

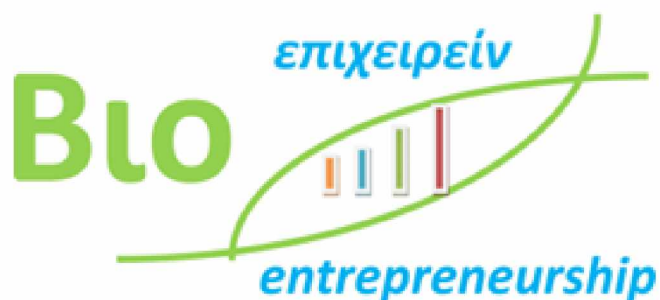


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

**ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Διεξαγωγή κλινικών μελετών στην Ελλάδα και στο εξωτερικό

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:
Δρ. ΠΛΕΤΣΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ,
ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ Β', ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ**

**ΨΥΧΑΚΗ ΑΣΗΜΙΝΑ, ΒΙΟΛΟΓΟΣ
Α.Μ. 00081
ΑΘΗΝΑ, 2021**

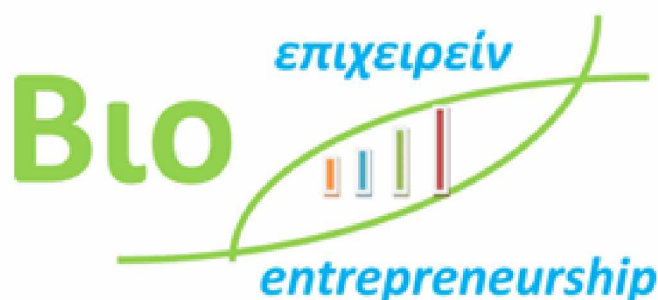


UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY

**INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES
IN
BIOENTREPRENEURSHIP**



MASTER THESIS

Conducting clinical trials in Greece and abroad

**SUPERVISOR:
Dr. PLE TSA VASILIKI,
SENIOR RESEARCHER,
NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION**

**PSYCHAKI ASIMINA, BIOLOGIST
A.M. 00081
ATHENS, 2021**

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.

Εγκρίθηκε την από την τριμελή εξεταστική επιτροπή:

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ		
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
Δρ. Πλέτσα Βασιλική	Ερευνήτρια Β'	
Δρ. Γιακουντής Αντώνιος	Επίκουρος Καθηγητής Μοριακής Βιολογίας- Γονιδιωματικής	
Δρ. Ψαρρά Άννα-Μαρία	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοχημείας	

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους ανθρώπους που συνέβαλαν στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής και Εξεταστικής Επιτροπής για την πολύτιμη καθοδήγηση που μου προσέφεραν καθ'όλη τη διάρκεια της συγγραφής της παρούσας εργασίας.

Επίσης, ευχαριστώ πολύ την επιβλέπουσα μου και μέλος της Τριμελούς Επιτροπής, Δρ. Πλέτσα Βασιλική για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω τη διπλωματική μου μελέτη πάνω σε ένα θέμα που ανέκαθεν με συνέπαιρνε, τις κλινικές δοκιμές, που ασχολούμαι και επαγγελματικά τα τελευταία χρόνια.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στους αγαπημένους μου γονείς και φίλους που με στήριξαν και με στηρίζουν σε όλη την πορεία μου, εκπαιδευτική και επαγγελματική.

*Στην οικογένειά μου &
στους φίλους μου,*

Πίνακας περιεχομένων

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ & ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ	4
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
2 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ	10
2.1 Τα Οφέλη των κλινικών δοκιμών	10
2.2 Ταξινόμηση κλινικών δοκιμών	10
2.2.1 Παρεμβατικές	10
2.2.2 Μη Παρεμβατικές.....	11
2.2.3 Ταξινόμηση βάσει στόχου	11
2.3 Φάσεις κλινικών δοκιμών: Στάδια ανάπτυξης ενός φαρμάκου	12
2.3.1 Μείωση χρονοδιαγράμματος στην ανάπτυξη φαρμάκων	13
2.3.2 Ο ρόλος του CRO (Contract Research Organization) στις κλινικές δοκιμές	16
2.4 Διαδικασία έγκρισης διεξαγωγής κλινικής μελέτης	18
2.5 Διενέργεια κλινικών δοκιμών: Συχνά προβλήματα και προτάσεις	20
2.6 Η οικονομική προοπτική στις κλινικές μελέτες	22
2.7 Η Ελλάδα ως κόμβος έρευνας και ανάπτυξης	23
2.8 Επιλογή τόπου διεξαγωγής κλινικής έρευνας	24
2.8.1 Πρακτικές άλλων ευρωπαϊκών χωρών - Παραδείγματα προς μίμηση	24
2.9 Αναδυόμενες χώρες στη διεξαγωγή κλινικών μελετών: Οι χώρες Ασίας-Ειρηνικού	27
2.9.1 Επισκόπηση Contract Research Organization (CRO) αγοράς	28
2.9.2 Τάσεις της CRO αγοράς	30
2.9.3 Ρυθμιστικοί κανόνες	32
3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ	36
4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	39

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ & ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

Ελληνόγλωσσες

Ε&Α	Έρευνα και Ανάπτυξη
Ε.Ε	Ευρωπαϊκή Ένωση
ΕΕΔ	Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας
ΕΛΚΕ/ΕΛΚΕΑ	Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας/Ανάπτυξης
ΕΟΦ	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΣΦΕΕ	Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος
Υ.ΠΕ	Υγειονομική Περιφέρεια
ΦΕΚ	Φύλλο Εφημερίδας της Κυβέρνησης

Ξενόγλωσσες

ACT	Access to COVID-19 Tools
CRA	Clinical Research Associate
CRF	Case Report Form
CRO	Contract research organization
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CTA	Clinical Trial Assistant
CTR	Clinical Trials Regulation
CDE	Center for drug evaluation
CDSCO	Central Drug Standards Control Organization
CTIL	Clinical Trial Import License
CTX	Clinical Trial Exemption
DCGI	Drugs Controller General of India
DGDA	Directorate General of Drug Administration
DOH	Department of Health
EC	Ethics committee
ECCRT	European Centre for Clinical Research Training
EMA	European Medicines Agency
FAMHP	Federal Agency for Medicines and Health Products
FDA	Food & Drug Administration
FTE	Full-time Equivalent
HAS	Health Sciences Authority

GCP	Good clinical practice
ICF	Informed Consent Form
ICH	International Conference on Harmonization
IRB	Institutional Review Board
J&J	Johnson & Johnson
MFDS	Ministry of Food and Drug Safety
MHLW	Ministry of Health, Labor and Welfare
MOH	Ministry of Health
NEXT	National Experimental Therapeutic Partnership
NIHR	National Institute for Health Research
NMPA	National Medical Products Administration
PET-CT	Positron Emission Tomography - Computed Tomography
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PwC	PriceWaterhouseCoopers
R&D	Research & Development
SFDA	State Food and Drug Administration
TGA	Therapeutic Goods Administration

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν απαραίτητο μέσο για το σχεδιασμό φαρμακευτικών θεραπειών, τη βελτίωση της υγειονομικής περίθαλψης και του βιοτικού επιπέδου προσφέροντας πολλά οφέλη για τους ασθενείς, τους επαγγελματίες υγείας και την εθνική οικονομία. Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως σκοπό την αποτύπωση της δραστηριότητας των κλινικών μελετών στην Ελλάδα, τα προβλήματα που προκύπτουν κατά τη διεξαγωγή τους και προτάσεις για την αντιμετώπισή τους. Τα κύρια προβλήματα των κλινικών δοκιμών στη χώρα μας αποτελούν α) η περιορισμένη ενημέρωση και συμμετοχή του πληθυσμού, β) το περιορισμένο εξειδικευμένο προσωπικό, γ) οι χρονοβόρες γραφειοκρατικές διαδικασίες και δ) η έλλειψη εκσυγχρονισμένου νοσοκομειακού εξοπλισμού και ψηφιακών υποδομών. Ωστόσο, οι κλινικές δοκιμές ως κόμβος έρευνας και οικονομικής ανάπτυξης, αρχίζουν να κερδίζουν έδαφος στον ελλαδικό χώρο την τελευταία δεκαετία με α) την εισροή CRO (Contract research organization, Κατ' Ανάθεση Οργανισμός Έρευνας) και β) τις βελτιωμένες διαδικασίες διεξαγωγής και έγκρισης κλινικών μελετών. Γίνεται εκτενής περιγραφή των στρατηγικών δράσεων και των αποτελεσμάτων στη διεξαγωγή των κλινικών μελετών που υιοθετούνται σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες. Επίσης, ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στις χώρες Ασίας-Ειρηνικού ως αναδυόμενες περιοχές για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών στο μέλλον. Η εφαρμογή διεθνών στρατηγικών δράσεων και αναδυόμενων μελλοντικών ενεργειών στη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών, μπορεί να καταστήσει την Ελλάδα ως ένα ανταγωνιστικό προορισμό διενέργειας κλινικών μελετών τα επόμενα χρόνια. Επιπλέον, η πανδημία του COVID-19 έφερε επανάσταση στη διεξαγωγή κλινικών μελετών με την εισαγωγή του fast-track σχεδιασμού και την άμεση έγκριση φαρμάκων από τις αρμόδιες αρχές. Η ενσωμάτωση fast-track διαδικασιών στην Ελλάδα, αναμένεται να μειώσει τα χρονοδιαγράμματα ανάπτυξης φαρμάκων ανεβάζοντας την ανταγωνιστικότητα της χώρας σε διεθνές επίπεδο. Η παρούσα εργασία προτείνει σύγχρονες βιώσιμες στρατηγικές προκειμένου η κλινική έρευνα στην Ελλάδα να αποτελέσει κόμβο οικονομικής και επιστημονικής ανάπτυξης. Απαραίτητη προϋπόθεση αποτελούν η εκμετάλλευση των ευκαιριών και η ανταπόκριση στις προκλήσεις που διαμορφώνει το μεταβαλλόμενο πλαίσιο διενέργειας κλινικών μελετών σε εγχώριο και διεθνές επίπεδο.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Κλινική έρευνα, Ελλάδα, Αναδυόμενες χώρες, COVID-19

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως σκοπό να αναδείξει **α.** τη σημασία εκπόνησης κλινικής έρευνας, **β.** τα εμπόδια που συχνά προκύπτουν κατά τη διαδικασία των κλινικών μελετών και προτάσεις για την αντιμετώπισή τους, **γ.** την ανάγκη και τις δυνατότητες για πραγματοποίηση κλινικής δραστηριότητας στην Ελλάδα και τέλος, **δ.** τις ανερχόμενες χώρες (Ευρωπαϊκές και Ασιατικές) στη διεξαγωγή κλινικών μελετών. Συγκεκριμένα, στην εργασία αυτή περιγράφεται η δραστηριότητα της κλινικής έρευνας στην Ελλάδα και αναλύονται οι πρακτικές άλλων χωρών που επιτυγχάνουν στον τομέα της κλινικής έρευνας και μπορούν να λειτουργήσουν ως παραδείγματα προς μίμηση για τη χώρα μας. Σε όλα τα μέρη της εργασίας, σχολιάζεται πώς η έλευση της πανδημίας COVID-19 επιτάσσει αλλαγές στην κλινική έρευνα. Συμπερασματικά, η παρούσα εργασία στοχεύει να προτείνει σύγχρονες βιώσιμες στρατηγικές και να ευαισθητοποιήσει το κοινό προκειμένου η κλινική έρευνα στην Ελλάδα να αποτελέσει κόμβο οικονομικής και επιστημονικής ανάπτυξης.

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κλινική έρευνα αποτελεί κομβικό σημείο για την κοινωνία και είναι δείκτης της προόδου των επιστημών της υγείας καθώς αυξάνει τον αριθμό και την ποιότητα νέων φαρμάκων και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ανθρώπων¹. Συγκεκριμένα στην κλινική έρευνα, οι τυχαιοποιημένες μελέτες αποτελούν την ανώτερη μεθοδολογία στην ιεραρχία των μελετών με σκοπό τη σύγκριση ανθρώπινων παρεμβάσεων². Αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια νέων θεραπευτικών ή ήδη γνωστών παρεμβάσεων κι επιχειρούν να αναγνωρίσουν τη μέγιστη θεραπευτική αξία κάθε φαρμάκου. Ο σχεδιασμός κι η διεξαγωγή των κλινικών μελετών χαρακτηρίζεται από τον αυστηρό έλεγχο (επιστημονικό, δεοντολογικό, ηθικό) και τη μεθοδολογία. Το βασικό χαρακτηριστικό των κλινικών μελετών είναι ότι χρησιμοποιούν αποτελέσματα από ένα περιορισμένο δείγμα για να εξαχθούν συμπεράσματα για το γενικό πληθυσμό των ασθενών που θα χρήζουν της συγκεκριμένης θεραπευτικής παρέμβασης.

Οι κλινικές μελέτες αποτελούν μία διαδικασία αξιολόγησης ενός ερευνητικού φαρμάκου ή ιατροτεχνολογικού βοηθήματος που συνδέεται άμεσα με τη διαδικασία έγκρισης και εισαγωγής του στην αγορά, με σκοπό να μπορεί να το χρησιμοποιήσει ο γιατρός προς τον ασθενή του. Ως κλινική μελέτη ορίζεται κάθε επέμβαση επί ανθρώπου η οποία αποσκοπεί α) στον καθορισμό της κλινικής και φαρμακολογικής αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου, β) στον καθορισμό πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών του εκάστοτε φαρμάκου, ή γ) στη μελέτη της φαρμακοκινητικής του υπό έρευνα φαρμάκου, με στόχο τη διακρίβωση της ασφάλειας και/ή της αποτελεσματικότητας^{3,4}.

