

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: Ανασκόπηση των εξελίξεων της 4ετίας 2004-2008

Δρ. Βαρβάρα Μπαρούτσου

Παθολόγος, Ιατρική Διευθύντρια, Sanofi-Aventis Hellas

Πάρις Μποσκόπουλος

Φαρμακοποιός, Διευθυντής Εταιρικών Υποθέσεων, Pfizer Hellas

Περίληψη

Οι κλινικές μελέτες (ή και δοκιμές) σχεδιάζονται και εκπονούνται για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ενός θεραπευτικού παράγοντα για ανθρώπινη χρήση. Οι κλινικές μελέτες ακολουθούν την προκλινική φάση την εργαστηριακή έρευνα και τις μελέτες σε ζωικά πρότυπα. Διακρίνονται δύο βασικές κατηγορίες κλινικών μελετών: οι παρεμβατικές και οι μη παρεμβατικές. Οι παρεμβατικές κλινικές μελέτες είναι συνήθως τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες συγκριτικές με ενεργό ή ανενεργό παράγοντα και περιλαμβάνουν μελέτες φάσεως I-III. Οι μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες είναι μετεγκριτικής φάσεως IV μελέτες που αποκαλούνται και μελέτες παρατήρησης και είναι είτε συγκριτικές έναντι ομάδος μαρτύρων ή μη συγκριτικές.

Ο σχεδιασμός, η διεξαγωγή και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών στον άνθρωπο, διέπεται από ένα σύνολο ηθικών, μεθοδολογικών και επιστημονικών προδιαγραφών που περιγράφονται ως ICH/GCP (International Conference of Harmonization / Good Clinical Practice).

Τα θέματα αρχής και η τήρηση αυτών κατά τα προβλεπόμενα από τη διεθνή διακήρυξη του Helsinki, την Ευρωπαϊκή νομοθεσία και την Ελληνική νομοθεσία και αποτελούν κοινή υποχρέωση ερευνητών, χορηγών, επιτροπών Ηθικής & Δεοντολογίας και Αρχών

Υγείας και Φαρμάκων.

Η οικονομική διαχείριση των μελετών ακολουθεί διαφανείς διαδικασίες και όπως προβλέπεται από την νομοθεσία και την δεοντολογία γίνεται από τους επίσημους Φορείς των ερευνητικών κέντρων (ΕΣΥ-ΥΠΕ και Πανεπιστήμια).

Η δημοσίευση των ευρημάτων των κλινικών μελετών σε περιοδικά με κριτές συμβάλλει ουσιαστικά στη διαμόρφωση των σύγχρονων θεραπευτικών αποφάσεων στα πλαίσια της Ιατρικής που βασίζεται σε ενδείξεις (Evidence Based Medicine).

Η επιδίωξη της βιομηχανίας είναι η δημοσίευση όλων των μελετών Φάσης II – IV και ε’ αυτού τόσο η EFPIA (Σύνδεσμος Φαρμακοβιομηχανίας στην Ευρώπη) όσο και η PhARMA (Σύνδεσμος Φαρμακοβιομηχανίας στις ΗΠΑ), έχουν αποδεχθεί τις αρχές “Sponsorship, Authorship and Accountability”, που αφορούν στην προδημοσίευση του σχεδιασμού και της υλοποίησης των μελετών στο www.clinicaltrials.org καθώς και των οικονομικών συμφερόντων των ερευνητών και συγγραφέων αυτών, όπως διατυπώθηκαν από την Διεθνή Επιτροπή Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (New England Journal of Medicine, JAMA, Lancet, Annals of Internal Medicine κλπ).

Οι χορηγοί, οι ερευνητικοί φορείς, οι Αρχές όπως και οι εκδότες και οι κριτές των έγκριτων διεθνών επιστημονικών περιοδικών εφαρμόζουν τακτικές επαλήθευσης των δεδομένων των κλινικών μελετών, ελέγχου τήρησης α) των δικαιωμάτων των πειραματόζωων και των ατόμων / ασθενών β) του προσωπικού και ιατρικού απορρήτου γ) της ύπαρξης οικονομικών συμφερόντων των συγγραφέων ερευνητών και δ) της αξιοπιστίας της μεθοδολογίας, της στατιστικής ανάλυσης αλλά και των πρωτογενών δεδομένων τους ώστε να διασφαλίζεται –διαφυλάττεται η ακεραιότητα και η αξιοπιστία της κλινικής έρευνας.

Η φαρμακευτική βιομηχανία που βασίζεται στην Έρευνα και Ανάπτυξη αποτελεί κύριο χορηγό της βιοϊατρικής έρευνας, με εδραιωμένη παρουσία στην Ευρωπαϊκή Ένωση και την Ελλάδα, όπου η εναρμόνιση της νομοθεσίας αναμένεται να αποδώσει υψηλής ποιότητας, διαφάνειας και επιστημονικής σημασίας στοιχεία & προϊόντα που θα ενισχύσουν την ερευνητική ανταγωνιστικότητα και προβολή της ιατρικής κοινότητας και του έργου της.

Εισαγωγή

Οι κλινικές μελέτες (κλινικές δοκιμές) και κλινική έρευνα αποτελούν το κύριο μέσο μέσα από το οποίο η βασική έρευνα μεταφράζεται σε καινοτόμες ιατρικές θεραπείες. Τα δε αποτελέσματα των κλινικών μελετών έχουν πρωταρχικό ρόλο στην έγκριση των νέων φαρμάκων και την περαιτέρω ανάπτυξη αυτών που είναι ήδη σε κυκλοφορία, αλλά και περαιτέρω στη διαμόρφωση των θεραπευτικών οδηγιών της κλινικής πρακτικής καθώς και την πολιτική της υγείας γενικότερα.

Η κλινική έρευνα είναι και γίνεται ολοένα και πιο δαπανηρή με αποτέλεσμα και η συνεργασία με τη φαρμακευτική βιομηχανία να είναι αναγκαία. Η φαρμακευτική βιομηχανία αποτελεί τον κύριο χορηγό της ιατρικής έρευνας και και μέσω αυτής συνέβαλε σε σημαντικό βαθμό στην επιστημονική πρόοδο τα δε οφέλη για τους ασθενείς που προέκυψαν από την ανακάλυψη της συντριπτικής πλειοψηφίας των σύγχρονων φαρμακευτικών ουσιών μέσα από τις διαδικασίες έρευνας της φαρμακοβιομηχανίας είναι αναμφίβολα. Αν και οι αναλύσεις αλλά και η πράξη καταδεικνύουν ότι πλέον η εμφάνιση πραγματικά καινοτόμων

δραστικών ουσιών είναι ιδιαίτερα σπάνια στο πλαίσιο των συμβατικών φαρμάκων, η φαρμακευτική βιομηχανία συνεχίζει να επανεπενδύει τους πόρους από τις επιτυχημένες προσπάθειες ανάπτυξης και κυκλοφορίας καινούριων θεραπευτικών παραγόντων στην συνεχιζόμενη έρευνα και ανάπτυξη. Πιο ελπιδοφόρος αναδεικνύεται τα τελευταία χρόνια η έρευνα στο χώρο της βιοτεχνολογίας, όπου οι νεώτεροι βιολογικοί παράγοντες αποτελούν σημαντική προσθήκη στις θεραπευτικές επιλογές.

