί συμβούν¹¹. Στην τελευταία στήλη, τη «Risk Management Comment», παρουσιάζεται ο ρόλος του Monitoring και του Auditing σε όλη αυτή τη διαδικασία, καθώς και απαραίτητα σχόλια.

Ιδιαιτερότητα παρουσιάζει ο πίνακας του 1^{ου} μέρους. Στη στήλη «Risk adaptation categorization» αναφέρονται οι διάφορες ομάδες κινδύνου για τις μελέτες, ενώ στη στήλη «Justification» αναλύεται το γιατί η μελέτη μας είναι κινδύνου Β.

Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

RISK ASSESSMENT TOOL

Αριθμός Πρωτοκόλλου :

Κύριος Ερευνητής:

Χορηγός:

ΜΕΡΟΣ 1^ο. ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΑ ΤΟ ΥΠΟ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΠΡΟΪΟΝ

RISK ADAPTATION CATEGORIZATION		JUSTIFICATION	MITIGATION	MANAGEMENT STRATEGY COMMENT
1	<p>ΜΕΛΕΤΟΥΜΕΝΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ:</p> <ul style="list-style-type: none">• Συγκρίσιμος κίνδυνος με την καθιερωμένη θεραπεία (A)• Κίνδυνος ελάχιστα μεγαλύτερος από την καθιερωμένη θεραπεία (B)• Κίνδυνος κατά πολύ μεγαλύτερος από την καθιερωμένη θεραπεία (C)	<p>Η μελέτη χαρακτηρίζεται σαν κατηγορίας B, διότι αφορά ένα συνδυασμό Δουταστερίδης 0.5mg και Ταμσουλοσίνης 0.2mg σε ασιατικό πληθυσμό.</p> <p>Η μελέτη CombAT που είχε προηγηθεί σε ευρωπαϊκό πληθυσμό πιστοποίησε την ανωτερότητα του συνδυασμού Δουταστερίδης 0.5mg και Ταμσουλοσίνης 0.4mg συγκριτικά με την μεμονωμένη χορήγηση των δύο ουσιών. Ο λόγος για τον οποίο επιλέγεται μικρότερη δόση της Ταμσουλοσίνης στον ασιατικό πληθυσμό έχει να κάνει με το ότι σε φαρμακοκινητικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν βρέθηκε υψηλότερη C_{max} στους Ασιάτες συγκριτικά με τους Καυκάσιους σε λήψη 0.4mg Ταμσουλοσίνης.</p> <p>Ο συνδυασμός Δουταστερίδης + Ταμσουλοσίνης έχει ελάχιστα μεγαλύτερο κίνδυνο από την καθιερωμένη θεραπεία με Ταμσουλοσίνη 0.2mg.</p>		-

		<p>Κίνδυνος αυτοκτονίας</p> <p>Κίνδυνος ανωμαλιών σε έμβρυο σε περίπτωση εγκυμοσύνης</p> <ul style="list-style-type: none"> • ΔΟΥΤΑΣΤΕΡΙΔΗ: Αποτελεί αναστολέα της 5α – αναγωγής και αναστέλλει τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη. 	<p>Δεν σχετίζεται</p> <p>Πολύ σπάνια</p>	<p>CYP3A4,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Βαρφαρίνη, • Σιμετιδίνη. <p>Απαγορεύεται η λήψη κάποιων κατηγοριών φαρμάκων από το Πρωτόκολλο λόγω πιθανής αλλοίωσης των αποτελεσμάτων</p> <p>Η Δουταστερίδη είναι ένα ενεργό συστατικό του ΚΝΣ που μπορεί να επιδράσει πάνω στη διάθεση και στη συμπεριφορά. Από την παρούσα βιβλιογραφία δεν προκύπτει κάποια σχέση με αυτοκτονικό ιδεασμό</p> <p>Σε εγκυμονούσες που κυοφορούν αρσενικά έμβρυα θα μπορούσε να οδηγήσει σε απλασία των εξωτ. γεννητικών οργάνων. Ποσότητα Δουταστερίδης έχει βρεθεί στο σπέρμα ασθενών που λάμβαναν 0.5mg του φαρμάκου. Παρόλα αυτά, από</p>	<p>Έλεγχος του κινδύνου μέσω της χρήσης του Columbia Suicide Severity Rating Scale, το οποίο θα συμπληρώνεται όταν προβλέπεται από το Πρωτόκολλο</p> <p>Συστήνεται η χρήση προφυλακτικού σε συμμετέχοντες έως και 6 μήνες μετά το πέρας της μελέτης ή από την αποχώρηση του συμμετέχοντα. Ο Sponsor θα πρέπει να ενημερώνεται το αργότερο μέσα σε 2 εβδομάδες από τη</p>
--	--	---	--	--	---