Φάρμακο είναι μία χημική ή φυσική ουσία σε οποιαδήποτε μορφή της ύλης (αέριο, υγρό, στερεό) που μπορεί να δρα στο βιολογικό υπόστρωμα του οργανισμού και να μεταβάλλει βιολογικές διαδικασίες⁵. Η μεταβολή των διαδικασιών αυτών μπορεί να έχει θεραπευτικό – επιθυμητό αποτέλεσμα, μπορεί όμως να δρα και αποτρεπτικά. Τα φάρμακα χορηγούνται στους ασθενείς ή υγιείς ανθρώπους με σκοπό την πρόληψη (π.χ. εμβόλια), τη διάγνωση (π.χ. ραδιοφάρμακο για PET-CT), τη θεραπεία νόσων ή/και συμπτωμάτων, την υποκατάσταση ουσιών του οργανισμού (π.χ. ηλεκτρολύτες) ή τη μεταβολή βιολογικών λειτουργιών προς μία επιθυμητή διαδικασία.

Οι κλινικές μελέτες σε ανθρώπους (υγιείς ή ασθενείς) σχεδιάζονται για να απαντούν σε συγκεκριμένες επιστημονικές/ιατρικές ερωτήσεις σχετικά με την εκάστοτε νέα θεραπεία (παρέμβαση) ή/και γνωστές, ήδη υπάρχουσες θεραπείες που απαιτούν περαιτέρω μελέτη και σύγκριση. Οι κλινικές δοκιμές δημιουργούν δεδομένα σχετικά με τη δοσολογία, την

ασφάλεια (τοξικότητα) και την αποτελεσματικότητα. Παράλληλα, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών βοηθούν τους επιστήμονες να κατανοήσουν περαιτέρω παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της νόσου. Διεξάγονται μόνο αφού λάβουν έγκριση από την επιτροπή υγείας/δεοντολογίας στη χώρα όπου ζητείται η έγκριση της θεραπείας. Αυτές οι αρχές είναι υπεύθυνες για τον έλεγχο της σχέσης κινδύνου/οφέλους της δοκιμής και η έγκρισή τους δεν σημαίνει ότι η θεραπεία είναι «ασφαλής» ή αποτελεσματική, παρά μόνο ότι μπορεί να διεξαχθεί η δοκιμή.

2 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

2.1 Τα Οφέλη των κλινικών δοκιμών

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι κλινικές δοκιμές αποτελούν απαραίτητο μέσο για τη μελέτη διάφορων ασθενειών, το σχεδιασμό φαρμακευτικών θεραπειών, τη βελτίωση της παρεχόμενης υγειονομικής περίθαλψης και τέλος, τη βελτίωση του βιοτικού μας επιπέδου. Τα οφέλη είναι πολλά για τον ασθενή, τους επαγγελματίες υγείας και την εθνική οικονομία. Συγκεκριμένα, δίνεται η δωρεάν δυνατότητα πρόσβασης ασθενών σε νέες βελτιωμένες θεραπείες και φάρμακα, και σε ιατρική παρακολούθηση υψηλού επιπέδου⁶. Επίσης, μέσω των κλινικών δοκιμών οι επαγγελματίες υγείας εκπαιδεύονται σε πραγματικό χρόνο και αποκτούν πολύτιμη εμπειρία στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενειών. Συνάμα, προωθείται η συνεργασία αφού γίνεται δικτύωση των ερευνητών με συναδέλφους στο εξωτερικό⁷. Τέλος, οι κλινικές μελέτες για την εθνική οικονομία σημαίνουν εισροή σημαντικών κεφαλαίων από το εξωτερικό, δυνατότητα επενδύσεων σε δομές υγείας και νέες θέσεις εργασίας. Ωστόσο, αν και στην Ευρώπη επενδύονται ετησίως πάνω από €36 δις, η Ελλάδα απορροφά μόλις €100 εκατομμύρια⁸.

2.2 Ταξινόμηση κλινικών δοκιμών

Διακρίνονται δύο βασικές κατηγορίες κλινικών μελετών ανάλογα με το βαθμό παρέμβασης: Οι **Παρεμβατικές** και οι **Μη Παρεμβατικές**⁹.

2.2.1 Παρεμβατικές

Παρεμβατικές, ή αλλιώς κλινικές δοκιμές, είναι οι μελέτες που διεξάγονται στον άνθρωπο και αποβλέπουν στο χαρακτηρισμό των ενδείξεων, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.

τητας ενός φαρμάκου που βρίσκεται υπό έρευνα. Παράλληλα, προσδιορίζονται οι ανεπιθύμητες δράσεις του και τα κλινικοφαρμακολογικά χαρακτηριστικά του στον άνθρωπο. Σε αυτές τις κλινικές δοκιμές, η θεραπευτική μεθοδολογία είναι ανεξάρτητη της συνήθους κλινικής πρακτικής του συμμετέχοντος κράτους. Κάθε τέτοια μελέτη έχει στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας και/ή της αποτελεσματικότητας των υπό μελέτη φαρμάκων.

2.2.2 Μη Παρεμβατικές

Ως μη παρεμβατικές χαρακτηρίζονται όλες οι μελέτες πλην των κλινικών δοκιμών. Είναι εκείνες όπου το φάρμακο χορηγείται σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στην άδεια κυκλοφορίας του και τις εγκεκριμένες ενδείξεις. Οι συμμετέχοντες ασθενείς δεν εντάσσονται σε οποιαδήποτε άλλη επιπρόσθετη διαγνωστική ή θεραπευτική παρέμβαση. Οι μελέτες αυτές αποσκοπούν στην αξιολόγηση της ασφάλειας ή/και της αποτελεσματικότητας του υπό μελέτη φαρμάκου στην καθημερινή κλινική πρακτική ή των επιπτώσεων αυτού στην ποιότητα ζωής των ασθενών που το λαμβάνουν. Στους ασθενείς δεν εφαρμόζονται επιπρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης και για την ανάλυση των συλλεγόμενων δεδομένων εφαρμόζονται επιδημιολογικές μέθοδοι.

Υπάρχουν επίσης οι κλινικές δοκιμές χαμηλής παρέμβασης κατά της οποίες τα υπό έρευνα φάρμακα έχουν άδεια κυκλοφορίας και συνταγογραφούνται σύμφωνα με τις οδηγίες της άδειας κυκλοφορίας και με το πρωτόκολλο της μελέτης. Σε αυτές τις δοκιμές οι πρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης δεν προκαλούν περισσότερο από τον ελάχιστο πρόσθετο κίνδυνο ή επιβάρυνση για την ασφάλεια των συμμετεχόντων σε σύγκριση με τη συνήθη κλινική πρακτική σε οποιοδήποτε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος (Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και Συμβούλιο Ευρωπαϊκής Ένωσης, 2014), (ΦΕΚ, 2018).

2.2.3 Ταξινόμηση βάσει στόχου

Ένας άλλος τρόπος ταξινόμησης των Κλινικών Μελετών γίνεται με βάση το στόχο τους¹⁰.

Οι στόχοι μπορεί να είναι οι ακόλουθοι:

1. Εκτίμηση Θεραπειών: αξιολογούν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα πειραματικών φαρμάκων, νέων συνδυασμών φαρμάκων ή νέων προσεγγίσεων (Χειρουργικές, Ακτινοθεραπευτικές κ.ά.).

2. Μέθοδοι Πρόληψης Ασθενειών: αναζητούν τρόπους για να εμποδίσουν την εμφάνιση ή επανεμφάνιση μιας ασθένειας.
3. Διαγνωστικοί
4. Ποιότητας Ζωής: διερευνούν τρόπους που ανακουφίζουν και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής κυρίως για χρόνιες παθήσεις ή μετεγχειρητικά – μεταθεραπευτικά.

2.3 Φάσεις κλινικών δοκιμών: Στάδια ανάπτυξης ενός φαρμάκου

Η διαδικασία ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου είναι μια διεργασία που κατά μέσο όρο χρειάζεται χρόνο (10-15 χρόνια) και απαιτεί σημαντικούς οικονομικούς πόρους. Παράλληλα, τα ποσοστά επιτυχίας είναι ελάχιστα, αφού στις ΗΠΑ όχι περισσότερο από το 12% των υποψήφιων φαρμάκων σε κλινικές μελέτες θα εγκριθούν από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA). Μόλις ένα ή δύο από τα 10.000 μόρια που ανακαλύπτονται στο εργαστήριο βασικής έρευνας θα καταλήξει τελικά ως φάρμακο στη διάθεση των ασθενών¹¹. Συγκεκριμένα, μετά την ταυτοποίηση ενός υποψήφιου μορίου στην εργαστηριακή πράξη, ακολουθεί η προκλινική δοκιμασία η οποία πραγματοποιείται σε κύτταρα (*in vitro/ex vivo*) και σε πειραματικά μοντέλα ζώων (*in vivo*) προκειμένου να αξιολογηθούν οι βιολογικές και τοξικολογικές του ιδιότητες στα πλαίσια μιας παθολογικής κατάστασης και να εκτιμηθεί η ασφάλεια¹². Εφόσον, τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων, το υποψήφιο μόριο μπορεί να προχωρήσει στο στάδιο κλινικής μελέτης, οι φάσεις του οποίου περιγράφονται παρακάτω¹⁰.

Φάση I (*First-in-human studies, human pharmacology*): Οι μελέτες εδώ διενεργούνται με 20-100 συνήθως υγιείς εθελοντές ή καρκινοπαθείς (μικρός αριθμός) καθώς υπάρχει ο κίνδυνος άγνωστων παρενεργειών. Στη φάση αυτή προκύπτουν δεδομένα για την επίδραση του φαρμάκου στον άνθρωπο, την ασφάλεια του, το ασφαλές εύρος δοσολογίας του και τις πιθανές ανεπιθύμητες παρενέργειες. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας δεν αποτελεί πρωταρχικό στόχο στη Φάση I. Σχεδόν το 70% προχωρούν στην επόμενη φάση¹³. Στην Ελλάδα, «οι κλινικές δοκιμές φάσης I διεξάγονται αποκλειστικά σε νοσηλευτικά ιδρύματα τα οποία διαθέτουν Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) στην οποία το ερευνητικό κέντρο φάσης I έχει συνεχή 24ωρη πρόσβαση μέσω της ειδικής ομάδας επειγόντων περιστατικών, η οποία μπορεί να προσεγγίσει το ερευνητικό κέντρο εντός ολίγων λεπτών, σε περίπτωση αναγγελίας επείγοντος περιστατικού» (ΦΕΚ, 2018).

Φάση II (*Therapeutic exploratory*): Οι μελέτες εδώ διενεργούνται σε μια μεγαλύτερη ομάδα

ασθενών (100-500). Στη φάση αυτή προκύπτουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στον ασθενή, την τελική δοσολογία και διερευνάται περαιτέρω η ασφάλεια. Επίσης έχει μεγαλύτερη διάρκεια από τη φάση I (από μήνες μέχρι και 2 έτη). Περίπου το 31% των φαρμάκων θα προχωρήσουν στην επόμενη φάση (III) και συνήθως έχουν τα χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας από τις 4 φάσεις των κλινικών μελετών^{14,15}.

Φάση III (*Therapeutic confirmatory*): Οι μελέτες εδώ διενεργούνται σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών (>500, συνήθως 1000-5000). Δοκιμάζεται η αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με άλλες αγωγές. Η καταγραφή παρενεργειών γίνεται πιο λεπτομερώς. Στόχος των μελετών αυτών είναι να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα του υπό δοκιμή φαρμάκου σε σχέση με το τρέχον «χρυσό πρότυπο» θεραπείας ή τα «εικονικά φάρμακα» (placebo) και να διαπιστωθεί η επίπτωση των κοινών παρενεργειών. Η χρήση των placebos έχει πυροδοτήσει συζητήσεις και η ανανεωμένη Διακήρυξη του Ελσίνκι υποστηρίζει τη χρήση της καλύτερης τρέχουσας θεραπείας ως μέσο σύγκρισης αποτρέποντας τη χρήση των εικονικών φαρμάκων. Διαρκούν από 1 έως 4 χρόνια και περίπου το 25-30% των φαρμάκων περνούν στην επόμενη φάση¹⁵. Τυπικά, αναμένεται να αποδειχθεί η ασφάλεια κι η αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου από τουλάχιστον 2 κλινικές δοκιμές φάσης III, ώστε να εγκριθεί από τους κατάλληλους ρυθμιστικούς οργανισμούς όπως ο FDA (Ηνωμένες Πολιτείες) και ο EMA (Ευρωπαϊκή Ένωση).

Φάση IV (*Post-marketing surveillance trial*): Πρόκειται για μελέτες παρατήρησης σε πληθυσμούς που έχουν ως στόχο να αξιολογήσουν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στη θεραπεία της ασθένειας. Καταγράφονται πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους χορήγησης τους, τα οφέλη και την καλύτερη δυνατή χρήση τους και τις σπάνιες παρενέργειες. Διενεργούνται μετά την έγκριση της κυκλοφορίας του φαρμάκου. Σε αυτή τη φάση οι μελέτες είναι συνδεδεμένες με το Marketing και το Market Access καθώς συμβάλλουν στη διείσδυση του σκευάσματος στην φαρμακευτική αγορά και στην προώθηση των πωλήσεών του¹⁵.