Κλινικές μελέτες και αξιολόγηση θεραπευτικών μέτρων

Οι κλινικές μελέτες σχεδιάζονται και εκπονούνται για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ενός θεραπευτικού παράγοντα για ανθρώπινη χρήση. Ακολουθούν δε την προκλινική φάση - την εργαστηριακή έρευνα και τις μελέτες σε ζωικά πρότυπα.

Ο παράγων υπό έρευνα, συνήθως φαρμακευτική ουσία, βιολογικός, βιοτεχνολογικός, γονιδιακή θεραπεία ή ιατροτεχνολογικό προϊόν, συγκρίνεται είτε με εικονικό φάρμακο (placebo) ή καθιερωμένη θεραπεία για τον καθορισμό του αποτελεσματικού δοσολογικού σχήματος της πιθανής τοξικότητας, φύσης και συχνότητας των ανεπιθυμητών ενεργειών.

Οι έρευνες αξιολόγησης θεραπευτικών μέτρων μπορούν να διακριθούν σχηματικά σε τέσσερις κατηγορίες:

α) Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης (randomized controlled clinical interventional trials). Οι μελέτες της κατηγορίας αυτής αποτελούν τις μόνες κατάλληλες για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών μέτρων /

αποφάσεων. Σε αυτές η κατανομή των ασθενών στις συγκρινόμενες ομάδες γίνεται με τυχαίο τρόπο. Το αξιολογούμενο θεραπευτικό μέτρο συγκρίνεται είτε με ανενεργό μέτρο ή μέτρο γνωστής αποτελεσματικότητας. Η τυχαιοποίηση ακολουθείται από διαχρονική προοπτική παρακολούθηση για την μεθοδολογική εξουδετέρωση γνωστών ή και πιθανών συγχυτικών παραγόντων. Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι κλινικές μελέτες Φάσης I, II και III των υπό έρευνα φαρμακευτικών, βιοτεχνολογικών και ιατροτεχνολογικών προϊόντων.

β) Συγκριτικές κλινικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση (case control studies) οι οποίες μοιάζουν με τις προοπτικές και αναδρομικές έρευνες της επαγωγικής επιδημιολογίας με τη διαφορά ότι στη θέση του αιτιολογικού παράγοντα υπάρχει το θεραπευτικό μέτρο και στη θέση του νοσολογικού αποτελέσματος το θεραπευτικό αποτέλεσμα(ίαση, βελτίωση, έκβαση κλπ). Στις μελέτες αυτές είναι εξαιρετικά δύσκολη η διάκριση και εξουδετέρωση των συγχυτικών παραγόντων.

γ) Διαχρονικές πληθυσμιακές συγκρίσεις ως προς κλινική έκβαση σε συνάρτηση με την εφαρμογή ή όχι ενός θεραπευτικού μέτρου (cohort studies). Επειδή οι διαχρονικές εξελίξεις εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες τα ευρήματα αυτών των μελετών μπορούν να αξιολογηθούν μόνον όταν η αποτελεσματικότητα της εξεταζόμενης μεθόδου είναι πολύ μεγάλη.

δ) Έρευνες απλής κλινικής παρακολούθησης χωρίς συγκριτικό δείγμα (Case series). Τα μειονεκτήματα της μεθοδολογίας αυτής είναι σημαντικά και κυρίως η απουσία συγκριτικής ομάδος μπορεί να έχει ως συνέπεια να αποδοθεί στο εξεταζόμενο μέτρο μια κλινική δράση (π.χ. βελτίωση) που θα εμφανιζόταν στο πλαίσιο της φυσικής εξέλιξης της νόσου ή που σχετίζεται με γνωστούς ή και άγνωστους παράγοντες που δημιουργούν

σημαντική μεταβλητότητα και ασάφεια στην πρόγνωση.

Ειδικότερα οι μελέτες τύπου β, γ, δ όταν αφορούν φάρμακα αποκαλούνται μετεγκριτικές μελέτες παρατήρησης ή και μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες Φάσης IV. Οι μελέτες αυτές αποτελούν την κύρια εναλλακτική επιλογή στις τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες δεν είναι επαρκώς εκτενείς ώστε να επιβεβαιώσουν ότι δεν υφίστανται επιβλαβείς ανεπιθύμητες ενέργειες. Η κύρια μεθοδολογική ανησυχία στις μελέτες αυτές έγκειται στην εξουδετέρωση των συγχυτικών παραγόντων (παράγοντες κινδύνου, συνοδά νοσήματα, συγχωρηγούμενα φάρμακα κλπ) πράγμα που μπορεί με τον κατάλληλο προοπτικό σχεδιασμό, την κατάλληλη επιλογή μαρτύρων και ή της συγκρισιμότητας των ομάδων, του μεγάλου δείγματος αλλά και με την πρέπουσα πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης μπορούν να αποτελέσουν σημαντικά επιδημιολογικής φύσεως εργαλεία για την εκτίμηση της ασφάλειας των φαρμάκων. Κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά τον σχεδιασμό αυτών έχουν δημοσιευθεί από τις Ρυθμιστικές αρχές (FDA, EMEA) ενώ σημαντικά ερωτήματα όσον αφορά στην επιχορήγηση, στην διεξαγωγή και στην ποιότητα αυτών διαμορφώνονται ώστε να αναδειχθεί η αξία τους μέσα από την συνεργασία ερευνητών, φορέων και φαρμακοβιομηχανίας (Multi-institutional study research groups etc)

Αρχές Κλινικών μελετών

Ο σχεδιασμός, η διεξαγωγή και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών στον άνθρωπο, διέπεται από ένα σύνολο ηθικών, μεθοδολογικών και επιστημονικών προδιαγραφών που περιγράφονται ως ICH/GCP (International Conference of Harmonization / Good Clinical Practice). Η τήρηση των αρχών αυτών

διασφαλίζει το δικαίωμα των ασθενών για ελεύθερη, εκούσια και συνειδητή συμμετοχή σε κλινικές μελέτες όπου το όφελος για τον συγκεκριμένο ασθενή υπερτερεί πιθανών πρόσθετων κινδύνων εξαιτίας της συμμετοχής σε αυτήν πάντα υπό την προϋπόθεση ότι εξασφαλίζεται η άμεση και αποτελεσματική αντιμετώπιση κάθε προβλήματος που μπορεί να ανακύψει κατά τη διάρκεια της έρευνας ή σε σχέση με αυτή ακόμα και όταν εφαρμόζεται «διπλά – τυφλή» μεθοδολογία.