	<p>(*)SPM: Study Procedure Manual</p>	<p>Κίνδυνοι θα μπορούσαν να προκύψουν κατά τη διαδικασία παραγωγής, αλλά η αμεσότητα του Χορηγού στην παραγωγή μειώνει κατά πολύ την πιθανότητα λάθους</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ΤΑΜΣΟΥΛΟΣΙΝΗ</u>: Χορήγηση του φαρμάκου απευθείας από τον εμπόριο – Το placebo για την αρχική φάση της μελέτης θα χορηγείται σε μορφή ταμπλέτας. Κίνδυνος να υπάρχει ανομοιογένεια στη συσκευασία • <u>ΠΑΡΑΛΑΒΗ ΚΑΙ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ</u>: Κίνδυνος μη σωστής συντήρησης του προϊόντος / Κίνδυνος εγκύων από έκθεση στο προϊόν 	<p>Πολύ σπάνια</p> <p>Σπάνια</p>	<p>Πιστοποίηση της ορθής κατασκευής της συσκευασίας από την αρμόδια ομάδα</p> <p>Θα πρέπει να γίνεται καθημερινός έλεγχος της θερμοκρασίας του χώρου που φυλάσσεται η Δουταστερίδη και να πιστοποιείται εγγράφως ότι η θερμοκρασία είναι 25°C. Αντίστοιχα για την Ταμσουλοσίνη θα τηρούνται οι οδηγίες του SPM. Material Safety Data Sheet: Θα πρέπει να είναι προσβάσιμο από όλο το προσωπικό. Έλεγχος των αποδεικτικών παραλαβής σε κάθε ελεγκτική επίσκεψη</p>	
--	---------------------------------------	---	----------------------------------	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Η γλώσσα του εντύπου συγκατάθεσης θα πρέπει να είναι κατανοητή από όλους τους συμμετέχοντες. Η πραγματοποίηση της έρευνας σε χώρες της Ασίας ενέχει τον κίνδυνο της μη σωστής μετάφρασης 	Σπάνια	<p>εγκυμονούσα και η αναφορά της εγκυμοσύνης το αργότερο σε 2 εβδομάδες από τη γνωστοποίηση</p> <p>Η μετάφραση της φόρμας συγκατάθεσης θα γίνει από μεταφραστές με εξαιρετική γνώση τόσο της αγγλικής όσο και της τοπικής γλώσσας του κάθε κέντρου. Όλα τα έντυπα συγκατάθεσης θα έχουν λάβει έγκριση από την αντίστοιχη IRB/IEC, όπως προβλέπει το GCP</p>	
6	<p>ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΗΘΙΚΗΣ, ΕΥΑΙΣΘΗΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΕΚΚΛΙΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ</p> <ul style="list-style-type: none"> • eCRF • Στοιχεία επικοινωνίας (τηλέφωνο, email) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>eCRF</u>: Όλα τα δεδομένα της μελέτης θα καταγράφονται σε ηλεκτρονικές φόρμες που θα αποστέλλονται ηλεκτρονικά στα κεντρικά του Χορηγού που εδρεύουν στη Μεγάλη Βρετανία. Κίνδυνος διαρροής των δεδομένων • <u>Στοιχεία επικοινωνίας</u>: Το τηλέφωνο επικοινωνίας και το email των συμμετεχόντων θα καταγράφεται στο SMS reminder system. Κίνδυνος χρήσης των δεδομένων για άλλους σκοπούς 	<p>Πολύ σπάνια</p> <p>Πολύ σπάνια</p>	<p>Διαφύλαξη των προσωπικών δεδομένων θα γίνεται μέσω επικύρωσης του συστήματος καταγραφής, αποστολής και αποθήκευσης της εταιρείας. Σε κάθε περίπτωση, τα αρχικά των συμμετεχόντων στην έρευνα δεν θα καταγράφονται</p> <p>Η διαδικασία είναι προαιρετική και δεν περιλαμβάνει καμία ποινή για το συμμετέχοντα. Επικύρωση της ασφάλειας του συστήματος – Απαιτείται ενυπόγραφο συγκατάθεση.</p>	<p>Επικύρωση της όλης διαδικασίας μεταφοράς και αποθήκευσης των δεδομένων</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • <u>Απόκρυψη εγκυμοσύνης:</u> Κίνδυνος οι συμμετέχοντες να αγνοούν την ανάγκη αναφοράς μιας πιθανής εγκυμοσύνης Κίνδυνος να μην επιθυμεί η εγκυμονούσα να υπογράψει τη φόρμα συγκατάθεσης 	<p>Συχνή</p>	<p>τους το προσωπικό θα πρέπει να συστήνει στους συμμετέχοντες να διαβάσουν τις οδηγίες συμπλήρωσης. Αποφυγή καθοδηγούμενης συμπλήρωσης</p> <p>Το προσωπικό είναι πλήρως ενημερωμένο για τους κινδύνους και θα πρέπει να αναζητά την πιθανότητα εγκυμοσύνης. Επιβεβαίωση της εγκυμοσύνης θα συνοδεύεται με λήψη συγκατάθεσης από την έγκυο και παρακολούθησή της έως 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. Ο συμμετέχων θα πρέπει να ενημερώνεται εξ αρχής για το εν λόγω θέμα μέσα από την αρχική φόρμα συγκατάθεσης και σε περίπτωση άρνησης της συντρόφου ο κύριος ερευνητής θα πρέπει να την ενημερώσει για όλους τους πιθανούς κινδύνους χωρίς να εκβιάζει τη λήψη της συγκατάθεσης</p>	
--	--	--	--------------	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • <u>ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΔΟΣΕΩΝ:</u> Δεν είναι αποδεκτές από το Πρωτόκολλο διαφοροποιήσεις στις δόσεις • <u>ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΥΠΟΜΕΛΕΤΕΣ:</u> Προαιρετική για τους συμμετέχοντες φαρμακογενετική μελέτη. Κίνδυνος μη συμμετοχής λόγω καχυποψίας των ασθενών για τις εν λόγω μελέτες <p>Υποχρεωτική φαρμακοκινητική μελέτη για συμμετέχοντες κινέζικης καταγωγής. Κίνδυνος μη αποδοχής συμμετοχής στη μελέτη</p>	<p>Δεν αξιολογείται</p> <p>Συχνή</p> <p>Σπάνια</p>	<p>Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης δεν θα υπάρξει διαφοροποίηση δοσολογίας</p> <p>Το προσωπικό είναι έμπειρο στην ενημέρωση γύρω από τέτοιες μελέτες. Θα πρέπει να γίνεται σαφές ότι είναι εξασφαλισμένη η διαφύλαξη του γενετικού υλικού και η χρήση του μόνο για την παρούσα μελέτη. Λήψη πιστοποίησης έναρξης της έρευνας από την αρμόδια IRB/IEC</p> <p>Η ιδιαιτερότητα αυτή έχει να κάνει με το ότι οι Κινέζοι αποτελούν τη μεγαλύτερη μερίδα του αγοραστικού κοινού. Θα πρέπει το προσωπικό να ξεκαθαρίζει τους λόγους υποχρεωτικής συμμετοχής στη μελέτη. Θα πρέπει να λαμβάνεται ενυπόγραφη συγκατάθεση και στις 2 περιπτώσεις</p>	<p>Εκπαίδευση του προσωπικού γύρω από όλα τα ηθικά ζητήματα που είναι πιθανό να υπάρξουν</p>
--	--	--	--	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> Unblinding: Ο κύριος ερευνητής ή ο θεράπων ιατρός μπορεί να κάνει άρση της τυφλοποίησης μόνο σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης για την υγεία του συμμετέχοντα. Κίνδυνος να γίνει άρση της τυφλοποίησης για ένα υποκείμενο, ενώ δεν χρειάζεται 	Σπάνια	Ο κύριος ερευνητής θα έρχεται σε επικοινωνία με τον Monitor ή με εξειδικευμένο προσωπικό του Χορηγού πριν πραγματοποιήσει την άρση της τυφλοποίησης (όταν αυτό δύναται χρονικά). Σε αντίθετη περίπτωση, θα πρέπει να ενημερώσει το συντομότερο τον Χορηγό, χωρίς να αποκαλύψει τη χορηγούμενη θεραπεία, εκτός και αν είναι απαραίτητο για τη σωστή αντιμετώπιση. Καταγραφή του λόγου άρσης της τυφλοποίησης στο eCRF	Εξειδικευμένη ομάδα αρμόδια για την κλινική ασφάλεια και την φαρμακοεπαγρύπνηση θα αναλύει τις SAE και θα κάνει άρση της τυφλοποίησης απευθείας από το σύστημα RAMOS
10	<p>ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ</p> <ul style="list-style-type: none"> Απεικονιστικός έλεγχος και ουροροομέτρηση Εργαστηριακός έλεγχος και βιοψίες 	<ul style="list-style-type: none"> ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ: Κατά τη διάρκεια της μελέτης θα πραγματοποιηθεί ενδοορθικός υπέρηχος προστάτη για τον υπολογισμό του μεγέθους του και υπερηβικός υπέρηχος ουροδόχου κύστης για τον υπολογισμό του όγκου υπολειπόμενων σύρων. Κίνδυνος υποκειμενικότητας στον υπολογισμό των μεγεθών 	Σπάνια	Όλες οι διαδικασίες θα γίνονται από εξειδικευμένο προσωπικό. Στα αντίστοιχα εδάφια του Πρωτοκόλλου (7.2.2.2 και 7.3.5) δίνονται αναλυτικές οδηγίες για την διαδικασία η οποία θα ακολουθείται κατά γράμμα. Οι μετρήσεις στον κάθε συμμετέχοντα θα γίνονται από τον ίδιο τεχνικό (όσο είναι αυτό δυνατό) καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ο υπολογισμός του όγκου του	Monitoring: Έλεγχος όλων των απαραίτητων προσόντων του προσωπικού και της εγκεκριμένης καταγραφής και αποθήκευσης των εξετάσεων