2.3.1 Μείωση χρονοδιαγράμματος στην ανάπτυξη φαρμάκων

Το παράδειγμα ανάπτυξης εμβολίων έναντι του ιού SARS-CoV-2 (COVID-19)

Οι εταιρείες μπορούν να χρησιμοποιήσουν διάφορες προσεγγίσεις για να μειώσουν το χρονοδιάγραμμα για την ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου, όπως έγινε και στην περίπτωση ανάπτυξης εμβολίων έναντι του ιού SARS-CoV-2 (Σχήμα 1). Μερικές από τις προσεγγίσεις

που χρησιμοποιήθηκαν στη περίπτωση του COVID-19 συνοψίζονται παρακάτω¹⁶⁻²⁰:

1. Συλλογή και συμμετοχή περισσότερων ανθρώπινων πόρων για την ταχύτερη ανάλυση αποτελεσμάτων από προηγούμενες μελέτες και για το σχεδιασμό των επόμενων στρατηγικών.
2. Συνδυασμός φάσεων κλινικής δοκιμής ή διεξαγωγή παράλληλων μελετών, όπου είναι ασφαλές.
3. Επέκταση της παραγωγικής ικανότητας και της παραγωγής μεγάλης κλίμακας από τις εταιρείες, για να διευκολύνουν την ανάπτυξη εμβολίων χωρίς καθυστέρηση μόλις εγκριθούν. Εντύπωση προκάλεσε το γεγονός ότι ορισμένοι κατασκευαστές εμβολίων άρχισαν να κατασκευάζουν το εμβόλιο κατά της πανδημίας COVID-19 πριν λάβουν άδεια κυκλοφορίας στην Ε.Ε. Αυτό τους επέτρεψε να είναι έτοιμοι και να διανέμουν δόσεις αρκετά γρήγορα για να καλύψουν τη ζήτηση μόλις εγκριθούν. Ωστόσο, πλέον το ευρωπαϊκό ρυθμιστικό δίκτυο φαρμάκων έχει επιταχύνει την έγκριση νέων γραμμών παραγωγής και τοποθεσιών παρασκευής εμβολίων κατά της πανδημίας COVID-19. Οι απαιτήσεις επισήμανσης και συσκευασίας της Ε.Ε είναι επίσης πιο ευέλικτες για τα εμβόλια κατά της πανδημίας COVID-19 και επιτρέπουν την ταχεία διάθεση.
4. Οι fast-track υπηρεσίες για τον COVID-19 πρόσφεραν γρήγορες αναθεωρήσεις για περίπου 800 ερευνητικές μελέτες σε χρονικά διαστήματα ρεκόρ. Αυτή η ταχύτητα κατέστη δυνατή λόγω εφαρμογής πρακτικών που δεν είναι αποδεκτές σε μακροπρόθεσμη βάση, όπως επιμήκυνση του ωραρίου εργασίας, αύξηση εργατικού δυναμικού και μείωση των ερευνών που δεν αφορούν τον COVID-19.
5. Νέο παγκόσμιο σύστημα για τον έλεγχο των κλινικών δοκιμών του COVID-19. Από τον Μάιο του 2020, ο FDA είχε δημοσιεύσει νέες οδηγίες για τους ερευνητές που θα βοηθήσουν να καταστεί η διαδικασία υποβολής αιτήσεων για την έναρξη μελετών για νέα φάρμακα και βιολογικά προϊόντα πιο αποτελεσματική. Περιέγραψε επίσης συστάσεις για το σχεδιασμό κλινικών δοκιμών για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των νέων προϊόντων. Πραγματοποιήθηκαν συναντήσεις για τα φάρμακα και βιολογικά προϊόντα που σχετίζονται με τον COVID-19 ώστε να σχεδιαστεί μια πιο αποτελεσματική παγκοσμίως αποδεκτή διαδικασία για την ενημέρωση των υπηρεσιών σχετικά με τα υποστηρικτικά δεδομένα και να ξεκινήσουν κλινικές δοκιμές γρηγορότερα. Έτσι, αναπτύχθηκαν κοινές συστάσεις για την ανασκόπηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των προϊόντων έρευνας σε δοκιμές μεταγενέστερου σταδίου για τον COVID-19.

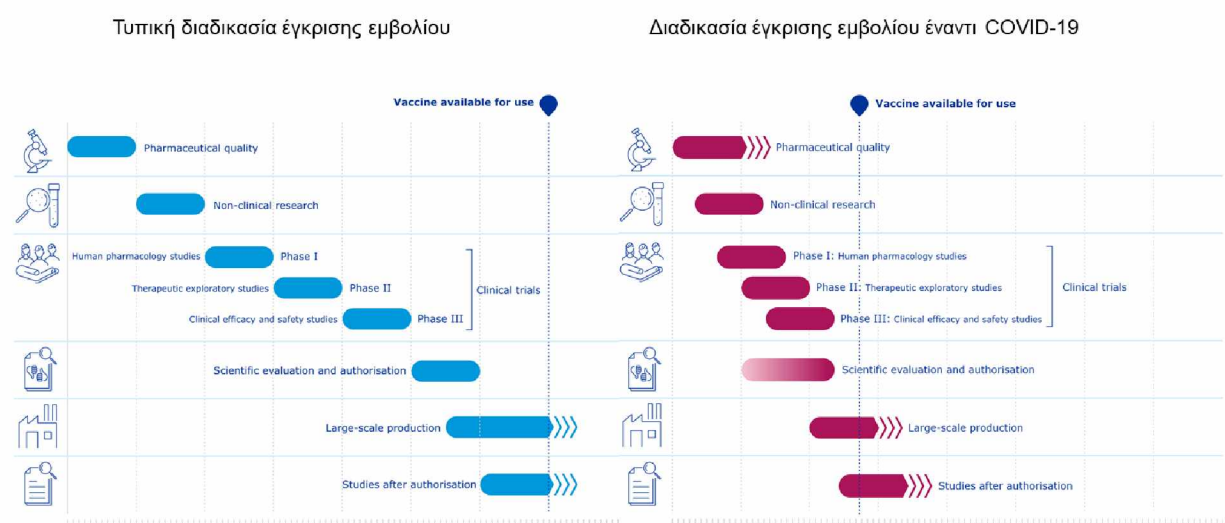
Σε κοινή δήλωση που επικυρώθηκε από τον EMA, οι διεθνείς ρυθμιστικές αρχές φαρμάκων περιέγραψαν τα βασικά χαρακτηριστικά των κλινικών δοκιμών που είναι πιθανότερο να δημιουργήσουν τα τεκμηριωμένα στοιχεία που απαιτούνται για να επιταχυνθεί η έγκριση πιθανών θεραπειών κατά του COVID-19. Ο EMA συνέβαλε επίσης σε μια διεθνή έκθεση σχετικά με τα αποδεκτά πρωταρχικά σημεία σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν για την ανάπτυξη

θεραπειών COVID-19, με στόχο τη διευκόλυνση της ταχείας και συνεπούς εφαρμογής μελλοντικών κλινικών δοκιμών για φάρμακα COVID-19 παγκοσμίως.

6. Οι παγκόσμιες συνεργασίες των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας τόσο για τα εμβόλια, όσο και για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν να επιταχύνουν τις διαδικασίες ανάπτυξης και έγκρισης. Ομοίως, ο Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator αποτελεί μια παγκόσμια συνεργασία για την επιτάχυνση της ανάπτυξης, της παραγωγής και της δίκαιης πρόσβασης σε διαγνωστικές δοκιμές, θεραπείες και εμβόλια έναντι της COVID-19.

Η επέκταση της fast-track υπηρεσίας για κλινικές δοκιμές ανάπτυξης φαρμάκων σε βασικούς τομείς των αναγκών των ασθενών (π.χ. καρδιακές παθήσεις και διαβήτης), παρέχει μια ευκαιρία για γρήγορη και πλήρη αξιολόγηση της πιλοτικής μελέτης και διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο μια γρήγορη επισκόπηση δεοντολογίας μπορεί να ενσωματωθεί σε ευρύτερες διαδικασίες ταχείας έγκρισης και μελέτης. Αυτό περιλαμβάνει την συλλογική ανασκόπηση από όλους τους οργανισμούς που εμπλέκονται στη διαδικασία αξιολόγησης και έγκρισης ενός φαρμακευτικού προϊόντος. Έτσι, προσφέρεται μια ενιαία εφαρμογή με συλλογική ανασκόπηση και απόφαση για κλινική δοκιμή με αποτέλεσμα τη μείωση του χρονοδιαγράμματος. Η fast-track υπηρεσία είναι ένας τρόπος με τον οποίο χρησιμοποιείται η εμπειρία για την έγκριση επείγουσών ερευνών για τον COVID-19 για τη δημιουργία ενός ισχυρού ερευνητικού περιβάλλοντος για όλους τους τύπους έρευνας το οποίο θα διασφαλίζει ότι τα κράτη ακολουθούν τις απαραίτητες διαδικασίες για την διασφάλιση της υγείας και της κοινωνικής περιθάλψης.

Σχήμα 1. Ενδεικτικό χρονοδιάγραμμα για τα εμβόλια έναντι του COVID-19 σε σύγκριση με τα τυπικά εμβόλια²¹.



2.3.2 Ο ρόλος του CRO (Contract Research Organization) στις κλινικές δοκιμές

Ο CRO (Contract Research Organization; Κατ' Ανάθεση Οργανισμός Έρευνας) είναι ένας οργανισμός στον οποίο έχει ανατεθεί από το χορηγό η εκτέλεση ορισμένων ή όλων των εργασιών μιας κλινικής δοκιμής²². Ο ρόλος του CRO είναι κομβικός²³ καθώς αποτελεί τον συνδετικό και συντονιστικό κρίκο μεταξύ του χορηγού, των ερευνητών και των ρυθμιστικών εγκριτικών αρχών (ΕΕΔ, ΕΟΦ). Τα καθήκοντα και οι λειτουργίες του CRO ορίζονται πάντα εγγράφως από το χορηγό και διαφέρουν ανάλογα με την εκάστοτε κλινική μελέτη. Ο CRO αναλαμβάνει την ευθύνη για την ποιότητα και την ακεραιότητα των δεδομένων της κλινικής μελέτης, αλλά η τελική ευθύνη παραμένει στον χορηγό.

Ένας CRO διαθέτει πολλές υπο-ομάδες με συγκεκριμένες αρμοδιότητες, οι οποίες είτε μπορεί να συμμετέχουν όλες σε μία κλινική μελέτη ή μερικές από αυτές (εξαρτάται από τον χορηγό).

Οι κύριες ομάδες μιας CRO είναι²⁴:

- i) **Project manager**: Συντονιστής της ομάδας της CRO και βασικό σημείο επαφής (point of contact) με τον χορηγό.
- ii) **Clinical Research Associate (CRA)**: Υπεύθυνος για την επιτήρηση της μελέτης και πρώτη γραμμή επικοινωνίας με τα ερευνητικά κέντρα.
- iii) **Clinical Trial Assistant (CTA)**: Υπεύθυνος για την επικοινωνία και τις απαραίτητες καταθέσεις των απαραίτητων εγγράφων στις αρμόδιες αρχές, δημιουργία φακέλων, in-house υποστήριξη στον CRA.
- iv) **Safety Manager**: Διαχειρίζεται τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται κατά τη διάρκεια της μελέτης.
- v) **Data Manager**: Διαχείριση δεδομένων που καταγράφονται στα Case Report Forms (CRFs) και εκδίδει διευκρινιστικές ερωτήσεις (data queries).
- vi) **Bio-Statistician**: Υπεύθυνος για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης.
- vii) **Medical Writer**: Συμμετέχει στη συγγραφή του πρωτοκόλλου, του έντυπου συγκατάθεσης της τελικής αναφοράς της μελέτης κ.α.
- viii) **Quality Assurance Manager**: Υπεύθυνος για την διασφάλιση της ποιότητας της μελέτης σε όλα τα στάδια, μέσω περιοδικών ελέγχων των εγγράφων, είτε με επισκέψεις και επιτόπιο έλεγχο στα ερευνητικά κέντρα (Site Audits).

Βασικές ευθύνες του CRO πριν την έναρξη της μελέτης είναι η μελέτη της δυνατότητας υλοποίησης (feasibility) έτσι ώστε να καταλήξει στη σωστή επιλογή ερευνητών/κέντρων ελέγχοντας ότι διαθέτουν απαραίτητους πόρους για την επιτυχή διεξαγωγή της μελέτης. Επίσης, προετοιμάζει όλα τα βασικά έγγραφα της μελέτης (Πρωτόκολλο, Informed Consent Form-ICF, Case Report Form-CRF, Πλάνο Επιτήρησης, Πλάνο Εκτίμησης Κινδύνου, Πλάνο Διαχείρισης Δεδομένων, Πλάνο Στατιστικής Ανάλυσης κ.α.) και των ηλεκτρονικών βάσεων της μελέτης (CRF database, Safety database, κ.α.). Τέλος, προετοιμάζει τις απαραίτητες καταθέσεις σε όλες τις ρυθμιστικές αρχές (Νοσοκομείο, ΕΟΦ, ΕΕΔ, ΕΛΚΕ/ΕΛΚΕΑ), ώστε να λάβουν την έγκριση διεξαγωγής και φροντίζει για την υπογραφή των συμβάσεων όλων των εμπλεκόμενων μελών.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι εργαζόμενοι του CRO πραγματοποιούν επισκέψεις έναρξης της μελέτης (Initiation Visits) σε όλα τα ερευνητικά κέντρα κατά τις οποίες εκπαιδεύουν τους ερευνητές στο πρωτόκολλο και σε όλες τις απαραίτητες διαδικασίες της μελέτης. Αναλαμβάνουν την επιτήρηση της μελέτης μέσω τακτικών επισκέψεων (On-site ή Remote Monitoring Visits) που σκοπό έχουν να διασφαλίσουν α) την προστασία των δικαιωμάτων και της ασφάλειας των ασθενών, β) ότι τα δεδομένα της μελέτης είναι ακριβή, ακέραια και επικαιροποιημένα και γ) ότι η μελέτη διεξάγεται σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο, το GCP και τις ρυθμιστικές απαιτήσεις. Συγκεκριμένα, γίνεται έλεγχος για τον εάν τα ICFs έχουν υπογραφεί πριν οποιαδήποτε πράξη σχετική με την μελέτη, εάν το φάρμακο φυλάσσεται και χορηγείται σύμφωνα με το πρωτόκολλο, εάν τα CRFs είναι σωστά συμπληρωμένα, καθώς και οι ιατρικοί φάκελοι των ασθενών και τέλος, αν έχουν αναφερθεί και παρακολουθηθεί σωστά όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο CRO έχει συνεχή επικοινωνία τόσο με τους ερευνητές της μελέτης όσο και με το χορηγό και τα υπόλοιπα εμπλεκόμενα μέρη με σκοπό τη καταγραφή, αναφορά και επίλυση προβλημάτων.

