

# **ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ**

**Τμήμα Ιατρικής & Φαρμακευτικής**

**ΔΠΜΣ «Εξατομικευμένη Ιατρική»  
Εαρινό Εξάμηνο 2023-2024**

**Μάθημα: Μεθοδολογία Κλινικών Μελετών (ΕΙ204)**

# «Κλινική Έρευνα»

**Γρηγόρης Β. Σιβολαπένκο**  
Καθηγητής  
Δ/ντης Εργαστηρίου Φαρμακοκινητικής  
Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

# Κλινική Έρευνα

## 1. Εισαγωγή

2. Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης στο Φάρμακο

3. Η Διαδικασία της Κλινικής Έρευνας

Νομικό & Ηθικό Πλαίσιο

Επιστημονικό Πλαίσιο

4. Η Κλινική Έρευνα: σκεπτικό και τύποι

# Προϊόντα στο Χώρο της Υγείας: κατηγοριοποίηση

Όλα τα προϊόντα που προορίζονται για χρήση στον άνθρωπο, κατηγοριοποιούνται σε 4 κύριες κατηγορίες.

Το ρυθμιστικό πλαίσιο και οι διαδικασίες της έρευνας, της ανάπτυξης και της έγκρισης κυκλοφορίας μέσω των οποίων διασφαλίζεται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους, υπαγορεύονται από τη κατηγορία στην οποία ανήκει κάθε προϊόν.

## ● Φάρμακα

- Θεραπευτικά, διαγνωστικά, προληπτικά (εμβόλια), πρωτότυπα, γενόσημα (generics), βιοομοειδή (biosimilars), φάρμακα φυτικής προέλευσης, κ.α.
- Συνταγογραφούμενα, μη συνταγογραφούμενα, για νοσοκομειακή χρήση, αποζημιούμενα, κ.α.

## ● Καλλυντικά

## ● Συμπληρώματα διατροφής

## ● Ιατροτεχνολογικός εξοπλισμός

- Ενεργά εμφυτεύσιμα
- *In vitro* διαγνωστικά
- Άλλα ιατροτεχνολογικά προϊόντα



# Προϊόντα στο Χώρο της Υγείας: νομικό & ρυθμιστικό πλαίσιο

Η έρευνα, η ανάπτυξη και η κυκλοφορία των προϊόντων της υγείας υπόκειται σε ένα πολύπλοκο και αυστηρό ρυθμιστικό πλαίσιο, το οποίο καθορίζεται από:

- Νόμους (laws)
- Εγκυκλίους
- Κανονισμούς (regulations), Αποφάσεις (decisions)
- Οδηγίες (directives)
  
- Κατευθυντήριες γραμμές (guidelines, note for guidance, NtAs)
- Προτάσεις, εισηγήσεις, συστάσεις  
(concept papers, points to consider, recommendations,  
position papers, reflection papers, public statements, Q&A documents)
- Κανόνες Ορθής Πρακτικής (GxPs)
- Διακηρύξεις, ψηφίσματα, συνελεύσεις, κώδικες (declarations, resolutions,  
conventions, codes)

# Κλινική Έρευνα

1. Εισαγωγή

**2. Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης στο Φάρμακο**

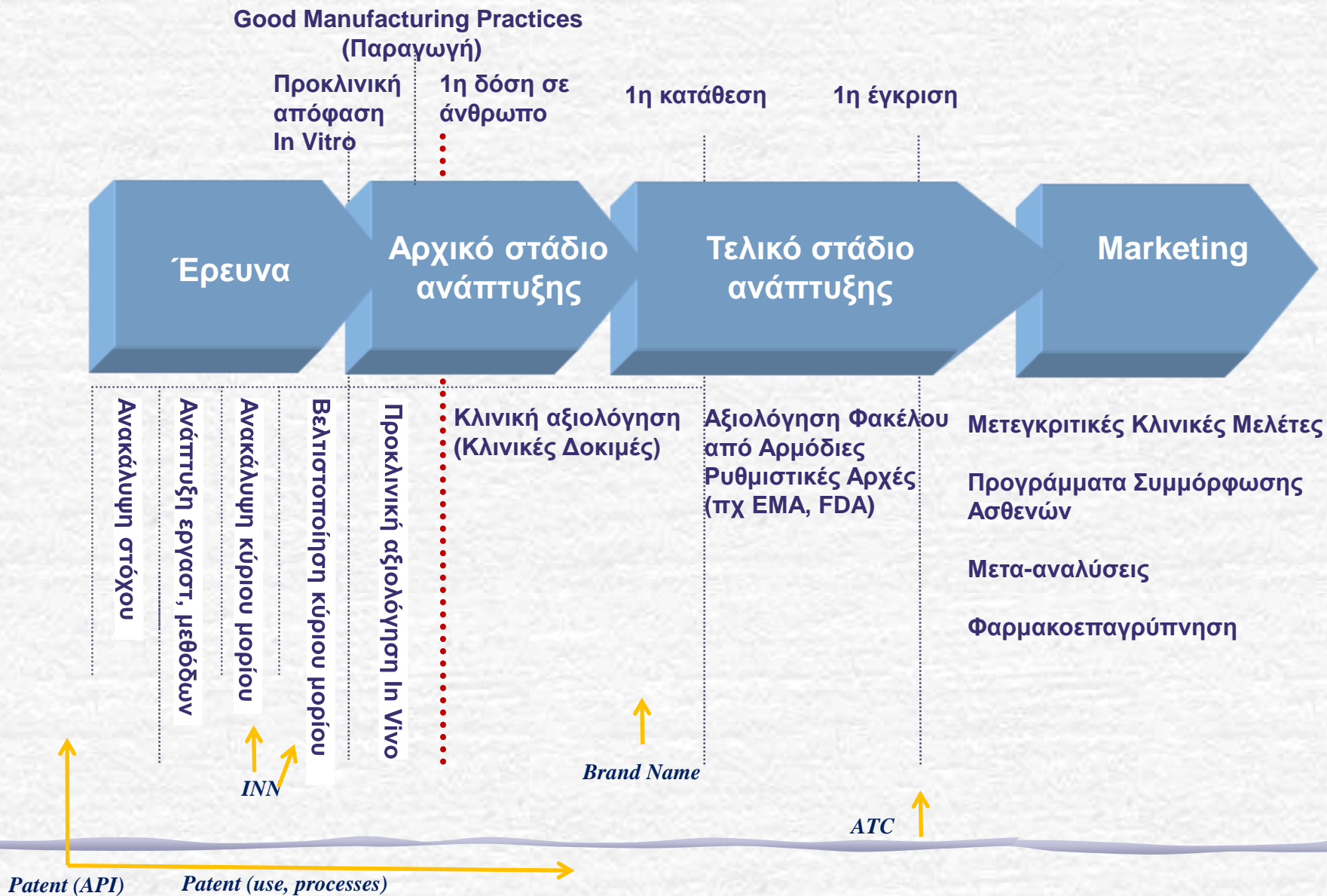
3. Η Διαδικασία της Κλινικής Έρευνας

Νομικό & Ηθικό Πλαίσιο

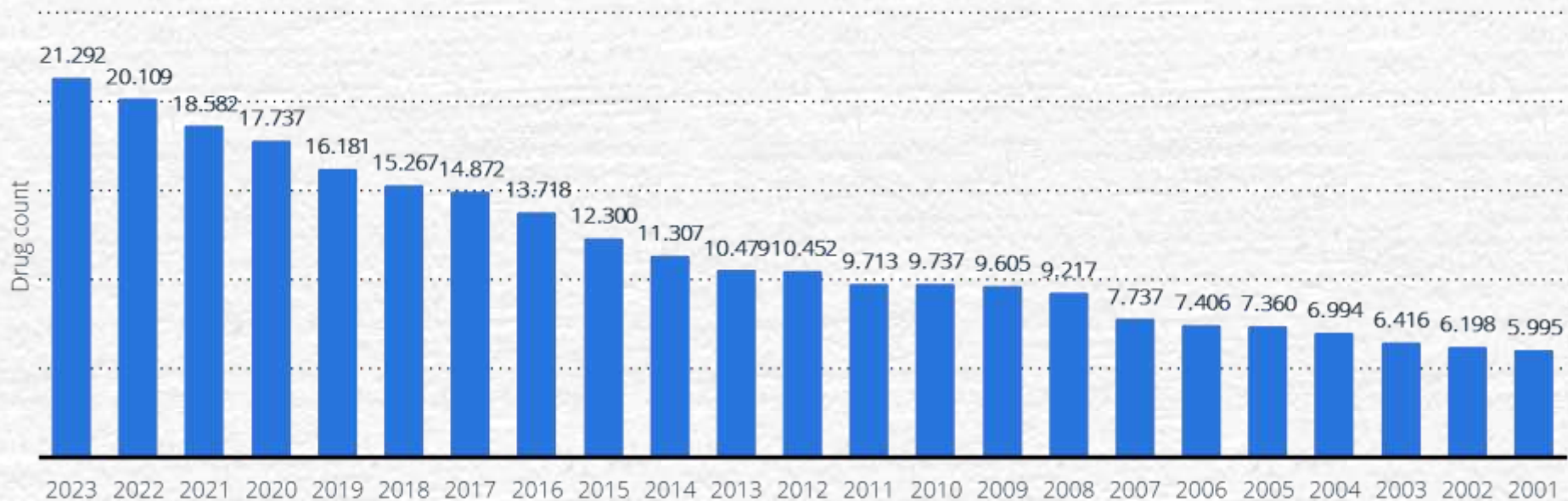
Επιστημονικό Πλαίσιο

4. Η Κλινική Έρευνα: σκεπτικό και τύποι

# Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης των Φαρμάκων

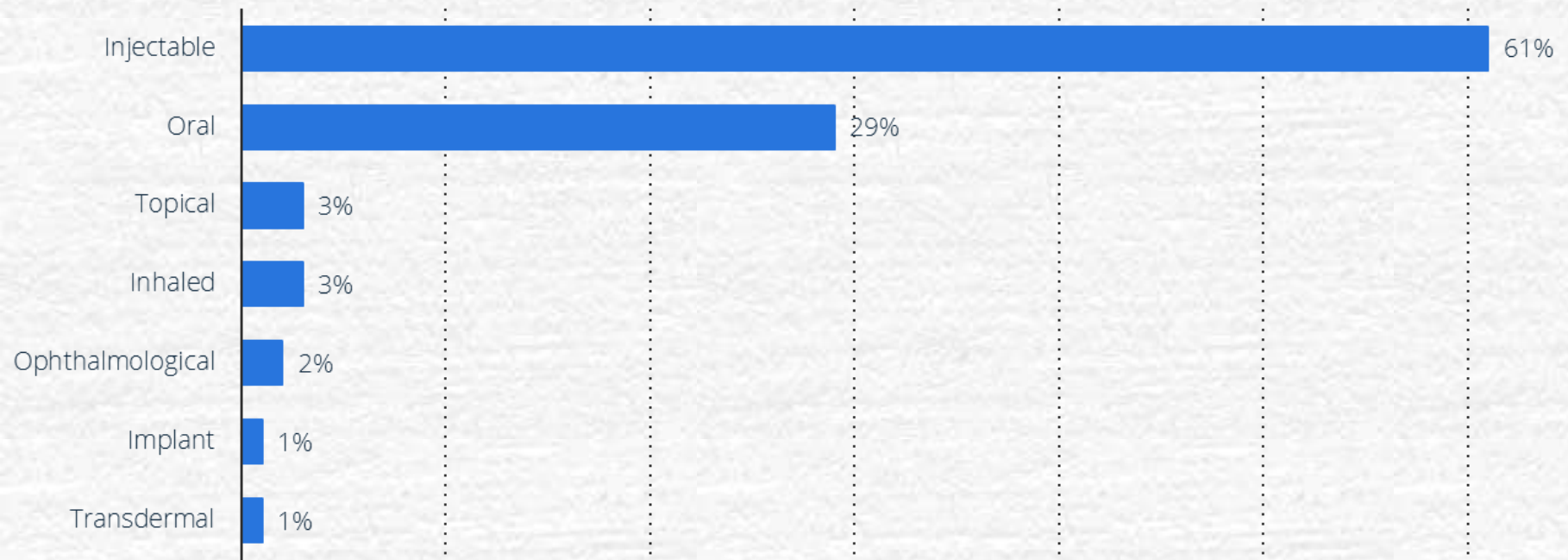


# Αριθμός Φαρμάκων στο Στάδιο Έρευνας και Ανάπτυξης

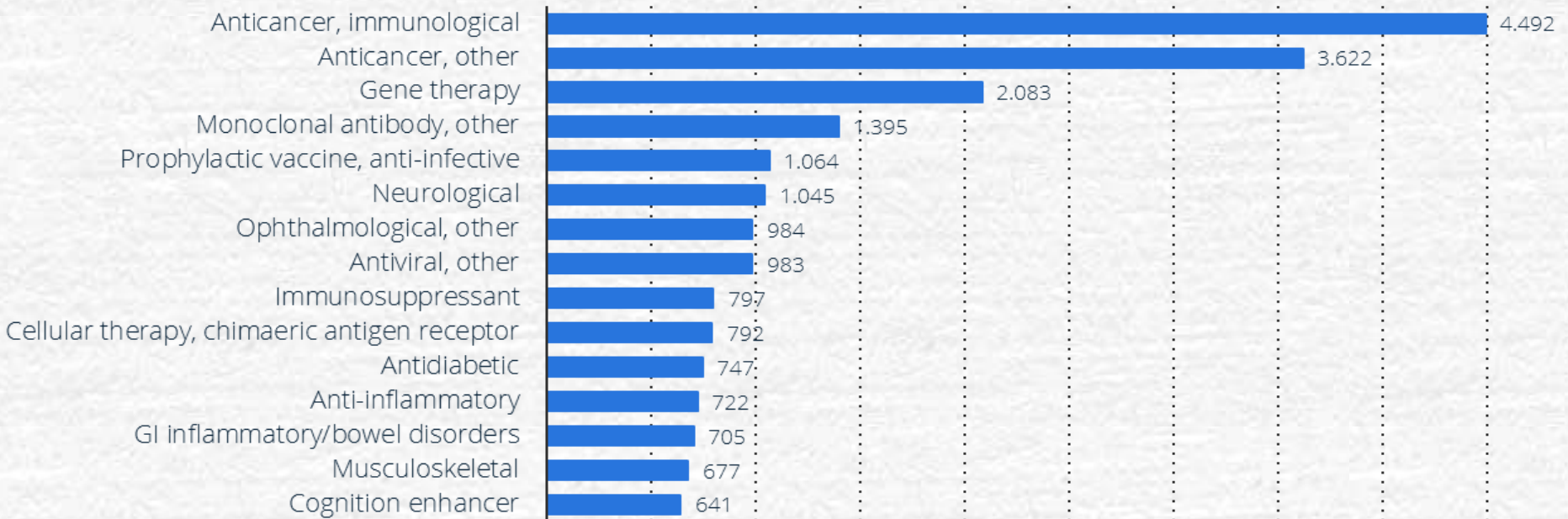




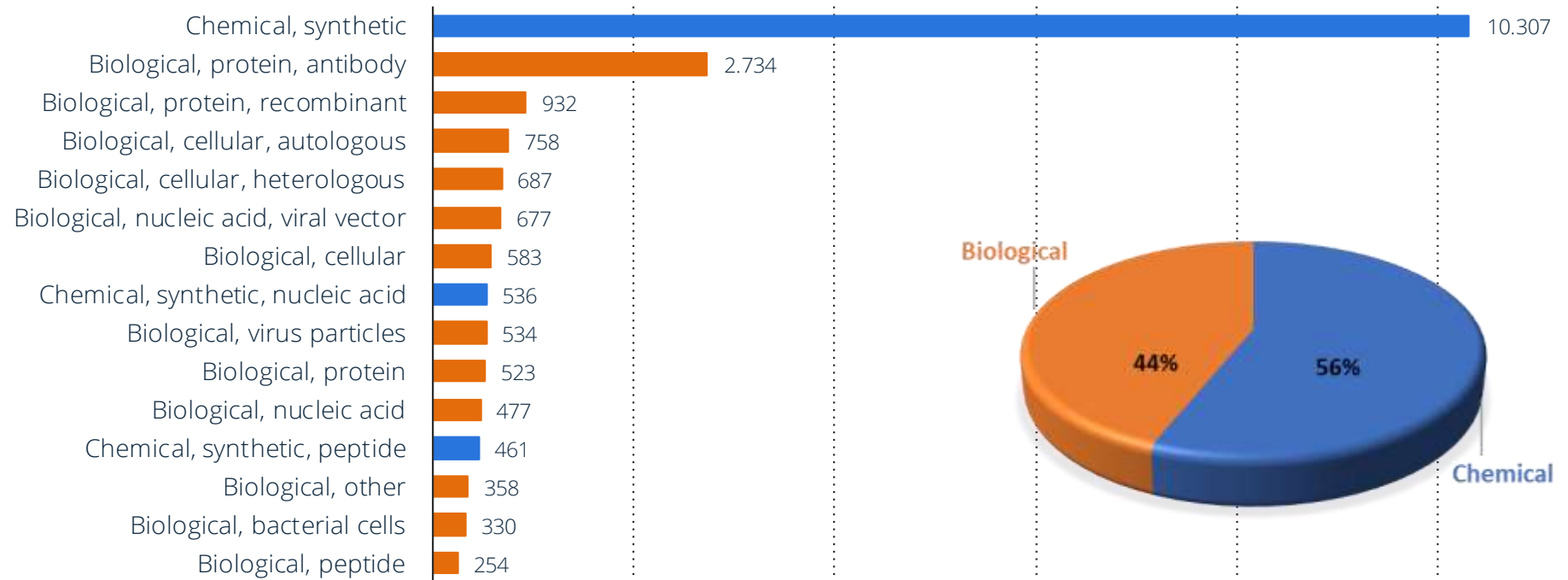
# Έρευνα & Ανάπτυξη Φαρμάκων: κατανομή ανά οδό χορήγησης 2023



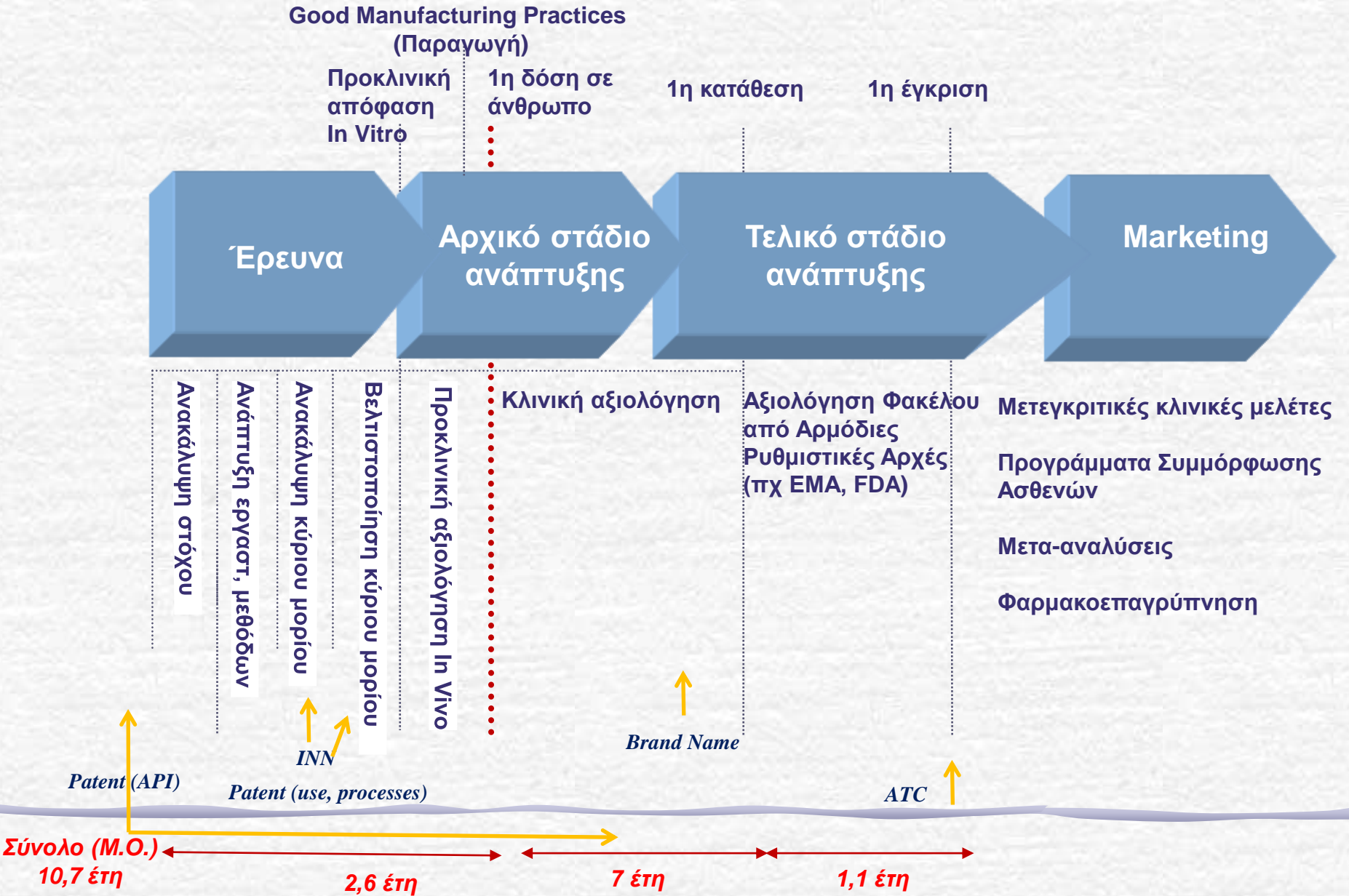
# Η Έρευνα & Ανάπτυξη Φαρμάκων ανά Θεραπευτική Περιοχή (2023)