Ιδιαίτερη έμφαση απαιτείται στις συγκριτικές παρεμβατικές μελέτες που συχνά έχουν «πειραματικό» χαρακτήρα οι οποίες πρέπει να εκτελούνται με μεγάλη προσοχή ώστε να κατοχυρώνεται η ασφάλεια και η προστασία των δικαιωμάτων των συμμετεχόντων στους οποίους γίνεται η έρευνα, να τονίζεται το ενδεχόμενο ένταξης τους στην συγκριτική ομάδα (ομάδα δοκιμαζόμενου θεραπευτικού παράγοντα έναντι ομάδας ελέγχου).

Τα θέματα αρχής και η τήρηση αυτών κατά τα προβλεπόμενα από τη διεθνή διακήρυξη του Helsinki, την Ευρωπαϊκή νομοθεσία με την Οδηγία 2001/20EC και την Ελληνική νομοθεσία με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292 (ΦΕΚ Β 1973/2003) για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και την προστασία του ανθρώπου αποτελούν κοινή υποχρέωση ερευνητών, χορηγών, επιτροπών Ηθικής & Δεοντολογίας και Αρχών Υγείας και Φαρμάκων, όπως τροποποιήθηκε και από την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3α/79602/10.1.2007 (ΦΕΚ Β 64/2007).

Συγκεκριμένα οι ευθύνες των ιατρών ερευνητών καθορίζονται από τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας του Νόμου 3418 (ΦΕΚ Α 287/2005, Άρθρο 25) και την Νομοθεσία του Εθνικού Συστήματος Υγείας καθώς και την φαρμακευτική νομοθεσία με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/83657/30.12.05 (ΦΕΚ Β 59/2006). Οι ευθύνες των χορηγών και των Εθνικών Αρχών παρομοίως καθορίζονται από την Φαρμακευτική Νομοθεσία αλλά και

την ειδική νομοθεσία περί κλινικών μελετών.

Ακόμη οι ευρωπαϊκές οδηγίες 2003/94 EC(GMP) & 2005/28EC (GQP) που αφορούν στις αρχές καλής παρασκευαστικής πρακτικής για τα υπό έρευνα φάρμακα και στις αρχές ορθής κλινικής πρακτικής στην κλινική έρευνα συμπληρώνουν την ευρωπαϊκή οδηγία περί κλινικών μελετών.

Τέλος τα θέματα έρευνας που σχετίζονται με προηγμένες θεραπείες (φάρμακα γονιδιακής θεραπείας, φάρμακα σωματοκυτταρικής θεραπείας και προϊόντα μηχανικής των ιστών καθορίζονται από τον κανονισμό 1394/2007 ΕΚ ο οποίος τίθεται σε εφαρμογή στις 30 Δεκεμβρίου 2008.

Στον συγκεκριμένο κανονισμό αναφέρεται ότι στις προηγμένες θεραπείες πέραν των οδηγιών 2001/20 ΕΚ και 2005/28 ΕΚ εφαρμόζεται η οδηγία 2004/23 ΕΚ περί δωρεάς ιστών, κυττάρων και οργάνων και η οδηγία 2001/83 και ο κανονισμός 726/2004 εφόσον είναι συνδυασμένα φάρμακα με ιατροτεχνολογικά προϊόντα, ενώ σύντομα αναμένονται συμπληρωματικές λεπτομερέστερες κατευθυντήριες οδηγίες για GCP ως προς την ιχνηλασιμότητα των ασθενών, των υλικών και δια την βίου παρακολούθηση αυτών.

Μελέτες σε ειδικούς πληθυσμούς – Χρήση placebo

Οι ειδικές ομάδες ασθενών περιλαμβάνουν κυρίως παιδιά, εγκύους, υπερήλικες, ψυχικά και διανοητικά πάσχοντες καθώς και φυλετικές ομάδες οι οποίες συνήθως δεν εκπροσωπούνται στα προγράμματα έρευνας και ανάπτυξης.

Τόσο οι οδηγίες ICH όσο και οι κατευθυντήριες οδηγίες της CPMP & η Οδηγία 2001/20 καθορίζουν τις απαιτήσεις για την έρευνα και ανάπτυξη φαρμάκων / παραγόντων στις ειδικές αυτές ομάδες, όπου υφίστανται πρόσθετα ηθικά ζητήματα προστασίας αλλά και ειδικά θέματα φαρμακοκινητικής, μεταβολισμού και αλληλεπιδράσεων.

Ειδικότερα η Ευρωπαϊκή Επιτροπή και το Ευρωκοινοβούλιο ψήφισαν τον κανονισμό 1901/2006 ΕΚ για κλινικές μελέτες σε παιδιά όπου προβλέπονται ειδικές προϋποθέσεις ανά ηλικία για βρέφη (0-27 ημ.), νήπια (28 ημ. – 23 μήνες), παιδιά 2 – 11 ετών και εφήβους 12-16/18 ετών, ώστε να συντομευθεί η μεγάλη χρονική απόσταση που εμφανίζεται μεταξύ της έγκρισης φαρμάκων στους ενήλικες και στα παιδιά (π.χ. στο άσθμα), που εκ των πραγμάτων οδηγεί είτε στην καθυστέρηση πρόσβασης των παιδιατρικών ασθενών σε νέες θεραπείες ή στην εκτός «ενδείξεων» χρήση των θεραπειών στα παιδιά με πιθανούς κινδύνους λόγω της διαφορετικής «φαρμακοκινητικής – φαρμακοδυναμικής» των ουσιών στις ευαίσθητες παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες.

Ο κανονισμός υποχρεώνει τις εθνικές αρχές υγείας να καταγράψουν κάθε χρήση φαρμάκων στην παιδιατρική (εντός, εκτός ενδείξεων και ερευνητική) ενώ βάσει αυτής της αξιολόγησης η Ευρωπαϊκή Παιδιατρική Επιτροπή (PDCO) θα θέσει τις προτεραιότητες στην παιδιατρική έρευνα και θα ενθαρρύνει την ανάπτυξη και έγκριση φαρμάκων στον παιδιατρικό πληθυσμό. Ο κανονισμός εφαρμόζεται ήδη και η καταληκτική ημερομηνία για την συλλογή της χρήσης φαρμάκων σε παιδιά στην Ελλάδα από τον ΕΟΦ είναι 29-01-2009 (οδηγία EMEA 7503973/2007 και εγκύκλιος ΕΟΦ 41956 23-6-2008).

Η χρήση placebo (εικονικού φαρμάκου) σε κλινικές μελέτες εξακολουθεί να είναι χρήσιμη και απαιτείται από τις Ρυθμιστικές Αρχές FDA, EMEA (Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων) υπό την προϋπόθεση ότι «η αποτελεσματικότητα ενός νέου παράγοντα συγκρίνεται με την καλύτερη τρέχουσα προφυλακτική, διαγνωστική και θεραπευτική μέθοδο» που προβλέπεται από την αναθεωρημένη διακήρυξη του Helsinki (Edinburgh 2000).