Με την ολοκλήρωση της μελέτης, ο CRO διασφαλίζει ότι τα δεδομένα που έχουν συλλεχθεί είναι πλήρη και ακριβή και έχουν λυθεί όλες οι απορίες που έχουν προκύψει. Πραγματοποιεί την επίσκεψη λήξης (Close-out Visit) της μελέτης σε όλα τα ερευνητικά κέντρα κατά την οποία επιλύονται όλες οι τελευταίες εκκρεμότητες. Επίσης, μπορεί να του ανατεθεί η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, καθώς και η τελική αναφορά. Ο CRO μεσολαβεί για την ενημέρωση όλων των εμπλεκόμενων αρχών και φορέων για την ολοκλήρωση της μελέτης και τα αποτελέσματα αυτής. Τέλος, ολοκληρώνει την αρχειοθέτηση των φακέλων της μελέτης (Trial Master File & Investigator Site File) και ενημερώνει εγγράφως για το χρόνο τήρησης των αρχείων.

2.4 Διαδικασία έγκρισης διεξαγωγής κλινικής μελέτης

Το παρόν ρυθμιστικό πλαίσιο για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών στην Ελλάδα είναι η Οδηγία 2001/20/ ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου, ενώ το μελλοντικό ρυθμιστικό πλαίσιο αφορά τον κανονισμό 536/2014 (CTR).

Για την έγκριση ή τροποποίηση μιας κλινικής δοκιμής κατατίθενται στον ΕΟΦ αίτηση με όλα τα απαιτούμενα δικαιολογητικά. Οι κλινικές δοκιμές εγκρίνονται από τον ΕΟΦ υπό την προϋπόθεση ότι έχει γνωμοδοτήσει θετικά η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (ΕΕΔ).

Υποβολή αίτησης

Για την διεξαγωγή κλινικής δοκιμής στην Ελλάδα απαιτείται προηγούμενη έγκριση από τον ΕΟΦ. Προκειμένου να λάβει έγκριση, ο χορηγός υποβάλλει φάκελο αίτησης μέσω της πύλης που αναφέρεται στο άρθρο 80 του κανονισμού 536/2014 της Ε.Ε. Η διαδικασία υποβολής και επικύρωσης της αίτησης γίνεται σύμφωνα με τα αναφερόμενα στο άρθρο 5 του κανονισμού 536/2014 της Ε.Ε. Από το 2021 οι αιτήσεις υποβολής μπορούν να γίνουν εξολοκλήρου ηλεκτρονικά.

Η αίτηση, το πρωτόκολλο, το πληροφοριακό υλικό για τους ασθενείς, το έντυπο συναίνεσης μετά από ενημέρωση, η επισήμανση (labeling), οι κάρτες ασθενών, και η σύμβαση ασφάλισης πρέπει να είναι στην ελληνική γλώσσα, εφόσον η κλινική μελέτη διεξάγεται στην Ελλάδα. Τα υπόλοιπα στοιχεία της αίτησης μπορούν να υποβάλλονται στην αγγλική γλώσσα, ωστόσο πρέπει να είναι διαθέσιμα και στην ελληνική γλώσσα, εφόσον και οποτεδήποτε ζητηθούν από τον ΕΟΦ.

Αξιολόγηση

Η κλινική δοκιμή αποτελεί αντικείμενο επιστημονικής και δεοντολογικής αξιολόγησης και εγκρίνεται σύμφωνα με το άρθρο 8 του κανονισμού 536/2014 της Ε.Ε. Ο ΕΟΦ ενεργεί κατά τα οριζόμενα στον άνω Κανονισμό, ανάλογα με το εάν έχει λάβει την ιδιότητα του «αναφέροντος» ή του «ενδιαφερόμενου» Κράτους μέλους. Ο ΕΟΦ κοινοποιεί στον χορηγό την έκθεση αξιολόγησης του μέρους I, σύμφωνα με τη διαδικασία που αναφέρεται στο άρθρο 6 του κανονισμού 536/2014 της Ε.Ε.

Η δεοντολογική αξιολόγηση διενεργείται από την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας. Η αξιολόγηση αυτή περιλαμβάνει πτυχές που εξετάζονται στο μέρος II στα πλαίσια της έγκρισης κλινικής δοκιμής κατά την έννοια του άρθρου 7 του κανονισμού 536/2014 της Ε.Ε.

και μπορεί να περιλαμβάνει πτυχές, που ρητά αναφέρονται στο άρθρο 21 και που εξετάζονται στο μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης κατά την έννοια του άρθρου 6, εφόσον είναι αναγκαίο, προκειμένου να ολοκληρωθεί η δεοντολογική αξιολόγηση του μέρους II. Η ΕΕΔ συντάσσει την έκθεση αξιολόγησης για το μέρος II σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 7 του κανονισμού 536/2014 της Ε.Ε. και την υποβάλλει στον ΕΟΦ πέντε ημέρες πριν την εκπνοή των οριζόμενων προθεσμιών.

Πρόσωπα που αξιολογούν την αίτηση

Ο ΕΟΦ μεριμνά ώστε η επικύρωση και αξιολόγηση της αίτησης να διενεργείται από πρόσωπα που δεν ενέχονται σε σύγκρουση συμφερόντων και τα οποία είναι ανεξάρτητα από τον χορηγό, το κέντρο διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής, τους συμμετέχοντες ερευνητές, τα άτομα που χρηματοδοτούν την κλινική δοκιμή, και κάθε άλλη αθέμιτη επιρροή εν γένει, περιλαμβανομένων των οικονομικών ή προσωπικών συμφερόντων, τηρουμένων και των σχετικών διατάξεων του Κώδικα Διοικητικής Διαδικασίας για την εγγύηση της ανεξαρτησίας και της διαφάνειας. Προς τον σκοπό αυτό, τα εν λόγω πρόσωπα υποβάλλουν υπεύθυνη δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων και εμπιστευτικότητας, ανανεούμενη ετησίως. Στα παραπάνω πρόσωπα περιλαμβάνονται και οι εξωτερικοί εισηγητές του ΕΟΦ για την αξιολόγηση μιας αίτησης κλινικής δοκιμής.

Καταλληλότητα των ατόμων που συμμετέχουν στη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής

Ο κύριος ερευνητής είναι κλινικός ιατρός με άδεια ασκήσεως επαγγέλματος στην Ελλάδα, η οποία ουδέποτε στο παρελθόν έχει ανασταλεί, αφαιρεθεί ή ανακληθεί και διαθέτει τις αναγκαίες επιστημονικές γνώσεις και την εμπειρία στην περίθαλψη ασθενών. Οι ερευνητές που συμμετέχουν στη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής είναι επαγγελματίες υγείας, ενώ τα μέλη της ερευνητικής ομάδας μπορεί να είναι εργαζόμενοι στο νοσηλευτικό ίδρυμα ή εξωτερικοί συνεργάτες. Όλοι οι επαγγελματίες συμμετέχοντες οφείλουν να διαθέτουν επικαιροποιημένα πιστοποιητικά γνώσης των αρχών Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCP). Ο συντονιστής ερευνητής που ορίζεται στην κλινική δοκιμή οφείλει να είναι και κύριος ερευνητής σε ένα από τα ερευνητικά κέντρα της κλινικής δοκιμής.

Απόφαση για την κλινική δοκιμή

Ο ΕΟΦ ενημερώνει τον χορηγό μέσω της πύλης της Ε.Ε εάν έχει εγκριθεί η κλινική δοκιμή ή εάν η έγκρισή της υπόκειται σε όρους ή εάν έχει απορριφθεί. Σε περίπτωση που η «Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας» εκδώσει αρνητική γνώμη, ο ΕΟΦ απορρίπτει την αίτηση. Η ενημέρωση γίνεται με μία μόνο απόφαση εντός πέντε ημερών όπως προβλέπεται στο άρθρο 8 του Κανονισμού 536/2014 της Ε.Ε.

Διαδικασία προσφυγής κατά της απόρριψης

Σε περίπτωση έκδοσης απορριπτικής απόφασης, ο χορηγός δύναται να υποβάλλει ένσταση ενώπιον του ΔΣ/ΕΟΦ, εντός προθεσμίας 15 ημερών από την ημερομηνία ενημέρωσης του χορηγού, σύμφωνα με τα οριζόμενα στην παράγραφο 8 του άρθρου 8 του Κανονισμού.

2.5 Διενέργεια κλινικών δοκιμών: Συχνά προβλήματα και προτάσεις

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα έρευνας του συνδέσμου φαρμακευτικών επιχειρήσεων Ελλάδος (ΣΦΕΕ) το 2019²⁵ μέσω προσωπικών συνεντεύξεων με δομημένο ερωτηματολόγιο στους Διοικητές, Ερευνητές και Οικονομικούς συμβούλους από 27 Ελληνικά νοσοκομεία (24 δημόσια και 3 ιδιωτικά, βλ. Πίνακα. 1) της Ελλάδας με τη βοήθεια του Υπουργείου Υγείας αλλά και σύμφωνα με έρευνα μέσω της PWC το 2021⁸, συλλέχθηκαν τα ακόλουθα συμπεράσματα σχετικά με τα ζητήματα που προκύπτουν κατά την εκπόνηση κλινικών δοκιμών:

1. Έλλειψη δομών σχετικών με τις ανάγκες κάθε κλινικής μελέτης, ικανών να δεχτούν τους εθελοντές και να γίνει ικανοποιητική παρακολούθηση (monitoring) της πορείας τους.
2. Δεν υπάρχει επαρκές εξειδικευμένο νοσοκομειακό προσωπικό και προγράμματα ειδικής εκπαίδευσης.
3. Γραφειοκρατικά εμπόδια: καθυστέρηση έγκρισης της κλινικής δοκιμής από τον ΕΟΦ.
4. Έλλειψη κουλτούρας δοκιμών από τους ίδιους τους επαγγελματίες υγείας. Επικρατεί ένα αίσθημα καχυποψίας προς την ίδια τη μελέτη ή ακόμα και μη τήρηση του ερευνητικού πρωτοκόλλου.
5. Η ενημέρωση για τις κλινικές δοκιμές και η συμμετοχή του πληθυσμού είναι περιορισμένη από την ίδια την πολιτεία. Συγκεκριμένα, πολλές κλινικές δοκιμές αποτυγχάνουν να συνεχίσουν, καθώς δε συγκεντρώνουν κατάλληλο αριθμό συμμετοχών. Επίσης, η κλινική έρευνα δεν επικοινωνείται στον κόσμο μέσω κάποιας ειδικής πλατφόρμας ή επίσημης δημόσιας ιστοσελίδας ή άλλων ενημερωτικών δράσεων. Ως αποτέλεσμα, το κοινό δεν είναι επαρκώς ενημερωμένο σχετικά με τη σημασία και την αξία των κλινικών δοκιμών και συχνά έχει προκαταλήψεις σχετικά με τις προσδοκίες και τις παρενέργειες αυτών των μελετών.
6. Έλλειψη κατάλληλων ασθενών. Ο χρόνος αναμονής για τη διενέργεια των απαραίτητων εξετάσεων προκειμένου ένας ασθενής να δύναται να συμμετάσχει στη μελέτη είναι μεγάλος. Ακόμα και κατά τη διάρκεια της μελέτης, πολλές φορές οι εξετάσεις που διενεργούνται δε μπαίνουν σε προτεραιότητα από τα εργαστήρια.
7. Δεν υπάρχει οργανωμένο γραφείο κλινικών μελετών.

8. Δύσκολη συνεργασία με τους επιστημονικούς υπευθύνους. Συχνά δεν επικρατεί κλίμα εμπιστοσύνης μεταξύ τους καθώς είναι διαφορετικού γνωστικού υπόβαθρου.
9. Αδυναμία εμπειριστατωμένης παρακολούθησης των δοκιμών λόγω συνεχών τροποποιήσεων στο ερευνητικό πρωτόκολλο.
10. Δεν υπάρχει τρόπος να ελεγχθούν τα έσοδα από τις δοκιμές καθώς δεν υπάρχει κάποιος οργανισμός υπεύθυνος για αυτόν το σκοπό.