# Η Έρευνα & Ανάπτυξη Φαρμάκων: Είδος & Αριθμός Δραστικών Συστατικών ανά Τεχνολογία (2023)

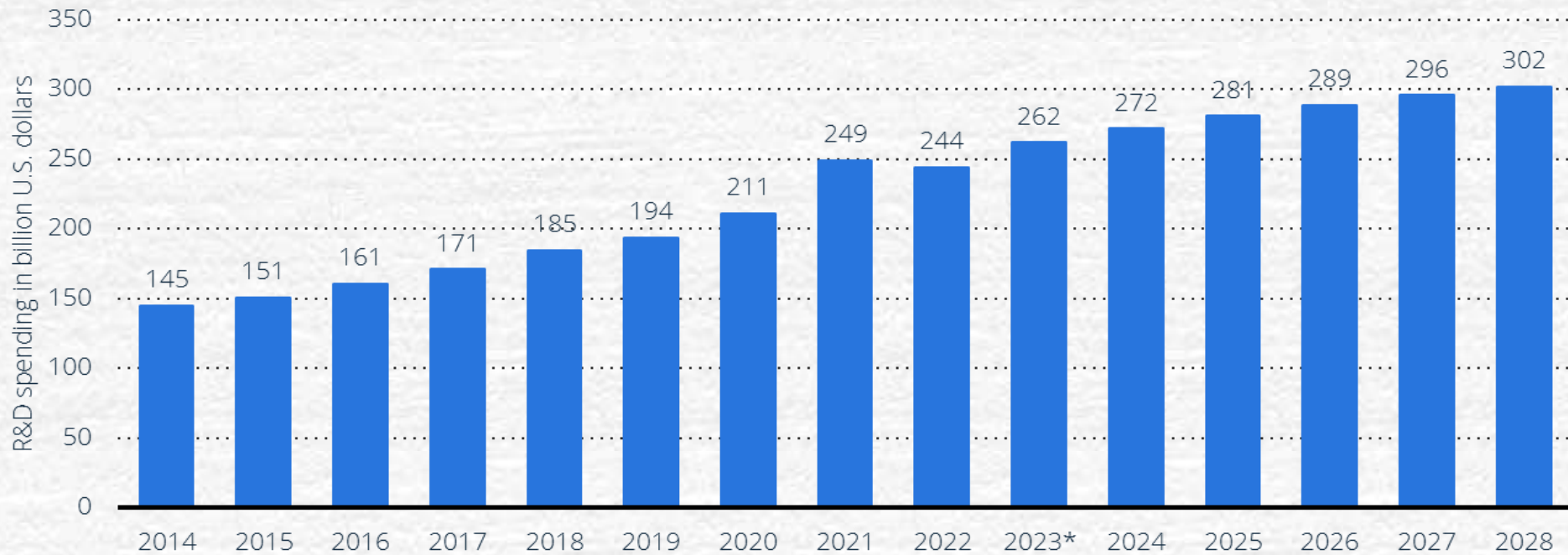


# Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης των Φαρμάκων

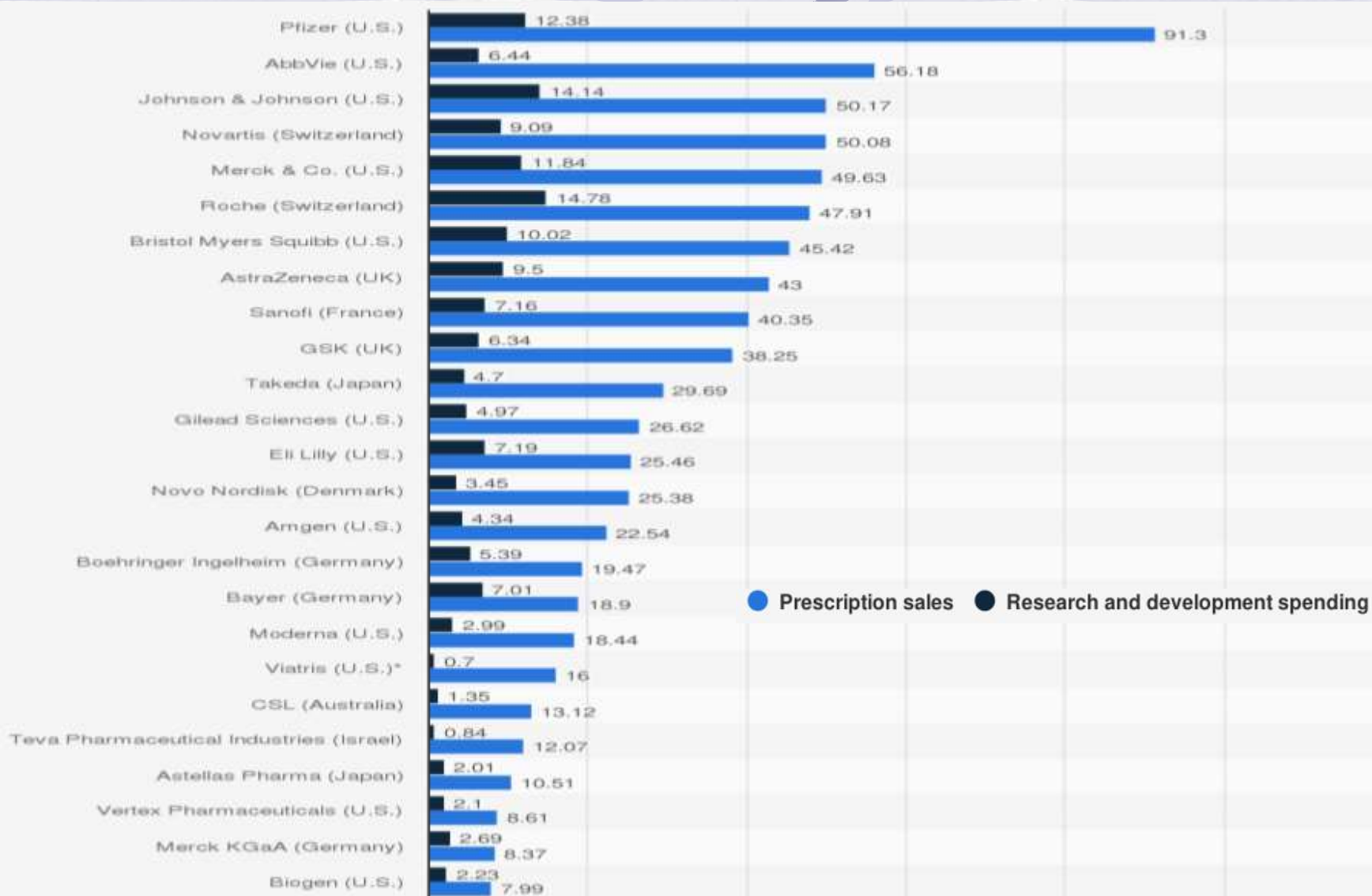




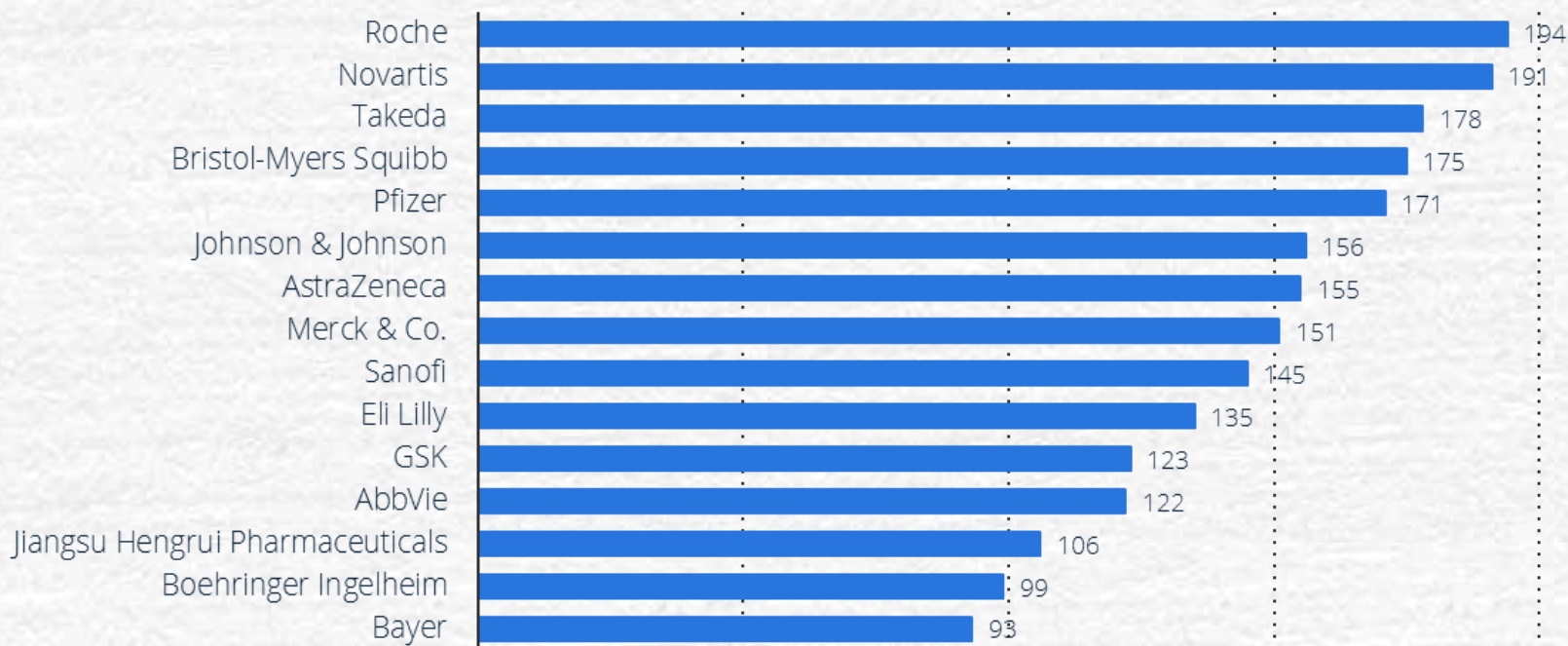
# Παγκόσμια Δαπάνη για Φαρμακευτική Έρευνα & Ανάπτυξη: 2014-2028(p)



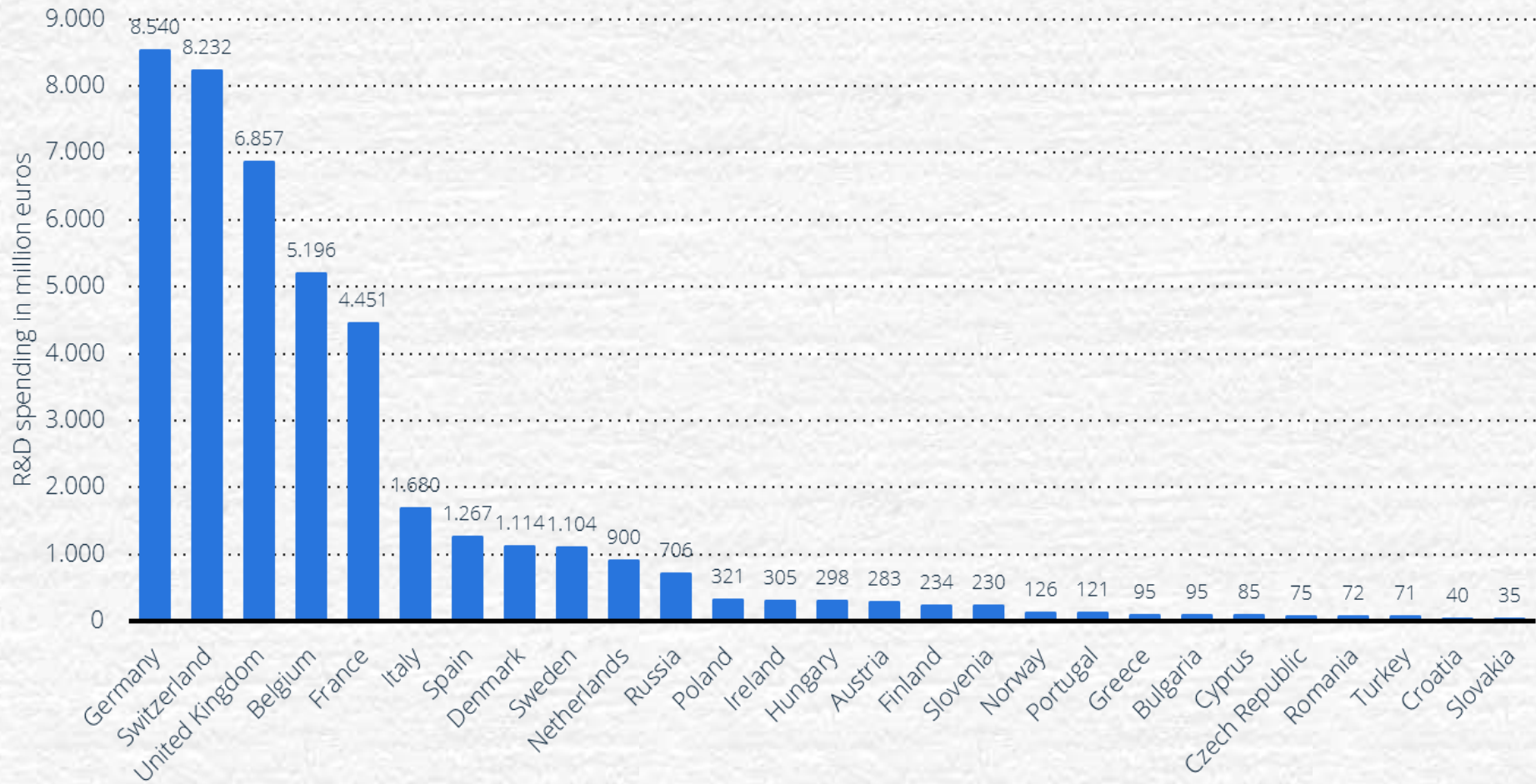
# Δαπάνη Έρευνας & Ανάπτυξης Φαρμάκων ανά Φαρμακευτική Εταιρεία (2022)



# Τop-15 Φαρμακευτικές Εταιρείες με Βάση των Αριθμό των Φαρμάκων στο Στάδιο Έρευνας και Ανάπτυξης (2023)

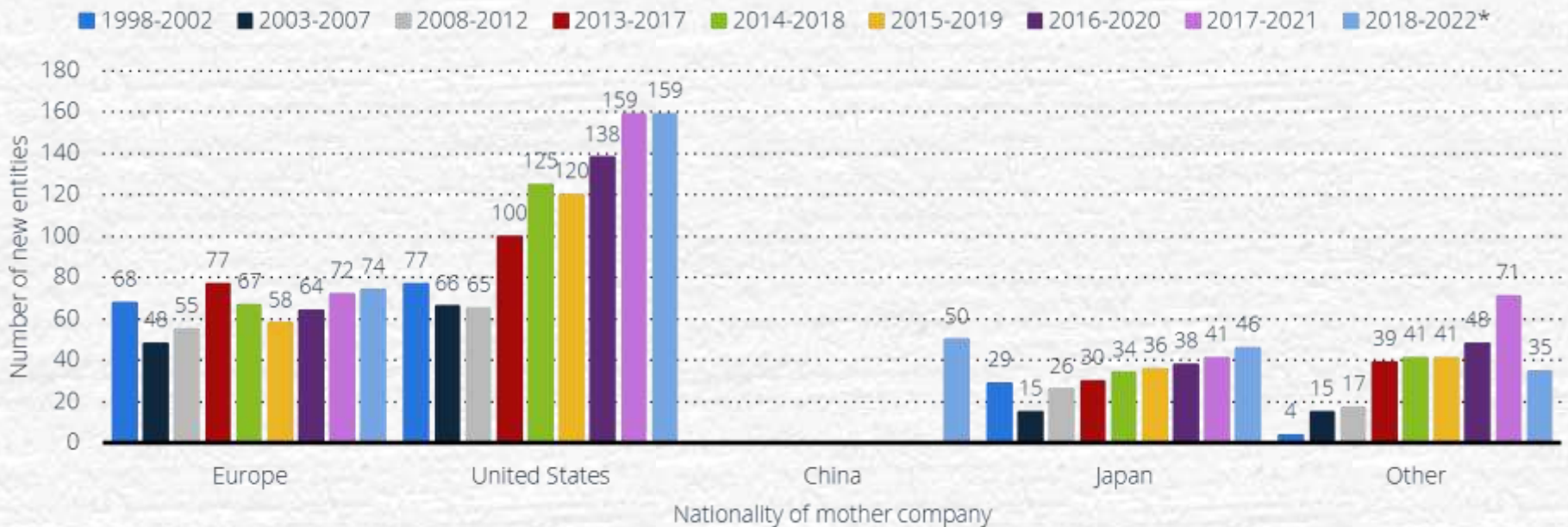


# Γεωγραφική Κατανομή Δαπανών για Έρευνα & Ανάπτυξη Φαρμάκων στην Ευρώπη (2021)

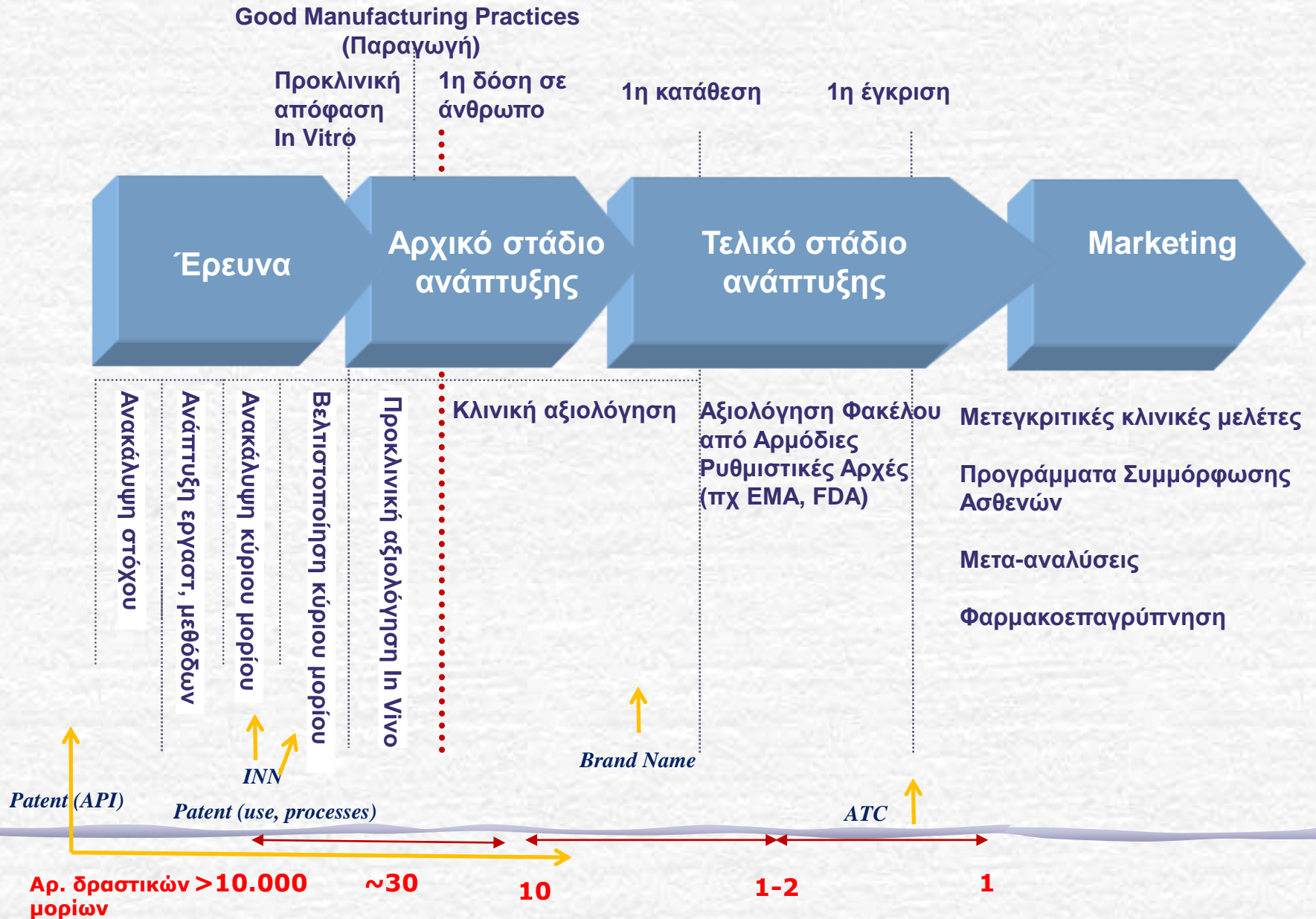




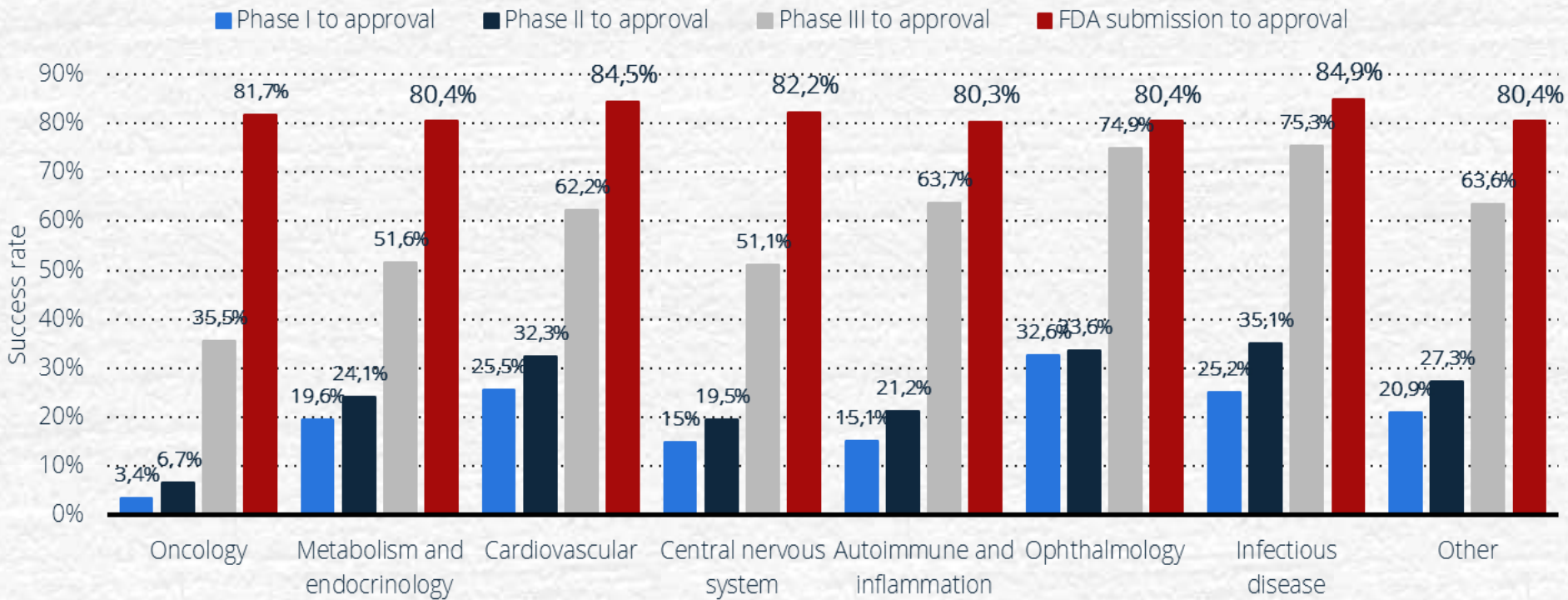
# Αριθμός Νέων Δραστικών Συστατικών (NMEs) υπό Ανάπτυξη 1998-2022 ανά Γεωγραφική Περιοχή Προέλευσης



# Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης των Φαρμάκων

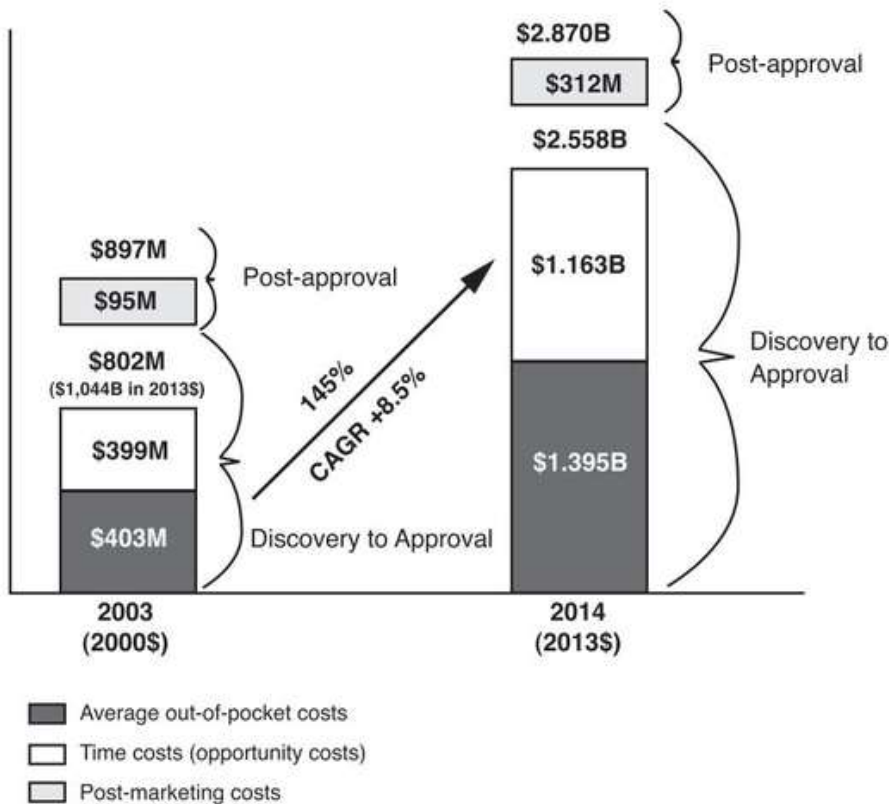


# Πιθανότητα Επιτυχίας στη Κλινική Έρευνα ανά Θεραπευτική Περιοχή (2020)

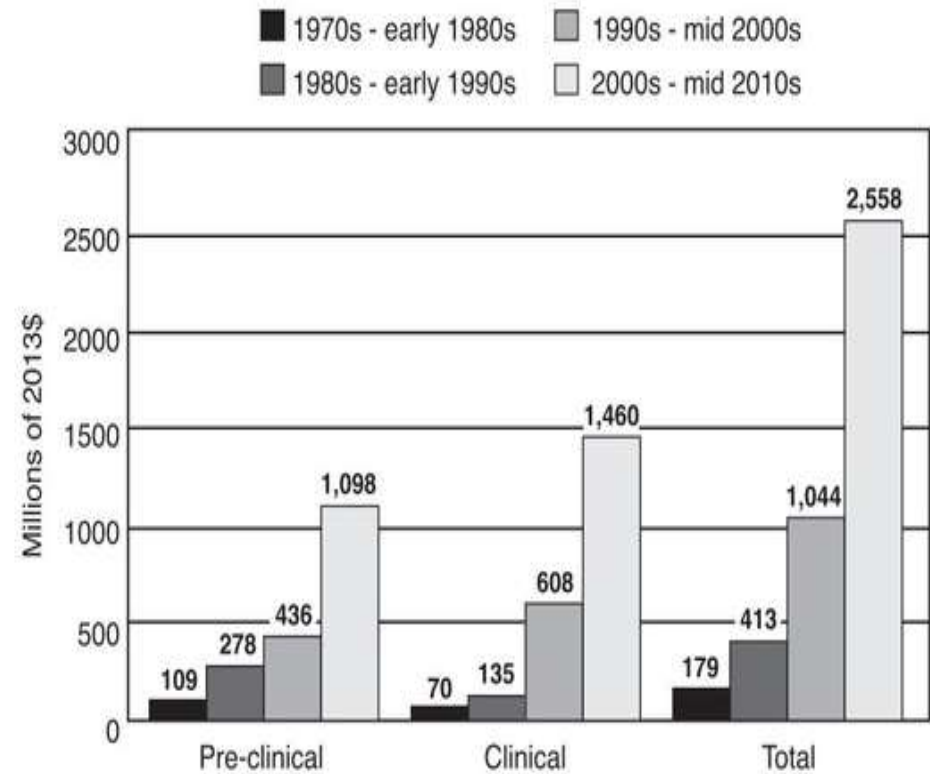


# Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης των Φαρμάκων: Κόστος

**Estimated Cost to Develop New Drug, 2003 vs. 2014 Studies**

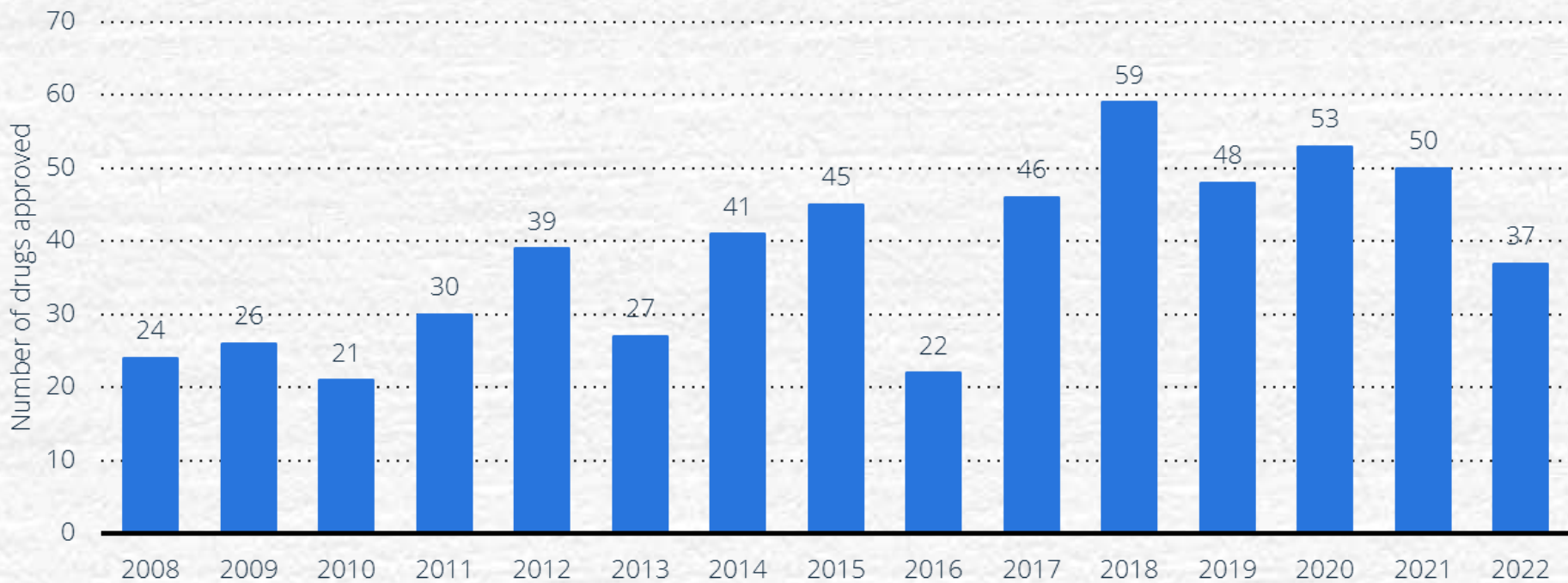


**Average Cost to Develop and Win Marketing Approval for a New Drug**

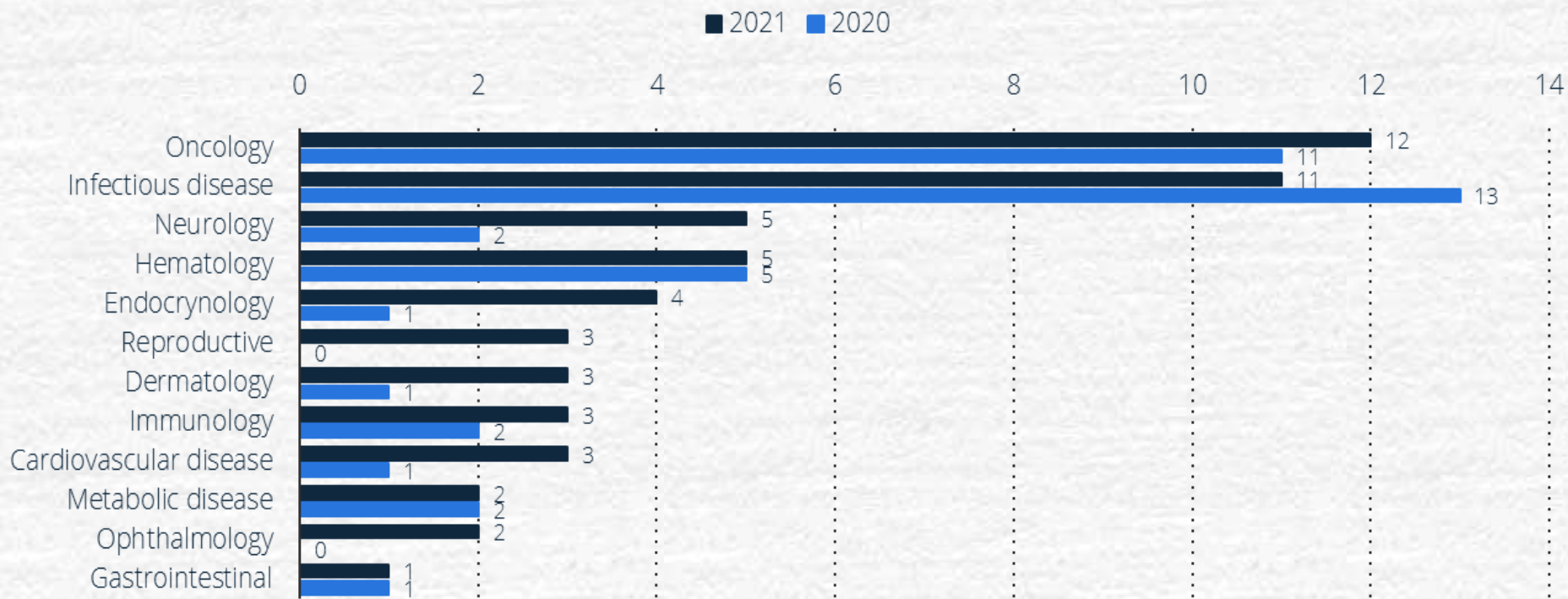




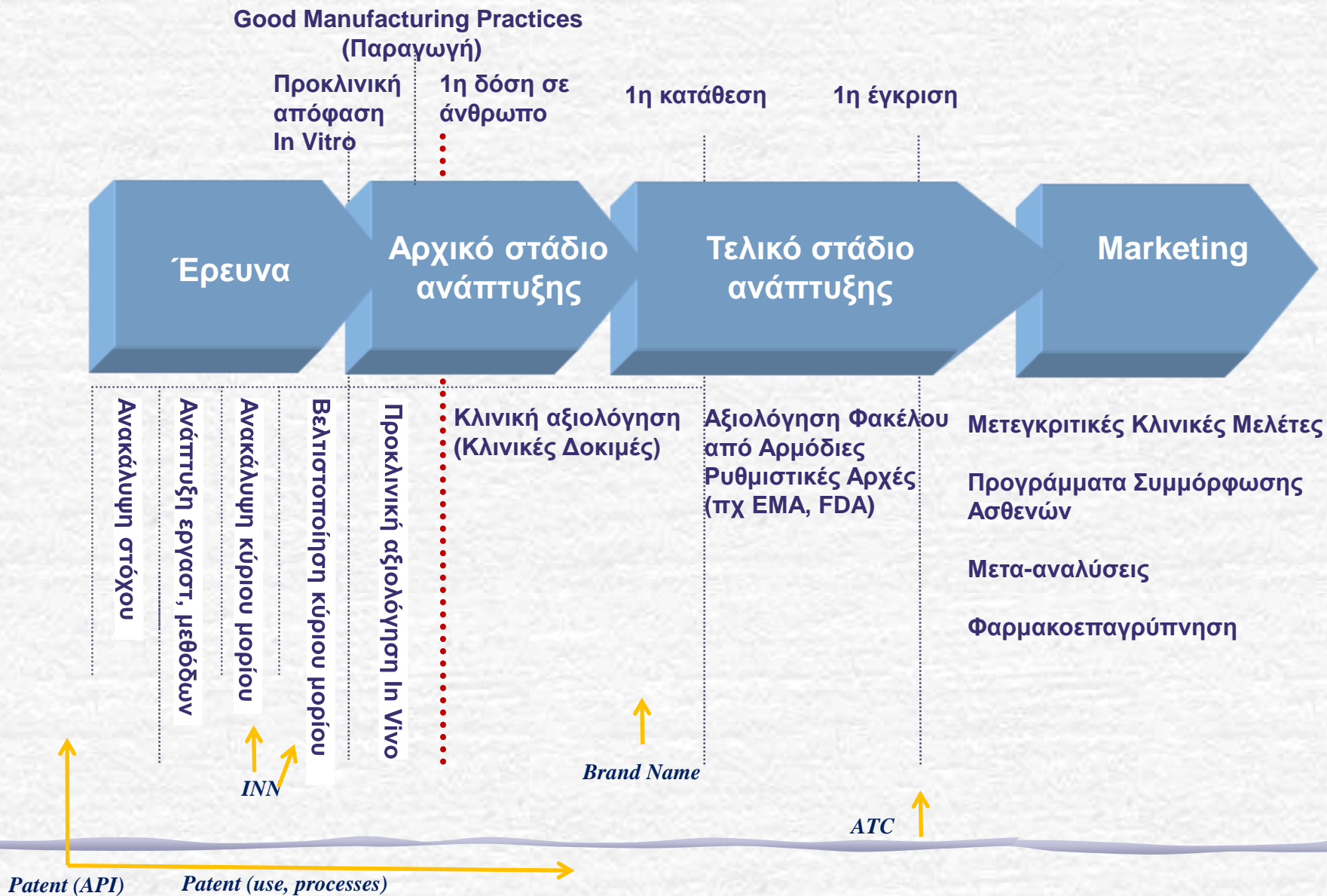
# Σύνολο Εγκρίσεων Φαρμάκων στις ΗΠΑ (FDA) 2008-2022



# Αριθμός Εγκρίσεων Φαρμάκων με Νέα Δραστικά Συστατικά (NMEs) στην ΕΕ (EMA, CP) 2020 & 2021 ανά Θεραπευτική Κατηγορία



# Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης των Φαρμάκων



# Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης Φαρμάκων: πνευματική ιδιοκτησία

- Διάρκεια διπλώματος ευρεσιτεχνίας (πατέντας): **20** χρόνια
- Ο χρόνος προστασίας της πατέντας μπορείς να επεκταθεί το μέγιστο 5 χρόνια με κατάθεση **supplementary protection certificate**
- Σχετικά με κάθε φάρμακο είναι δυνατόν να υπάρχει μεγάλος αριθμών πατέντων (διαδικασίες παραγωγής, συσκευασίας, φαρμακοτεχνική μορφή, χρήση)
- Εκτός από τη κατοχύρωση πνευματικής ιδιοκτησίας, υπάρχει και η **προστασία προϊόντος**:
  - 10-11 χρόνια από την ημερομηνία πρώτης κυκλοφορίας (8+2+1) (στην ΕΕ)
- Μετά τη **λήξη** οποιασδήποτε μορφής εμπορικής προστασίας, το φάρμακο μπορεί να κυκλοφορήσει ως:
  - ✓ **γενόσημο** (generic, π.χ. όλα τα μικρά χημικά μόρια)
  - ✓ **βιομοειδές** (biosimilar, π.χ. μονοκλωνικά αντισώματα, ινσουλίνη, ερυθροποιητίνη)





# Κλινική Έρευνα

1. Εισαγωγή

2. Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης στο Φάρμακο

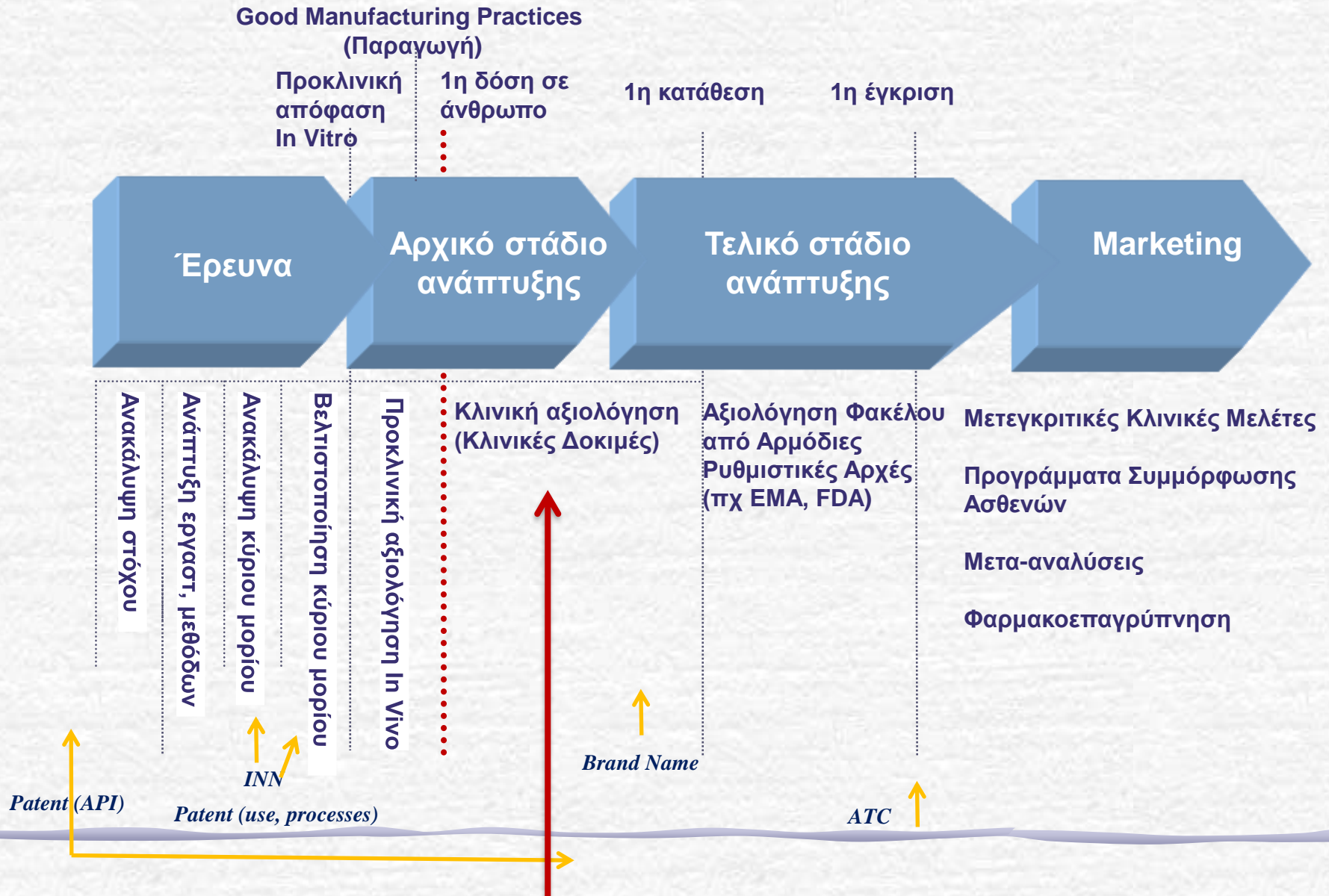
**3. Η Διαδικασία της Κλινικής Έρευνας**

**Νομικό & Ηθικό Πλαίσιο**

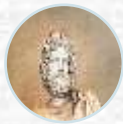
Επιστημονικό Πλαίσιο

4. Η Κλινική Έρευνα: σκεπτικό και τύποι

# Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης των Φαρμάκων



# Κλινικές Δοκιμές: ιστορική αναδρομή



**ASCLEPIUS**

Hero and god of medicine  
in ancient Greek  
religion and mythology



**HIPPOCRATES**

460-370 BC  
(island of Kos)



**THEOPHRASTUS**

371-287 BC  
(island of Lesbos)



**GALEN**

129-216 AD  
(Pergamos)



**Hygieia** (goddess of cleanliness)  
**Iaso** (goddess of recuperation from illness)  
**Aceso** (goddess of the healing process)  
**Aegle** (goddess of good health)  
**Panacea** (goddess of universal remedy)



# Κλινικές Δοκιμές: Avicenna



Ο Abu Ali al-usayn ibn Abd Allah ibn Sina, γνωστότερος ως Ibn Seena (στα Λατινικά Avicenna, στα Ελληνικά Βιτζιανός), ήταν μουσουλμάνος Πέρσης πολυμαθής: αστρονόμος, φαρμακοποιός, φιλόσοφος, μαθηματικός, φυσικός, επιστήμονας, ποιητής, θεολόγος, ιατρός, προσωπικότητα της εποχής του.

Γεννήθηκε π. το 980 στη Χορασάν και πέθανε το 1037 στη Χαμεντάν της Περσίας.

Έγραψε πάνω από 450 βιβλία, εκ των οποίων από αυτά που σώζονται σήμερα, τα 40 επικεντρώνονται σε θέματα ιατρικής, με σπουδαιότερα τα *“The Book of Healing”* και *“The Canon of Medicine”*.

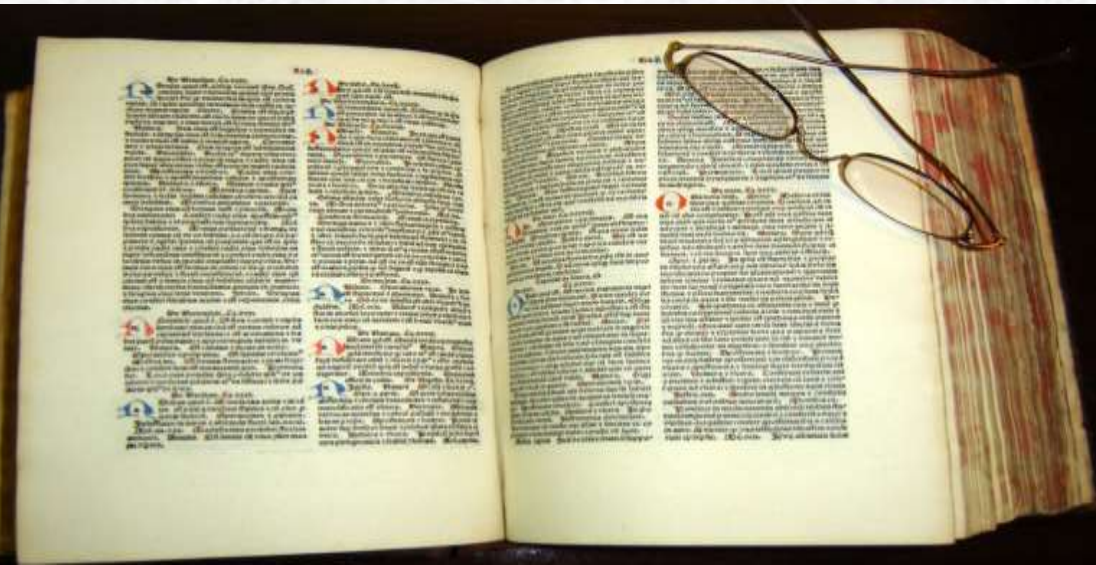


# Κλινικές Δοκιμές: Avicenna

Το βιβλίο του Ibn Seena (Avicenna, Βιτζιανός) *"The Canon of Medicine"*, ήταν το πρώτο βιβλίο που εκτενώς περιέγραφε θέματα πειραματικής ιατρικής, ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων μελετών, και δοκιμών αποτελεσματικότητας φαρμάκων, και έθεσε τις βάσεις για τη κλινική φαρμακολογία και τις κλινικές δοκιμές όπως τις γνωρίζουμε σήμερα.

Ενδεικτικά αποσπάσματα από το βιβλίο:

1. "The drug must be free from any extraneous accidental quality."
2. "It must be used on a simple, not a composite, disease."
3. "The drug must be tested with two contrary types of diseases, because sometimes a drug cures one disease by its essential qualities and another by its accidental ones."
4. "The quality of the drug must correspond to the strength of the disease. For example, there are some drugs whose heat is less than the coldness of certain diseases, so that they would have no effect on them."
5. "The time of action must be observed, so that essence and accident are not confused."
6. "The effect of the drug must be seen to occur constantly or in many cases, for if this did not happen, it was an accidental effect."
7. "The experimentation must be done with the human body, for testing a drug on a lion or a horse might not prove anything about its effect on man."





# Κλινικές Δοκιμές: James Lind



- 1716 Born in Edinburgh, son of a merchant; attended grammar school in Edinburgh, and learned Latin and Greek
- 1731 Apprenticed to George Langlands, a Fellow of the Royal College of Surgeons of Edinburgh
- 1739 Entered navy as a Surgeon's Mate, serving in the Mediterranean, West Africa and the West Indies
- 1746 Appointed Surgeon to HM 4th rate Ship Salisbury, in the Channel Fleet
- 1747 Conducted controlled trial of six treatments for scurvy, account of Lind's voyage
- 1748 Retired from the Navy; graduated MD and became licensed to practise in Edinburgh
- 1750 Elected Fellow, the Royal College of Physicians of Edinburgh
- 1753 Published "*A treatise of the scurvy*"
- 1754 Letter to Scots Magazine on lead glazes
- 1757 Elected Treasurer, Royal College of Physicians of Edinburgh
- 1758 Appointed Chief Physician, Royal Hospital Haslar
- 1761 Discovered that steam of salt water was fresh
- 1762 Proposed a simple method of supplying ships with fresh water by distillation; published "*An essay on the most effectual means of preserving the health of seamen*"
- 1763 Published "*Two papers on fevers and infection*"
- 1771 Published "*An essay on diseases incidental to Europeans in hot climates*"
- 1783 Succeeded by his son John as Chief Physician at Haslar
- 1794 Died at Gosport, and buried in Portchester Church

# James Lind



20 May 1747

- “... no physician conversant with this disease at sea had undertaken to throw light upon the subject”
- “... indeed. before the subject could be set in clear and proper light, it was necessary to remove a great deal of rubbish”
- “... upon attested facts and observations, without suffering the illusions of theory to influence and pervert the judgment”
- Prospective and controlled experiment comparing the relative merits of 6 treatments, then in use for treatment of scurvy, in 12 patients:  
2 received cider, 2 elixir vitriol, 2 sea water  
2 vinegar, 2 concoction of spices, garlic & mustard seeds  
2 were given oranges & lemons
- “... within 6 days, one of the patients given oranges & lemons became fit for duty and the other became well enough to be appointed as nurse for the remaining patients”
- “... judged the relatively small number of observations on 12 patients, as convincing, because the differences shown were dramatic”
- “... conducted a systematic review –previous reports and new accounts- in order to confirm the results”
- “... careful observation of a single case could even be decisive”





# James Lind

The following are the experiments.

On the 20th of *May* 1747, I took twelve patients in the scurvy, on board the *Salisbury* at sea. Their cases were as similar as I could have

192 *Of the prevention of the scurvy. Part II.*

have them. They all in general had putrid gums, the spots and lassitude, with weakness of their knees. They lay together in one place, being a proper apartment for the sick in the fore-hold; and had one diet common to all, *viz.* water-gruel sweetened with sugar in the morning; fresh mutton-broth often times for dinner; at other times puddings, boiled biscuit with sugar, &c.; and for supper, barley and raisins, rice and currants, sago and wine, or the like. Two of these were ordered each a quart of cyder a-day. Two others took twenty-five gutts of *elixir vitriol* three times a-day, upon an empty stomach; using a gargle strongly acidulated with it for their mouths. Two others took two spoonfuls of vinegar three times a-day, upon an empty stomach; having their gruels and their other food well acidulated with it, as also the gargle for their mouth. Two of the worst patients, with the tendons in the ham rigid, (a symptom none of the rest had), were put under a course of sea-water. Of this they drank half a pint every day, and sometimes more or less as it operated, by way of gentle physic. Two others had each two oranges and one lemon given them every day. These they eat with green-

diness;

Chap. IV. *Of the prevention of the scurvy.* 193

diness, at different times, upon an empty stomach. They continued but six days under this course, having consumed the quantity that could be spared. The two remaining patients, took the bigness of a nutmeg three times a-day, of an electuary recommended by an hospital-surgeon, made of garlic, mustard-seed, *rad. raphan.* balsam of *Peru*, and gum myrrh; using for common drink, barley-water well acidulated with tamarinds; by a decoction of which, with the addition of *cremor tartar*, they were gently purged three or four times during the course.

The consequence was, that the most sudden and visible good effects were perceived from the use of the oranges and lemons; one of those who had taken them, being at the end of six days fit for duty. The spots were not indeed at that time quite off his body, nor his gums found; but without any other medicine, than a gargarism of *elixir vitriol*, he became quite healthy before we came into *Plymouth*, which was on the 16th of *June*. The other was the best recovered of any in his condition; and being now deemed pretty well, was appointed nurse to the rest of the sick.