		<ul style="list-style-type: none"> • <u>ΟΥΡΟΡΟΟΜΕΤΡΗΣΗ</u>: Κίνδυνος λανθασμένων μετρήσεων λόγω μη σωστής βαθμονόμησης του μηχανήματος και λανθασμένη μέτρηση λόγω παρέκκλισης από το Πρωτόκολλο 	<p>Σπάνια</p>	<p>προστάτη θα γίνεται μέσω προγράμματος, αφού δοθούν οι τρεις (III) υπολογισμένες διαστάσεις. Οι τεχνικοί θα είναι ουδέτεροι όσον αφορά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων για να υπάρχει αντικειμενικότητα</p> <p>Οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν ακριβώς τις οδηγίες που δίνονται στο εδάφιο 7.2.2.3 και το προσωπικό θα πρέπει να τις διασταυρώνει πριν την πραγματοποίηση της εξέτασης. Σε περίπτωση μη τήρησης θα πρέπει να επαναπρογραμματίζεται η εξέταση. Η συντήρηση του μηχανήματος θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή και σε εβδομαδιαία βάση. Η ουροροομέτρηση θα γίνεται από το ίδιο άτομο για έναν συγκεκριμένο ασθενή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και θα υπογράφεται σύμφωνα με τους κανόνες του GCP. Καταγραφή των στοιχείων θα γίνεται στο</p>	
--	--	---	---------------	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> <u>ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ & ΒΙΟΨΙΕΣ:</u> Κίνδυνος διαφοροποιήσεων των αποτελεσμάτων λόγω χρήσης διαφορετικών εργαστηρίων 	Πολύ σπάνια	<p>eCRF. Απόκρυψη των αποτελεσμάτων από τους ασθενείς για διατήρηση της τυφλοποίησης</p> <p>Όλες οι εξετάσεις θα πραγματοποιούνται από το ίδιο κεντρικό εργαστήριο του Χορηγού για να αποφευχθεί η διαφοροποίηση μεταξύ εργαστηρίων. Οι βιοψίες θα διενεργούνται από τοπικά εργαστήρια</p>	
--	--	---	-------------	--	--