Κάποιες προτάσεις για την άρση των δυσκολιών κατά την εκπόνηση κλινικών δοκιμών είναι οι παρακάτω:

1. Βελτίωση των δομών εντός νοσοκομείου.
2. Λιγότερη γραφειοκρατία. Ταχύτερη διαδικασία εγκρίσεων μέσω προτεραιοποίησης των κλινικών δοκιμών.
3. Καλύτερη επικοινωνία όλων των εμπλεκόμενων μέσω περισσότερων συναντήσεων και δημιουργίας πλατφόρμας άμεσης επικοινωνίας.
4. Ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του πληθυσμού από την πολιτεία. Η γνώση είναι το βασικότερο μέσο για την προσέλκυση συμμετεχόντων. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι οι κλινικές δοκιμές και η ανάπτυξη νέων θεραπειών έχουν προβληθεί στο κοινό αρκετά λόγω του COVID-19, οπότε αυτό αναμένεται να συμβάλλει στην ευαισθητοποίηση του πληθυσμού.
5. Παρακολούθηση κάθε φάσης από το πληροφοριακό σύστημα. Ψηφιοποίηση της παρακολούθησης (monitoring) των συμμετεχόντων.
6. Πιο συστηματική ενημέρωση των ασθενών και κατά προτεραιότητα διενέργεια εξετάσεων για τις δοκιμές.
7. Η οικονομική διαχείριση να γίνεται από την οικονομική υπηρεσία. Αναλυτικός οικονομικός απολογισμός μελέτης.

Πίνακας 1. Συμμετέχοντα νοσοκομεία στην έρευνα του 2019²⁵

	Συμμετέχοντα Νοσοκομεία
1	Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό
2	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου
3	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»
4	Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»
5	Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
6	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
7	Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γεώργιος Παπανικολάου»
8	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "Αττικόν"

9	Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»
10	Ιατρικό Διαβαλκανικό Θεσσαλονίκης
11	Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «ΤΖΑΝΕΙΟ»
12	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
13	Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»
14	Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»
15	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
16	Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»
17	«ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ» Νοσοκομείο
18	Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»
19	Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»
20	Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
21	Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών (NNA)
22	Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»
23	Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
24	Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
25	Αντικαρκινικό - Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας»
26	Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
27	Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα»

2.6 Η οικονομική προοπτική στις κλινικές μελέτες

Οι κλινικές μελέτες επηρεάζουν θετικά την οικονομική ανάπτυξη ενός τόπου καθώς α) σημειώνουν μεγάλη εισροή κεφαλαίου και επενδύσεων και β) συγκεντρώνουν εργατικό δυναμικό υψηλής ειδίκευσης²⁶. Προκειμένου να προχωρήσει μια νέα θεραπεία στην αγορά και σε ασθενείς, οι πάροχοι υπηρεσιών υγείας αναζητούν πλέον το ισοζύγιο κόστους/αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, οι κλινικές μελέτες συνήθως υπολείπονται στις εκτιμήσεις κόστους/αποτελεσματικότητας, αφού σχεδιάζονται με γνώμονα τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής της νέας θεραπευτικής αγωγής. Από την άλλη, οι ειδήμονες στα οικονομικά της υγείας αναπτύσσουν τέτοια μοντέλα (βασισμένα στη θεωρία των αποφάσεων) ικανά να συμβάλλουν στο σχεδιασμό μιας κλινικής δοκιμής που θα μπορεί να οδηγήσει στην καλύτερη χρηματοδότηση φαρμάκων. Σε αυτά τα μοντέλα συνυπολογίζονται συνεπώς δεδομένα κόστους με κλινικά δεδομένα⁷.

Για παράδειγμα, οι οικονομικές αποφάσεις και διαπιστεύσεις προκειμένου ένα φάρμακο να κυκλοφορήσει στην αγορά είναι πολύ αυστηρές, καθώς ο παρασκευαστής του φαρμάκου οφείλει να αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του σε μία συγκεκριμένη θεραπευτική ένδειξη. Ωστόσο, καθώς το κόστος παροχής υπηρεσιών υγείας αυξάνεται εκθετικά με το πέρασμα του χρόνου, οι πάροχοι πλέον ζητούν περισσότερες αποδείξεις για τη σχέση ποιότητας και τιμής (value for money). Έτσι, τα περισσότερα ανεπτυγμένα συστήματα υγείας έχουν δημιουργήσει τακτικές αποζημίωσης προκειμένου να αξιολογούν αυτές τις αποδείξεις και να σχεδιάζουν την ασφαλιστική αποζημίωση του φαρμάκου. Συγκεκριμένα, οι πάροχοι λαμβάνουν χρηματική αποζημίωση από ειδικά ασφαλιστικά προγράμματα σε περίπτωση που το παρεχόμενο φάρμακο δεν επιφέρει τα προβλεπόμενα κέρδη. Εν κατακλείδι, η οικονομική αξιολόγηση είναι ένα απαραίτητο μέσο της εκτίμησης της σχέσης ποιότητας και τιμής μιας νέας θεραπείας που στόχο έχει να επιδείξει έναν επιθυμητό λόγο κόστους/αποτελεσματικότητας. Από την άλλη, αυτός ο λόγος είναι δύσκολο να εκτιμηθεί καθώς συνήθως κατά το σχεδιασμό των κλινικών δοκιμών, η συγκέντρωση οικονομικών δεδομένων είναι δευτερευούσης σημασίας.

Συμπερασματικά, ενώ θεωρητικά οι κλινικές μελέτες είναι άμεσα συνδεδεμένες με την οικονομία καθώς συμβάλλουν στην οικονομική ανάπτυξη ενός τόπου για τους λόγους που προαναφέρθηκαν, στην πράξη ο τρόπος με τον οποίο σχεδιάζονται δεν ευνοεί πάντα τη σχέση ποιότητας και τιμής του υπό μελέτη θεραπευτικού σχήματος. Αυτό τελικά μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερήσεις στην κυκλοφορία των νέων φαρμάκων στην αγορά.

2.7 Η Ελλάδα ως κόμβος έρευνας και ανάπτυξης

Ο σύνδεσμος φαρμακευτικών επιχειρήσεων Ελλάδος (ΣΦΕΕ) πρότεινε φέτος⁸ (2021) τη δημιουργία μιας επιτελικής δομής στο υπουργείο Υγείας και σε όλα τα μεγάλα ελληνικά νοσοκομεία (“one-stop shop”) που θα προσελκύει κλινικές δοκιμές (π.χ. η «Trial Nation» είναι η one-stop shop υπηρεσία σχετικά με τις κλινικές δοκιμές στη Δανία). Ως παράδειγμα αναφέρεται η Δανία η οποία ίδρυσε Εθνικό Γραφείο Κλινικών Μελετών το 2012, και σήμερα βρίσκεται στην τρίτη θέση πανευρωπαϊκά στις κατά κεφαλήν επενδύσεις στις κλινικές μελέτες.

Δυστυχώς, η Ελλάδα υστερεί στις κλινικές μελέτες συγκριτικά με άλλες ευρωπαϊκές χώρες ίδιας δυναμικής. Ενδεικτικό είναι το γεγονός ότι ενώ στην Ευρώπη επενδύονται ετησίως πάνω από 36 δις ευρώ, η Ελλάδα απορροφά περίπου 100 εκατομμύρια. Σε σύγκριση με την Ελλάδα, το Βέλγιο προσελκύει 70 φορές περισσότερες επενδύσεις, η Δανία 30 φορές και η Ουγγαρία 5 φορές περισσότερες επενδύσεις σε φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη. Από το

2019, η Ελληνική Πολιτεία έχει προσφέρει οικονομικές διευκολύνσεις που ευνοούν τις επενδύσεις σε έρευνα και ανάπτυξη. Έτσι, έχει παρατηρηθεί μια μικρή αύξηση στις κλινικές δομικές, από 134 κλινικές μελέτες το 2018, σε 154 το 2019 και σε 175 το 2020.

2.8 Επιλογή τόπου διεξαγωγής κλινικής έρευνας

2.8.1 Πρακτικές άλλων ευρωπαϊκών χωρών - Παραδείγματα προς μίμηση

Η τοποθεσία διεξαγωγής μιας κλινικής μελέτης επιλέγεται βάσει παραγόντων όπως το κόστος, ο χρόνος, η ποιότητα των υπηρεσιών, η πρόσβαση σε ασθενείς και οι δυνατότητες της αγοράς. Συγκεκριμένα, ο σύντομος χρόνος έγκρισης, το χαμηλό κόστος και η εύκολη προσβασιμότητα σε ασθενείς αποτελούν τις σημαντικότερες παραμέτρους για τη λήψη της απόφασης για τον τόπο της κλινικής μελέτης. Στη συνέχεια, η ποιότητα και η εμπειρία του προσωπικού και του κέντρου επηρεάζουν σημαντικά την απόφαση. Τέλος, η διαδικασία έγκρισης και οι δυνατότητες της αγοράς αποτελούν συνήθως τους λιγότερους σημαντικούς παράγοντες.

Λαμβάνοντας υπόψιν τις βασικές παραμέτρους επιλογής του τόπου διεξαγωγής μιας κλινικής μελέτης, τέσσερις ευρωπαϊκές χώρες έχουν πραγματοποιήσει μεταρρυθμίσεις στον τομέα κλινικών μελετών προκειμένου να δημιουργήσουν ένα ελκυστικό περιβάλλον⁸. Επίσης, χαρακτηριστική είναι η σύγκριση αυτών των χωρών για τα έτη 2014 και 2018 σχετικά με τις δαπάνες σε E&A: και η τέσσερις χώρες (Ηνωμένο Βασίλειο, Δανία, Βέλγιο, Ουγγαρία) έχουν αυξήσει τις δαπάνες, ενώ η Ελλάδα τις έχει μειώσει⁸ (Σχήμα 2).

2.8.1.1 Ηνωμένο Βασίλειο

Μία από τις ευρωπαϊκές χώρες με τις μεγαλύτερες επενδύσεις στην έρευνα και ανάπτυξη στο φαρμακευτικό κλάδο.

Στρατηγικές δράσεις:

A. Ίδρυση ενός οργανισμού για την επικοινωνία των κλινικών μελετών στους πολίτες μέσω ενημερωτικών εκστρατειών (εκστρατεία «OK to ask») οι οποίες ως στόχο έχουν την ευαισθητοποίηση του κόσμου και στη δημιουργία ενός φιλικού κλίματος ώστε να μπορεί να ρωτάει ελεύθερα και να λαμβάνει μέρος σε κλινικές δοκιμές.

B. Θέσπιση του National Institute for Health Research (NIHR, Εθνικό Ινστιτούτο Έρευνας για την Υγεία).

Γ. Αξιολόγηση της απόδοσης της Διοίκησης με αντικειμενικούς δείκτες (δείκτες απόδοσης)

όπως ο χρόνος που χρειάζεται από την υποβολή ως την έγκριση, η τήρηση του χρονοδιαγράμματος (μέσω ποσοστού των βάσεων δεδομένων που τελικά πραγματοποιήθηκαν), ποσοστό μελετών που πραγματοποιήθηκαν, έγκαιρη εγγραφή ασθενών, ποσοστό ασθενών που εγκαταλείπουν τη μελέτη και, τέλος, ποσοστό μελετών που πετυχαίνουν κρίσιμα ευρήματα.

Αποτελέσματα:

- A. Περισσότεροι άνθρωποι θέλουν να συμμετάσχουν σε κλινικές μελέτες.
- B. Βιοϊατρικές εταιρείες έχουν τη δυνατότητα μέσω του NIHR να έρθουν σε επαφή με ασθενείς και να βοηθήσουν στο σχεδιασμό της κλινικής έρευνας.
- Γ. Τα μέσα ενημέρωσης (τηλεόραση, ραδιόφωνο, εφημερίδα) ανέδειξαν έγκριτους ερευνητές οι οποίοι ενημέρωσαν το κοινό για την αξία της κλινικής έρευνας.
- Δ. Οι δείκτες απόδοσης παρέχουν αίσθημα ασφάλειας στους ενδιαφερόμενους και βοηθούν στη συνεχή βελτίωση.

2.8.1.2 Δανία

Στρατηγικές δράσεις:

- A. Δημιουργία ιστότοπου με εκπαιδευτικά προγράμματα σχετικά με την κλινική έρευνα και τη διεξαγωγή κλινικών μελετών.
- B. Ίδρυση της National Experimental Therapeutic Partnership (NEXT), μιας σύμπραξης δημοσίου και ιδιωτικού τομέα. Το «NEXT» περιλαμβάνει ερευνητικά κέντρα για συγκεκριμένες ασθένειες, τα οποία βρίσκονται εντός Δανικών πανεπιστημιακών νοσοκομείων προκειμένου να διεξάγονται κλινικές μελέτες.
- Γ. Ίδρυση το 2018 ενός εθνικού ιστότοπου (Trial Nation) για την εύκολη πρόσβαση και διεξαγωγή κλινικών μελετών.

Αποτελέσματα:

- A. Οι ερευνητές που εμπλέκονται στις κλινικές μελέτες έχουν τη δυνατότητα να παρακολουθήσουν εκπαιδευτικά προγράμματα μέσω της διαδικτυακής πλατφόρμας.
- B. Το NEXT οδήγησε στην ένωση της βιομηχανίας με κορυφαίους επιστήμονες και ασθενείς οδηγώντας σε παροχή υψηλού επιπέδου υγειονομικών υπηρεσιών και σε συνεχή βελτίωση των διαδικασιών.
- Γ. Στο Trial Nation, οι εταιρείες, οι επενδυτές, οι ασθενείς και οι ερευνητές έχουν τη δυνατότητα να λάβουν πληροφορίες για τις χορηγίες, τη συμμετοχή και τη διεξαγωγή κλινικών μελετών στη Δανία.