B b

Next

194 *Of the prevention of the scurvy. Part II.*

Next to the oranges, I thought the cyder (g) had the best effects. It was indeed not very found, being inclinable to be aigre or pricked. However, those who had taken it, were in a fairer

(g) *Extract of a letter from Mr. Ives.*

I judge it proper to communicate to you, what good effects I have observed in the scurvy, from the use of cyder and sea-water, during the last cruise I made in the western squadron, with my honoured benefactor Admiral *Martin*. But as I do not pretend to have taken notice of any thing, more than merely a palliative benefit from them, I think, without mentioning particular cases, it will be sufficient for me to inform you, that, in our preceding cruise with the western squadron, his Majesty's ship *Yarmouth*, of 70 guns and 500 men, was not only troubled with the scurvy in common with other ships, but, in spite of all my endeavours, lost in it a proportioned number of men. Upon our return from that cruise, I took an opportunity to represent to the Admiral, that as vegetable juices of all sorts were from experience found to be the only true antiscorbutics, and I had myself formerly experienced the good effects of apples, it was reasonable to presume that cyder must certainly be of service. This suggestion agreed with some accounts the Admiral had received from others; and he with great readiness bought, and put under my care, several hogheads of the best *South-Sea* cyder. During the next cruise, each scorbutic patient had daily a quart or three pints of cyder; and as many of them as I could prevail on, took twice a-week three quarters of a pint of sea-water in a morning. In all other respects I treated them as I used to do people in the scurvy; which you well know, from the conversation which has often passed betwixt us on this subject, was with squill vomits, pills composed of soap, squills, garlic, &c. *elixir vitriol*, and other medicines suited to the different stages and symptoms of the malady. In one word, we had this cruise as many scorbutic patients as any other ship,

in



# James Lind

## P R E F A C E. xi

*necessary, in order to obviate prejudices at the time they might naturally arise, and to enforce the argument.*

*As to the contents of the book in general:*

*In the first part, I have endeavoured, by a connected course of reasoning in the several chapters, to establish what is there advanced, upon the clearest evidence, confirmed by some of the best authorities; and have laid aside all systems and theories of this malady which were found to be disavowed by nature and facts. Where I have been necessarily led, in this disagreeable part of the work, to criticise the sentiments of eminent and learned authors, I have not done it with a malignant view of depreciating their labours, or their names; but from a regard to truth, and to the good of mankind. I hope such motives will, to the candid, and to the most judicious, be a sufficient apology for the liberties I have assumed.*

*Dies diem docet.*

*The principal chapters of the second part, containing a description of this disease, its causes, the means of preventing and curing it, are also*

*b 2*

*founded*

## xiii P R E F A C E.

*founded upon attested facts and observations, without suffering the illusions of theory to influence and pervert the judgment. For, that things certain may precede what is uncertain, the theory, and the inferences from it, are placed at the latter end.*

*In the third part, where I have given an abridgment of what has been written upon the subject by the most celebrated medical authors, and others, I have always endeavoured to express their sentiments with as much clearness and conciseness as I could. I have indeed through the whole aimed at perspicuity rather than elegance of diction, as most proper in a book of science. To know a disease, and to cure it, being the two things most essential to be learned; I have therefore transcribed the symptoms and cure of the scurvy from those authors, where they do not entirely copy from each other.*

C O N -

## The Institute of Naval Medicine



# Κλινικές Δοκιμές: ιστορική αναδρομή

1898

Johannes Andreas Grib Fibiger  
1867-1928  
Silkeborg, Denmark

First properly conducted randomised controlled study  
in patients with diphtheria

1951

A.B Hill  
"The clinical Trial" New England Journal of Medicine 247:113-119

"A carefully and ethically designed experiment  
with the aim of answering some precisely  
framed questions"

First randomised trial  
In patients with tuberculosis

1931

J.B Amberson /BT McMahon /M. Pinner  
« A clinical trial of sanocrysin in Pulmonary  
tuberculosis »  
American Review of tuberculosis, 24:401-435

1984

S.J Pocock  
"The clinical Trial: A practical approach", 1984

"The essence of a good clinical trial is that  
It provides truthful and precise information  
which is relevant to the treatment of future  
patients"



# Κλινικές Δοκιμές: ηθική

- ✓ Οι κλινικές μελέτες είναι πειράματα σε ανθρώπους και επηρεάζουν την υγεία και την ασφάλειά τους.
- ✓ Τα ηθικά θέματα στις κλινικές μελέτες αφορούν περισσότερο στα άτομα παρά στην κοινότητα σαν σύνολο.
- ✓ Παρόλο που η κοινότητα μπορεί να ωφεληθεί από τα αποτελέσματα μίας κλινικής μελέτης, κανένα άτομο δεν θα πρέπει να εκτίθεται σε παράλογο κίνδυνο για το όφελος της κοινότητας.
- ✓ Λαμβάνεται ειδική πρόνοια όσον αφορά σε ευάλωτους πληθυσμούς (π.χ. ανήλικοι, ασθενείς με ψυχασθένειες, άνοια, ηλικιωμένοι, φυλακισμένοι, κοινωνικά αποκλεισμένοι κ.α.)
- ✓ Οι κλινικές μελέτες με φαρμακευτικά προϊόντα αποτελούν μία επιστημονική, νομική και ηθική πρόκληση.



# Κλινικές Δοκιμές: ρυθμιστικό πλαίσιο

Για την προώθηση των γνώσεων μας στην ιατρική, είναι υποχρεωτική η εξισορρόπηση μεταξύ προστασίας των ανθρωπίνων δικαιωμάτων του ατόμου που λαμβάνει μέρος σε μία κλινική μελέτη και της κοινωνικής ανάγκης για νέες θεραπείες. Αυτό διασφαλίζεται με μία σειρά οδηγιών και κατευθυντήριων γραμμών όπως:

Διακήρυξη του Ελσίνκι: “..... η υγεία του ασθενή μου θα είναι η πρώτη μου προτεραιότητα”, παρέχει οδηγίες για τη διεξαγωγή βιοϊατρικής έρευνας σε ανθρώπους, παρέχει σαφή διαχωρισμό του πότε ένας ασθενής μπορεί να ωφεληθεί από ένα πείραμα και τότε πότε κανένα τέτοιο όφελος δεν αναμένεται, δημιουργήθηκε το 1964 και από τότε τροποποιείται τακτικά.

Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCP): Πρόκειται για μια σειρά εγγράφων και οδηγιών, όπου αναφέρονται οι υποχρεώσεις όλων όσων συμμετέχουν σε κλινική έρευνα. Το ICH-GCP είναι ένα διεθνές ηθικό και επιστημονικό ποιοτικό πρότυπο που αφορά στο σχεδιασμό, στη διεξαγωγή, στη καταγραφή και στην ανακοίνωση δεδομένων, πειραμάτων σε ανθρώπους.

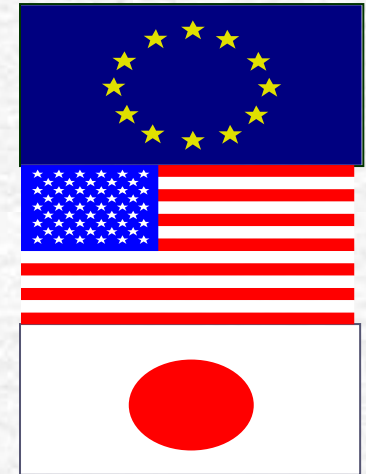
# Κλινικές Δοκιμές: ρυθμιστικό πλαίσιο



Κώδικας της Νυρεμβέργης

Δημιουργία Επιτροπών  
Ηθικής & Δεοντολογίας  
(IRB)

Εθνικοί GCP



1947

1964

1966

1979

1981

1996

Διακήρυξη της  
Γενεύης

Διακήρυξη του  
Ελσίνκι

Έκθεση Belmont

ICH-GCP

# Κλινικές Δοκιμές: ρυθμιστικό πλαίσιο

**N 2472 Προστασία  
Προσωπικών Δεδομένων**

**EMEA/CHMP/ICH/437986/  
2006 Κωδικοποίηση  
Βιολογικών Δειγμάτων**

**Αναθεώρηση Οδηγίας  
2001/20/EC**

**1997**

**2004**

**2007**

**2008**

**2009**

**2010**

**Σύμβαση του  
Oviedo**

**Οδηγία 2001/20/EC  
για Κλινικές Δοκιμές**

**Αναθεώρηση της  
Διακήρυξης του Ελσίνκι**

**Οδηγία 2010/84/EU &  
Κανονισμός 1235/2010  
Φαρμακοεπαγρύπνηση**



# Κλινικές Δοκιμές: ρυθμιστικό πλαίσιο

Ευρωπαϊκός  
κανονισμός  
536/2014 για  
Κλινικές  
Μελέτες

Ευρωπαϊκός  
κανονισμός 2016/679  
Προστασία  
Προσωπικών  
Δεδομένων (GDPR)

2013

2016

2017

2018

Τελευταία  
αναθεώρηση της  
Διακήρυξη του  
Ελσίνκι

Αναθεώρηση των GCPs  
ICH-GCP E6 (R2)

# Κλινικές Δοκιμές: ρυθμιστικό πλαίσιο

## ❖ Κώδικας της Νυρεμβέργης, 1947

- Συγκατάθεση ύστερα από ενημέρωση (Informed Consent )
- Στάθμιση κινδύνου/ οφέλους
- Δικαίωμα αποχώρησης από τη μελέτη χωρίς ποινικές συνέπειες
- Απουσία εξαναγκασμού
- Αυστηρά προκαθορισμένες διαδικασίες
- Δεσμεύσεις ερευνητή
- Όχι διαχωρισμός θεραπευτική-μη θεραπευτική έρευνα

## ❖ Διακήρυξη της Γενεύης, 1948

- Επικαιροποίηση του Όρκου του Ιπποκράτη

# Κλινικές Δοκιμές: ρυθμιστικό πλαίσιο



## Διακήρυξη του Ελσίνκι, 1964

- Στηρίζεται στον κώδικα της Νυρεμβέργης
- Το συμφέρον του ατόμου που υποβάλλεται στη μελέτη υπερισχύει των συμφερόντων της κοινωνίας
- Προστατεύεται η ασφάλεια και η ακεραιότητα του υποκειμένου



# Κλινικές Δοκιμές: ρυθμιστικό πλαίσιο

## Declaration of Helsinki, 1964:

- Υιοθετήθηκε κατά την 18<sup>η</sup> Γενική Συνέλευση του World Medical Association στο Helsinki, Finland, τον Ιούνιο 1964
- Και αναθεωρήθηκε:
  - The 29<sup>th</sup> WMA General Assembly, Tokyo, Japan, 1975
  - The 35<sup>th</sup> WMA General Assembly, Venice, Italy, 1983
  - The 41<sup>st</sup> WMA General Assembly, Hong Kong, 1989
  - The 48<sup>th</sup> WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, 1996
  - The 52<sup>nd</sup> WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, 2000
  - The 53<sup>rd</sup> WMA General Assembly, Washington, USA, 2002 (note of clarification on paragraph 29 added )
  - The 55<sup>th</sup> WMA General Assembly, Tokyo, Japan, 2004 (note of clarification on Paragraph 30 added)
  - The 59<sup>th</sup> WMA General Assembly, Seoul, S. Korea, 2008
  - The 64<sup>th</sup> WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013

# Κλινικές Δοκιμές: ρυθμιστικό πλαίσιο

- ❖ Καθιέρωση συστήματος επιτροπών ηθικής & δεοντολογίας (Institutional Review Boards, IRB), ΗΠΑ 1966
- ❖ Εθνική Νομοθεσία για την Έρευνα, ΗΠΑ, 1974
- ❖ Έκθεση Belmont, ΗΠΑ, 1979: Ηθικές αρχές και κατευθυντήριες γραμμές έρευνας, που αφορά σε ανθρώπους
  - Μέρος Α: Όρια μεταξύ πρακτικής και έρευνας
  - Μέρος Β: Βασικές Αρχές Δεοντολογίας
    - Η αρχή του σεβασμού της αξίας του ανθρώπου
    - Η αρχή της ωφέλειας (beneficence)
    - Η αρχή της δέουσας μεταχείρισης (justice)
  - Μέρος Γ: Εφαρμογές
    - Συναίνεση των ατόμων μετά από κατάλληλη ενημέρωση
    - Αποτίμηση του οφέλους και των πιθανών βλαβών
    - Κριτήρια επιλογής για τα άτομα που λαμβάνουν μέρος



## Σύμβαση του Oviedo, 1997

- Σύμβαση για τα ανθρώπινα δικαιώματα και τη βιοϊατρική
- Νόμος 2619/1998 (ΦΕΚ Α' 132)
- Κύρωση της Σύμβασης του Συμβουλίου της Ευρώπης για την προστασία των ανθρωπίνων δικαιωμάτων και της αξιοπρέπειας του ατόμου σε σχέση με τις εφαρμογές της βιολογίας και της ιατρικής



# Κλινικές Δοκιμές: Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής

«Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής» (Good Clinical Practices): σύνολο λεπτομερών ποιοτικών απαιτήσεων δεοντολογικού και επιστημονικού χαρακτήρα, που πρέπει να τηρούνται κατά τον σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την εκτέλεση, την επιτήρηση, τον έλεγχο, την καταγραφή, την ανάλυση και την έκθεση των κλινικών δοκιμών, που διασφαλίζουν ότι προστατεύονται τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των ασθενών και ότι τα δεδομένα που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή είναι αξιόπιστα και ισχυρά

# Κλινικές Δοκιμές: Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής

- Νορβηγικές Οδηγίες για GCP, 1983-1989
- Ελλάδα: Υπουργική Απόφαση περί Διεξαγωγής Κλινικών Μελετών, 1984 (Υπ. Αποφ. Α6/10983/1/12-12-84, ΦΕΚ 886B/20.12.84)
- Ιαπωνικές Οδηγίες για την διεξαγωγή κλινικών μελετών, 1986
- Γερμανικές Οδηγίες για την διεξαγωγή κλινικών μελετών, 1986
- Γαλλικές Οδηγίες, 1987-1990
- Βρετανικές Οδηγίες για GCP, 1988
- Ευρωπαϊκές Οδηγίες για μελέτες σε ιατρικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, 1990-1991
- Αυστραλιανές Οδηγίες, 1992
- WHO (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) Οδηγίες, 1993
- Διεθνής Διάσκεψη για την Εναρμόνιση (International Congress of Harmonisation, ICH), 1996: ενιαίο πρότυπο για την Ευρωπαϊκή Ένωση, την Ιαπωνία και τις Ηνωμένες Πολιτείες (αλλά και για Καναδά, Αυστραλία, Σκανδιναβία, WHO)

# Κλινικές Δοκιμές: Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής

## Τι είναι το ICH;

Ομάδα εργασίας εμπειρογνομόνων Φαρμακοβιομηχανίας και Ρυθμιστικών (Υγειονομικών) Αρχών των: ΕΕ, ΗΠΑ & Ιαπωνίας, με σκοπό την εναρμόνιση των διαδικασιών σχετικά με επιστημονικές και τεχνικές όψεις της ανάπτυξης και έγκρισης φαρμακευτικών προϊόντων

## Πότε εφαρμόζονται οι ICH/GCP;

Είναι απαραίτητη η εφαρμογή των ICH-GCP στις μελέτες που αφορούν σε έγκριση προϊόντος από τις Ρυθμιστικές Αρχές, αλλά εφαρμόζονται επίσης και σε οποιαδήποτε κλινική έρευνα εφόσον αφορά στην ασφάλεια και στην ευημερία των ανθρώπων.



# Κλινικές Δοκιμές: Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής

## Γιατί απαιτείται συμμόρφωση με τις οδηγίες ICH /GCP;

Η τήρηση της ορθής κλινικής πρακτικής εξασφαλίζει την προστασία των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ακεραιότητας των ατόμων, καθώς και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των μελετών.

## Τι περιλαμβάνουν οι οδηγίες ICH/GCP;

- Ορισμοί και γενικές κατευθύνσεις
- Αρχές του ICH/GCP
- Επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας
- Ερευνητής
- Χορηγός
- Πρωτόκολλο & Τροποποιήσεις
- Εγχειρίδιο Ερευνητή
- Βασικά Έγγραφα

# Κλινικές Δοκιμές: Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής

- Τι άλλαξε με το ICH /GCP E6 (R2);  
20+ χρόνια μετά το αρχικό ICH /GCP E6
- 6 από τα 8 κεφάλαια του ICH/GCP E6 υπέστησαν προσθήκες
  - Ορισμοί
  - Αρχές του ICH/GCP
  - Επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας
  - Ερευνητής
  - Χορηγός
  - Πρωτόκολλο & Τροποποιήσεις
  - Εγχειρίδιο Ερευνητή
  - Βασικά Έγγραφα

Έγκριση από τον EMA στις 15 Δεκεμβρίου 2016  
Ημερομηνία έναρξης ισχύος στην ΕΕ: 14-Ιουν-2017

# Κλινικές Δοκιμές: Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής

## ➤ Γιατί αναθεωρήθηκαν οι οδηγίες ICH /GCP;

Από την ανάπτυξη της κατευθυντήριας γραμμής ICH GCP παρατηρείται:

- Αύξηση κλίμακας, πολυπλοκότητα & κόστος κλινικών μελετών
- Αύξηση της αποδοτικότητας μέσω της τεχνολογίας
- Εξέλιξη της διαδικασίας διαχείρισης ρίσκου
- Ανάγκη ενίσχυσης των υπευθύνων μιας κλινικής μελέτης (χορηγών) για την εφαρμογή βελτιωμένης εποπτείας και διαχείρισης κλινικών δοκιμών
- Ανάγκη ηλεκτρονικής καταγραφής δεδομένων και βελτίωσης της υποβολής εκθέσεων
- Βελτίωση των προτύπων ηλεκτρονικής εγγραφής που είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας των κλινικών μελετών



# GCP: Ορισμοί & Γενικές Κατευθύνσεις

1. Οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται σύμφωνα με: τη διακήρυξη του Ελσίνκι, τις εκάστοτε και κατά τόπους ρυθμιστικές/νομικές απαιτήσεις και τους κανόνες GCP.
2. Η διεξαγωγή της μελέτης μπορεί να ξεκινήσει και να συνεχιστεί μόνο όταν τα αναμενόμενα οφέλη δικαιολογούν τους κινδύνους.
3. Τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευζωία των ατόμων που συμμετέχουν σε κλινική μελέτη υπερισχύουν των συμφερόντων της επιστήμης και της κοινωνίας.
4. Οι διαθέσιμες μη κλινικές και κλινικές πληροφορίες για ένα υπό μελέτη δραστικό συστατικό πρέπει να επαρκούν για την υποστήριξη της προτεινόμενης μελέτης.
5. Η κλινική μελέτη πρέπει να περιγράφεται πλήρως από επιστημονικά ορθό πρωτόκολλο.
6. Η κλινική μελέτη πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με το πρωτόκολλο το οποίο έχει προγενέστερα εγκριθεί από σχετικές επιτροπές ηθικής και δεοντολογίας (IRB/IEC).

# GCP: Ορισμοί & Γενικές Κατευθύνσεις

7. Την ευθύνη για την ιατρική περίθαλψη που θα παρασχεθεί στους συμμετέχοντες σε κλινική μελέτη, καθώς και για τις ιατρικές αποφάσεις που θα ληφθούν γι αυτούς, πρέπει να έχει κατάλληλα ειδικευμένος ιατρός (ερευνητής).
8. Τα απαραίτητα προσόντα των εμπλεκόμενων στη διεξαγωγή της μελέτης (ερευνητές και άλλοι επιστήμονες υγείας) προϋποθέτουν: εκπαίδευση, κατάρτιση και εμπειρία.
9. Πρέπει να λαμβάνεται η συγκατάθεση των ατόμων που πρόκειται να συμμετάσχουν στη μελέτη, μετά από κατάλληλη ενημέρωση.
10. Προστατεύεται η εμπιστευτικότητα των δεδομένων των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες.
11. Η καταγραφή και η αποθήκευση όλων των πληροφοριών που αφορούν σε κλινική δοκιμή γίνονται με τρόπο που να επιτρέπει την κοινοποίηση, ερμηνεία και έλεγχο τους, όταν αυτό ζητηθεί
12. Η προετοιμασία και ο χειρισμός των υπό εξέταση φαρμάκων πρέπει να ακολουθεί τους κανόνες GCP
13. Πρέπει να εφαρμόζονται συστήματα εγγύησης ποιότητας.

# GCP: Επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας

«Επιτροπή Δεοντολογίας» είναι ανεξάρτητο σώμα εγκατεστημένο σε κράτος μέλος σύμφωνα με τη νομοθεσία του εν λόγω κράτους μέλους και εξουσιοδοτημένο να γνωμοδοτεί για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού, λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις μη ειδικών, ιδιαίτερα των ασθενών ή των οργανώσεων ασθενών



# GCP: Επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας

- Προκειται για:
  - Επιστημονικές Επιτροπές / Επιτροπές Έρευνας Νοσοκομείων (Institutional Review Board, IRB)
  - Ανεξάρτητες Επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας (Independent Ethics Committees, IEC)
- Διασφαλίζουν τα δικαιώματα, την ασφάλεια και την ευημερία των συμμετεχόντων στη μελέτη.
- Παραλαμβάνουν και επιθεωρούν την αίτηση για διενέργεια κλινικής μελέτης, η οποία περιλαμβάνει μεταξύ άλλων τα έγγραφα:
  - Πρωτόκολλο μελέτης / τροποποιήσεις
  - Έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης των συμμετεχόντων
  - Τρόπο επιλογής των συμμετεχόντων
  - Εγχειρίδιο του ερευνητή
  - Πληροφορίες που αφορούν στις αμοιβές και στις αποζημιώσεις των συμμετεχόντων στη μελέτη
  - Επάρκεια και βιογραφικό σημείωμα του ερευνητή
- Δικαιούνται να ζητήσουν περαιτέρω πληροφορίες και διευκρινίσεις από των αιτούντα.
- Εξετάζουν το φάκελο της υπό έγκριση μελέτης και διατυπώνουν εγγράφως τεκμηριωμένη γνώμη σχετικά με:
  - Έγκριση / ευνοϊκή άποψη
  - Τροποποιήσεις που απαιτούνται πριν τη έγκριση
  - Απόρριψη / αρνητική άποψη
  - Τερματισμό / αναστολή προηγούμενων εγκεκριμένων αιτήσεων
- Διενεργούν τακτικούς ελέγχους και επιθεωρήσεις στα ερευνητικά κέντρα.