Οργάνωση Μελέτης

	RISK FACTOR	CONCERNS IDENTIFIED	LIKELIHOOD	MITIGATION	MANAGEMENT STRATEGY COMMENT
11	<p>ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ, ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ & ΤΗΡΗΣΗ ΤΩΝ SOPs¹³</p> <p>(*)TMF: Trial Master File, ISF: Investigator Site File (*)ICF: Informed Consent Form</p>	<p>Η μελέτη θα πραγματοποιηθεί ταυτόχρονα σε 48 κέντρα σε 4 διαφορετικές χώρες και αυτό εγκυμονεί πολλούς κινδύνους σχετικά με το προσωπικό που θα λάβει μέρος σε αυτή. Παρόλα αυτά ο Χορηγός διαθέτει μεγάλη εμπειρία σε τέτοιες μελέτες, καθώς οργάνωσε και την 4ετούς διάρκειας μελέτη CombAT με 4884 συμμετέχοντες</p>	Μέτριος	<p>Οι Monitors που θα αναλάβουν κάθε κέντρο θα πρέπει να πιστοποιήσουν ότι πριν την έναρξη της μελέτης το προσωπικό είναι ενήμερο για τα SOPs, το TMF/ISF, το ICF, τις παρεκκλίσεις από το Πρωτόκολλο, την συντήρηση του υπό διερεύνηση προϊόντος, την αναφορά των SAEs, την καταχώρηση και αρχειοθέτηση των δεδομένων, καθώς και των</p>	<p><u>Monitoring και auditing:</u> Θα πρέπει τόσο πριν την έναρξη της μελέτης όσο και κατά τη διάρκειά της να γίνεται έλεγχος της εμπειρίας και της ικανότητας του προσωπικού να πραγματοποιήσει τα καθήκοντα που του έχουν ανατεθεί</p>