2.8.1.3 Βέλγιο

Στρατηγικές δράσεις:

- A. Ίδρυση του FAMHP (Federal Agency for Medicines and Health Products) για την προστασία και προβολή του ρυθμιστικού πλαισίου των κλινικών μελετών.
- B. Υπογραφή του «Pact of the Future» (Σύμφωνο του Μέλλοντος) με τον φαρμακευτικό κλάδο για τη δημιουργία ενός σταθερού πλαισίου με τους επενδυτές.
- Γ. Αποτελεσματικός Εταιρικός Φορολογικός Συντελεστής (Corporate tax rate), ο οποίος είναι χαμηλότερος από αυτόν άλλων χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Ολλανδία, Γερμανία, Γαλλία).
- Δ. Ίδρυση του Ευρωπαϊκού Κέντρου Κατάρτισης για Κλινικές Μελέτες (European Centre for Clinical Research Training - ECCRT), έναν πάροχο επαγγελματικών προγραμμάτων εκπαίδευσης σχετικά με τις Κλινικές Μελέτες.

Αποτελέσματα:

- A. Οι ερευνητές ενθαρρύνονται να διεξάγουν κλινική μελέτη πρώιμης φάσης και οι μικρομεσαίες επιχειρήσεις υποστηρίζονται στις ερευνητικές τους δραστηριότητες.
- B. Υπάρχει μια βιώσιμη πολιτική με οικονομικότερα φάρμακα και ταχύτερη αποζημίωση του φαρμακευτικού κλάδου. Αυτό οδηγεί σε σημαντική μείωση του χρονοδιαγράμματος των κλινικών μελετών με αποτέλεσμα τα νέα φάρμακα βγαίνουν νωρίτερα στην αγορά. Ένα αξιοσημείωτο παράδειγμα ως αποτέλεσμα του ευνοϊκού οικονομικού κλίματος αποτελεί το γεγονός ότι 2 μεγάλες επενδύσεις στο φαρμακευτικό κλάδο πραγματοποιήθηκαν στο Βέλγιο: το JLINX από την J&J και το Genzyme Κέντρο E&A από την Sanofi.
- Γ. Έκπτωση εισοδήματος από διπλώματα ευρεσιτεχνίας και 80% απαλλαγή από παρακράτηση φόρου μισθοδοσίας στους επιστημονικούς ερευνητές.
- Δ. Φορολογικό κίνητρο μέσω πίστωσης φόρου για όσους επενδύουν στο R&D.
- E. Εκπαιδεύσεις που αφορούν κανονιστικά θέματα, διασφάλιση ποιότητας κ.ά.

2.8.1.4 Ουγγαρία

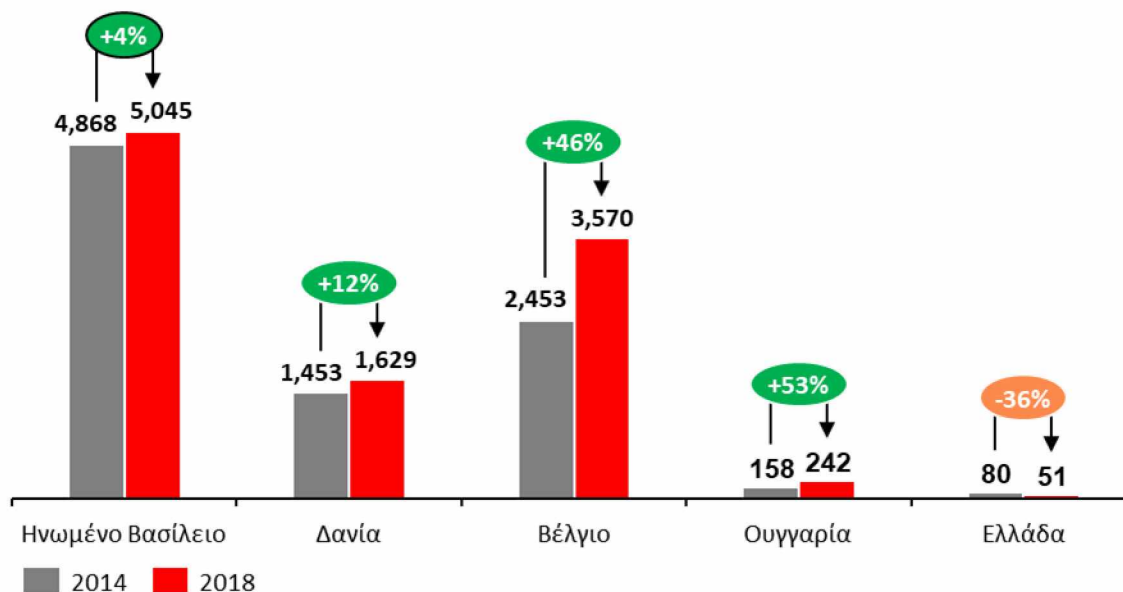
Στρατηγικές δράσεις:

- A. Γρήγορη διαδικασία επιλογής ασθενών.
- B. Πρόσβαση ασθενών σε καλής ποιότητας κέντρα, όλα υποστηριζόμενα από τις αρμόδιες αρχές.

Αποτελέσματα:

- A. Η πλειοψηφία των ιδιωτικών νοσοκομείων ασχολούνται με την κλινική έρευνα.
- B. Οι ασθενείς έχουν σε μεγάλο βαθμό εμπιστοσύνη στην κλινική έρευνα και δείχνουν πρόθυμοι να συμμετάσχουν σε προηγμένες θεραπείες.
- Γ. Η Ουγγαρία κατέχει τη 10^η θέση όσον αφορά τον αριθμό κλινικών μελετών που πραγματοποιεί και την 4^η θέση όσον αφορά την συμμετοχή και πρόσβαση ασθενών ανά κάτοικο (στην Ευρώπη).
- Δ. Η Roche έχει επιλέξει την Ουγγαρία ως στρατηγικό προορισμό για την ερευνητική της δραστηριότητα.

Σχήμα 2. Δαπάνες σε E&A στο φαρμακευτικό κλάδο⁸ (2014 & 2018, εκ. €)



2.9 Αναδυόμενες χώρες στη διεξαγωγή κλινικών μελετών: Οι χώρες Ασίας-Ειρηνικού

Οι χώρες της Ασίας και του Ειρηνικού ωκεανού έχουν γίνει το αναδυόμενο σημείο για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών λόγω της εύκολης συμμόρφωσης με τις κανονιστικές ρυθμίσεις, του χαμηλού κόστους διεξαγωγής μελετών, ενός αυξανόμενου πληθυσμού ασθενών και της παρουσίας μερικών κορυφαίων κλινικών ιδρυμάτων που λειτουργούν ως χώροι διεξαγωγής των μελετών. Για παράδειγμα, οι ρυθμιστικοί οργανισμοί στην Κίνα εργάζονται για μια βελτιωμένη διαδικασία κλινικών δοκιμών προσπαθώντας να μειώσουν το χρονοδιάγραμμα για τις διαδικασίες επανεξέτασης και έγκρισης²⁷.

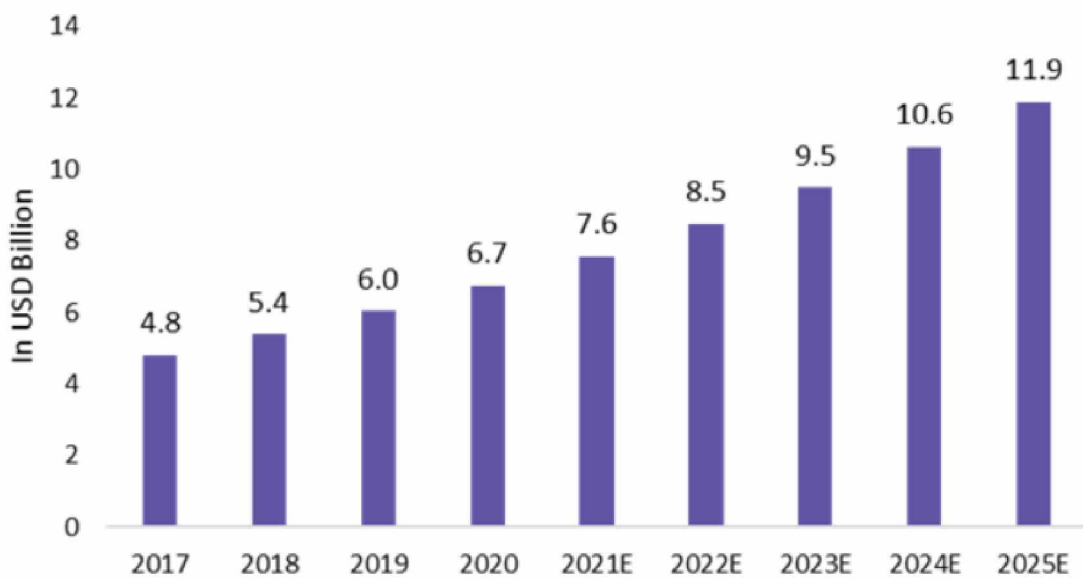
Το εργατικό δυναμικό μίας κλινικής δοκιμής κοστίζει περίπου το 30 έως 35% του συνολικού κόστους της δοκιμής. Αυτό καθιστά τα ποσοστά του προϋπολογισμού καθώς και το full-time

equivalent (FTE) του εργατικού δυναμικού μια βασική παράμετρο για την κλινική έρευνα που πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά το σχεδιασμό. Αυτά τα ποσοστά είναι γενικά υψηλότερα στις ανεπτυγμένες αγορές σε σύγκριση με την περιοχή Ασίας-Ειρηνικού, γι' αυτό η τελευταία καθίσταται σημαντική τοποθεσία για τη διεξαγωγή μελετών κλινικών δοκιμών. Επίσης, το κόστος ανά ασθενή σε όλα τα θεραπευτικά σχήματα και φάσεις είναι πολύ χαμηλότερο στις ασιατικές χώρες από ότι στις ανεπτυγμένες αγορές.

2.9.1 Επισκόπηση Contract Research Organization (CRO) αγοράς

Η αγορά CRO Ασίας-Ειρηνικού εκτιμάται σε περίπου 7,6 δισεκατομμύρια δολάρια από το 2021 και προβλέπεται να φτάσει τα 11,9 δισεκατομμύρια δολάρια έως το 2025 (Σχήμα 3). Ως αποτέλεσμα των κανονιστικών ρυθμίσεων που συνοδεύονται από την άμεση έγκριση για τη διεξαγωγή των μελετών, των χαμηλών ποσοστών FTE, της διαθεσιμότητας ενός μεγάλου αριθμού ασθενών και της παρουσίας βασικών προμηθευτών, η περιοχή της Ασίας-Ειρηνικού προβλέπει ρυθμό αύξησης ~12% μεταξύ του 2017 και του 2025²⁸.

Η έλευση του COVID-19 προκάλεσε μια ψηφιακή επανάσταση με τη μορφή εξόρυξης δεδομένων, τεχνητής νοημοσύνης και τεχνολογιών ανάλυσης μεγάλων δεδομένων (Big Data) που προωθούν την βελτίωση της διάγνωσης και της υγείας βάσει καλά τεκμηριωμένων δεδομένων. Αυτό έχει οδηγήσει την ανάθεση περίπου το 65% των φαρμακευτικών δραστηριοτήτων σε CROs, αριθμός που αναμένεται να φτάσει το 75% στο μέλλον. Μαζί με αυτό, η ζήτηση για καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα έχει ασκήσει πίεση στις φαρμακευτικές εταιρείες να αυξήσουν τις δαπάνες και τις επενδύσεις στην έρευνα και την ανάπτυξη (E&A) για την παραγωγή και παράδοση στην αγορά αυτών των νέων προϊόντων, ενώ ταυτόχρονα οι διαδικασίες αυτές έχουν πολύ μεγάλο κόστος.

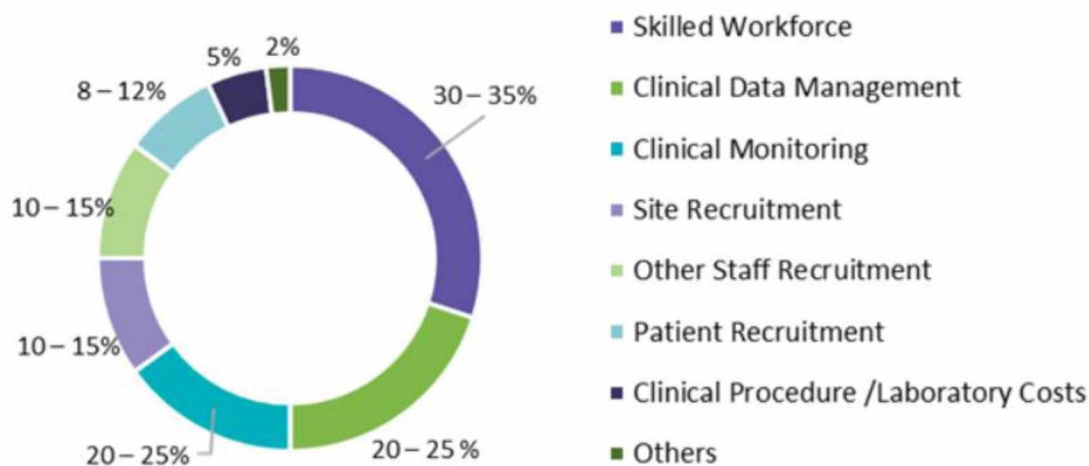


Σχήμα 3. CRO-αγορά στη περιοχή Ασίας-Ειρηνικού: Μέγεθος και προβλεπόμενη ανάπτυξη²⁹.