# GCP: Ερευνητής (investigator)/ορισμός

«**Ερευνητής**» είναι άτομο που έχει την ευθύνη για τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής σε ένα κέντρο διεξαγωγής κλινικών δοκιμών

«**Κύριος ερευνητής**» (principal investigator) είναι ο ερευνητής ο οποίος είναι ο υπεύθυνος επικεφαλής της ομάδας ερευνητών που διεξάγουν την κλινική δοκιμή σε ένα κέντρο διεξαγωγής κλινικών δοκιμών

# GCP: Ερευνητής/προϋποθέσεις - υποχρεώσεις

- Πρέπει να διαθέτει κατάλληλη κατάρτιση
- Πρέπει να είναι εξοικειωμένος με τις αρχές και τις διαδικασίες που εφαρμόζονται κατά την ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων και τη κλινική έρευνα
- Πρέπει να συμμορφώνεται με την ισχύουσα νομοθεσία και τους κανόνες GCP
- Πρέπει να επιτρέπει στις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές παρακολούθηση, έλεγχο και επιθεώρηση ανά πάσα στιγμή
- Πρέπει να διαθέτει λίστα από κατάλληλα καταρτισμένο προσωπικό στο οποίο εξουσιοδοτεί σημαντικά καθήκοντα
- Πρέπει να διαθέτει:
  - ✓ Ασθενείς
  - ✓ Χρόνο
  - ✓ Προσωπικό



# GCP: Ερευνητής/προϋποθέσεις - υποχρεώσεις

- Πρέπει να παρέχει την απαραίτητη ιατρική φροντίδα στους συμμετέχοντες στη μελέτη
- Πρέπει να συμμορφώνεται με το πρωτόκολλο, και να μη προβαίνει σε τροποποιήσεις αν δεν έχουν εγκριθεί πρώτα από τις αρμόδιες αρχές
- Πρέπει να καταγράφει τα υπό έρευνα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν και να διατηρεί πλήρες αρχείο
- Πληροφορεί, μετά από συναίνεση του συμμετέχοντος, τον προσωπικό ιατρό του συμμετέχοντος
- Επικοινωνεί με τις επιτροπές Ηθικής & Δεοντολογίας (IRB/IEC) ούτως ώστε να:
  - ✓ Λάβει έγκριση πριν από την έναρξη μελέτης
  - ✓ Προσκομίσει το εγχειρίδιο του ερευνητή (investigator's brochure, IB)
  - ✓ Να θέσει στη διάθεση των IRB/IEC όλα τα έγγραφα για επιθεώρηση κατά τη διάρκεια της μελέτης

# GCP: Ερευνητής/προϋποθέσεις - υποχρεώσεις

## ➤ Πρέπει να:

- ✓ Εξασφαλίζει την αποθήκευση του υπό μελέτη φαρμάκου σε κατάλληλες συνθήκες
- ✓ Σέβεται τις διαδικασίες τυχαιοποίησης και τυφλοποίησης
- ✓ Συμπληρώνει επακριβώς και επιμελώς τα Έντυπα καταγραφής Περιστατικού (Case Report Forms, CRFs)
- ✓ Φυλάσσει τα ουσιώδη έγγραφα τουλάχιστον για 2 χρόνια μετά τη λήξη της μελέτης
- ✓ Υποβάλλει ετήσιες εκθέσεις και τελική έκθεση στις επιτροπές IRB/IEC
- ✓ Αναφέρει αμέσως στο χορηγό όλα τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα. Σε περιπτώσεις θανάτου παράσχει επιπλέον πληροφορίες σχετικές με το συμβάν (π.χ αποτελέσματα νεκροψίας)
- ✓ Πληροφορεί τους συμμετέχοντες, τις IRB/IEC και τις αρμόδιες αρχές σε περίπτωση πρόωρου τερματισμού ή αναστολής της μελέτης

# GCP: Χορηγός (sponsor)/ορισμός

«Χορηγός» είναι άτομο, εταιρεία, ίδρυμα ή οργανισμός που αναλαμβάνει την ευθύνη για την έναρξη, τη διαχείριση και την οργάνωση της χρηματοδότησης της κλινικής δοκιμής



# GCP: Χορηγός/προϋποθέσεις - υποχρεώσεις

- Διασφαλίζει την εφαρμογή και διατήρηση των συστημάτων εξασφάλισης ποιότητας
- Μπορεί να μεταβιβάσει εγγράφως, μερικά ή όλα τα καθήκοντα σε CRO εταιρεία (Contract Research Organisation), διατηρώντας όμως τη τελική ευθύνη για την ποιότητα και ακεραιότητα της μελέτης
- Υποδεικνύει κατάλληλα, για την εν λόγω μελέτη, καταρτισμένο ιατρικό προσωπικό
- Αναλαμβάνει την επίβλεψη της μελέτης, τη σωστή διαχείριση των δεδομένων και τη διατήρηση των εγγράφων
- Επιλέγει τον κατάλληλο ερευνητή
- Διασφαλίζει ότι ο ερευνητής συμμορφώνεται με:
  - Το πρωτόκολλο της μελέτης
  - Τους κανόνες GCP και τις ισχύουσες νομοθεσίες
  - Τις διαδικασίες καταγραφής/αναφοράς των αποτελεσμάτων
  - Τη παρακολούθηση, τον έλεγχο και την επιθεώρηση
  - Την αρχειοθέτηση και τη διατήρηση των ουσιωδών εγγράφων
- Συνάπτει σχετικές έγγραφες συμβάσεις και συμφωνίες

# GCP: Χορηγός/προϋποθέσεις - υποχρεώσεις

- Αποζημιώνει τους συμμετέχοντες σε κλινική μελέτη σε περίπτωση βλάβης ή θανάτου που αποδίδεται στην κλινική μελέτη
- Αναλαμβάνει τη πλήρη χρηματοδότηση της μελέτης
- Εξασφαλίζει τη γνωμοδότηση των IRB/IEC, και ενημερώνει αρμόδιες αρχές
- Παρέχει ικανοποιητικά δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από προηγούμενες προκλινικές και κλινικές μελέτες τα οποία αιτιολογούν τη νέα μελέτη
- Ενημερώνει με νέα δεδομένα το εγχειρίδιο του ερευνητή (investigator's brochure, IB)
- Διασφαλίζει ότι οι συμμετέχοντες στη μελέτη ενημερώνονται κατάλληλα και δίνουν έγγραφη δήλωση συγκατάθεσης (informed consent, IC)
- Είναι υπεύθυνος για την παρασκευή, τη συσκευασία, τη σήμανση, τη κωδικοποίηση, τη διάθεση, τη διανομή και το χειρισμό των υπό μελέτη προϊόντων

# GCP: Χορηγός/προϋποθέσεις - υποχρεώσεις

- Είναι υπεύθυνος για τη συνεχή αξιολόγηση της ασφάλειας του υπό μελέτη προϊόντος, καθώς και για τη σχετική ενημέρωση ερευνητών, επιτροπών IRB/IEC και αρμόδιων αρχών
- Πρέπει να ενημερώνει όλους τους εμπλεκόμενους στη μελέτη για τυχόν ανεπιθύμητες ή/και σοβαρές ενέργειες των υπό μελέτη προϊόντων
- Επιτρέπει και διευκολύνει την επιθεώρηση (auditing, inspection) της μελέτης ούτως ώστε να διασφαλίζεται:
  - η προστασία των συμμετεχόντων
  - η συμμόρφωση με το πρωτόκολλο, με τους κανόνες GPC και με τους ισχύοντες κανονισμούς κατά τη διεξαγωγή της μελέτης
- Επεμβαίνει άμεσα σε διορθωτικές κινήσεις σε περιπτώσεις μη συμμόρφωσης
- Γνωστοποιεί ερευνητές, επιτροπές IRB/IEC και αρμόδιες αρχές για πρόοδο της μελέτης καθώς και για τα αποτελέσματά της



# GCP: Πρωτόκολλο (protocol) Κλινικής Δοκιμής

«Πρωτόκολλο» είναι το έγγραφο που περιγράφει τους στόχους, τον σχεδιασμό, τη μεθοδολογία, τις στατιστικές θεωρήσεις και την οργάνωση μιας κλινικής δοκιμής. Ο όρος «πρωτόκολλο» περιλαμβάνει τις διαδοχικές εκδόσεις του πρωτοκόλλου και τις τροποποιήσεις του

# GCP: Πρωτόκολλο (protocol) Κλινικής Δοκιμής

Περιλαμβάνει:

- Τίτλο, κωδικό αριθμού πρωτοκόλλου και ημερομηνία
- Ονόματα, διευθύνσεις, τηλέφωνα όλων των εμπλεκόμενων προσώπων (χορηγού, ερευνητή κ.λ.π.), καθώς και των κλινικών, των εργαστηρίων, ή άλλων σχετικών τμημάτων
- Όνομα και περιγραφή του προϊόντος υπό μελέτη
- Περίληψη ευρημάτων προηγούμενων προκλινικών μελετών με πιθανή κλινική σημασία για την προτεινόμενη δοκιμή
- Σύνοψη γνωστών και ενδεχομένων πιθανών κινδύνων και οφελών για τον άνθρωπο
- Περιγραφή και αιτιολόγηση οδού χορήγησης, δοσολογίας, διάρκειας θεραπείας
- Βιβλιογραφικές αναφορές και στοιχεία σχετικά με τη μελέτη

# GCP: Πρωτόκολλο (protocol) Κλινικής Δοκιμής

- Προσδιορίζονται σαφώς τα κύρια (primary) και τα δευτερεύοντα (secondary) τελικά σημεία (end-points) της μελέτης
- Περιγράφεται ο τύπος της μελέτης που θα πραγματοποιηθεί (π.χ. διπλή-τυφλή, με εικονικό φάρμακο, παράλληλος σχεδιασμός) σε κείμενο και σε μορφή διαγράμματος
- Περιγράφονται τα μέτρα που λαμβάνονται προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν ή να αποφευχθούν σφάλματα
- Αναφέρεται η αναμενόμενη περίοδος θεραπείας, καθώς και η συνολική διάρκεια της μελέτης
- Περιγράφονται οι διαδικασίες για τη καταμέτρηση των υπό έρευνα προϊόντων
- Περιγράφεται ο τρόπος διατήρησης των κωδικών τυχαιοποίησεως καθώς και οι διαδικασίες αποκάλυψης των κωδικών
- Προσδιορίζονται τα δεδομένα τα οποία θα πρέπει να καταγράφονται στο Έντυπο Καταγραφής Περιστατικού (CRF)



# GCP: Πρωτόκολλο (protocol) Κλινικής Δοκιμής

- Περιγράφεται επακριβώς η παρέμβαση: όνομα φαρμάκου, δόση, οδός χορήγησης, διάρκεια θεραπείας, περίοδος παρακολούθησης
- Ορίζονται σαφώς οι παράμετροι αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας
- Περιγράφεται και αιτιολογείται ο τρόπος στατιστικής ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένου και του τρόπου κατανομής των ασθενών στις συγκρινόμενες ομάδες, τη τυχαιοποίηση, κ.λ.π.
- Περιγράφονται οι διαδικασίες επιλογής ή αποκλεισμού των συμμετεχόντων στη μελέτη (κριτήρια συμμετοχής, αποκλεισμού, αποχώρησης)
- Βεβαιώνεται ότι επιτρέπεται άμεση πρόσβαση στα δεδομένα και στα έγγραφα στις αρμόδιες αρχές και στους επιθεωρητές των επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας
- Περιγράφεται ο τρόπος επεξεργασίας των αποτελεσμάτων, η αρχειοθέτηση και η δημοσιοποίησή τους, η χρηματοδότηση της μελέτης και η ασφαλιστική κάλυψη των συμμετεχόντων ασθενών και ερευνητών
- Περιγράφονται οι διαδικασίες ελέγχου και διασφάλισης ποιότητας

## **GCP: Εγχειρίδιο του Ερευνητή (investigator's brochure, IB)**

«**Εγχειρίδιο του Ερευνητή**»: συλλογή των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων που αφορούν το ή τα υπό έρευνα φάρμακα, και τα οποία είναι χρήσιμα για τη μελέτη του εν λόγω φαρμάκου ή φαρμάκων στον άνθρωπο

# GCP: Εγχειρίδιο του Ερευνητή (investigator's brochure, IB)

- Περιέχει όλα τα κλινικά και προκλινικά δεδομένα για το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν που σχετίζονται με τη μελέτη, και παρέχουν την τεκμηρίωση που υποστηρίζει το σκεπτικό της προτεινόμενης κλινικής μελέτης του εν λόγω προϊόντος σε άνθρωπο
- Παρέχει πληροφορίες στους ερευνητές και στα άτομα που συμμετέχουν στη μελέτη με σκοπό να διευκολύνει:
  - ✓ την κατανόηση του σκοπού της προτεινόμενης μελέτης
  - ✓ τη συμμόρφωσή τους με σημαντικά στοιχεία του πρωτοκόλλου (π.χ δόση, συχνότητα χορήγησης, κ.α.)



# GCP: Εγχειρίδιο του Ερευνητή (investigator's brochure, IB)

- Περιλαμβάνει:
  - ✓ Τίτλο, περιεχόμενα, περίληψη
  - ✓ Δήλωση εμπιστευτικότητας
  - ✓ Σελίδα υπογραφών
  - ✓ Φυσικοχημικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, χημική σύνθεση του υπό εξέταση προϊόντος
  - ✓ Περίληψη των προκλινικών αποτελεσμάτων: φαρμακοκινητικά, φαρμακοδυναμικά, τοξικότητα σε πειραματόζωα
  - ✓ Όλα τα γνωστά δεδομένα σχετικά με την επίδραση του υπό έρευνα προϊόντος σε άνθρωπο: φαρμακοκινητικά, ανεπιθύμητες ενέργειες, κ.α.
  - ✓ Βιβλιογραφικές αναφορές και παραρτήματα

# GCP: Εγχειρίδιο του Ερευνητή (investigator's brochure, IB)

- Ο χορηγός είναι υπεύθυνος για:
  - Σύνταξη του IB σύμφωνα με τις απαιτήσεις ICH-GCP
  - Παροχή του IB στον ερευνητή
  - Υποβολή του IB στις αρμόδιες αρχές
  - Ενημέρωση του IB σε τακτική βάση, τουλάχιστον μία φορά ετησίως
- Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για
  - Υποβολή του IB στις επιτροπές Ηθικής και Δεοντολογίας IEC/IRB

# GCP: Αρχεία Κλινικής Μελέτης (trial files)

## Αρχείο Ερευνητή

- Έγγραφες συγκαταθέσεις των συμμετεχόντων
- Φάκελος ασθενών
- Κατάλογος ταυτοποίησης των συμμετεχόντων

## Αρχείο Ερευνητή & Χορηγού

- Εγχειρίδιο ερευνητή (IB)
- Πρωτόκολλο και τροποποιήσεις
- Έντυπα καταγραφής περιστατικού (CRFs)
- Εγκρίσεις (IRB/IEC) και αλληλογραφία
- Έντυπα Σοβαρών Ανεπιθύμητων Αντιδράσεων
- Αλληλογραφία ερευνητού-χορηγού

## Αρχείο Χορηγού

- Βάση δεδομένων
- Κεντρικός κατάλογος τυχαιοποίησης
- Αναφορές επισκέψεων παρακολούθησης της μελέτης



# Κλινικές Δοκιμές

## Κοινοτικές Οδηγίες & Ελληνική Νομοθεσία

# Κλινικές Δοκιμές: ορισμοί & ορολογίες

- «**Συμμετέχων**» (subject): άτομο που συμμετέχει σε κλινική δοκιμή, είτε ως λήπτης υπό έρευνα φαρμάκου είτε ως απλός μάρτυρας
- «**Ανήλικος**» (minor): άτομο που δεν έχει, σύμφωνα με τη νομοθεσία του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους, την ηλικία που απαιτείται εκ του νόμου για να δώσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση
- «**Ανίκανος προς δικαιοπραξία συμμετέχων**» (incapacitated subject): συμμετέχων ο οποίος δεν είναι σε θέση να δώσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση σύμφωνα με τη νομοθεσία του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους, για λόγους διαφορετικούς από την ηλικία που απαιτείται εκ του νόμου για τον σκοπό αυτό
- «**Νομίμως ορισμένος εκπρόσωπος**» (legally designated representative): φυσικό ή νομικό πρόσωπο, αρχή ή οργανισμός, οι οποίοι, σύμφωνα με τη νομοθεσία του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους, έχουν την εξουσία να δώσουν συγκατάθεση μετά από ενημέρωση εξ ονόματος του ατόμου που είναι ανίκανο προς δικαιοπραξία ή ανήλικος
- «**Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση**» (informed consent): διαδικασία με την οποία ένα άτομο εκδηλώνει ελεύθερα και οικειοθελώς την επιθυμία του/της να συμμετάσχει σε μια συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, αφού έχει ενημερωθεί για όλες τις πτυχές της κλινικής δοκιμής που είναι σχετικές με την απόφαση του ατόμου να συμμετάσχει ή, στην περίπτωση ανηλίκων και ανίκανων προς δικαιοπραξία συμμετεχόντων

# Κλινικές Δοκιμές: ορισμοί & ορολογίες

- «**Εναρξη κλινικής δοκιμής**» (start of a clinical trial): η πρώτη ενέργεια για τη στρατολόγηση ενός εν δυνάμει συμμετέχοντος για συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, εκτός αν ορίζεται διαφορετικά στο πρωτόκολλο
- «**Τέλος κλινικής δοκιμής**» (end of a clinical trial): η τελευταία επίσκεψη του τελευταίου συμμετέχοντος ή μεταγενέστερο γεγονός όπως ορίζεται στο πρωτόκολλο
- «**Πρόωρος τερματισμός κλινικής δοκιμής**» (early termination of a clinical trial): η πρόωμη λήξη της κλινικής δοκιμής για οιοδήποτε λόγο και πριν πληρωθούν οι όροι του πρωτοκόλλου
- «**Προσωρινή διακοπή κλινικής δοκιμής**» (temporary halt of a clinical trial): μη προβλεπόμενη στο πρωτόκολλο διακοπή της διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής από τον χορηγό, με πρόθεση όμως του χορηγού να συνεχίσει τη δοκιμή
- «**Αναστολή κλινικής δοκιμής**» (suspension of a clinical trial): διακοπή της διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής από ένα κράτος μέλος



# Κλινικές Δοκιμές: ορισμοί & ορολογίες

- «**Παρασκευή**» (manufacturing): πλήρης και μερική παρασκευή, καθώς και οι διάφορες διαδικασίες του διαχωρισμού, της συσκευασίας και της επισήμανσης (συμπεριλαμβανομένης της τυφλοποίησης)
- «**Επιθεώρηση**» (inspection): ο επίσημος έλεγχος, από αρμόδια αρχή, των εγγράφων, εγκαταστάσεων, μητρώων, μηχανισμών διασφάλισης ποιότητας και οιαδήποτε άλλου στοιχείου σχετιζομένου, κατά τη γνώμη της αρμόδιας αρχής, με την κλινική δοκιμή και το οποίο μπορεί να βρίσκεται στο κέντρο διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής, στις εγκαταστάσεις του χορηγού και/ή του συμβεβλημένου ερευνητικού οργανισμού ή σε οιαδήποτε άλλη εγκατάσταση, που η αρμόδια αρχή κρίνει ότι πρέπει να επιθεωρήσει
- «**Έκθεση κλινικής μελέτης**» (clinical study report): έκθεση για την κλινική δοκιμή υπό μορφή που διευκολύνει την αναζήτηση, η οποία έχει συνταχθεί σύμφωνα με το παράρτημα I μέρος I ενότητα 5 της οδηγίας 2001/83/EK και η οποία συνοδεύει την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας

# Κλινικές Δοκιμές

## Κοινοτικές Οδηγίες/Κανονισμοί & Ελληνική Νομοθεσία



# 2001/20/EC Clinical Trials Directive & Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/31.12.03

## DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001

on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty establishing the European Community, and in particular Article 95 thereof,

Having regard to the proposal from the Commission (\*),

Having regard to the opinion of the Economic and Social Committee (\*\*),

Acting in accordance with the procedure laid down in Article 251 of the Treaty (3),

Whereas:

- (1) Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products (\*) requires that applications for authorisation to place a medicinal product on the market should be accompanied by a dossier containing particulars and documents relating to the results of tests and clinical trials carried out on the product. Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of medicinal products (4) lays down uniform rules on the compilation of dossiers including their presentation.
- (2) The accepted basis for the conduct of clinical trials in humans is founded in the protection of human rights and the dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine, as for instance reflected in the 1996 version of the Helsinki Declaration. The clinical trial subjects' protection is safeguarded through risk assessment based on the results of toxicological experiments prior to any clinical trial screening by ethics committees and Member States' competent authorities, and rules on the protection of personal data.

- (3) Persons who are incapable of giving legal consent to clinical trials should be given special protection. It is incumbent on the Member States to lay down rules to this effect. Such persons may not be included in clinical trials if the same results can be obtained using persons capable of giving consent. Normally these persons should be included in clinical trials only when there are grounds for expecting that the administering of the medicinal product would be of direct benefit to the patient, thereby outweighing the risks. However, there is a need for clinical trials involving children to improve the treatment available to them. Children represent a vulnerable population with developmental, physiological and psychological differences from adults, which make age- and development- related research important for their benefit. Medicinal products, including vaccines, for children need to be tested scientifically before widespread use. This can only be achieved by ensuring that medicinal products which are likely to be of significant clinical value for children are fully studied. The clinical trials required for this purpose should be carried out under conditions affording the best possible protection for the subjects. Criteria for the protection of children in clinical trials therefore need to be laid down.

- (4) In the case of other persons incapable of giving their consent such as persons with dementia, psychiatric patients, etc., inclusion in clinical trials in such cases should be on an even more restrictive basis. Medicinal products for trial may be administered to all such individuals only when there are grounds for assuming that the direct benefit to the patient outweighs the risks. Moreover, in such cases the written consent of the patient's legal representative, given in cooperation with the treating doctor, is necessary before participation in any such clinical trial.

- (5) The notion of legal representative refers back to existing national law and consequently may include natural or legal persons, an authority and/or a body provided for by national law.

- (6) In order to achieve optimum protection of health, obsolete or repetitive tests will not be carried out, whether within the Community or in third countries. The harmonisation of technical requirements for the development

(\*) OJ C 306, 8.10.1997, p. 9 and OJ C 161, 8.6.1999, p. 5.  
(\*\*) OJ C 95, 30.3.1998, p. 1.  
(3) Opinion of the European Parliament of 17 November 1998 (OJ C 379, 7.12.1998, p. 27), Council Common Position of 20 July 2000 (OJ C 306, 20.10.2000, p. 32) and Decision of the European Parliament of 12 December 2000, Council Decision of 26 February 2001.  
(4) OJ 22, 9.2.1965, p. 165. Directive as last amended by Council Directive 93/39/EEC (OJ L 214, 24.8.1993, p. 22).  
(5) OJ L 147, 9.6.1975, p. 1. Directive as last amended by Commission Directive 1999/83/EC (OJ L 243, 15.9.1999, p. 9).



## ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

Αρ. Φύλλου 1973

31 Δεκεμβρίου 2003

### ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Αριθ. ΔΥΓ3/89292

Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινωνική σύμβαση με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001 «για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο»

#### ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ - ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις

- Α) του άρθρου 1 παράγραφοι 1, 2 και 3 και του άρθρου 3 του Ν. 1338/1983 «Εφαρμογή του Κοινωνικού Δικαίου» (Α' 34) όπως τροποποιήθηκε από το άρθρο 6 του Ν. 1440/1984 «Συμμετοχή της Ελλάδας στο κεφάλαιο, στο αποθεματικό και στις προβλέψεις της Ευρωπαϊκής Τράπεζας Επενδύσεων, στο κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Ανθρώπων και Χάλυδας και του Οργανισμού Ερευνας ΕΥΡΑΤΟΜ» (Α' 70) και του άρθρου 85 του Ν. 1982/1990 (Α' 101).
- Β) των άρθρων 14 παρ. 4 και 2 παρ. 1 και 2 του Ν. 1316/83 (Α' 3), όπως αντικαταστάθηκε με τις διατάξεις του άρθρου 1 του Ν. 1965/91 (Α' 146) «Τροποποίηση και συμπλήρωση των κείμενων διατάξεων του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.) και άλλες διατάξεις».
- Γ) του άρθρου 29Α του Ν. 1558/1986 «Κυβέρνηση και Κυβερνητικά όργανα» (Α' 134), όπως αυτό προστέθηκε με το άρθρο 27 του Ν. 2081/1992 (Α' 154) και τροποποιήθηκε με το άρθρο 1 παρ. 2α του Ν. 2469/1997 (Α' 38).
2. Την 0-804/15η/24.7.2003 εισήγηση του ΔΣ του ΕΟΦ.
3. Την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001 «για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο».
4. Την Α6/10993/Β4 (ΦΕΚ Β' 986) Υπουργική Απόφαση για διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και προστασία του ανθρώπου, την Α7α/3462/2000 Υπουργική Από-

φαση (ΦΕΚ Β' 986/2000) την Υ6α/ Υ6/86052/16.9.2003 Υπουργική Απόφαση (ΦΕΚ Β' 1363/23.9.2003).

5. 6 Την 3418/6.7.2002 (ΦΕΚ Β' 861/6.7.2002) Απόφαση ανάθεσης αρμοδιοτήτων στους Υπουργούς Υγείας & Πρόνοιας

6. Το γεγονός ότι από τις διατάξεις της παρούσης απόφασης δεν προκαλείται βλάβη σε βάρος του Κρατικού Προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Άρθρο 1  
Πεδίο εφαρμογής

1. Οι διατάξεις αυτής της υπουργικής απόφασης αποσκοπούν στην προσαρμογή της Ελληνικής Νομοθεσίας στον τομέα των κλινικών μελετών προς τις διατάξεις της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001 «για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο» (ΕΕ L 121/34 της 1.5.2001).

2. Η παρούσα Υπουργική Απόφαση καθορίζει ειδικές διατάξεις σχετικά με τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών, συμπεριλαμβανομένων των πολυκεντρικών μελετών, οι οποίες πραγματοποιούνται στον άνθρωπο και εφαρμόζονται στα φαρμακευτικά προϊόντα όπως ορίζεται, στο άρθρο 2 της Υπουργικής Απόφασης Α6Α/339291/ΦΕΚ 233/Β' 7.4.1992, ιδίως όσον αφορά στην εφαρμογή της ορθής κλινικής πρακτικής. Η παρούσα Υπουργική Απόφαση δεν εφαρμόζεται στις μη παρεμβατικές μελέτες.

3. Ως ορθή κλινική πρακτική νοείται ένα σύνολο διεθνώς αναγνωρισμένων ποσοτικών απαιτήσεων δεικτολογικού και επιστημονικού χαρακτήρα, που πρέπει να τηρούνται κατά το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την καταγραφή των δεδομένων και την δημοσίευση 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.

4. Οι αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής και οι προς αυτές εναρμόζιμενες λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές θεσπίζονται και, ενδεχομένως, αναθεωρούνται από την Ε.Ε. προκειμένου να ληφθεί υπόψη η επιστημονική και τεχνική πρόοδος.