				επεμβατικών τεχνικών (ενδοορθικός υπέρηχος, υπερηβικός υπέρηχος και ουροροομετρία). Τα SOPs θα διατεθούν από τον Χορηγό και είναι προσβάσιμα και από το διαδίκτυο	
12	<p>ΠΑΡΑΛΑΒΗ ΤΟΥ ΥΠΟ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ & ΟΡΘΗ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Παραλαβή του προϊόντος • Χώρος αποθήκευσης του προϊόντος • Συντήρηση του προϊόντος και περιορισμοί • Δοσολογία • Συλλογή των άδειων σκευασμάτων 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>ΠΑΡΑΛΑΒΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:</u> Κατά την παραλαβή του προϊόντος ο υπεύθυνος θα παραλαμβάνει μια φόρμα που θα καταγράφει το περιεχόμενο της συσκευασίας. Η συγκεκριμένη φόρμα θα πρέπει να υπογραφεί από τον υπεύθυνο και να αποθηκευτεί ως αποδεικτικό παραλαβής, όπως ορίζει το εδάφιο 5.14.4 του GCP. Κίνδυνος μη σωστής διαδικασίας παραλαβής • <u>ΧΩΡΟΣ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗΣ:</u> Τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να αποθηκεύονται σε χώρους που θα έχει πρόσβαση μόνο το αρμόδιο προσωπικό. Κίνδυνος απώλειας προϊόντος • <u>ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ:</u> Η κάψουλα Δουταστερίδης πρέπει να συντηρηθεί στους 25°C (77°F), ενώ το Placebo και η εμπορική Ταμσουλοσίνη θα αποθηκευτούν με βάση τις προδιαγραφές που 	<p>Πολύ σπάνια</p> <p>Πολύ σπάνια</p> <p>Πολύ σπάνια</p>	<p>Δεν υπάρχουν ζητήματα κατασκευής και παραλαβής του προϊόντος στην εν λόγω έρευνα, καθώς ο Χορηγός είναι και ο κατασκευαστής. Το αρμόδιο προσωπικό για την παραλαβή του προϊόντος έχει εμπειρία πάνω στην σωστή παραλαβή και την άμεση συντήρησή του</p> <p>Οι χώροι αποθήκευσης από όλα τα κέντρα θα ελεγχθούν από τους Monitor πριν την αρχή της μελέτης και θα εγκριθεί η καταλληλότητά τους</p> <p>Τα προϊόντα δεν χρειάζονται συντήρηση σε ψυγείο, αλλά παρόλα αυτά θα πρέπει να διατηρούνται σε ξεχωριστούς χώρους και να πιστοποιείται ημερησίως η θερμοκρασία</p>	<p><u>Monitoring:</u> Κατά τη διάρκεια των επισκέψεων θα πραγματοποιείται έλεγχος εγγράφων παραλαβής</p> <p><u>Monitoring:</u> Σε κάθε επίσκεψη θα ελέγχεται το έντυπο με τις καταγεγραμμένες θερμοκρασίες</p>

		<p>αναγράφονται στη συσκευασία. Λόγω της απορρόφησης της Δουταστερίδης από το δέρμα θα πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με το δέρμα γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Κίνδυνος να μην εφαρμοστεί σωστή συντήρηση</p> <ul style="list-style-type: none"> • ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ: Κίνδυνος λήψης λανθασμένης ποσότητας του φαρμάκου. Η Δουταστερίδη είναι ανεκτή σε πολύ υψηλότερες δόσεις από τις μελετώμενες. Σε αυξημένη δόση Ταμσουλοσίνης μπορεί να εμφανιστούν επεισόδια υπότασης τα οποία πρέπει να αντιμετωπιστούν καταλλήλως • ΣΥΛΛΟΓΗ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ: Από το γεγονός ότι οι ασθενείς θα λαμβάνουν την αγωγή στο σπίτι τους είναι υπαρκτός ο κίνδυνος μη επιστροφής των σκευασμάτων 	<p>Σπάνια</p> <p>Συχνή</p>	<p>του δωματίου. Το προσωπικό είναι ενήμερο για την επικινδυνότητα της Δουταστερίδης στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και θα πρέπει σε περίπτωση επαφής να ακολουθεί άμεση καθαριότητα της περιοχής με σαπούνι και νερό</p> <p>Στους ασθενείς θα δίνεται απόθεμα 3 μηνών σε κάθε επίσκεψη μετά την τυχαιοποίηση. Η διανομή θα γίνεται με βάση το σύστημα RAMOS. Η συγκεκριμένη μέθοδος προετοιμασίας πρέπει να συνοδεύεται με προφορικές οδηγίες για την ποσότητα λήψης σε κάθε επίσκεψη για να αποφευχθεί υπερδοσολογία εξαιτίας παράβλεψης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας θα γίνεται καταγραφή της ως ανεπιθύμητη ενέργεια</p> <p>Σε κάθε επίσκεψη θα επιστρέφονται τα άδεια σκευάσματα. Το προσωπικό θα πρέπει να ενημερώνει</p>	<p>Monitoring: Επίβλεψη της κατανομής και συλλογής των σκευασμάτων, καθώς και της ποσότητας που δόθηκε και επιστράφηκε</p>
--	--	---	----------------------------	--	---