Με το εργατικό δυναμικό να είναι η κύρια παράμετρος κόστους σε μια μελέτη κλινικών δοκιμών, όπως φαίνεται στο Σχήμα 4, τα χαμηλότερα ποσοστά FTE στις περιοχές Ασίας-Ειρηνικού τις καθιστούν επιθυμητές χώρες για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών. Ωστόσο, τα ποσοστά εργασίας ποικίλλουν σε ολόκληρη την περιοχή Ασίας-Ειρηνικού, με την Αυστραλία και την Ιαπωνία να έχουν τα υψηλότερα ποσοστά FTE, ακολουθούμενες από την Κίνα, το Χονγκ Κονγκ και την Ινδία. Η Μαλαισία και οι Φιλιππίνες έχουν τα χαμηλότερα ποσοστά FTE.

Επίσης, η μετάβαση στην εκτέλεση κλινικών δοκιμών σε αναπτυσσόμενες χώρες είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της απαραίτητης εμπειρίας για τη διεξαγωγή παγκόσμιων δοκιμών στην Ασία. Το εξειδικευμένο προσωπικό λαμβάνει εκπαίδευση από παγκόσμιο προσωπικό με εμπειρία στις κλινικές μελέτες, και η γνώση της καλής κλινικής πρακτικής GCP (Good Clinical Practice) του ICH (International Conference on Harmonization) αποκτάται από όλο το προσωπικό που συμμετέχει στις κλινικές μελέτες που διεξάγονται σε περιοχές Ασίας-Ειρηνικού. Η διεθνής επαγγελματική εκπαίδευση του προσωπικού σημαίνει ότι μπορεί να πραγματοποιήσει κλινικές δοκιμές σε αυτές τις περιοχές και τα δεδομένα που θα προκύψουν μπορούν να υποβληθούν στον EMA και τον FDA. Αν και στο παρελθόν, οι εταιρείες αυτές αντιμετώπιζαν ζητήματα ποιότητας και αμφισβητήσιμης ηθικής, αυτό αλλάζει με την εφαρμογή αυστηρών κανονισμών και εποπτείας στις αναπτυσσόμενες χώρες. Για παράδειγμα, η Νότια Κορέα υιοθέτησε το ICH-GCP το 2001, αντικαθιστώντας την τοπική νομοθεσία της. Επιπλέον, έχει σημειωθεί μείωση στις επίσημες ειδοποιήσεις που

υποδεικνύονται από την δράση των τοπικών επιθεωρήσεων καθώς και του FDA στις περισσότερες από τις χώρες Ασίας-Ειρηνικού. Αυτό αντανακλά την αυξημένη ποιότητα των δεδομένων που προέρχονται από αυτές τις περιοχές.



Σχήμα 4. Δομή του κόστους στις κλινικές μελέτες.²⁹

2.9.2 Τάσεις της CRO αγοράς

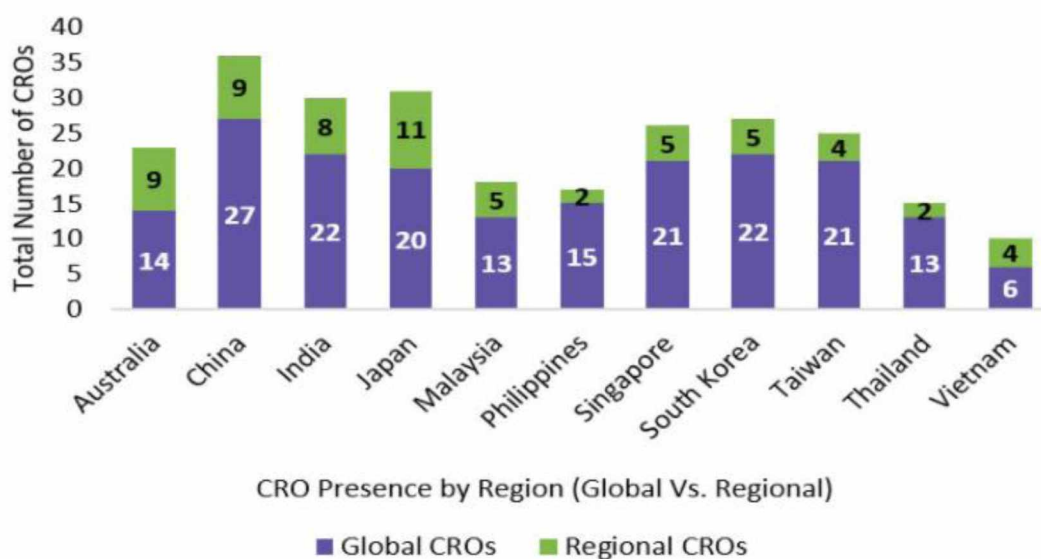
Πολλές παγκόσμιες CRO όπως η Covance, η Icon, η IQVIA, η Paraxel, η PPD, η PRA και άλλες, έχουν πολύ ισχυρή παρουσία στις χώρες Ασίας-Ειρηνικού, με τις προσφορές υπηρεσιών από τις CRO να έχουν πολύ λίγες διαφορές σε σχέση με το παγκόσμιο επίπεδο. Οι τοπικές CRO έχουν εξίσου ισχυρή παρουσία, λόγω της τοπικής τους εμπειρίας. Εκτιμάται επίσης ότι το κόστος των τοπικών φορέων είναι 20 έως 40% λιγότερο από ό,τι το παγκόσμιο, καθώς έχουν χαμηλότερα γενικά έξοδα κλινικών μελετών και είναι οργανωτικά και δομικά λιγότερο περίπλοκο λόγω της τοπικής λήψης αποφάσεων. Ως εκ τούτου, έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Βασικές τοπικές εταιρίες όπως οι WuXi Apptec, Syngene, CMIC Group, TigerMed και Lambda έχουν κατακτήσει ένα καλό μερίδιο της αγοράς με την παρουσίας τους και έχουν συνεργαστεί με μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες στη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών.

Πίνακας 2. Εταιρίες- CROs που έχουν παρουσία στις χώρες Ασίας-Ειρηνικού.

ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΕΤΑΙΡΙΕΣ
1. Syneos – Health
2. Eurofins
3. Parexel

4. PRA – Health Sciences
5. PPD
6. COVANCE
7. ICON
8. IQVIA
9. Charles River
ΤΟΠΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΙΕΣ
1. Tigermed
2. CMIC
3. EPS
4. LAMBDA
5. Syngene
6. NOVOTECH
7. Cliantha research
8. WuXi AppTech

Το σχήμα 5 παρακάτω συνοψίζει μια εικόνα του αριθμού των παγκόσμιων έναντι των τοπικών CRO που υπάρχουν στην περιοχή της Ασίας-Ειρηνικού. Με βάση την περαιτέρω ανάλυση, κατά μέσο όρο το 75% των προμηθευτών σε μια δεδομένη περιοχή της Ασίας-Ειρηνικού είναι παγκόσμιοι παράγοντες, ενώ μόνο το 25% είναι τοπικοί φορείς. Ως εκ τούτου, για να αποκτήσει η φαρμακοβιομηχανία τη καλύτερη τεχνολογία, τους μέγιστους δυνατούς πόρους καθώς και την τοπική εμπειρογνώμοσύνη, συνιστάται να υπάρχει συνεργασία σε πολλούς τομείς μεταξύ παγκόσμιων και τοπικών φορέων.



Σχήμα 5. Παρουσία CRO ανά περιοχή στην Ασία-Ειρηνικό (Παγκόσμιες vs. Τοπικές).²⁹

2.9.3 Ρυθμιστικοί κανόνες

Οι ρυθμιστικοί φορείς σε κάθε χώρα επιβλέπουν την έγκριση κλινικών δοκιμών με την υποστήριξη των εθνικών τους επιτροπών θεσμικής αναθεώρησης (IRBs). Ο Πίνακας 3 παρέχει ένα στιγμιότυπο των ρυθμιστικών φορέων που επιβλέπουν τις δοκιμές στις χώρες Ασίας-Ειρηνικού.

Στην Ασία, και συγκεκριμένα τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης στη Σιγκαπούρη, την Ταϊβάν, την Κορέα και το Χονγκ Κονγκ είναι προηγμένα και πολλοί γιατροί σε αυτές τις χώρες έχουν εκπαιδευτεί στις ΗΠΑ ή στην Ευρώπη. Λόγω της πανδημίας COVID-19, έχουν πραγματοποιηθεί επενδύσεις στην αξιοποίηση ψηφιακών πλατφορμών για την αποφυγή διακοπής των κλινικών δοκιμών, επιτρέποντας στους γιατρούς να παρακολουθούν τους ασθενείς εξ αποστάσεως με αποτελεσματικό τρόπο. Με μια ευνοϊκή αγορά εφοδιασμού - την ισχυρή παρουσία παγκόσμιων CRO και τοπικών CRO με τοπική εμπειρογνώμοσύνη - οι φαρμακευτικές εταιρείες βλέπουν την περιοχή Ασίας-Ειρηνικού ως μια ελκυστική αγορά για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών.

Πίνακας 3.

Χώρα	Ρυθμιστική Αρχή	Κανονισμοί
Αυστραλία	Therapeutic Goods Administration (TGA)	Αυστραλιανές κλινικές δοκιμές που περιλαμβάνουν μη εγκεκριμένα φάρμακα και ιατρικές συσκευές υποβάλλονται με τα πρότυπα TGA, τα πρότυπα ICH και ISO GCP. Δεδομένου ότι η Αυστραλία συμμορφώνεται με το υψηλότερο επίπεδο των οδηγιών GCP, τα αποτελέσματά της γίνονται αποδεκτά και διεθνώς, από την FDA και την EMA.
Μπαγκλαντές	Directorate General of Drug Administration (DGDA)	Οι κλινικές δοκιμές πρέπει να διεξαχθούν σύμφωνα με τις ηθικές αρχές που προέρχονται από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και είναι σύμφωνες με το GCP και τις άλλες κανονιστικές απαιτήσεις.

Κίνα	State Food and Drug Administration (SFDA), National Medical Products Administration (NMPA)	Το Κέντρο Αξιολόγησης Φαρμάκων (CDE) του NMPA αξιολογεί τις εφαρμογές των κλινικών δοκιμών, τις αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας νέων φαρμάκων και συμπληρωματικές αιτήσεις για ήδη χρησιμοποιούμενα φάρμακα.
Χονγκ Κονγκ	Drug Office - Department of Health	Για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους, ο ρυθμιστικός φορέας του Χονγκ Κονγκ απαιτεί πιστοποιητικό κλινικής δοκιμής, το οποίο εκδίδεται από το Συμβούλιο Φαρμάκων και Δηλητηριάσεων.
Ινδία	Central Drug Standards Control Organization (CDSCO)	Ο Γενικός Ελεγκτής Φαρμάκων της Ινδίας (DCGI) είναι επικεφαλής του CDSCO και επιτρέπει τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών και ρυθμίζει την πώληση και την εισαγωγή φαρμάκων για χρήση σε κλινικές δοκιμές.
Ιαπωνία	Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	Οι κλινικές δοκιμές στην Ιαπωνία χρηματοδοτούνται από εταιρείες που σχεδιάζουν να λάβουν άδεια κυκλοφορίας. Επιτρέπονται επίσης κλινικές δοκιμές που ξεκίνησαν οι ερευνητές και οι επιχορηγήσεις παρέχονται από εθνικά κέντρα.
Μαλαισία	Ministry of Health (MOH)	Οι ρυθμιστικοί φορείς της Μαλαισίας απαιτούν άδεια εισαγωγής κλινικής δοκιμής (CTIL) για φάρμακα που εισάγονται στη Μαλαισία και απαλλαγή κλινικής δοκιμής (CTX) για φάρμακα που προορίζονται να παρασκευαστούν στη Μαλαισία για σκοπούς κλινικής δοκιμής.

Φιλιππίνες	Department of Health (DOH)	Οι κλινικές δοκιμές συμμορφώνονται με τα υψηλότερα ηθικά και τεχνικά πρότυπα και η τελική έγκριση εξαρτάται από το IRB/ERB.
Σιγκαπούρη	Health Sciences Authority (HSA)	Οι κλινικές δοκιμές στη Σιγκαπούρη χρηματοδοτούνται από φαρμακευτικές εταιρείες, νοσοκομεία, εταιρείες ιατρικής τεχνολογίας, εταιρείες βιοτεχνολογίας και κυβερνητικούς φορείς, μεταξύ άλλων. Πριν ξεκινήσει μια κλινική δοκιμή, απαιτείται έγκριση από την HSA και έγκριση δεοντολογίας από IRBs.
Νότια Κορέα	Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)	Ο νόμος περί φαρμακευτικών υποθέσεων και ο νόμος περί βιοηθικής και ασφάλειας διέπουν τις κλινικές δοκιμές φαρμακευτικών προϊόντων και ιατρικών συσκευών και το MFDS παρέχει τελική έγκριση σε κλινικές δοκιμές. Οι δοκιμές πρέπει να διεξαχθούν σύμφωνα με τις οδηγίες του GCP.
Ταϊλάνδη	Food and Drug Administration of Thailand	Ο FDA (της Ταϊλάνδης) ελέγχει την εισαγωγή φαρμάκων για ερευνητικούς σκοπούς, καθώς επίσης ρυθμίζει τις δοκιμές σε ανθρώπους. Η έγκριση για κλινικές δοκιμές εξαρτάται από την έγκριση που λαμβάνεται τόσο από τον FDA όσο και από τον τοπικό EC.
Ταϊβάν	Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)	Οι κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους διεξάγονται υπό την επίβλεψη του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας και του TFDA, σύμφωνα με τον νόμο για την έρευνα, τον νόμο περί ιατρικής Φροντίδας, τους κανονισμούς για τις ανθρώπινες δοκιμές, τον Νόμο διαχείρισης ανθρώπινης

		βιοτρόπεζας, τον νόμο περί φαρμακευτικών υποθέσεων και τις οδηγίες για το GCP.
Βιετνάμ	Drug Administration of Vietnam	Το Υπουργείο Υγείας είναι υπεύθυνο για τις εγκρίσεις, την εγγραφή, την εποπτεία και τις επιθεωρήσεις κλινικών δοκιμών και παρέχει άδεια για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών στο Βιετνάμ.