5. Όλες οι κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των



# Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292, 31.12.2003



26343



## ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

### ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

Αρ. Φύλλου 1973

31 Δεκεμβρίου 2003

#### ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Αριθ. ΔΥΓ3/89292

Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμβαση με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001 «για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο»

#### ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ - ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις:
  - Α) του άρθρου 1 παράγραφοι 1, 2 και 3 και του άρθρου 3 του Ν. 1338/1983 «Εφαρμογή του Κοινοτικού δικαίου» (Α' 34) όπως τροποποιήθηκε από το άρθρο 6 του Ν. 1440/1984 «Συμμετοχή της Ελλάδας στο κεφάλαιο, στα αποθεματικά και στις προβλέψεις της Ευρωπαϊκής Τράπεζας Επενδύσεων, στο κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Άνθρακα και Χάλυβα και του Οργανισμού Εφοδιασμού ΕΥΡΑΤΟΜ» (Α' 70) και του άρθρου 85 του Ν. 1992/1990 (Α' 101).
  - Β) των άρθρων 14 παρ. 4 και 2 παρ. 1 και 2 του Ν. 1316/83 (Α' 3), όπως αντικαταστάθηκε με τις διατάξεις του άρθρου 1 του Ν. 1965/91 (Α' 146) «Τροποποίηση και συμπλήρωση των κείμενων διατάξεων του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.) και άλλες διατάξεις».
  - Γ) του άρθρου 28Α του Ν. 1551/1986 «Κιβέρνηση και Κυβερνητικά όργανα» (Α' 134), όπως αυτό προστέθηκε με το άρθρο 27 του Ν. 2081/1992 (Α' 154) και τροποποιήθηκε με το άρθρο 1 παρ. 2α του Ν. 2469/1997 (Α' 38).
2. Την 9-604/15η/24.7.2003 εισήγηση του ΔΣ του ΕΟΦ.
3. Την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001 «για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο».
4. Την Α6/10993/84 (ΦΕΚ Β' 866) Υπουργική Απόφαση για διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και προστασία του ανθρώπου, την Α7α/3462/2000 Υπουργική Από-

φαση (ΦΕΚ Β' 966/2000) την Υ6α/ Υ6/86052/16.9.2003 Υπουργική Απόφαση (ΦΕΚ Β' 1363/23.9.2003).

5. 6 Την 3418/6.7.2002 (ΦΕΚ Β' 861/6.7.2002) Απόφαση ανάθεσης αρμοδιοτήτων στους Υφυπουργούς Υγείας & Πρόνοιας.

6. Τα γεγονότα ότι από τις διατάξεις της παρούσης απόφασης δεν προκαλείται ζημιά σε βάρος του Κρατικού Προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

#### Άρθρο 1 Πεδίο εφαρμογής

1. Οι διατάξεις αυτής της υπουργικής απόφασης αποσκοπούν στην προσαρμογή της Ελληνικής Νομοθεσίας στον τομέα των κλινικών μελετών προς τις διατάξεις της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001 «για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο» (ΕΕ L 121/34 της 1.5.2001).
2. Η παρούσα Υπουργική Απόφαση καθορίζει ειδικές διατάξεις σχετικά με τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών, συμπεριλαμβανομένων των πολυκεντρικών μελετών, οι οποίες πραγματοποιούνται στον άνθρωπο και αφορούν στα φαρμακευτικά προϊόντα όπως ορίζεται, στο άρθρο 2 της Υπουργικής Απόφασης Α6Α/939291/(ΦΕΚ 233/Β' 7.4.1992), ιδίως όσον αφορά στην εφαρμογή της ορθής κλινικής πρακτικής. Η παρούσα Υπουργική Απόφαση δεν εφαρμόζεται στις μη παρεμβατικές μελέτες.
3. Ως ορθή κλινική πρακτική νοείται ένα σύνολο διεθνώς αναγνωρισμένων ποσοτικών 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.
4. 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.
5. Όλες οι κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των

Η Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292 (31.12.2003, αρ. ΦΕΚ 1973) αποσκοπεί στην εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας με την Κοινοτική Οδηγία 2001/20/ΕΚ στην «εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο» και νομοθετεί τις διαδικασίες κλινικής έρευνας στην Ελλάδα

# Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292

**Άρθρο 3:** Προστασία των Συμμετεχόντων

**Άρθρο 4:** Κλινικές Μελέτες επί Ανηλίκων

**Άρθρο 5:** Κλινικές Μελέτες επί Ενηλίκων ανίκανων να παράσχουν νόμιμη συγκατάθεση

**Άρθρο 6:** Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας για Κλινικές Μελέτες

**Άρθρο 7:** Μοναδική Γνωμοδότηση

**Άρθρο 8:** Έναρξη Κλινικής Μελέτης

**Άρθρο 9:** Διεξαγωγή Κλινικής Μελέτης

**Άρθρο 10:** Ανταλλαγή Πληροφοριών

**Άρθρο 11:** Αναστολή μελέτης, παραβάσεις

**Άρθρο 12:** Παρασκευή και εισαγωγή υπό έρευνα φαρμάκων

**Άρθρο 13:** Επισήμανση

**Άρθρο 14:** Τήρηση των Κανόνων GCP

**Άρθρα 15 & 16:** Γνωστοποίηση Ανεπιθύμητων Συμβάντων και Ενεργειών



# 2005/28/EC Clinical Trials Directive & Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/79602/25.1.07

9.4.2005

EN

Official Journal of the European Union

L 91/13

## COMMISSION DIRECTIVE 2005/28/EC

of 8 April 2005

laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products

(Text with EEA relevance)

THE COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES,

Having regard to the Treaty establishing the European Community,

Having regard to Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use<sup>(1)</sup>, and in particular Article 1(3), Article 13(1) and Article 15(5) thereof,

Whereas:

- (1) Directive 2001/20/EC requires the adoption of principles of good clinical practice and detailed guidelines in line with those principles, minimum requirements for authorisation of the manufacture or importation of investigational medicinal products, and detailed guidelines on the documentation relating to clinical trials to verify their compliance with Directive 2001/20/EC.
- (2) The principles and guidelines for good clinical practice should be such as to ensure that the conduct of clinical trials on investigational medicinal products, as defined in Article 2(d) of Directive 2001/20/EC, is founded in the protection of human rights and the dignity of the human being.
- (3) Manufacturing requirements to be applied to investigational medicinal products are provided for by Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use<sup>(2)</sup>. Title IV of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use<sup>(3)</sup> contains the provisions applied for the authorisation for the manufacture of medicinal products as part of the requirements needed for the application for a marketing authorisation. Article 3(3) of that Directive establishes that those requirements are not applicable for medicinal products intended for

research and development trials. It is therefore necessary to lay down minimal requirements regarding applications and management of authorisations to manufacture or import investigational medicinal products, as well as for the granting and the content of the authorisations, in order to guarantee the quality of the investigational medicinal product used in the clinical trial.

- (4) With regard to the protection of trial subjects and to ensure that unnecessary clinical trials will not be conducted, it is important to define principles and detailed guidelines of good clinical practice whilst allowing the results of the trials to be documented for use in a later phase.
- (5) To ensure that all experts and individuals involved in the design, initiation, conduct and recording of clinical trials apply the same standards of good clinical practice, principles and detailed guidelines of good clinical practice have to be defined.
- (6) Provisions for the functioning of the Ethics Committees should be established in each Member State on the basis of common detailed guidelines, in order to ensure the protection of the trial subject while at the same time allowing a harmonised application in the different Member States of the procedures to be used by Ethics Committees.
- (7) To secure the compliance of clinical trials with the provisions on good clinical practice, it is necessary that inspectors ensure the practical effectiveness of such provisions. It is essential therefore to provide detailed guidelines on the minimum standards for the qualification of inspectors, in particular as regards their education and training. For the same reason, detailed guidelines on inspection procedures, in particular on the cooperation of the various agencies, and the follow-up to the inspections, should be laid down.
- (8) The International Conference on Harmonisation (ICH) reached a consensus in 1995 to provide a harmonised approach for Good Clinical Practice. The consensus paper should be taken into account as agreed upon by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency, hereinafter 'the Agency', and published by the Agency.

<sup>(1)</sup> OJ L 121, 1.5.2001, p. 34.  
<sup>(2)</sup> OJ L 262, 14.10.2003, p. 22.  
<sup>(3)</sup> OJ L 311, 28.11.2003, p. 67. Directive as last amended by Directive 2004/27/EC (OJ L 136, 30.4.2004, p. 34).



985

## ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

Αρ. Φύλλου 64

25 Ιανουαρίου 2007

### ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

#### ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

- 1 Υπαγωγή επένδυσης της εταιρείας «ΗΠΕΙΡΟΣ Α.Ε.Β.Ε. ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΓΑΛΑΚΤΟΣ» στις διατάξεις του ν.3299/2004, όπως ισχύει.
- 2 Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνη με την Οδηγία 2005/28/ΕΚ της 8ης Απριλίου 2005 «για τον καθορισμό αρχών και λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών για την ορθή κλινική πρακτική όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο, καθώς και των απαιτήσεων για την έγκριση της παρασκευής ή εισαγωγής τέτοιων προϊόντων». Τροποποίηση της κοινής υπουργικής απόφασης ΔΥΓ3α/89292/3112.2003 (Β' 1573) «Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνη με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001 για τη προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο».
- 3 Τροποποίηση της υπ' αριθμ. 17688/304.2004 κοινής υπουργικής απόφασης «περί συγχρόνου επεξεργασίας ελέγχου ανακρίβειας κηφίων και εκδόσεων ενστάσεων των πασχόντων της Ο.Γ.Α.Π. Α.Ε. με απευθείας σύνδεση».
- 4 Υπαγωγή επένδυσης της εταιρείας «ΣΤΥΡΙΑΔΩΝ ΣΤΑΥΡΑΚΗΣ ΟΕ» στις διατάξεις του ν. 3299/2004 όπως ισχύει.
- 5 Υπαγωγή επένδυσης της εταιρείας «ΠΡΩΤΟΓΥΛΗΣ & ΣΙΑ Ο.Ε.» στις διατάξεις του ν. 3299/2004 όπως ισχύει.
- 6 Υπαγωγή επένδυσης της εταιρείας «ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙ ΑΕ» στις διατάξεις του ν. 3299/2004 όπως ισχύει.
- 7 Υπαγωγή επένδυσης με την επωνυμία «ΕΛΛΑΙΟΥΡΓΙΚΟΣ - ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΟΣ ΣΥΝΕΤΑΡΙΣΜΟΣ ΑΓΙΑΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ» στις διατάξεις του ν. 3299/2004 όπως ισχύει.
- 8 Υπαγωγή επένδυσης της εταιρείας «ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΥ ΧΑΤΖΗΑΝΔΡΕΟΥ ΑΣΤΕ» στις διατάξεις του ν. 3299/2004 όπως ισχύει.

#### ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

- (1) Υπαγωγή επένδυσης της εταιρείας «ΗΠΕΙΡΟΣ Α.Ε.Β.Ε. ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΓΑΛΑΚΤΟΣ» στις διατάξεις του ν.3299/2004, όπως ισχύει.  
**Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΚΑΙ Ο ΥΦΥΠΟΥΡΓΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ**  
 Με την υπ' αριθμ. 15750/ΥΠΕ/4/00313/Ε.ν. 3299/2004/2212.2006 απόφαση του Υπουργού και Υφυπουργού Οικονομίας και Οικονομικών

νομίας και Οικονομικών, εγκρίθηκε η υπαγωγή στις διατάξεις του ν. 3299/2004, επένδυσης της εταιρείας «ΗΠΕΙΡΟΣ Α.Ε.Β.Ε. ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΓΑΛΑΚΤΟΣ», που αναφέρεται στην επέκταση και εκσυγχρονισμό μονάδας παραγωγής προϊόντων γάλακτος στη τοποθεσία Νεγρέσι του Δήμου Ξηροβουνίου του Νομού Άρτας, συνολικής δαπάνης ποσού εννέα εκατομμυρίων διακοσίων είκοσι χιλιάδων (9.220.000) ευρώ, με επιχορήγηση ποσού ύψους τεσσάρων εκατομμυρίων εκατόν οσράντα εννέα χιλιάδων (4.149.000,00) ευρώ, δηλαδή ποσοστό 45% της συνολικής δαπάνης της επένδυσης. Νέες θέσεις εργασίας πέντε (5) μόνιμες θέσεις απασχόλησης ήτοι 5 ΕΜΕ. Ημερομηνίες γνημοδότησης της Επιστροφής: 31.7.2006 και 23.11.2006.

Η παρόλη αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ  
 ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ  
 ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΔΑΔΟΣΚΟΥΦΗΣ  
 ΧΡΗΣΤΟΣ ΦΩΛΙΑΣ

Αριθμ. ΔΥΓ3α/79602 (2)  
 Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνη με την Οδηγία 2005/28/ΕΚ της 8ης Απριλίου 2005 «για τον καθορισμό αρχών και λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών για την ορθή κλινική πρακτική όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο, καθώς και των απαιτήσεων για την έγκριση της παρασκευής ή εισαγωγής τέτοιων προϊόντων». Τροποποίηση της κοινής υπουργικής απόφασης ΔΥΓ3α/89292/3112.2003 (Β' 1973) «Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμφωνη με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001 για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο».

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ  
 ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ -  
 ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΥΗΣ

Έχοντας υπόψη:  
 1. Τις διατάξεις:  
 Α) Του άρθρου 1 παράγραφοι 1, 2 και 3 και του άρθρου 3 του ν. 1338/1983 «Εφαρμογή του Κοινοτικού Διού-



# Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/79602, 25.1.2007



985

## ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

Αρ. Φύλλου 64

25 Ιανουαρίου 2007

### ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

#### ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Υπαγωγή επένδυσης της εταιρείας «ΗΠΕΙΡΟΣ Α.Ε.Β.Ε. ΠΡΟ-ΙΟΝΤΩΝ ΓΑΛΑΚΤΟΣ» στις διατάξεις του ν.3299/2004, όπως ισχύει.

Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμβαση με την Οδηγία 2005/28/ΕΚ της 8ης Απριλίου 2005 «για τον καθορισμό αρχών και λεπτομερών κατευθυντηρίων γραμμών για την ορθή κλινική πρακτική όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο, καθώς και των απαιτήσεων για την έγκριση της παρασκευής ή εισαγωγής τέτοιων προϊόντων». Τροποποίηση της κοινής υπουργικής απόφασης ΔΥΓ3α/89292/3112.2003 (Β' 1573) «Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμβαση με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001 για τη προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο».

Τροποποίηση της υπ' αριθμ. 17688/304.2004 κοινής υπουργικής απόφασης «περί συγκρότησης επιτροπής ελέγχου αναγκών της υγείας και εκδόσεως εντάσεων των πασχόντων της Ο.Γ.Λ.Π. Α.Ε. με απευθείας σύνδεση».

Υπαγωγή επένδυσης της εταιρείας «ΣΤΥΡΙΑΔΩΝ ΣΤΑΥΡΑΚΗΣ ΟΕ» στις διατάξεις του ν. 3299/2004 όπως ισχύει.

Υπαγωγή επένδυσης της εταιρείας «ΠΡΩΤΟΥΛΗΣ & ΣΙΑ Ο.Ε.» στις διατάξεις του ν. 3299/2004 όπως ισχύει.

Υπαγωγή επένδυσης της εταιρείας «ΗΛΙΟΤΡΟΠΟ ΑΕ» στις διατάξεις του ν. 3299/2004 όπως ισχύει.

Υπαγωγή επένδυσης με την επωνυμία «ΕΛΛΑΔΟΥΡΓΙΚΟΣ - ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΟΣ ΣΥΝΤΕΛΕΣΜΟΣ ΑΓΙΑΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ» στις διατάξεις του ν. 3299/2004 όπως ισχύει.

Υπαγωγή επένδυσης της εταιρείας «ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΥ ΧΑΤΖΗΑΝΔΡΕΟΥ ΑΣΤΕ» στις διατάξεις του ν. 3299/2004 όπως ισχύει.

#### ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Υπαγωγή επένδυσης της εταιρείας «ΗΠΕΙΡΟΣ Α.Ε.Β.Ε. ΠΡΟ-ΙΟΝΤΩΝ ΓΑΛΑΚΤΟΣ» στις διατάξεις του ν.3299/2004, όπως ισχύει.

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΚΑΙ Ο ΥΦΥΠΟΥΡΓΟΣ  
ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ

Με την υπ' αριθμ. 15750/ΥΠ/Ε/4/00313/Ε.ν. 3299/2004/22122006 απόφαση του Υπουργού και Υφυπουργού Οικονομίας και Οικονομικών,

νομίας και Οικονομικών, εγκρίθηκε η υπαγωγή στις διατάξεις του ν. 3299/2004, επένδυσης της εταιρείας «ΗΠΕΙΡΟΣ Α.Ε.Β.Ε. ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΓΑΛΑΚΤΟΣ», που αναφέρεται στην επέκταση και εκσυγχρονισμό μονάδας παραγωγής προϊόντων γάλακτος στη τοποθεσία Νεγρέα του Δήμου Ξηροβουνίου του Νομού Άρτας, συνολικής δαπάνης ποσού εννέα εκατομμυρίων διακοσίων είκοσι χιλιάδων (9.220.000) ευρώ, με επιχορήγηση ποσού ύψους τεσσάρων εκατομμυρίων εκατόν οσράντα εννέα χιλιάδων (4.149.000,00) ευρώ δηλαδή ποσοστό 45% της συνολικής δαπάνης της επένδυσης.

Νέες θέσεις εργασίας πέντε (5) μόνιμες θέσεις απασχόλησης ήτοι 5 ΕΜΕ.  
Ημερομηνίες γνημοδότησης της Επιστροφής: 31.7.2006 και 23.11.2006.

Η περίληψη αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ

ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ  
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ  
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΔΑΔΟΣΚΟΥΦΗΣ  
ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ  
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ  
ΧΡΗΣΤΟΣ ΦΩΛΙΑΣ

Αριθμ. ΔΥΓ3α/79602

(2)

Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμβαση με την Οδηγία 2005/28/ΕΚ της 8ης Απριλίου 2005 «για τον καθορισμό αρχών και λεπτομερών κατευθυντηρίων γραμμών για την ορθή κλινική πρακτική όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο, καθώς και των απαιτήσεων για την έγκριση της παρασκευής ή εισαγωγής τέτοιων προϊόντων». Τροποποίηση της κοινής υπουργικής απόφασης ΔΥΓ3α/89292/3112.2003 (Β' 1973) «Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική σύμβαση με την Οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4ης Απριλίου 2001 για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο».

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ  
ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ -  
ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις:

Α) Του άρθρου 1 παράγραφοι 1, 2 και 3 και του άρθρου 3 του ν. 1338/1983 «Εφαρμογή του Κοινοτικού δικαίου»

Η Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/79602 (25.01.07, αρ. ΦΕΚ 64Β') αποσκοπεί στην εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας με την κοινοτική οδηγία 2005/28/ΕΚ (08.04.05):

«για τον καθορισμό αρχών και λεπτομερών κατευθυντηρίων γραμμών για την ορθή κλινική πρακτική όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο, καθώς και των απαιτήσεων για την έγκριση της παρασκευής ή εισαγωγής τέτοιων προϊόντων»

«για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο».

### Κύρια σημεία:

- Άδεια παρασκευής ή εισαγωγής ερευνητικού φαρμάκου
- Επιθεωρήσεις & Διαδικασίες Επιθεώρησης
- Επίσης: Διευκρινήσεις/ Προσθήκες σχετικά με το GCP, ΕΕΔ, Χορηγό, Εγχειρίδιο Ερευνητή, Κύριο Φάκελο Μελέτης & Αρχαιοθήτηση

# 536/2014 Κανονισμός (Regulation) για Κλινικές Δοκιμές Φαρμάκων στην ΕΕ

## ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΙ

ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 536/2014 ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 16ης Απριλίου 2014

για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Αφορά σε:

- Κλινικές δοκιμές (παρεμβατικές)
- Επείγουσες κλινικές δοκιμές
- Κλινικές δοκιμές χαμηλής παρέμβασης
- Μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες

Απλοποιημένη διαδικασία έγκρισης μέσω Κράτους Αναφοράς (RMS) και Ενδιαφερόμενων Κρατών (CMS)

2 Μέρη:

Κεντρική εξέταση επιστημονικού μέρους  
Τοπική εξέταση δεοντολογίας, ζερευνητικού

κέντρου, ερευνητού, κλπ

Ηλεκτρονική αίτηση σε κεντρική πύλη (portal)

Σε εφαρμογή από: 31/1/2022



# 536/2014 Κανονισμός (Regulation) για Κλινικές Δοκιμές Φαρμάκων στην ΕΕ

**Κεφάλαιο I**, Άρθρο 3, Γενική Αρχή:

Μια κλινική δοκιμή διεξάγεται μόνον αν:

α) προστατεύονται και υπερισχύουν κάθε άλλου συμφέροντος τα δικαιώματα, η ασφάλεια, η αξιοπρέπεια και η ευζωία των συμμετεχόντων, και

β) έχει σχεδιαστεί για να παραγάγει αξιόπιστα και έγκυρα δεδομένα

**Κεφάλαιο II:** Διαδικασία Έγκρισης Κλινικής Δοκιμής

**Κεφάλαιο III:** Διαδικασία Έγκρισης Ουσιαστικής Τροποποίησης Κλινικής Δοκιμής

**Κεφάλαιο IV:** Φάκελος Αίτησης

**Κεφάλαιο V:** Προστασία των Συμμετεχόντων και Συγκατάθεση μετά από Ενημέρωση

**Κεφάλαιο VI:** Έναρξη, Τέλος, Προσωρινή Διακοπή & Πρόωρος Τερματισμός Κλινικής Δοκιμής

**Κεφάλαιο VII:** Αναφορές για την Ασφάλεια στο Πλαίσιο της Κλινικής Δοκιμής

**Κεφάλαιο VIII:** Διεξαγωγή Κλινικής Δοκιμής, Εποπτεία του Χορηγού, Κατάρτιση & Εμπειρία, Επικουρικά Φάρμακα



# 536/2014 Κανονισμός (Regulation) για Κλινικές Δοκιμές Φαρμάκων στην ΕΕ

**Κεφάλαιο ΙΧ:** Παρασκευή και Εισαγωγή υπο Έρευνα Φαρμάκων και Επικουρικών Φαρμάκων

**Κεφάλαιο Χ:** Επισήμανση

**Κεφάλαιο ΧΙ:** Χορηγός & Ερευνητής

**Κεφάλαιο ΧΙΙ:** Αποζημίωση

**Κεφάλαιο ΧΙΙΙ:** Εποπτεία από τα Κράτη Μέλη, Επιθεωρήσεις & Έλεγχοι της ΕΕ

**Κεφάλαιο ΧΙV:** Υποδομή, Πήλη (portal), Βάσεις Δεδομένων

**Κεφάλαιο ΧV:** Συνεργασία μεταξύ των Κρατών Μελών

**Κεφάλαιο ΧVΙ:** Τέλη

**Κεφάλαιο ΧVΙΙ:** Εκτελεστικές Πράξεις & Κατ'εξουσιοδότηση Πράξεις

**Κεφάλαιο ΧVΙΙΙ:** Διάφορες Διατάξεις

**Κεφάλαιο ΧΙΧ:** Τελικές Διατάξεις

# Κλινική Έρευνα σε Παιδιά

**Κανονισμοί της ΕΕ  
για κλινικές μελέτες σε παιδιά**

# Regulation EC 1901/2006 & amendment 1902/2006

## The Paediatric Regulation

27.12.2006

EN

Official Journal of the European Union

L 378/1

L 378/20

EN

Official Journal of the European Union

27.12.2006

I  
(Acts whose publication is obligatory)

### REGULATION (EC) No 1902/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use (Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

HAVE ADOPTED THIS REGULATION:

Having regard to the Treaty establishing the European Community, in particular Article 95 thereof,

Article 1

Having regard to the proposal from the Commission,

Having regard to the opinion of the European Economic and Social Committee,

Regulation (EC) No 1901/2006 is hereby amended as follows:

After consulting the Committee of the Regions,

Acting in accordance with the procedure laid down in Article 251 of the Treaty (1),

1) in Article 20, paragraph 2 shall be replaced by the following:

"2. On the basis of the experience acquired as a result of the operation of this Article, the Commission may adopt provisions, in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 51(2), amending or supplementing non-essential elements of this Regulation to define further the grounds for granting a deferral."

Whereas:

2) in Article 49, paragraph 3 shall be replaced by the following:

"3. At the Agency's request, the Commission may impose financial penalties for infringement of the provisions of this Regulation or the implementing measures adopted pursuant to it in relation to medicinal products authorised through the procedure laid down in Regulation (EC) No 726/2004. Measures amending or supplementing non-essential elements of this Regulation concerning the maximum amounts as well as the conditions and methods for collection of those penalties shall be adopted in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 51(2)."

3) in Article 51, paragraph 2 shall be replaced by the following:

"2. Where reference is made to this paragraph, Article 5a (1) to (4) and Article 7 of Decision 1999/468/EC shall apply, having regard to the provisions of Article 8 thereof."

(1) The measures necessary for the implementation of Regulation (EC) No 1901/2006 (2) should be adopted in accordance with Council Decision 1999/468/EC of 28 June 1999 laying down the procedures for the exercise of implementing powers conferred on the Commission (3).

(2) In particular, the Commission should be empowered to define further the grounds for granting a deferral for the initiation or completion of some or all of the measures in the paediatric investigation plan and to specify the maximum amounts as well as the conditions and methods for collection of the financial penalties for infringement of the provisions of Regulation (EC) No 1901/2006 or the implementing measures adopted pursuant to it. Since these measures are of general scope and are designed to supplement Regulation (EC) No 1901/2006 by the addition of new non-essential elements, these measures should be adopted in accordance with the regulatory procedure with scrutiny provided for in Article 5a of Decision 1999/468/EC.