Στην πράξη οι θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον σχεδιασμό τυχαιοποιημένων συγκριτικών μελετών θεραπευτικής παρέμβασης για να διασφαλίζεται η παροχή της καλύτερα τεκμηριωμένης αγωγής στους ασθενείς αλλά και η συλλογή συγκριτικών δεδομένων έναντι των εγκατεστημένων δόκιμων θεραπειών.

Είναι απόλυτα δεσμευτικό από ηθικής απόψεως επίσης να παρέχεται στους πάσχοντες από απειλητικά για τη ζωή νοσήματα, αποτελεσματική θεραπεία και όχι εικονικό φάρμακο.

Ορισμοί - τύποι, νομοθεσία και διαδικασίες κλινικών μελετών

Οι κλινικές μελέτες καθορίζονται σε διάφορους τύπους όπως έχει προκύψει από την μέχρι σήμερα διεθνή επιστημονική μεθοδολογία, την βιβλιογραφία αλλά και τις Ρυθμιστικές Οδηγίες.

Διακρίνονται δύο βασικές κατηγορίες κλινικών μελετών: οι παρεμβατικές και οι μη παρεμβατικές.

Ο βασικός ορισμός της παρεμβατικής κλινικής μελέτης είναι κάθε έρευνα που διεξάγεται στον άνθρωπο και αποβλέπει στην ανακάλυψη ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών και/ή άλλων φαρμακοδυναμικών δράσεων ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και/ή στον εντοπισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και/ή στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, με στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας και/ή της αποτελεσματικότητάς τους.

Σαν πολυκεντρική κλινική μελέτη θεωρούμε αυτή που διεξάγεται με βάση το ίδιο

πρωτόκολλο, αλλά σε περισσότερα από ένα κέντρα και, ως εκ τούτου, από περισσότερους του ενός ερευνητές. Συμπεριλαμβάνονται στις πολυκεντρικές κλινικές μελέτες και εκείνες που διεξάγονται σε μια ή περισσότερες χώρες εντός και εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Ταξινομούνται κυρίως σε φάσεις, από I μέχρι IV, παρά το ότι ο ακριβής διαχωρισμός τους δεν είναι πάντα εφικτός.

Η φάση I αποτελεί τις πρώτες δοκιμές ενός φαρμάκου στον άνθρωπο, που είναι βραχυχρόνιες και περιλαμβάνουν μικρό αριθμό υγιών εθελοντών ή εθελοντών ασθενών για τους οποίους προορίζονται. Πρέπει να είναι ενήλικοι, σε καλή διανοητική κατάσταση, και να μην πάσχουν από άλλη ασθένεια που θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα της δοκιμής. Πρόκειται για μια προκαταρκτική εκτίμηση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων στον άνθρωπο (φαρμακοδυναμική, φαρμακοκινητική, τοξικότητα/ανεκτικότητα).

Η φάση II περιλαμβάνει μελέτες-οδηγούς. Είναι συνήθως ανοιχτές δοκιμές σε μικρό αριθμό ασθενών για τους οποίους προορίζεται το φάρμακο, και αποσκοπούν σε μια πρώτη εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και της δοσολογίας.

Η φάση III περιλαμβάνει ευρύτερες δοκιμές για τη διαπίστωση του θεραπευτικού αποτελέσματος και επίσης, όσο είναι κατά τη φάση αυτή δυνατό, του τύπου και της συχνότητας των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι απαραίτητη μια σύγκριση με γνωστές μεθόδους θεραπείας ή άλλες δοκιμές ελέγχου.

Η φάση IV περιλαμβάνει δοκιμές για τις αποδεκτές ενδείξεις του φαρμάκου, μετά την έγκριση της κυκλοφορίας του.

Επιπλέον οι μελέτες προσδιορίζονται και από τον τύπο της δοκιμής (ελεγχόμενη,

συγκριτική ή μή), το σχέδιο της (παράλληλες ομάδες, διασταυρούμενη χορήγηση), την τεχνική (ανοικτή ή απλά ή διπλά τυφλή) και την τυχαιοποίηση του υλικού (με διαστρωμάτωση ή όχι).

Σαν μη παρεμβατική μελέτη θεωρούμε αυτή για την οποία το ή τα φαρμακευτικά προϊόντα συνταγογραφούνται ως συνήθως, σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στην άδεια κυκλοφορίας. Η ένταξη του ασθενούς σε συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από το πρωτόκολλο της μελέτης, αλλά καθορίζεται από την τρέχουσα ιατρική πρακτική, η δε απόφαση για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος διαχωρίζεται σαφώς από την απόφαση για τη συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη. Στους ασθενείς δεν πρέπει να εφαρμόζονται επιπρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης, για δε την ανάλυση των συλλεγμένων δεδομένων πρέπει να εφαρμόζονται επιδημιολογικές μέθοδοι. Οι μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες περιλαμβάνουν τους ακόλουθους τύπους μελετών παρατήρησης:

Μετεγκριτικές Μελέτες Ασφάλειας (Post Authorization Safety Studies –PASS), Μελέτες τύπου κοορτής (cohort studies), Μελέτες παρακολούθησης περιστατικού (case surveillance), Μελέτες σύγκρισης περιστατικού-μάρτυρα (case –control studies).

Πρέπει επίσης να αναφερθεί η διαφοροποίηση των λοιπών μελετών οι οποίες δεν εμπίπτουν στις παρεμβατικές και μη παρεμβατικές μελέτες οι οποίες είναι κυρίως επιδημιολογικού τύπου.

Σαν επιδημιολογικές μελέτες θεωρούμε εκείνες που δεν είναι παρεμβατικές, δεν είναι μη παρεμβατικές και δεν εκπονούνται με χρήση συγκεκριμένου σκευάσματος και αφορούν σε καταγραφή, συλλογή και επεξεργασία στοιχείων (π.χ.: δημογραφικών, επίπτωσης, επιπολασμού, βαρύτητας, σταδιοποίησης, χρήσης υπηρεσιών υγείας, κ.λ.π.)

για νόσους, καταστάσεις ή θεραπείες.

Επίσης στις επιδημιολογικές μελέτες υπάγονται τα Registries δηλ. οι βάσεις δεδομένων που αφορούν σε νοσήματα και θεραπείες που σχεδιάζονται, υλοποιούνται και παρακολουθούνται από Επιστημονικούς, Ακαδημαϊκούς, κρατικούς ή μη κυβερνητικούς Φορείς.