				τους ασθενείς ότι η επιστροφή τους είναι υποχρεωτική . Στη συνέχεια θα ακολουθεί καταγραφή τους. Οι αρμόδιοι θα έχουν εκπαιδευτεί για τις παραπάνω διαδικασίες	
13	<p>ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ</p> <ul style="list-style-type: none"> eCRF Μεταφορά εργαστηριακών δεδομένων Καταγραφή των AEs και των συγχορηγούμενων φαρμάκων 	<p>Τα δεδομένα της μελέτης θα καταγράφονται σε eCRF και θα αποστέλλονται ηλεκτρονικά στον Χορηγό μέσω ενός επικυρωμένου συστήματος.</p> <p>Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και τα συγχορηγούμενα φάρμακα θα καταγράφονται μέσω της χρήσης του MedDRA και ενός επικυρωμένου Λεξιλογίου.</p> <p>Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων θα αποθηκεύονται σε πρώτο χρόνο στο κεντρικό εργαστήριο και κατόπιν συνεννόησης θα μεταφέρονται στα κεντρικά της εταιρείας για αποθήκευση</p> <p>Κίνδυνος διαρροής των δεδομένων</p>	Πολύ σπάνια	Όλα τα συστήματα μεταφοράς και αποθήκευσης των δεδομένων είναι επικυρωμένα (validation) και εγκεκριμένα. Το συγκεκριμένο σύστημα έχει χρησιμοποιηθεί επίσης σε πρόσφατη μελέτη και έχει πιστοποιηθεί η ασφάλειά του	<u>Validation:</u> Πιστοποίηση της ασφάλειας των συστημάτων από τον Χορηγό
14	<p>ΑΝΑΘΕΣΗ ΕΥΘΥΝΩΝ</p> <ul style="list-style-type: none"> Ανάθεση ευθυνών στα μέλη της ομάδας – Εμπειρία και καταλληλότητα 	<ul style="list-style-type: none"> <u>ΕΜΠΕΙΡΙΑ & ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑ:</u> Βάσει του Πρωτοκόλλου γίνεται ακριβής ανάθεση των αρμοδιοτήτων που έχει ο κύριος ερευνητής και τα κύρια μέλη της ομάδας. Λόγω της πολυπλοκότητας της μελέτης μπορεί να κριθεί απαραίτητο να μοιραστούν 	Σπάνια	Ο Monitor θα πρέπει να αξιολογεί την ικανότητα κάθε μέλους του προσωπικού να φέρει εις πέρας τις αρμοδιότητες που του έχουν ανατεθεί. Αν ανιχνεύσει έλλειψη εμπειρίας ή	<u>Monitoring:</u> Πιστοποίηση ότι όλα τα μέλη της ομάδας έχουν στο βιογραφικό τους όλα τα απαραίτητα προσόντα