(3) It is necessary to amend Regulation (EC) No 1901/2006 accordingly.

Article 2

(1) Opinion of the European Parliament of 14 December 2006 (not yet published in the Official Journal) and Council Decision of 19 December 2006.

(2) See page 1 of this Official Journal.

(3) Of L 184, 17.7.1999, p. 23. Decision as amended by Decision 2006/512/EC (OJ L 200, 22.7.2006, p. 11).

This Regulation shall enter into force on the thirtieth day following that of its publication in the Official Journal of the European Union.

### REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006

on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004  
(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty establishing the European Community, and in particular Article 95 thereof,

Having regard to the proposal from the Commission,

Having regard to the Opinion of the European Economic and Social Committee (1),

Having consulted the Committee of the Regions,

Acting in accordance with the procedure referred to in Article 251 of the Treaty (2),

Whereas:

(1) Before a medicinal product for human use is placed on the market in one or more Member States, it generally has to have undergone extensive studies, including pre-clinical tests and clinical trials, to ensure that it is safe, of high quality and effective for use in the target population.

(2) Such studies may not have been undertaken for use in the paediatric population and many of the medicinal products currently used to treat the paediatric population have not been studied or authorised for such use. Market forces alone have proven insufficient to stimulate adequate research into, and the development and authorisation of, medicinal products for the paediatric population.

(3) Problems resulting from the absence of suitably adapted medicinal products for the paediatric population include inadequate dosage information which leads to increased risks of adverse reactions including death, ineffective treatment through under-dosage, non-availability to the paediatric population of therapeutic advances, suitable formulations and routes of administration, as well as use of intrajel or offical formulations to treat the paediatric population which may be of poor quality.

(4) This Regulation aims to facilitate the development and accessibility of medicinal products for use in the paediatric population, to ensure that medicinal products used to treat the paediatric population are subject to ethical research of high quality and are appropriately authorised for use in the paediatric population, and to improve the information available on the use of medicinal products in the various paediatric populations. These objectives should be achieved without subjecting the paediatric population to unnecessary clinical trials and without delaying the authorisation of medicinal products for other age populations.

(5) While taking into account the fact that the regulation of medicinal products must be fundamentally aimed at safeguarding public health, this aim must be achieved by means that do not impede the free movement of safe medicinal products within the Community. The differences between the national legislative, regulatory and administrative provisions on medicinal products tend to hinder intra-Community trade and therefore directly affect the operation of the internal market. Any action to promote the development and authorisation of medicinal products for paediatric use is therefore justified with a view to preventing or eliminating these obstacles. Article 95 of the Treaty is therefore the proper legal basis.

(6) The establishment of a system of both obligations and rewards and incentives has proved necessary to achieve these objectives. The precise nature of these obligations and rewards and incentives should take account of the status of the particular medicinal product concerned. This Regulation should apply to all the medicinal products required for paediatric use and therefore its scope should cover products under development and yet-to-be-authorised, authorised products covered by intellectual property rights and authorised products no longer covered by intellectual property rights.

(1) OJ C 267, 27.10.2005, p. 1.

(2) Opinion of the European Parliament of 7 September 2005 (OJ C 194 E, 13.9.2006, p. 225), Council Common Position of 19 March 2006 (OJ C 13 E, 7.6.2006, p. 1) and Position of the European Parliament of 1 June 2006 (not yet published in the Official Journal), Council Decision of 23 October 2006.



# Regulation EC 1901/2006 & amendment 1902/2006

## The Paediatric Regulation

Όλες οι καταθέσεις εντός της ΕΕ για έγκριση κυκλοφορίας νέων φαρμάκων που απευθύνονται σε ενήλικες, δεν γίνονται δεκτές από τις αρχές, αν δεν έχει προηγηθεί κατάθεση PiP (Paediatric Investigational Plan).

Σε ισχύ στην ΕΕ από 26/01/2007 με σκοπό τη βελτίωση της υγείας των παιδιών μέσω:

- ✓ διευκόλυνσης της ανάπτυξης και διαθεσιμότητας φαρμάκων για παιδιά 0-17 ετών
- ✓ διασφάλισης ότι τα παιδιατρικά φάρμακα είναι υψηλής ποιότητας, με σχετικές κλινικές μελέτες που πληρούν τα δεοντολογικά κριτήρια και ότι διαθέτουν ειδική άδεια κυκλοφορίας
- ✓ βελτίωσης της διαθεσιμότητας της πληροφορίας σχετικά με τη χρήση φαρμάκων στα παιδιά
- ✓ αποφυγής έκθεσης των παιδιών σε μη απαραίτητες κλινικές μελέτες (επαναλήψεις)

Ο «Παιδιατρικός Κανονισμός» άλλαξε ραγδαία το ρυθμιστικό πλαίσιο των παιδιατρικών φαρμάκων (αλλά και των φαρμάκων για ενήλικες) στην Ευρώπη, και αναμένεται ότι θα βελτιώσει τη πρόσβαση παιδιών σε νέα φάρμακα



# Κλινική Έρευνα

1. Εισαγωγή

2. Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης στο Φάρμακο

**3. Η Διαδικασία της Κλινικής Έρευνας**

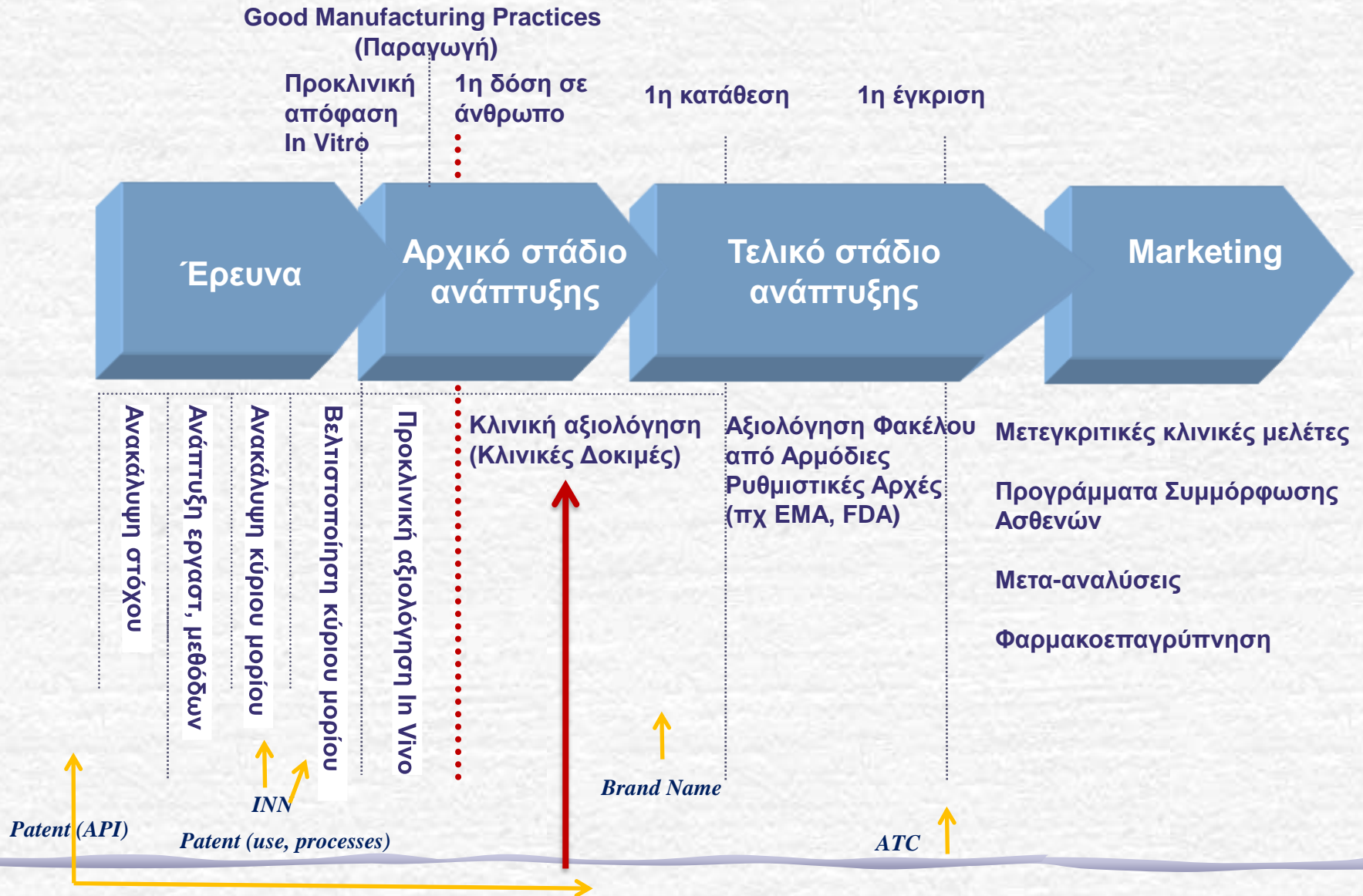
Νομικό & Ηθικό Πλαίσιο

**Επιστημονικό Πλαίσιο**

4. Η Κλινική Έρευνα: σκεπτικό και τύποι



# Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης των Φαρμάκων



# Κλινική αξιολόγηση φαρμάκων προεγκριτικά: κλινικές δοκιμές

Ορισμός:

Κάθε έρευνα που διεξάγεται στον άνθρωπο η οποία αποβλέπει στην ανακάλυψη ή την επαλήθευση των κλινικών,φαρμακολογικών ή/και άλλων φαρμακοδυναμικών δράσεων

ή/και στον εντοπισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών

ή/και στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης

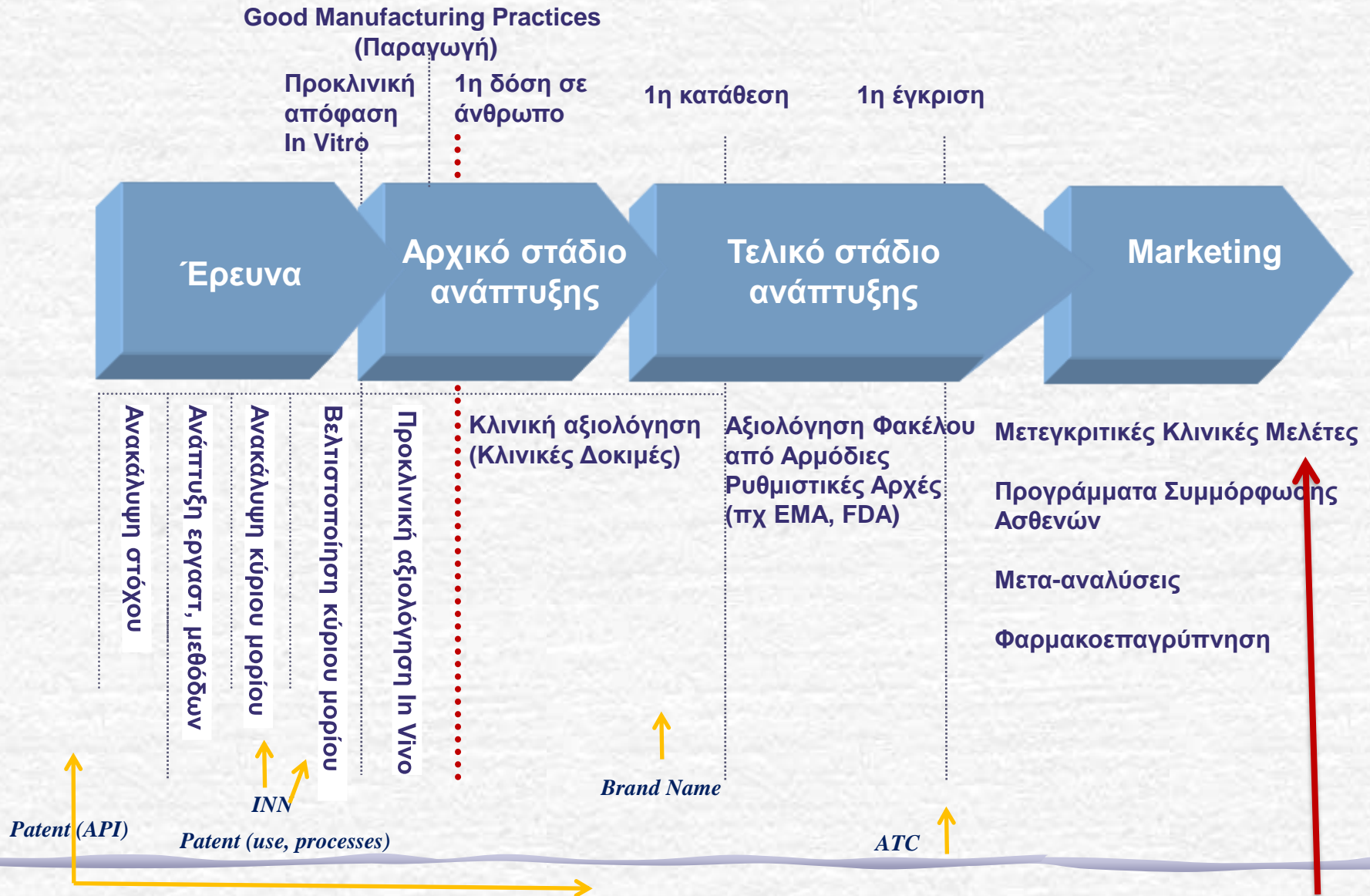
με στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας ή/και της αποτελεσματικότητάς ενός ή περισσότερων υπό έρευνα δραστικών συστατικών (φαρμάκων)

# Κλινική αξιολόγηση φαρμάκων προεγκριτικά: κλινικές δοκιμές

- Παρεμβατικές
- Προοπτικές
- Φάσεις: (0), I, II (IIα & IIβ), III (IIIα & IIIβ)
- Φάσεις: exploratory & confirmatory
- Σχεδιασμός: Ελεγχόμενες, τυχαιοποιημένες, ανοιχτές, τυφλές
- Σχεδιασμός: Παράλληλες ομάδες, σταυρωτός, παραγοντικός, δυναμικός



# Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης των Φαρμάκων



# Κλινική αξιολόγηση φαρμάκων μετεγκριτικά: κλινικές μελέτες

Τα φάρμακα εγκρίνονται για κυκλοφορία με δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από κλινικές δοκιμές. Ένα νέο δραστικό συστατικό για να κυκλοφορήσει, θα έχει δοκιμασθεί (με κλινικές δοκιμές φάσης I, II & III) σε ένα σχετικά μικρό αριθμό ανθρώπων (median <2.000). [\*Εξαιρέση: Εμβόλια όπου ο αριθμός είναι πολύ μεγαλύτερος].

Η έρευνα για κάθε νέο φάρμακο **δεν** σταματάει με τη κυκλοφορία του. Το φάρμακο ελέγχεται καθ' όλη τη διάρκεια μέχρι την απόσυρσή του όσον αφορά τόσο στην αποτελεσματικότητα αλλά **κυρίως** στην ασφάλειά του.

Ο έλεγχος ασφάλειας οργανώνεται και καθοδηγείται από αρμόδιες αρχές με κινητήριο μοχλό τους επιστήμονες υγείας, τις φαρμακευτικές εταιρείες και τους ασθενείς.

Η συνεχής παρακολούθηση της ασφάλειας ενός φαρμάκου γίνεται μέσω: **μετεγκριτικών κλινικών μελετών**, μετα-αναλύσεων, προγραμμάτων συμμόρφωσης ασθενών και του συστήματος της φαρμακοεπαγρύπνησης.

# Κλινική αξιολόγηση φαρμάκων μετεγκριτικά: κλινικές μελέτες

- Μη-παρεμβατικές
- Μελέτες κατά 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 μελέτης, αλλά καθορίζεται από τη 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 δεν την ανάλυση των συλλεγόμενων δεδομένων πρέπει να εφαρμόζονται επιδημιολογικοί μέθοδοι.



# Κλινική αξιολόγηση φαρμάκων

- Στη Κλινική Έρευνα, οι προεγκριτικές παρεμβατικές κλινικές δοκιμές και οι μετεγκριτικές μη-παρεμβατικές κλινικές μελέτες, αλληλοσυμπληρώνονται:

## Παρεμβατικές

Αυστηρά επιλεγμένος πληθυσμός  
"Ϊδανικές συνθήκες"  
Αποκλείονται ειδικές ομάδες ασθενών  
Υψηλό κόστος  
Μικρή περίοδος παρατήρησης  
Δύσκολα εφαρμόσιμες σε σπάνια νοσήματα ή σε νοσήματα με μακρά περίοδο εξέλιξης

## Μη-Παρεμβατικές

Δεν γίνεται αυστηρή επιλογή πληθυσμού  
"Πραγματικές συνθήκες"  
Λίγοι ασθενείς αποκλείονται  
Χαμηλό κόστος  
Μεγάλη περίοδος παρατήρησης  
Εφαρμόσιμες σε σπάνια νοσήματα ή σε νοσήματα με μακρά περίοδο εξέλιξης

# Κλινική αξιολόγηση φαρμάκων

- Στη Κλινική Έρευνα, οι προεγκριτικές παρεμβατικές κλινικές δοκιμές και οι μετεγκριτικές μη-παρεμβατικές κλινικές μελέτες, αλληλοσυμπληρώνονται:

## Παρεμβατικές

Υψηλή εσωτερική εγκυρότητα  
(internal validity)

Χαμηλή εξωτερική εγκυρότητα  
(external validity)

Συμπεράσματα για «efficacy» -  
δραστικότητα (:μέτρο ωφέλειας κάτω  
από συνθήκες ιδανικής κλινικής  
φροντίδας)

Αδυναμία ανίχνευσης σπάνιων ΑΕ  
(<1%) και αλληλεπιδράσεων

## Μη-Παρεμβατικές

Πιθανή χαμηλή εσωτερική εγκυρότητα  
(internal validity)

Υψηλή εξωτερική εγκυρότητα (external  
validity)

Συμπεράσματα για «effectiveness» -  
αποτελεσματικότητα (:μέτρο ωφέλειας  
κάτω από συνθήκες συνήθους κλινικής  
φροντίδας)

Δυνατότητα ανίχνευσης σπάνιων ΑΕ και  
αλληλεπιδράσεων

# Κλινική Έρευνα

1. Εισαγωγή

2. Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης στο Φάρμακο

3. Η Διαδικασία της Κλινικής Έρευνας

Νομικό & Ηθικό Πλαίσιο

Επιστημονικό Πλαίσιο

**4. Η Κλινική Έρευνα: σκεπτικό και τύποι**



# Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων

- Τα φάρμακα προορίζονται για χρήση από ανθρώπους για να καλύψουν προβλήματα υγείας (medical needs)
- Η διαδικασία έρευνας & ανάπτυξης των φαρμάκων περιλαμβάνει έρευνα σε ανθρώπους από τα αρχικά στάδια της ανάπτυξης μέχρι την απόσυρση του φαρμάκου από τη κυκλοφορία
- Η κλινική έρευνα & ανάπτυξη φαρμάκων αποτελεί μια επιστημονική, νομική, ηθική, κοινωνική και οικονομική πρόκληση
- Τα φάρμακα βρίσκονται κάτω από συνεχείς και αυστηρές εκτιμήσεις:
  - Μείωσης του Κινδύνου (Risk Mitigation),
  - Διαχείρισης του Κινδύνου (Risk Management)
  - και Κινδύνου-Οφέλους (Risk-Benefit)



# Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων

## Μείωση Κινδύνου (Risk Mitigation)

- Η διαδικασία πρόληψης της βλάβης μέσω της αξιολόγησης των δεδομένων από την εκτίμηση των κινδύνων. Όσο υψηλότερος είναι ο αντίκτυπος και η πιθανότητα, τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος βλάβης, επομένως, πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα
- Η διαδικασία με την οποία οι Αρμόδιες Αρχές εισάγουν συγκεκριμένα μέτρα για την ελαχιστοποίηση ή την εξάλειψη των μη-αποδεκτών κινδύνων που σχετίζονται με την άδεια κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος. Τα μέτρα μετριασμού του κινδύνου μπορούν να κατευθύνονται προς τη μείωση της σοβαρότητας των συνεπειών του κινδύνου ή τη μείωση της πιθανότητας υλοποίησης του κινδύνου

## Διαχείριση Κινδύνου (Risk Management)

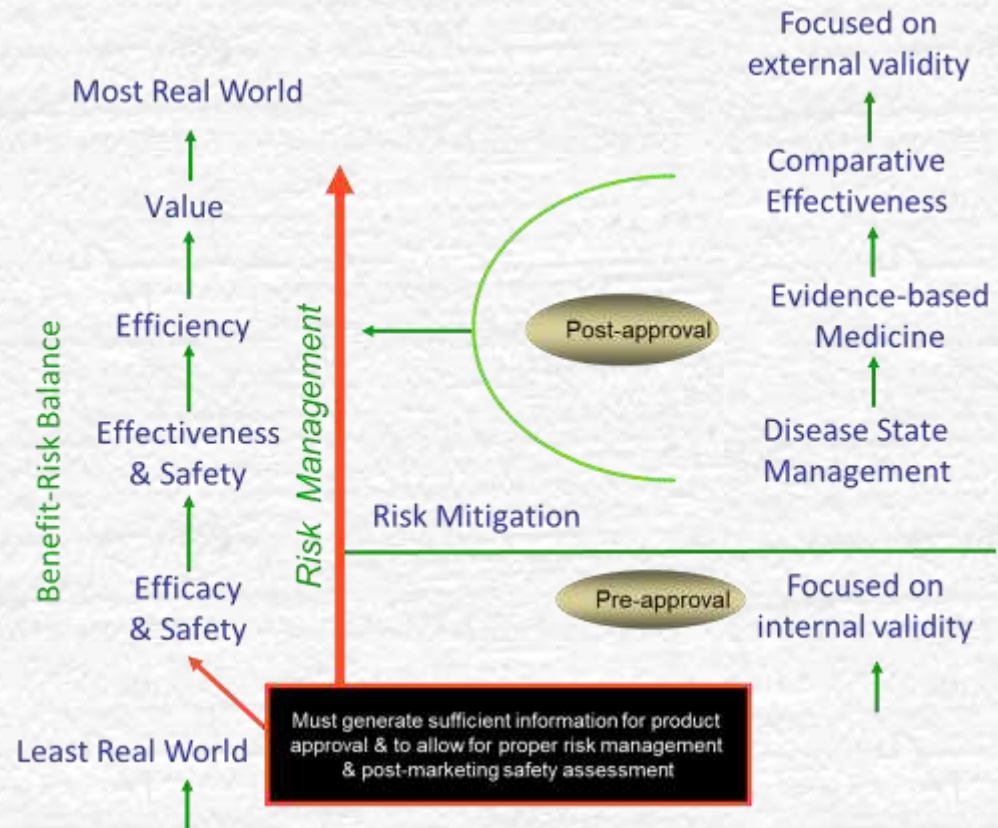
- Η **διαχείριση κινδύνου** στην υγεία περιλαμβάνει κλινικά και διοικητικά συστήματα, διαδικασίες και αναφορές, που χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό, την παρακολούθηση, την αξιολόγηση, τον μετριασμό και την πρόληψη των κινδύνων
- Η **διαχείριση κινδύνου** στην υγεία είναι ιδιαίτερης σημασίας, καθώς μπορεί να σημαίνει τη διαφορά μεταξύ ζωής και θανάτου, γεγονός που καθιστά το διακύβευμα σημαντικά υψηλότερο



# Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων

## Κίνδυνος/Όφελος (Risk-Benefit Balance)

- Είναι ο λόγος δραστηριότητας (efficacy) ή αποτελεσματικότητας (effectiveness) προς όλους τους κινδύνους που σχετίζονται με ένα φαρμακευτικό προϊόν
- Μετρά εάν τα πιθανά οφέλη του φαρμάκου υπερτερούν των πιθανών κινδύνων του
- Τα οφέλη περιλαμβάνουν: έγκαιρη ανίχνευση της νόσου, ανακούφιση από τα συμπτώματα, αυξημένη ποιότητα ζωής και αυξημένη μακροζωία. Ο κίνδυνος περιλαμβάνει: παρενέργειες, υπερδιάγνωση και υπερθεραπεία και περιττό άγχος