Στο σημείο αυτό παραθέτουμε μερικούς ακόμη ορισμούς που συνδέονται με την εκτέλεση των κλινικών μελετών και **είναι:**

Το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν δηλ. τη φαρμακευτική μορφή της δραστικής ουσίας ή το εξομειωμένο εικονικό σκεύασμα (placebo) που δοκιμάζεται ή χρησιμοποιείται ως συγκριτική αναφορά. Στο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν συμπεριλαμβάνονται και προϊόντα που έχουν ήδη άδεια κυκλοφορίας εφόσον χρησιμοποιούνται ή παρασκευάζονται (μορφή ή συσκευασία) κατά διαφορετικό τρόπο από την εγκεκριμένη μορφή, ή χρησιμοποιούνται για μη εγκεκριμένη ένδειξη ή για τη συλλογή περαιτέρω στοιχείων σχετικά με την εγκεκριμένη μορφή.

Χορηγός δηλ. το πρόσωπο, επιχείρηση, ινστιτούτο ή οργανισμός υπεύθυνος για την έναρξη, τον σχεδιασμό, την διαχείριση-υλοποίηση και/ή τη χρηματοδότηση κλινικής μελέτης.

Ερευνητής είναι ο Ιατρός ή πρόσωπο με επάγγελμα αναγνωρισμένο ως κατάλληλο για τη διεξαγωγή έρευνας, λόγω επιστημονικής κατάρτισης και εμπειρίας στη φροντίδα ασθενών. Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης σε συγκεκριμένο κέντρο. Εάν η μελέτη στο συγκεκριμένο κέντρο διεξάγεται από ομάδα, ο ερευνητής είναι ο επικεφαλής υπεύθυνος για την ομάδα και μπορεί να αποκαλείται κύριος ερευνητής.

Εγχειρίδιο του ερευνητή αποτελεί τη συγκέντρωση των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων που αφορούν στο ή στα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι χρήσιμα για τη μελέτη του εν λόγω προϊόντος ή προϊόντων στον άνθρωπο.

Πρωτόκολλο, το κείμενο που περιγράφει τον ή τους στόχους, το σχεδιασμό, τη μεθοδολογία, τις στατιστικές θεωρήσεις και την οργάνωση μιας μελέτης.

Συμμετέχων είναι το πρόσωπο που συμμετέχει σε κλινική μελέτη, είτε επειδή λαμβάνει το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν, είτε επειδή χρησιμεύει ως μάρτυρας.

Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση είναι η απόφαση για τη συμμετοχή σε κλινική μελέτη, που λαμβάνεται ελεύθερα μετά από κατάλληλη ενημέρωση για τη φύση της, τη σημασία της, τις συνέπειες της και τους κινδύνους που συνεπάγεται και πρέπει να είναι γραπτή, κατάλληλα τεκμηριωμένη και να φέρει ημερομηνία και υπογραφή. Η γραπτή συγκατάθεση πρέπει να προέρχεται από πρόσωπο ικανό να δώσει την συγκατάθεσή του ή εάν πρόκειται για πρόσωπο μη δυνάμενο να το πράξει, από το νόμιμο εκπρόσωπό του. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αν το πρόσωπο δεν είναι σε θέση να γράψει, μπορεί να δοθεί προφορική συγκατάθεση παρουσία δύο (2) μαρτύρων που θα υπογράψουν το σχετικό έγγραφο, στο οποίο θα πρέπει να αναφέρονται και τα πλήρη στοιχεία τους.

Ανεπιθύμητο συμβάν δηλ. κάθε ανεπιθύμητη από ιατρική άποψη εκδήλωση σε ασθενή ή σε συμμετέχοντα σε κλινική μελέτη στον οποίο χορηγείται φαρμακευτικό προϊόν, η οποία δεν παρουσιάζει αναγκαστικά αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία αυτή.

Ανεπιθύμητη ενέργεια, την κάθε δυσάρεστη και μη επιδιωκόμενη αντίδραση σε υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν, σχετιζόμενη με οποιαδήποτε χορηγηθείσα δόση και τέλος το **σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν ή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια** δηλ. την κάθε ανεπιθύμητη από ιατρική άποψη εκδήλωση ή ανεπιθύμητη αντίδραση που,

ανεξάρτητα από τη δόση, επιφέρει το θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή, απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο ή την απροσδόκητη ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η φύση ή η σοβαρότητα δεν συμφωνεί με τις υπάρχουσες πληροφορίες για το προϊόν (παραδείγματος χάρη, το εγχειρίδιο του ερευνητή σχετικά με ένα μη εγκεκριμένο προϊόν υπό έρευνα ή την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος στην περίπτωση εγκεκριμένου προϊόντος υπό έρευνα).

Νομοθεσία σε Ευρωπαϊκή Ένωση και Ελλάδα

Στην Ελλάδα ίσχυε από το 1984 η Υπουργική Απόφαση Α6/10983/1984 (ΦΕΚ Β 886/19844) για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και την προστασία του ανθρώπου, με βάση την οποία οι ενδιαφερόμενοι αιτούνταν για την διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών και ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ) σαν επίσημος Εγκριτικός και ελεγκτικός φορέας είχε και έχει την ευθύνη για τον έλεγχο των εγγράφων, εγκαταστάσεων, μητρώων, συστημάτων διασφάλισης ποιότητας και οποιουδήποτε άλλου στοιχείου σχετιζόμενου, με την κλινική μελέτη που μπορεί να υπάρχει στο κέντρο διεξαγωγής της μελέτης, στις εγκαταστάσεις του χορηγού και/ή του συμβεβλημένου οργανισμού ή σε οποιαδήποτε άλλη εγκατάσταση, που ο ΕΟΦ κρίνει ότι πρέπει να επιθεωρήσει.

Αντίστοιχες νομοθεσίες ίσχυαν και στα λοιπά κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Με γνώμονα την εναρμόνιση των διαδικασιών που διέπουν τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στο Ευρωπαϊκό περιβάλλον αλλά και τη διασφάλιση σε υψηλό επίπεδο της προστασίας των ασθενών που συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες καθώς και της ποιότητας και εγκυρότητας των

δεδομένων που προκύπτουν από αυτές, ψηφίστηκε η Οδηγία 2001/20/EK

Η 1^η Μαΐου 2004 ήταν η καταληκτική ημερομηνία για την Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνα με την οδηγία 2001/20/EK της 4ης Απριλίου 2001 «για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά στην εφαρμογή της ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο». Η σχετική Υπουργική Απόφαση με αριθμ. ΔΥΓ3/89292 δημοσιεύτηκε στο με Αρ. Φύλλου 1973 ΦΕΚ Β της 31 Δεκεμβρίου 2003 και τροποποιήθηκε με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3α/79602/10.1.2007 (ΦΕΚ Β 64/2007).