		<p>οι αρμοδιότητές του και σε άλλα άτομα. Η διαδικασία αυτή ενέχει τον κίνδυνο να ληφθούν αρμοδιότητες από άτομα μη σωστά εκπαιδευμένα</p>		<p>εκπαίδευσης στο προσωπικό θα πρέπει να αναλάβει την εκπαίδευσή τους στα αντίστοιχα πεδία και αν αυτό είναι ανέφικτο να γίνει ανακατανομή αρμοδιοτήτων ή αναφορά του προβλήματος στον Χορηγό</p>	
15	<p>ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ π.χ.</p> <ul style="list-style-type: none"> Εξοπλισμός Εργαστήρια και μεταφορά δειγμάτων 	<ul style="list-style-type: none"> ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ: Η μελέτη απαιτεί την ύπαρξη εξειδικευμένου εξοπλισμού για την πραγματοποίηση του ενδοορθικού και υπερηβικού υπερήχου, αλλά και της ουροροομέτρησης. Κίνδυνος μη ύπαρξης του απαραίτητου εξοπλισμού ή διαφορετικών προδιαγραφών των οργάνων από κέντρο σε κέντρο ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ: Όλα τα δείγματα θα μεταφέρονται σε ένα κεντρικό εργαστήριο που θα οριστεί από τον Χορηγό (εξαίρεση αποτελούν οι ιστοπαθολογικές εξετάσεις που θα πραγματοποιούνται σε τοπικά εργαστήρια). Κίνδυνος αλλοίωσης του δείγματος κατά τη μεταφορά του 	<p>Πολύ σπάνια</p> <p>Σπάνια</p>	<p>Στη μελέτη συμμετέχουν 48 εξειδικευμένα κέντρα τα οποία διαθέτουν τον απαιτούμενο εξοπλισμό για καθημερινή χρήση. Πριν αρχίσει η μελέτη οι Monitor θα ελέγξουν τον εξοπλισμό και θα πιστοποιήσουν ότι οι προδιαγραφές των οργάνων συμβαδίζουν. Όργανα με σοβαρές διαφοροποιήσεις στις προδιαγραφές θα αντικαθίστανται ώστε να αποφευχθεί η αλλοίωση των αποτελεσμάτων</p> <p>Η μεταφορά των δειγμάτων αίματος θα γίνεται άμεσα μετά από συνεννόηση με το εργαστήριο. Αναλυτικές οδηγίες για τη συντήρηση και τη μεταφορά των δειγμάτων περιλαμβάνονται στο SPM</p>	<p>Monitoring: Έλεγχος όλου του τεχνολογικού καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και επαλήθευση της σωστής χρήσης του</p> <p>QA: Auditing του εξοπλισμού του εργαστηρίου πριν την έναρξη της μελέτης. Πιστοποίηση ότι ο απαραίτητος εξοπλισμός είναι διαθέσιμος και λειτουργεί βάσει των προδιαγραφών. Πιστοποίηση ότι το προσωπικό διαθέτει όλα τα απαραίτητα προσόντα και την εκπαίδευση</p>

ΜΕΡΟΣ 3ο. ΕΞΟΥΣΙΟΔΟΤΗΣΗ ΤΟΥ RISK ASSESSMENT TOOL

ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥ: ΥΠΟΓΡΑΦΗ: ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΥΠΟΓΡΑΦΗΣ:

ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ QA: ΥΠΟΓΡΑΦΗ: ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΥΠΟΓΡΑΦΗΣ:

ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ MONITORING: ΥΠΟΓΡΑΦΗ: ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΥΠΟΓΡΑΦΗΣ:

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ:

E. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Από την ανάλυση που έχει πραγματοποιηθεί στις προηγούμενες παραγράφους και μέσα στο κύριο μέρος του εργαλείου εκτίμησης κινδύνου μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι η χρήση τέτοιων εργαλείων κατά τη διάρκεια μιας μελέτης δεν είναι απλώς χρήσιμη, αλλά επιβεβλημένη. Η καθιέρωσή τους ως πρακτική από το GCP ICH E6 (R2) διασφαλίζει την ασφάλεια τόσο των συμμετεχόντων όσο και της σωστής πραγματοποίησης μιας κλινικής μελέτης. Παρόλο που η διαδικασία εκτίμησης του κινδύνου είναι κάτι καινούργιο, φαίνεται ότι αποτελεί μια πρακτική πάνω στην οποία πρέπει να βασίζεται όλη η διαδικασία του On-site και Centralized Monitoring και να προηγείται του Monitoring Plan. Η ανάγκη εύρεσης των κινδύνων οδηγεί στην δημιουργία νέων και εξέλιξη ήδη υπαρχόντων εργαλείων. Δυσκολία παρουσιάζεται στην εύρεση του σωστού εργαλείου για το σωστό είδος έρευνας. Αυτό σε συνδυασμό με την έλλειψη σαφών κατευθυντήριων οδηγιών για τη δημιουργία τους μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα. Επομένως, είναι σημαντικό μέσα στα επόμενα χρόνια να υπάρξει επίσημη καθοδήγηση για τη δημιουργία τέτοιων εργαλείων, ώστε να διασφαλιστεί η ποιότητα των ερευνών. Τα εργαλεία που δημιουργούνται θα πρέπει να είναι ικανά για ανίχνευση όλων των κινδύνων, να διαβεβαιώνουν ότι γίνεται σωστό monitoring τόσο σε κεντρικό όσο και σε τοπικό επίπεδο, να επιτρέπουν τον συστηματικό έλεγχο των κινδύνων και τέλος να είναι όσο οικονομικότερα γίνεται¹⁴. Τα εργαλεία εκτίμησης κινδύνου αλληλεπιδρούν με μια έρευνα καθ' όλη τη διάρκεια της υλοποίησής της και αυτό τα καθιστά ιδιαίτερα σύνθετα. Συμπερασματικά, θα λέγαμε ότι είναι ένας ζωντανός μηχανισμός που προσαρμόζεται στο Πρωτόκολλο και διαμορφώνεται πάνω σε αυτό για τη διασφάλιση των καλύτερων αποτελεσμάτων.