3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κλινική έρευνα δημιουργεί και προσφέρει εξειδικευμένη απασχόληση, εισάγει και ενσωματώνει στο ελληνικό αναπτυξιακό πρότυπο τη διεθνή τεχνογνωσία. Με τα κατάλληλα οικονομικά, φορολογικά και αναπτυξιακά κίνητρα στους εμπλεκόμενους φορείς για αύξηση των επενδύσεων και, σύμφωνα με μοντέλα που εφαρμόζονται ήδη σε άλλες χώρες του εξωτερικού, η Ελλάδα θα μπορέσει να καταστεί ανταγωνιστικός προορισμός διενέργειας κλινικών μελετών. Ωστόσο, η χώρα μας σήμερα χαρακτηρίζεται ως μη ανταγωνιστική στο πλαίσιο των πολυεθνικών προγραμμάτων, και αυτό οφείλεται κυρίως στις καθυστερήσεις στην έναρξη και εκπόνηση των κλινικών μελετών.

Προς το παρόν η υφιστάμενη κατάσταση των κλινικών δοκιμών στη χώρα μας έχει ως εξής:

1. Αν και η επιλογή των ασθενών στις κλινικές μελέτες είναι μείζονος σημασίας, στην Ελλάδα η ενημέρωση και η συμμετοχή του πληθυσμού είναι περιορισμένη. Έτσι, λόγω ανεπαρκών συμμετοχών, ένας μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών ξεκινούν αποτυγχάνοντας στη συνέχεια να επιτύχουν τον κατάλληλο αριθμό συμμετοχών. Αυτό συμβαίνει γιατί διαπιστώνεται έλλειψη επαρκούς ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης του πληθυσμού από τα μέσα επικοινωνίας. Παρόλα αυτά, οι κλινικές μελέτες και η ανάπτυξη σχετικών προϊόντων έχουν προβληθεί αρκετά στο κοινό τα τελευταία δύο χρόνια λόγω της έλευσης του COVID-19, οπότε ο πληθυσμός μπορεί να έχει ήδη ευαισθητοποιηθεί περισσότερο σε σχέση με το παρελθόν.
2. Υπάρχει περιορισμένο εξειδικευμένο προσωπικό στα νοσοκομεία που να ειδικεύεται στον τομέα των κλινικών μελετών.
3. Το περιβάλλον των κλινικών μελετών αντιμετωπίζει χρονοβόρες γραφειοκρατικές διαδικασίες και το διεθνές ρυθμιστικό πλαίσιο αντιμετωπίζει ζητήματα εφαρμογής. Συγκεκριμένα, διαπιστώνονται μεγάλοι χρόνοι για την έγκριση των κλινικών μελετών. Από την άλλη, παρατηρείται μη ορθολογική υλοποίηση της τοπικής νομοθεσίας. Επιπλέον, η Διοίκηση των νοσοκομείων συχνά δεν έχει κίνητρα να διεξάγει κλινικές μελέτες, επειδή τα έσοδα που δημιουργούνται αφαιρούνται από τον προϋπολογισμό τους.
4. Εκλείπει ο εκσυγχρονισμένος νοσοκομειακός εξοπλισμός και οι ψηφιακές υποδομές που διευκολύνουν και ευνοούν την εκπόνηση των κλινικών μελετών.

Βασικές στρατηγικές κινήσεις για την προώθηση των κλινικών μελετών στην Ελλάδα, πολλές από τις οποίες έχουν προταθεί και από τον Σύνδεσμο Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδας (ΣΦΕΕ) θα μπορούσαν να είναι οι ακόλουθες:

1. Βελτίωση διαδικασίας επιλογής ασθενών μέσω της ανάπτυξης διαφημιστικών

εκστρατειών. Για αυτό, χρειάζεται αρχικά η δημιουργία ενός νομικού πλαισίου που θα διευκολύνει την εκστρατεία ενημέρωσης ασθενών και θα υιοθετεί το σχέδιο ενημέρωσής τους.

2. Εκπαίδευση του νοσοκομειακού προσωπικού για τις κλινικές δοκιμές και ένταξη των αρχών της κλινικής έρευνας στο ακαδημαϊκό πρόγραμμα των φοιτητών στις σχολές Επιστημών Υγείας
3. Καθολική και ευθυγραμμισμένη εφαρμογή του ισχύοντος νομικού πλαισίου (ΦΕΚ 390, Φεβ. 2013) καθώς και συμπλήρωση, διεύρυνση και βελτίωση του ανωτέρω πλαισίου περιλαμβανομένων και των αναγκαίων προϋποθέσεων για την υλοποίησή του. Συγκεκριμένα, χρειάζεται η απλοποίηση του νομοθετικού πλαισίου με σκοπό την επιτάχυνση των διαδικασιών για την έγκριση μιας κλινικής μελέτης και δημιουργία οικονομικών κινήτρων για τις φαρμακευτικές (π.χ. φορολογική αναγνώριση των σχετικών δαπανών).
4. Θεσμοθέτηση ειδικής γραμματείας στο Υπουργείο Υγείας και Εθνικού Συμβουλίου για τις κλινικές μελέτες με τη συμμετοχή όλων των εμπλεκόμενων φορέων (Ερευνητές, ΕΕΔ, ΕΟΦ, Υ.ΠΕ, Διοικήσεις Νοσοκομείων, Πανεπιστήμια, Υπουργείο Ανάπτυξης, Υπουργείο Οικονομικών και θεσμικών φορέων-συνδέσμων της Φαρμακευτικής Βιομηχανίας και εκπροσώπων ενώσεων ασθενών) με στόχο την κατάρτιση εθνικού σχεδιασμού και υλοποίησης κλινικών μελετών στο Υπουργείο Υγείας υπό ειδικό γενικό γραμματέα.
5. Τέλος, η χρηματοδότηση τόσο από τον ιδιωτικό όσο και από τον ευρύτερο δημόσιο τομέα (πχ ΕΟΦ και από τους λογαριασμούς έρευνας των Υ.ΠΕ, ΕΛΚΕΑ & ΕΛΚΕ των Πανεπιστημίων) πρωτοκόλλων έρευνας εγχώριας έμπνευσης, θα αναβαθμίσει και προβάλλει στο εξωτερικό το ερευνητικό προφίλ της χώρας.

Σήμερα, οι κλινικές δοκιμές αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι των αναπτυσσόμενων κρατών καθώς συμβάλλουν στην κοινωνική και οικονομική ευημερία τους και είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων που βοηθούν τους ανθρώπους να ζήσουν περισσότερο και με καλύτερη ποιότητα ζωής. Έτσι, ευρωπαϊκές χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, η Δανία, το Βέλγιο και η Ουγγαρία έχουν δημιουργήσει ένα ελκυστικό περιβάλλον για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών υιοθετώντας οικονομικές και επικοινωνιακές στρατηγικές που ευνοούν τόσο τους χορηγούς των υπό μελέτη φαρμακευτικών σχημάτων όσο και τους συμμετέχοντες εθελοντές/ασθενείς. Συγκεκριμένα, ενδεδειγμένη ενημέρωση του πληθυσμού για τις κλινικές μελέτες, σύμπραξη δημοσίου και ιδιωτικού τομέα, θέσπιση ειδικών ινστιτούτων και μείωση της γραφειοκρατίας αποτέλεσαν τις βασικές ενέργειες που υιοθέτησαν αυτές οι χώρες. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει μεγάλη εισροή κεφαλαίων στις χώρες αυτές από φαρμακευτικές εταιρείες, τεχνολογία, αλλά και δυνατότητα πρόσβασης των ασθενών σε

καινοτόμες θεραπείες χωρίς χρηματική επιβάρυνση για τους ίδιους. Παράλληλα, οι χώρες της Ασίας/Ειρηνικού εξελίσσονται σε «hotspot» κλινικών δοκιμών καθώς το χαμηλό κόστος του εργατικού δυναμικού και ο μεγάλος αριθμός υποψήφιων ασθενών, έχει προσελκύσει επενδύσεις από μεγάλες εταιρίες και CROs.

Αν και η χώρα μας ανήκει στις ανεπτυγμένες χώρες, συγκαταλέγεται στις μη-ανταγωνιστικές χώρες σε παγκόσμιο επίπεδο στο τομέα των κλινικών μελετών. Παρόλα αυτά, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ανοδική πορεία στη διεξαγωγή κλινικών μελετών. Μελλοντικά, η Ελλάδα μπορεί να καταστεί ανταγωνιστικός προορισμός διενέργειας κλινικών μελετών, αρκεί να καταφέρει να εκμεταλλευτεί τις ευκαιρίες και να ανταποκριθεί στις προκλήσεις που διαμορφώνει το μεταβαλλόμενο πλαίσιο διενέργειας κλινικών μελετών σε εγχώριο και διεθνές επίπεδο.

4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgrad Med*. 2011;123(5):194-204. doi:10.3810/pgm.2011.09.2475
2. McCarthy CM. Randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(4):1707-1712. doi:10.1097/PRS.0b013e31820da3eb
3. Aronson JK. What is a clinical trial? *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(1):1-3. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02184.x
4. Υπ. Απόφ. ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ Β1973/31-12-2003 Άρθρο 2α.
5. Imming P, Sinning C, Meyer A. Drugs, their targets and the nature and number of drug targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(10):821-834. doi:10.1038/nrd2132
6. Weigmann K. The ethics of global clinical trials: In developing countries, participation in clinical trials is sometimes the only way to access medical treatment. What should be done to avoid exploitation of disadvantaged populations? *EMBO Rep*. 2015;16(5):566-570. doi:10.15252/embr.201540398
7. Bentley C, Cressman S, van der Hoek K, Arts K, Dancey J, Peacock S. Conducting clinical trials-costs, impacts, and the value of clinical trials networks: A scoping review. *Clin Trials*. 2019;16(2):183-193. doi:10.1177/1740774518820060
8. ΣfEE. Πώς Θα Προσελκύσει Κλινικές Μελέτες η Ελλάδα.; 2021.
9. Thiese MS. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem medica*. 2014;24(2):199-210. doi:10.11613/BM.2014.022
10. FDA. What Are the Different Types of Clinical Research?
11. Matthews H, Hanison J, Nirmalan N. "Omics"-Informed Drug and Biomarker Discovery: Opportunities, Challenges and Future Perspectives. *Proteomes*. 2016;4(3). doi:10.3390/proteomes4030028
12. Phase 0 trials: a platform for drug development? *Lancet (London, England)*. 2009;374(9685):176. doi:10.1016/S0140-6736(09)61309-X
13. Seladi-Schulman J. Clinical Trial Phases: What Happens in Phase 0, I, II, III, and IV. healthline. Published 2019. <https://www.healthline.com/health/clinical-trial-phases>
14. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*. 2019;20(2):273-286. doi:10.1093/biostatistics/kxx069
15. The drug development process. US Food and Drug Administration.
16. Cavaleri M, Enzmann H, Straus S, Cooke E. The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10272):355-357. doi:10.1016/S0140-6736(21)00085-4
17. Jamal Z, Perkins A, Allen C, et al. Patient and public involvement prior to trial initiation: lessons learnt for rapid partnership in the COVID-19 era. *Res Involv*

- Engagem.* 2021;7(1):13. doi:10.1186/s40900-021-00250-9
18. Li R, Wood J, Baskaran A, et al. Timely access to trial data in the context of a pandemic: the time is now. *BMJ Open.* 2020;10(10):e039326. doi:10.1136/bmjopen-2020-039326
 19. Love SB, Armstrong E, Bayliss C, et al. Monitoring advances including consent: learning from COVID-19 trials and other trials running in UKCRC registered clinical trials units during the pandemic. *Trials.* 2021;22(1):279. doi:10.1186/s13063-021-05225-5
 20. Khuroo MS, Khuroo M, Khuroo MS, Sofi AA, Khuroo NS. COVID-19 Vaccines: A Race Against Time in the Middle of Death and Devastation! *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(6):610-621. doi:10.1016/j.jceh.2020.06.003
 21. An official EU website. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring. European Medicines Agency. Published 2020.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring#comment-47800>
 22. Beach JE. Clinical trials integrity: a CRO perspective. *Account Res.* 2001;8(3):245-260. doi:10.1080/08989620108573977
 23. Valdes S, McGuire P. Contract research organizations (CROs) may be the next trend in clinical trials liability. *J Biolaw Bus.* 2004;7(3):11-15.
 24. Shih M-S. Roles of contract research organizations in translational medicine. *J Orthop Transl.* 2015;3(2):85-88. doi:10.1016/j.jot.2015.01.001
 25. ΣφΕΕ. Αποτελέσματα Έρευνας Αγοράς Σχετικά Με Τις Κλινικές Δοκιμές.; 2019.
 26. Walter E, Eichhofer G, Voit M, et al. Economic impact of industry-sponsored clinical trials of pharmaceutical products in Austria. *J Med Econ.* 2020;23(6):566-574. doi:10.1080/13696998.2020.1728977
 27. Baruah M. China and the evolving regulatory landscape. *European Pharmaceutical Review.*
 28. Ilancheran M. The Asia-Pacific Region: A Hot Spot For Clinical Trials.
www.clinicalleader.com.
 29. BiopharmaTrend.com. The Evolving Pharma R&D Outsourcing Industry: A Bird's-eye. *Biopharma Trend.*