Με την απόφαση αυτή καθορίζονται και ειδικές διατάξεις σχετικά με τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών, συμπεριλαμβανομένων των πολυκεντρικών μελετών, οι οποίες πραγματοποιούνται στον άνθρωπο και αφορούν στα φαρμακευτικά προϊόντα όπως ορίζονται, στο άρθρο 2 της Υπουργικής Απόφασης Α6Α/939291 (ΦΕΚ 233/8/7.4.1992), ιδίως όσον αφορά στην εφαρμογή της ορθής κλινικής πρακτικής

Ως **ορθή κλινική πρακτική** νοείται ένα σύνολο διεθνώς αναγνωρισμένων ποιοτικών απαιτήσεων δεοντολογικού και επιστημονικού χαρακτήρα, που πρέπει να τηρούνται κατά το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την καταγραφή των δεδομένων και την δημοσιοποίηση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών στις οποίες συμμετέχουν άνθρωποι. Η τήρηση της ορθής κλινικής πρακτικής εξασφαλίζει την προστασία των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ακεραιότητας των υποκειμένων, καθώς και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των μελετών.

Επιπλέον οι αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής και οι προς αυτές εναρμονιζόμενες λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές θεσπίζονται και, ενδεχομένως, αναθεωρούνται από την Ε.Ε. προκειμένου να ληφθεί υπόψη η επιστημονική και τεχνική πρόοδος. Για την πραγματοποίηση κλινικών μελετών απαιτείται και η προηγούμενη θετική γνωμοδότηση της εκάστοτε Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας, **η γνωμοδότηση των οποίων δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 60 ημέρες**. Προηγουμένως η αντίστοιχη διαδικασία μπορεί να απαιτούσε πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και διαφορετικό ανά κράτος/μέλος.

Η Επιτροπή Δεοντολογίας (ΕΕΔ), όπως καθορίζεται και στην Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3α/69150/24.9.2004 (ΦΕΚ Β 1503/2004) είναι ανεξάρτητο όργανο, το οποίο απαρτίζεται από επαγγελματίες υγείας και από μη ιατρικά μέλη, των οποίων καθήκον είναι να προστατεύουν τα δικαιώματα, την ασφάλεια και την υγεία των ανθρώπων που συμμετέχουν σε μια μελέτη και να παρέχουν δημόσια διασφάλιση αυτής της προστασίας, εκφέροντας, μεταξύ άλλων, γνώμη για το πρωτόκολλο της μελέτης, την καταλληλότητα των ερευνητών και την επάρκεια των εγκαταστάσεων, καθώς και για τις μεθόδους και τα έγγραφα που χρησιμοποιούνται για την ενημέρωση των συμμετεχόντων προκειμένου να ληφθεί η μετά από ενημέρωση συγκατάθεσή τους.

Επίσης στην έγκριση των κλινικών μελετών συμμετέχουν και τα αντίστοιχα Επιστημονικά Συμβούλια και οι Διοικήσεις των ΥΠΕ (Διοικήσεις Υγειονομικής Περιφέρειας) των επιμέρους νοσηλευτικών ιδρυμάτων, που οφείλουν να ενημερώσουν την ΕΕΔ για τυχόν προβλήματα σχετικά με την επάρκεια του

ερευνητή και των συνεργατών του και την καταλληλότητα των εγκαταστάσεων του ιδρύματος στο οποίο θα διεξαχθεί η κλινική μελέτη μέσα σε 30 ημέρες κατά ανώτατο όριο από την ημερομηνία παραλαβής της αίτησης και του αντίστοιχου φακέλου της υπό έγκρισης μελέτης.

Στα πλαίσια της νομοθεσίας αυτής εμπίπτουν και οι νέες βάσεις δεδομένων Eudract και Eudravigilance στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων καθώς και οι επιπρόσθετες απαιτήσεις ως προς την ορθή κλινική πρακτική (GCP) και την ορθή παρασκευαστική πρακτική (GMP). Η Ευρωπαϊκή βάση Κλινικών Μελετών (European Clinical Trials Database) γνωστή ως Eudract, είναι μια νέα βάση δεδομένων στην οποία ο χορηγός εισάγει βασικά στοιχεία σχετικά με την μελέτη και λαμβάνει έναν μοναδικό αριθμό αναγνώρισης που αντιστοιχεί στη συγκεκριμένη κλινική μελέτη. Το Σύστημα αυτό είναι σε ισχύ από το 2004 και τα μέχρι τώρα στοιχεία δείχνουν ότι λειτουργεί σε ικανοποιητικό επίπεδο χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα. Αποτέλεσμα της εφαρμογής αυτής της βάσης δεδομένων είναι να υπάρχει απόλυτη διαφάνεια ως προς την διεξαγωγή των μελετών καθώς και έλεγχος των στοιχείων που δημοσιεύονται και προκύπτουν από τις μελέτες.

Η βάση Eudravigilance έχει θεσπισθεί ώστε να επιτρέψει την ηλεκτρονική αναφορά όλων των Ύποπτων Σοβαρών Απροσδόκητων Ανεπιθύμητων (SUSAR) ενεργειών οι οποίες συμβαίνουν κατά τη διάρκεια διεξαγωγής των κλινικών μελετών. Η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει αποφανθεί ότι απαιτείται μια αποτελεσματικότερη ανάλυση των δεδομένων ασφάλειας από αυτή που συνέβαινε πριν από την εφαρμογή της οδηγίας. Σκοπός αυτής της λεπτομερειακής απαίτησης αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι η όσο

το δυνατόν καλύτερη καταγραφή του προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων κατά τη στιγμή εισαγωγής τους στην κλινική χρήση. Επιπρόσθετα με την εφαρμογή του συστήματος Eudravigilance, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή θα είναι σε θέση να απομακρύνει ένα μη-ασφαλές προϊόν από την αγορά μέσα σε 3 ημέρες από τη στιγμή διαπίστωσης του προβλήματος ενώ προηγουμένως απαιτούνταν 3 μήνες μέχρι να αναλυθούν όλες οι έγγραφες αναφορές.

Οικονομική Διαχείριση

Κάθε κλινική μελέτη συνοδεύεται και από έναν οικονομικό προϋπολογισμό που προβλέπει τόσο την αμοιβή των ερευνητών καθώς την αποζημίωση των εκάστοτε Νοσηλευτικών ιδρυμάτων για τα έξοδα ή οικονομικές επιβαρύνσεις που έγιναν κατά την εκτέλεση σε αυτά των αντίστοιχων κλινικών μελετών. Η οικονομική διαχείριση των κλινικών μελετών γίνεται από την διοίκηση της εκάστοτε ΥΠΕ (ΕΛΚΕΑ) ή του Πανεπιστημίου (ΕΛΚΕ) σύμφωνα με τον εγκεκριμένο προϋπολογισμό. Τα αντίστοιχα ποσά καταβάλλονται και διαχειρίζονται από τους ειδικούς λογαριασμούς των εκάστοτε Νοσηλευτικών ιδρυμάτων που ανήκουν, δηλ. των ΕΛΚΕΑ και των ΕΛΚΕ.

Δημοσιεύσεις: Ευθύνη χορηγών και συγγραφέων

Η δημοσίευση των ευρημάτων των κλινικών μελετών σε περιοδικά με κριτές συμβάλλει ουσιαστικά στη διαμόρφωση των σύγχρονων θεραπευτικών αποφάσεων στα πλαίσια της Ιατρικής που βασίζεται σε ενδείξεις (Evidence Based Medicine).