ΣΤ. ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Jean J.M.C.H. de la Rosette, Gerasimos Alivizatos, Stephan Madersbacher , Massimo Perachino, David Thomas , François Desgrandchamps , Michel de Wildt (2001), EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), *European Urology*, 40:256-263
2. Lim, K. B. (2017), Epidemiology of benign prostatic hyperplasia, *Asian Journal of Urology*, 4(3), 148-151
3. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K. (2003), *Φαρμακολογία*.5η έκδοση, Oxford, United Kingdom: Elsevier Science Limited, σ.184,466
4. Claus G. Roehrborn, Paul Siami, Jack Barkin, Ronaldo Damiaño, Kim Major-Walker, Indrani Nandy, Betsy B. Morrill, R. Paul Gagnier, Francesco Montorsi on behalf of the CombAT Study Group (2010), The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study, *European Urology*, 57:123-131
5. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Tindall D, Breed S, Somerville M, Rittmaster R, REDUCE Study Group (2004), Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial, *The Journal of Urology*, 172:1314-7
6. Office of Quality and Risk - Ireland's Health Service (2008), Risk assessment tool and guidance, URL: <https://www.hse.ie/eng/about/who/oqr012-20081210-v4-risk-assessment-tool-and-guidance-incl-guidance-on.pdf> [Πρόσβαση: 2/9/2019]
7. The GlaxoSmithKline group of companies (2014), A randomized, double-blind, parallel group study to compare the efficacy and safety of combination treatment with dutasteride (0.5mg) and tamsulosin (0.2mg) with tamsulosin (0.2mg) monotherapy, administered once daily for 2 years, on the improvement of symptoms and health outcomes in men with moderate to severe benign prostatic hyperplasia – 4th Amendment, URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/68/NCT02058368/Prot_000.pdf [Πρόσβαση: 31/8/2019]
8. Committee for Human Medicinal Products (2016), Guideline for good clinical practice E6(R2), URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf
9. National Health and Medical Research Council – Australian Government (2018), Risk-based Management and Monitoring of Clinical Trials Involving Therapeutic Goods, URL: <https://www.australianclinicaltrials.gov.au/sites/default/files/content/For%20researchr/Risk-Based%20Management%20and%20Monitoring%20of%20Clinical%20Trials.pdf> [Πρόσβαση: 6/9/2019]
10. Clinical Development Research Office of Murdoch Children's Research Institute, CRDO Risk Assessment And Risk Management Tool For Clinical Trials: Information and instructions for researchers, URL: <https://www.mcri.edu.au › sites › files › media> [Πρόσβαση: 31/8/2019]

11. Seema Bhagat, Vaibhavi K. Kapatkar, Meenakshi Mourya, Sucheta Roy, Shailendra Jha, Rajasekhar Reddy, Ganesh Kadhe, Amey Mane, Sandesh Sawant (2016), Potential Risks and Mitigation Strategies Before the Conduct of a Clinical Trial: An Industry Perspective, *Reviews on Recent Clinical Trials*, 11:47-55
12. Haque N., Masumori N., Sakamoto S., Ye Z., Yoon SJ., Kuo HC., Brotherton B., Wilson T., Munganurmth C., McLaughlin M., Manyak M. (2018), Superiority of dutasteride 0.5 mg and tamsulosin 0.2 mg for the treatment of moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia in Asian men, *International Journal of Urology*, 25(11):944-95
13. GlaxoSmithKlein (2014), GSK Code of Practice for promotion and customer interactions, URL: <https://pk-consumerhealthcare.gsk.com/media/1257500/global-code-of-practice-for-promotion-and-customer-interactions.pdf> [Πρόσβαση: 3/9/2019]
14. Caroline Hurley, Frances Shiely, Jessica Power , Mike Clarke , Joseph A. Eustace ,Evelyn Flanagan , Patricia M. Kearney (2016), Risk based monitoring (RBM) tools for clinical trials: A systematic review, *Contemporary Clinical Trials* 51:15–27