Τα δεδομένα των κλινικών μελετών αθροίζονται και επεξεργάζονται στις βάσεις δεδομένων των χορηγών που για τις κλινικές μελέτες είναι συνήθως η

φαρμακοβιομηχανία. Η επιδίωξη της βιομηχανίας είναι η δημοσίευση όλων των μελετών Φάσης II – IV και επ’ αυτού τόσο η EFPIA (Σύνδεσμος Φαρμακοβιομηχανίας στην Ευρώπη) όσο και η PhARMA (Σύνδεσμος Φαρμακοβιομηχανίας στις ΗΠΑ), έχουν αποδεχθεί τις αρχές “Sponsorship, Authorship and Accountability”, όπως διατυπώθηκαν από την Διεθνή Επιτροπή Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (New England Journal of Medicine, JAMA, Lancet, Annals of Internal Medicine κλπ) όσον αφορά στην πολιτική συγκρουομένων συμφερόντων και στην κρίση & δημοσίευση εργασιών που υποβάλλονται ή επιχορηγούνται από την φαρμακοβιομηχανία. Οι αρχές περί δημοσιεύσεων προϋποθέτουν ότι οι συγγραφείς:

A) δηλώνουν οικονομικά και προσωπικά οφέλη που απορρέουν από τη διεξαγωγή - συμμετοχή στη μελέτη ή άλλα σχετικά οφέλη σε σχέση με το χορηγό της μελέτης.

B) έχουν πρόσβαση στη βάση δεδομένων και

Γ) διατηρούν την πνευματική ανεξαρτησία και ευθύνη της δημοσίευσης.

Το Σεπτέμβριο 2004 τα μέλη της Διεθνούς Επιτροπής Ιατρικών Περιοδικών (ICMJE) δήλωσαν ότι θα αξιολογούσαν προς δημοσίευση μόνον μελέτες οι οποίες θα είχαν καταχωρήσει το σχεδιασμό και το χρονοδιάγραμμά τους στην ιστοσελίδα www.clinicaltrials.org. Η εφαρμογή του μέτρου προαναγγέλθηκε για μελέτες που θα στρατολογούσαν ασθενείς από την 1^η Ιουλίου 2005 και μετά και για ήδη εξελισσόμενες μελέτες μόνον εφόσον είχαν καταχωρηθεί πριν τη 13^η Σεπτεμβρίου 2005. Όρισαν δε ως κλινική μελέτη “Any research project that prospectively assigns human subjects to intervention and comparison groups to study the cause and effect relationship between a medical intervention and a health outcome” (drugs, surgical procedures, devices, behavioral treatments, process of care changes and the like) ήτοι συγκριτικές μελέτες

θεραπευτικής παρέμβασης με φάρμακα, χειρουργικές επεμβάσεις, ιατροτεχνολογικά προϊόντα κλπ. Τα ελάχιστα προς καταχώρηση των μελετών στοιχεία συνοψίζονται στο τεύχος του New England Journal of Medicine Med.352;23 June 9 2005 2436-2438 .

Ακεραιότητα Δεδομένων (Fraud & Misconduct)

Οι πρόσφατες εξελίξεις στο εργαστήριο του Woo Suk Hwang στο Εθνικό Πανεπιστήμιο της Σεούλ στην Νότια Κορέα έφεραν στη δημοσιότητα και την βιβλιογραφία ζήτημα ηθικής ακεραιότητας και πρακτικών στην βιοιατρική έρευνα από την συγκεκριμένη ομάδα (stem cell research) αλλά κινητοποίησαν την επιστημονική κοινότητα στην ανάπτυξη μηχανισμών επιτήρησης και εκπαίδευσης επί δεοντολογικών συμπεριφορών και πρακτικών στην έρευνα.

Με τον όρο fraud και misconduct το FDA περιγράφει την αυθαίρετη και συνειδητή αναφορά επινοημένων και παραπονημένων στοιχείων ή και αποκρυφθέντων στοιχείων.

Το φαινόμενο της συγκάλυψης, παραποίησης ή επινόησης στοιχείων ίσως είναι σπάνιο αλλά υπαρκτό και στην επιστημονική κοινότητα ως φαινόμενο της ζωής.

Τα κίνητρα για την εξαλλαγή ή παραγωγή ή απόκρυψη δεδομένων μπορεί να είναι οικονομικής φύσεως, γοήτρου, ταχείας επιστημονικής ανελίξεως ή φόρτου/ χαμηλής ποιότητας/ έλλειψης οργάνωσης εργασίας ή και ψυχικών διαταραχών.

Συχνά οι παραλείψεις οργανωμένης συλλογής, συμπλήρωσης ή αποθήκευσης/ αρχειοθέτησης υλικών, δειγμάτων ή στοιχείων, μπορεί να οδηγήσει στην τακτική της δημιουργίας πλαστών στοιχείων ή και εγγράφων.

Ορισμένοι μηχανισμοί επιτήρησης των ερευνητών από τους υπεύθυνους των χορηγών, του Νοσοκομείου/Πανεπιστημίου – Φορέα όπου διεξάγεται η έρευνα, των Επιτροπών

Δεοντολογίας, οι επιθεωρήσεις από τις Αρχές, αλλά κυρίως η εκπαίδευση και οργάνωση των Ερευνητικών Κέντρων, μειώνουν σημαντικά την πιθανότητα συλλογής, αναφοράς, επεξεργασίας και δημοσιοποίησης μη έγκριτων και μη αξιόπιστων στοιχείων.

Οι περιπτώσεις μη ακεραιότητας δεν περιορίζονται μόνο στους ερευνητές και το προσωπικό των ερευνητικών κέντρων, αλλά έχουν καταγραφεί περιπτώσεις «τροποποίησης» ή απόκρυψης στοιχείων στη φαρμακοβιομηχανία και στους Φορείς – Ιδρύματα Ερευνών.

Η αποκάλυψη και διερεύνηση αναλόγων περιπτώσεων συνδέεται με υποψίες μελών των ερευνητικών ομάδων ή Οργανισμών – Εταιρειών.

Οι Οργανισμοί που επιχορηγούν ή διεξάγουν έρευνα με την διαμόρφωση σχετικών πολιτικών και διαδικασιών (SOPs) προβαίνουν στην αντιμετώπιση αναλόγων καταστάσεων σε συνεργασία με τις αρμόδιες αρχές, Επιτροπές Δεοντολογίας, Οργανισμούς Φαρμάκων και εξαιρούν τα «μη ακέραια δεδομένα» από δημοσιεύσεις ή άλλη χρήση.

Οι αρμόδιες αρχές και οι Διοικητικοί Φορείς διερευνούν τις υποθέσεις και αποδίδουν τις ανάλογες ευθύνες και ποινές.

Επιπρόσθετα ο ρόλος της στατιστικής επεξεργασίας στην αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων ανά κέντρο και ή της διαφοροποίησης - απόκλισης τους από το μέση διακύμανση του συνόλου των δεδομένων, είναι κρίσιμος διότι μπορεί να εντοπίσει «τάση δεδομένων» προς συγκεκριμένη κατεύθυνση (clustering of data) και να οδηγήσει εγκαίρως στην διερεύνηση της περαιτέρω χρήσης ή απόρριψης αυτών.

Οι εκδότες και οι κριτές των έγκριτων διεθνών επιστημονικών περιοδικών εφαρμόζουν τακτικές επαλήθευσης των δεδομένων, ελέγχου τήρησης α) των δικαιωμάτων των

πειραματόζωων και των ατόμων / ασθενών β) του προσωπικού και ιατρικού απορρήτου γ) της ύπαρξης συγκρουομένων συμφερόντων και δ) της αξιοπιστίας της μεθοδολογίας, της στατιστικής ανάλυσης αλλά και των πρωτογενών δεδομένων.

Επιπλέον στην πρόσφατη βιβλιογραφία εντοπίζεται ο προβληματισμός κατά πόσον η επιχορηγούμενη έρευνα από κερδοφόρους οργανισμούς συσχετίζεται με θετικά ευρήματα.

Η συγκεκριμένη παρατήρηση προέρχεται από μελέτες στον καρδιαγγειακό τομέα όπου μελέτες νεωτέρων φαρμάκων έναντι παλαιότερων με στατιστικό σχεδιασμό υπεροχής που χρηματοδοτούνταν από την βιομηχανία και οι οποίες είχαν κλινικές παραμέτρους ως πρωτογενείς στόχους, είχαν πιο συχνά θετικά αποτελέσματα συγκριτικά με εκείνες που επιχορηγούνταν από μη κερδοφόρους οργανισμούς, ενώ οι από κοινού χρηματοδοτούμενες έρευνες έτειναν επίσης να έχουν θετική έκβαση ενδιάμεσης τάξης.

Σήμερα όλοι οι εμπλεκόμενοι φορείς/εταίροι και οι εκδότες έγκριτων ιατρικών περιοδικών είναι ιδιαίτερα ευαισθητοποιημένοι και διαθέτουν ελεγκτικούς μηχανισμούς που καθιστούν αποθαρρυντικές τέτοιου είδους ενέργειες, αλλά δυστυχώς όχι αναπότρεπτες.

Βέβαια καμία νομοθεσία ή ελεγκτική αρχή δεν μπορεί να υποκαταστήσει ή και να ελέγξει την ιατρική και ατομική ηθική που πρέπει να διακρίνει όλες τις δραστηριότητες και πρωτοβουλίες στην βιοϊατρική έρευνα.

Προοπτικές Κλινικών Μελετών

Η φαρμακευτική βιομηχανία που βασίζεται στην Έρευνα και Ανάπτυξη αποτελεί τον κύριο χορηγό της βιοϊατρικής έρευνας και οδήγησε σε σημαντικό βαθμό στη

ανακάλυψη και ανάπτυξη σε ποσοστό μέχρι και 90% την τελευταία 20ετία των νέων και καινοτόμων φαρμάκων. Στο στάδιο δε της ανάπτυξης των νέων φαρμάκων η συμβολή των κλινικών μελετών είναι πρωταρχική και τα αποτελέσματα από τη χρήση των σύγχρονων φαρμακευτικών σκευασμάτων μέσα από τις διαδικασίες έρευνας της βιομηχανίας είναι αναμφίβολα. Αν και η προσπάθεια της ανακάλυψης ενός νέου φαρμάκου είναι δαπανηρή και με μεγάλο ποσοστό αποτυχίας η φαρμακευτική βιομηχανία και η ιατρική κοινότητα θα συνεχίσουν την αναζήτηση επαρκών πληροφοριών για τη συχνότητα εμφάνισης και το αληθινό μέγεθος του προβλήματος συγκεκριμένων νοσημάτων και μη αντιμετωπίσιμων μέχρι σήμερα αναγκών

Παραμένει ακόμα η ανάγκη όπως το ΥΥΚΑ και ο ΕΟΦ διευκρινίσουν και διευθετήσουν τις διαδικαστικές λεπτομέρειες και ορισμούς σε συνεργασία με την ΕΕΔ, τους Δημόσιους και Επιστημονικούς Φορείς και ειδικότερα τα Νοσηλευτικά Ιδρύματα του ΕΣΥ όπου υπάρχουν ακόμα μείζονα προβλήματα που απαιτούν διευθέτηση.

Η Κλινική Έρευνα απαιτεί αποτελεσματικές και γρήγορες διαδικασίες έγκρισης, εξειδικευμένο προσωπικό και ποιοτικό έλεγχο με βάση τα πρότυπα του GCP, αποτελεσματικές Ρυθμιστικές Αρχές, ενθάρρυνση ερευνητών με επιστημονικά και οικονομικά κίνητρα, ανάπτυξη υποστηρικτικών λειτουργιών (νοσηλευτικό προσωπικό, επένδυση σε μηχανογραφικά συστήματα κ.λ.π.). Θεωρούμε ότι η ηγεσία του ΕΟΦ θα προχωρήσει στη δέσμευσή της για την εξομάλυνση και αποδοτικότητα του συστήματος.

Η σημασία και η ανάγκη για την διεξαγωγή Κλινικών Μελετών στην Ελλάδα είναι δεδομένη και δεν θα πρέπει να χαθεί η ευκαιρία όταν το πλείστον από τις Φαρμακευτικές εταιρείες με κατάλληλα επανδρωμένα τμήματα με ιατρούς και λοιπό επιστημονικό προσωπικό επιδίδονται στην κλινική έρευνα, συνεπικουρούμενοι και από τις αντίστοιχες εταιρείες σύμβουλοι οργάνωσης κλινικής έρευνας.

Η δραστηριότητα αυτή αποτελεί και πηγή χρηματοδότησης του ΕΣΥ και των Πανεπιστημιακών Κλινικών και χρήζει παραπέρα εξέλιξης, αναδεικνύοντας παράλληλα το πραγματικά πολύ καλό επίπεδο των ερευνητών της χώρας μας. Θα πρέπει δε κάποτε να πάψει η αρνητική στάση από πλευράς πολιτείας, μέσω ενημερώσεις, ερευνητών και ακαδημαϊκών για την ανάγκη και σημασία της εκτέλεσης της κλινικής έρευνας και ο ηθικός πανικός που προκαλούν προς το κοινό.

Πανευρωπαϊκά βρισκόμαστε σε ένα σημείο καμπής για τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών και σύντομα θα φανούν τα οφέλη από την εναρμόνιση στον τομέα αυτό. Σε κάθε περίπτωση η προστασία και η ασφάλεια των ασθενών και εθελοντών που συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες θα λειτουργεί ως βασική προτεραιότητα που προηγείται του επιστημονικού ενδιαφέροντος