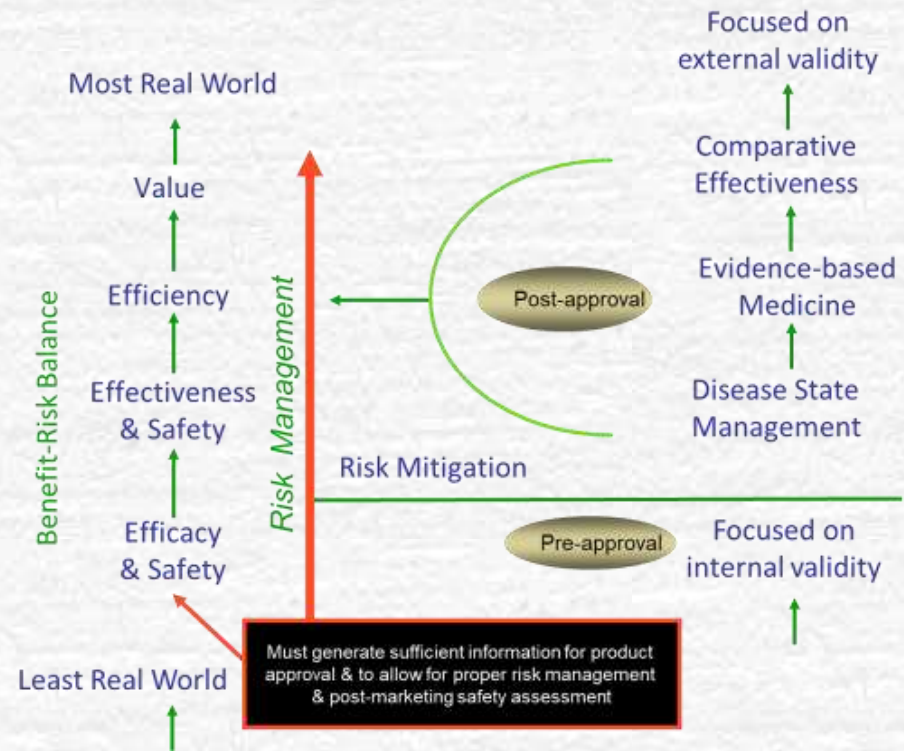




# Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων

## Δραστικότητα (Efficacy) & Αποτελεσματικότητα (Effectiveness)

- Δραστικότητα (efficacy) μπορούμε να ορίσουμε ως το μέτρο ωφέλειας κάτω από συνθήκες ιδανικής κλινικής φροντίδας, ενώ ως
- Αποτελεσματικότητα (effectiveness) ορίζουμε το μέτρο ωφέλειας κάτω από συνθήκες συνηθούς κλινικής φροντίδας
- Παράδειγμα εμβόλια:
  - Δραστικότητα είναι ο βαθμός στον οποίο ένα εμβόλιο αποτρέπει τη νόσο, και πιθανώς επίσης τη μετάδοση, υπό ιδανικές και ελεγχόμενες συνθήκες, συγκρίνοντας μια εμβολιασμένη ομάδα με μια ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η **αποτελεσματικότητα** αναφέρεται στο πόσο καλά αποδίδει στον πραγματικό κόσμο.
  - Εμβόλια με υψηλή **Δραστικότητα** δεν σημαίνει ότι θα επιδεικνύουν τα ίδια υψηλά ποσοστά **Αποτελεσματικότητας** στον ευρύ πληθυσμό. Δεν είναι απαραίτητο τα εμβόλια να έχουν εξαιρετικά υψηλή Αποτελεσματικότητα. Για παράδειγμα το εμβόλιο κατά της γρίπης επιδεικνύει 40-60% Αποτελεσματικότητα και σώζει χιλιάδες ζωής ετησίως



# Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων

## Αποτελεσματικότητα (Effectiveness) & Αποδοτικότητα (Efficiency)

- **Αποτελεσματικότητα (effectiveness)** είναι ο βαθμός στον οποίο κάτι είναι επιτυχές στην παραγωγή ενός επιθυμητού αποτελέσματος. Η αποτελεσματικότητα αφορά στην εκτέλεση της σωστής εργασίας, στην ολοκλήρωση δραστηριοτήτων και στην επίτευξη στόχων.
- Η **αποδοτικότητα (efficiency)** ορίζεται ως η ικανότητα να επιτευχθεί κάτι με τον λιγότερο χαμένο χρόνο, χρήματα και προσπάθεια. Η αποδοτικότητα είναι το να κάνεις πράγματα με τον βέλτιστο τρόπο, για παράδειγμα να τα κάνεις με τον ταχύτερο ή με τον λιγότερο ακριβό τρόπο. Θα μπορούσε να είναι λάθος, αλλά έγινε βέλτιστα.
- Η **αποτελεσματικότητα (effectiveness)** υπερισχύει της **αποδοτικότητας (efficiency)**. Το να προσδιορίσουμε τι πρέπει να γίνει έρχεται πρώτα (**αποτελεσματικότητα**) και μετά πρέπει να βρούμε έναν τρόπο να το κάνουμε **αποδοτικά**. Είναι καλύτερα να κάνετε το σωστό λιγότερο αποδοτικά παρά να κάνετε το λάθος πράγμα αποδοτικά.

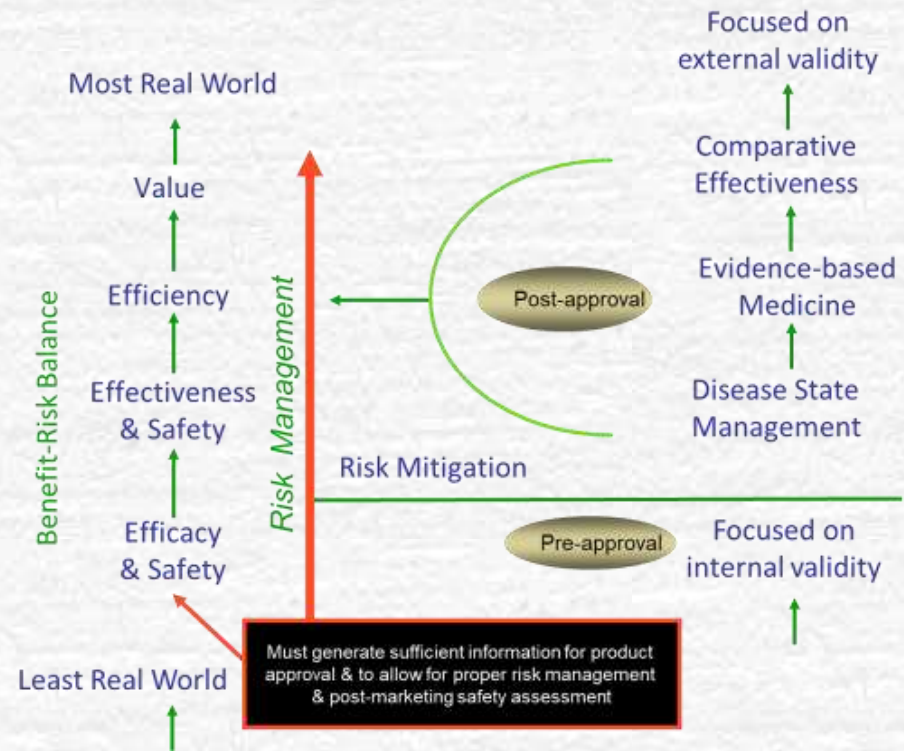




# Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων

## Αποδεικτική Ιατρική (Evidence-Based Medicine)

- Ως Αποδεικτική Ιατρική (Ιατρική Βασισμένη σε Αποδείξεις) ορίζουμε τη: «συνειδητή, ρητή και συνετή χρήση των σύγχρονων καλύτερων αποδεικτικών στοιχείων για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη φροντίδα μεμονωμένων ασθενών»
- Στόχος της είναι να ενσωματώσει την εμπειρία του κλινικού γιατρού, τις αξίες του ασθενούς και τις καλύτερες διαθέσιμες επιστημονικές πληροφορίες για να καθοδηγήσει τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την κλινική διαχείριση
- Ο όρος «Αποδεικτική Ιατρική» χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να περιγράψει μια προσέγγιση για τη διδασκαλία της πρακτικής της ιατρικής και τη βελτίωση των αποφάσεων από μεμονωμένους γιατρούς για μεμονωμένους ασθενείς





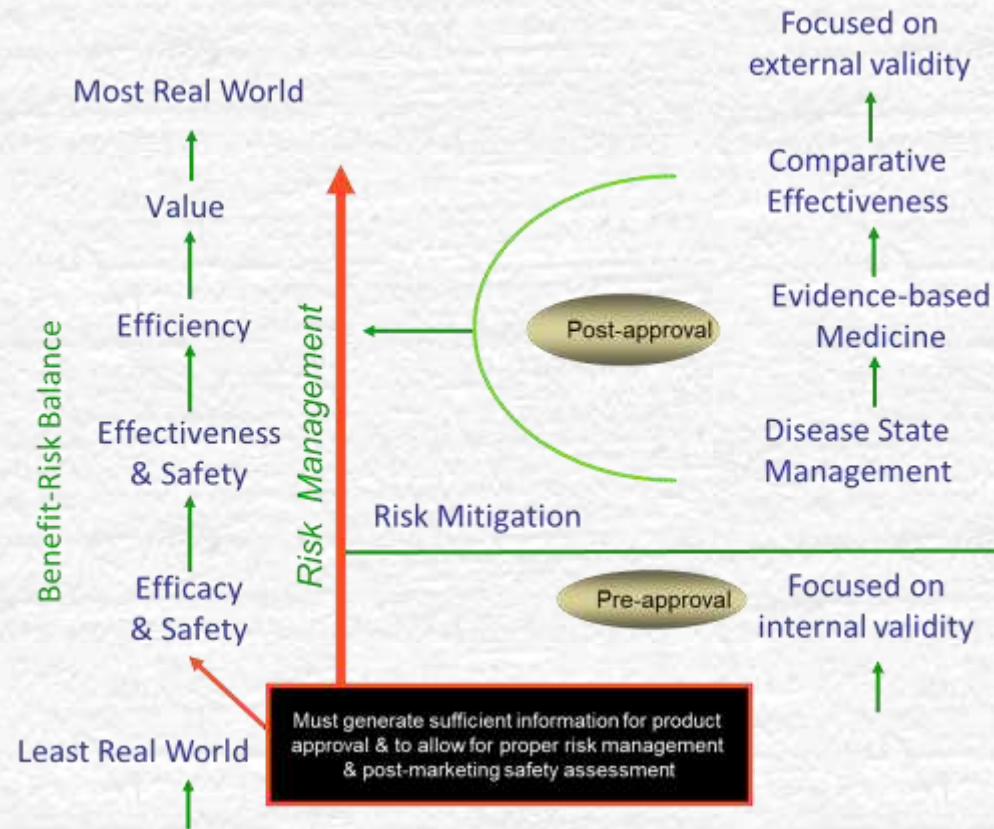
# Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων

## Αξία (Value)

- **Αξία** ορίζεται ως ο λόγος ποιότητας/κόστους ή ως τα αποτελέσματα υγείας που επιτυγχάνονται ανά ευρώ που δαπανάται
- Για τον ασθενή, **Αξία** είναι ένα ουσιαστικό αποτέλεσμα, όπως ποσότητα, ποιότητα ζωής, παραγωγικότητα, ικανοποίηση
- Για τον πάροχο υγείας, **Αξία** είναι κυρίως η μείωση του κόστους

## Πραγματικές Συνθήκες (Real World)

- **Αποδείξεις από Πραγματικές Συνθήκες (Real World Evidence, RWE)** είναι οι κλινικές αποδείξεις αναφορικά με τα οφέλη και τους κινδύνους φαρμάκων, οι οποίες προέρχονται από αναλύσεις **Δεδομένων από Πραγματικές Συνθήκες (Real World Data, RWD)**.



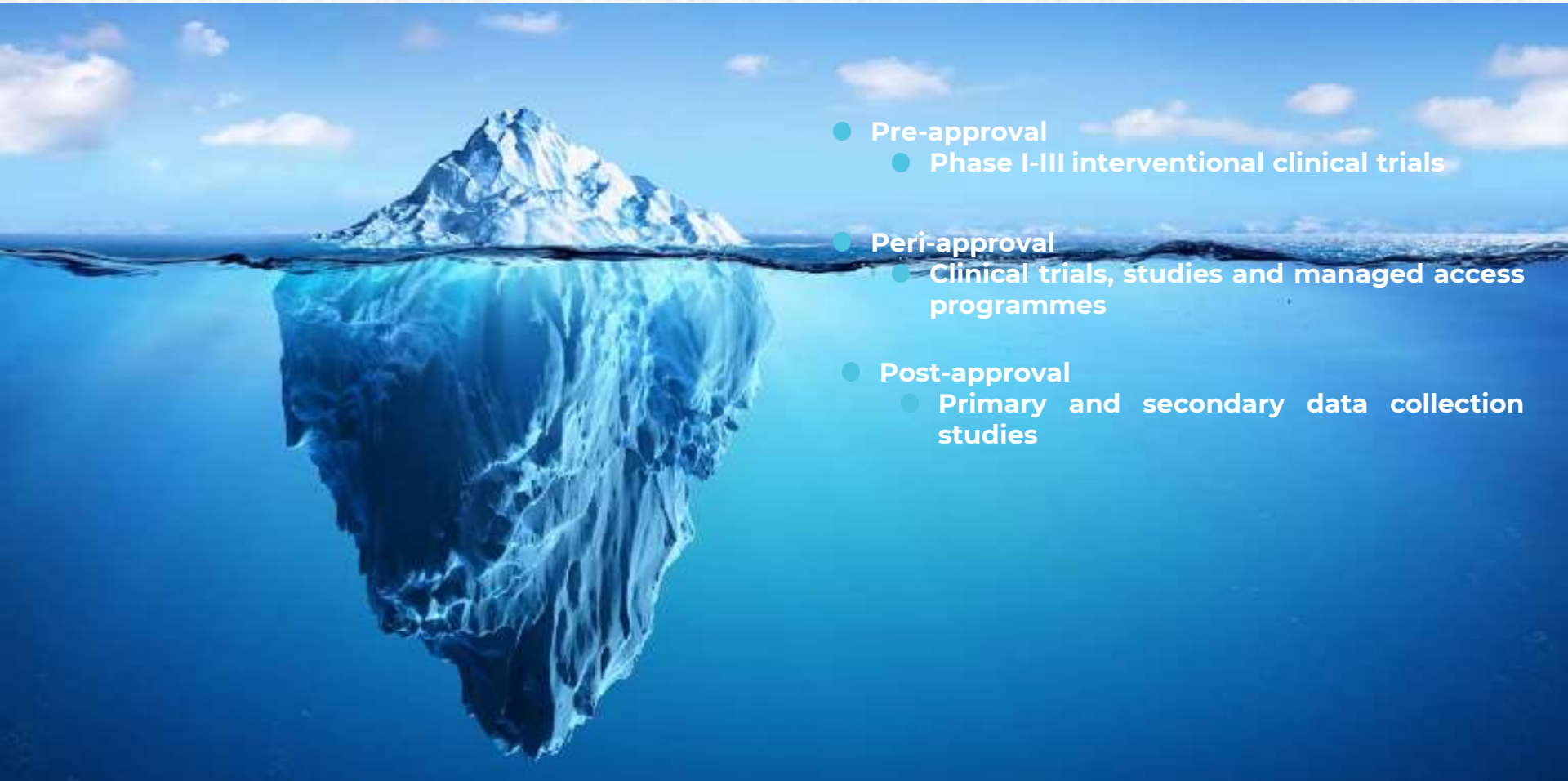
# Η Κλινική Έρευνα Φαρμάκων

## Εσωτερική (Internal) και εξωτερική (external) εγκυρότητα (validity)

- Η **εσωτερική εγκυρότητα (internal validity)** είναι ο βαθμός στον οποίο ένα τεκμήριο (μια απόδειξη) υποστηρίζει έναν ισχυρισμό σχετικά με την αιτία και το αποτέλεσμα, στο πλαίσιο μιας συγκεκριμένης μελέτης. Είναι μια από τις πιο σημαντικές ιδιότητες των κλινικών δοκιμών και είναι μια σημαντική έννοια στην αιτιολόγηση αποδείξεων γενικότερα
- Η **εσωτερική εγκυρότητα** αναφέρεται στον βαθμό εμπιστοσύνης ότι η αιτιώδης σχέση που ελέγχεται είναι αξιόπιστη και δεν επηρεάζεται από άλλους παράγοντες ή μεταβλητές
- Η **εξωτερική εγκυρότητα (external validity)** αναφέρεται στον βαθμό στον οποίο τα αποτελέσματα μιας μελέτης μπορούν να εφαρμοστούν (γενικευθούν) σε άλλες καταστάσεις, ομάδες ή γεγονότα



# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: εισροή κλινικών πληροφοριών



- Pre-approval
  - Phase I-III interventional clinical trials
- Peri-approval
  - Clinical trials, studies and managed access programmes
- Post-approval
  - Primary and secondary data collection studies



# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: πριν την Έγκριση Κυκλοφορίας (pre approval)

## Κλινικές Δοκιμές Φάσης I-III (Phase I to III Clinical Trials):

- Σημαντικές Δοκιμές ζωτικής σημασίας (pivotal trials) για τη λήψη Έγκρισης Κυκλοφορίας (Marketing Authorisation, MA) ενός φαρμάκου
- Εμπεριέχουν πειραματισμό σε ανθρώπους και περιγράφονται ως «παρεμβατικές» δοκιμές (“interventional” trials)

## Στις Κλινικές Δοκιμές Φάσης I-III χρησιμοποιούνται φάρμακα:

- Τα οποία δεν έχουν Έγκριση Κυκλοφορίας
- Τα οποία έχουν Έγκριση Κυκλοφορίας αλλά ερευνούνται σε άλλες ενδείξεις, δοσολογικά σχήματα, φαρμακοτεχνικές μορφές, κλπ

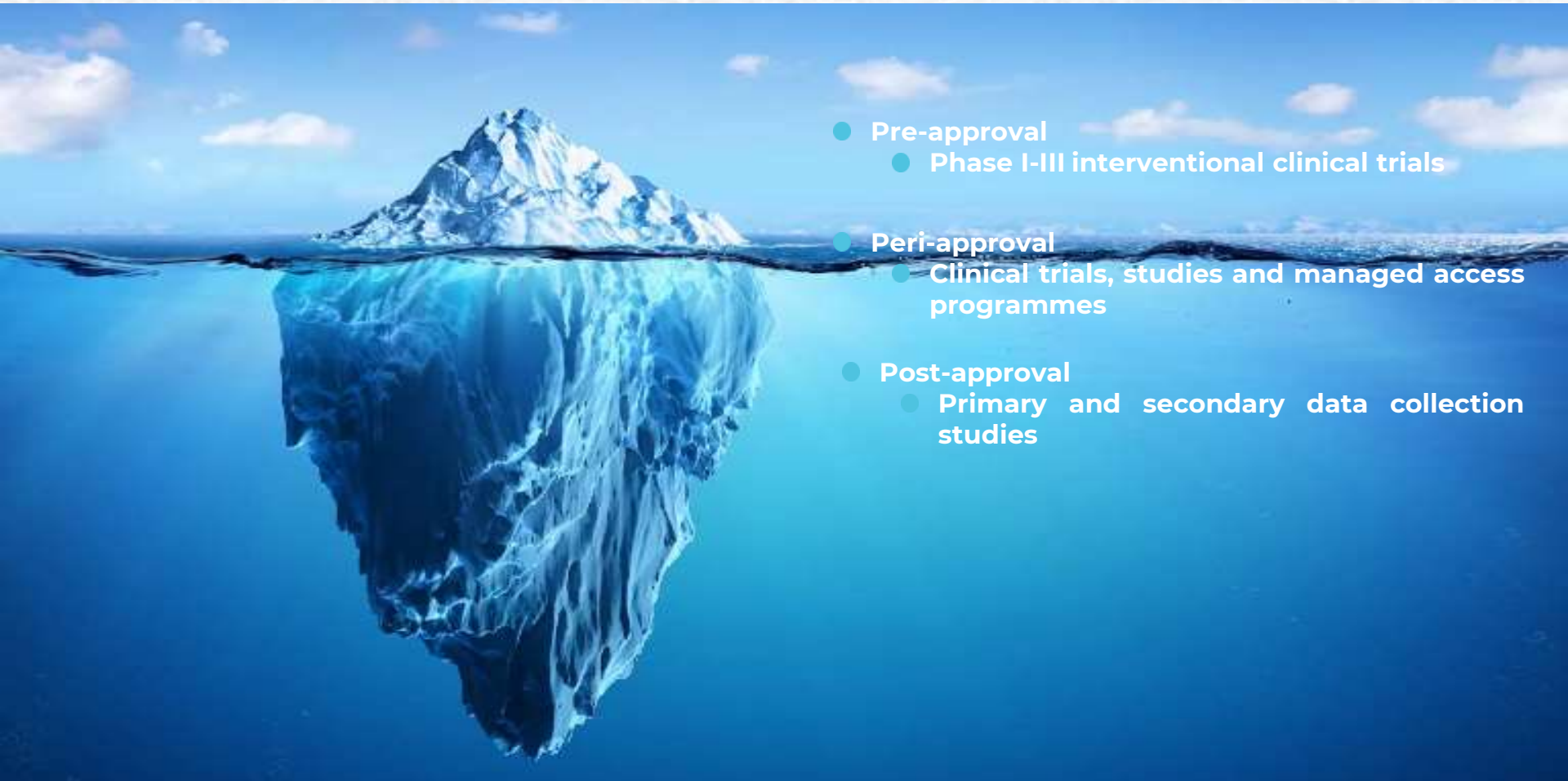
## Οι Κλινικές Δοκιμές Φάσης I-III απαιτούν:

- Αυστηρό και περίπλοκο σχεδιασμό ο οποίος περιλαμβάνει συλλογή πρωτογενών δεδομένων (primary data collection)

## Οι Κλινικές Δοκιμές Φάσης I-III διενεργούνται κάτω από ένα σαφές ρυθμιστικό πλαίσιο:

- Directive 2001/20/EC (με τις τροποποιήσεις της)
- Regulation EU 536/2014 (από 31/1/22)

# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: εισροή κλινικών πληροφοριών



- Pre-approval
  - Phase I-III interventional clinical trials
- Peri-approval
  - Clinical trials, studies and managed access programmes
- Post-approval
  - Primary and secondary data collection studies

# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: γύρω από την Έγκριση Κυκλοφορίας (peri approval)

- Σήμερα, το κόστος και η πολυπλοκότητα της διεξαγωγής τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών οδηγούν σε πιο περιοριστικά κριτήρια ένταξης ασθενών και σύντομες διάρκειες δοκιμών, και συνεπώς μειώνουν τη γενίκευση και την αξιοπιστία των στοιχείων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια νέων και υπαρχουσών παρεμβάσεων
- Υπό αυτές τις συνθήκες, το κόστος και η πολυπλοκότητα μιας παραδοσιακής τυχαιοποιημένης δοκιμής μπορεί να υπερτερεί των πλεονεκτημάτων της και οι ρεαλιστικές (pragmatic) δοκιμές, οι μεγάλες απλές δοκιμές (large simple trials) και οι τυχαιοποιημένες μελέτες που βασίζονται σε βάσεις δεδομένων (randomized data based studies) μπορούν να βοηθήσουν στη διατήρηση του όγκου και της πολυπλοκότητας της συλλογής δεδομένων στο ελάχιστο
- Το ρυθμιστικό πλαίσιο των ρεαλιστικών δοκιμών, των μεγάλων απλών δοκιμών και των τυχαιοποιημένων μελετών που βασίζονται σε βάσεις δεδομένων:
  - Directive 2001/20/EC (an its amendments)
  - Regulation EU 536/2014 (to come in effect in QrtI 2022, 31/1/22)
  - Η ένταξη ασθενών, η έγγραφη συγκατάθεση τους και η κατάλληλη τεκμηρίωση των πληροφοριών για τους ασθενείς είναι εμπόδια που πρέπει ακόμη να αντιμετωπιστούν σε τυχαιοποιημένες μελέτες που βασίζονται σε δεδομένα



# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: γύρω από την Έγκριση Κυκλοφορίας (peri approval)

## Ρεαλιστικές Κλινικές Δοκιμές (Pragmatic trials)

- Με το όρο “Ρεαλιστική” Κλινική Δοκιμή εννοούμε μια μελέτη που συγκρίνει διάφορες παρεμβάσεις στην υγεία μεταξύ ενός τυχαιοποιημένου διαφορετικού πληθυσμού, που αντιπροσωπεύει την κλινική πρακτική και μετράει ένα ευρύ φάσμα αποτελεσμάτων (health outcomes)
- Οι “Ρεαλιστικές” Κλινικές Δοκιμές επικεντρώνονται στην αξιολόγηση του όφελους και των κινδύνων των θεραπειών σε πληθυσμούς ασθενών και σε περιβάλλοντα που είναι πιο αντιπροσωπευτικά της καθημερινής κλινικής πρακτικής
- Για να διασφαλιστεί η γενίκευση, οι “Ρεαλιστικές” κλινικές δοκιμές: αντιπροσωπεύουν τους ασθενείς στους οποίους θα εφαρμοστεί η θεραπεία, τα κριτήρια ένταξης μπορεί να είναι ευρύτερα (π.χ. να επιτρέπουν συννοσηρότητα, συν-φαρμακευτική αγωγή, μεγαλύτερο ηλικιακό εύρος), ελαχιστοποιείται η παρακολούθηση (monitoring) και επιτρέπεται η αλλαγή θεραπείας
- Σε μια “Ρεαλιστική” Κλινική Δοκιμή, οι ασθενείς εντάσσονται μέσω συνήθων δομών πρωτοβάθμιας περίθαλψης χρησιμοποιώντας ελάχιστα κριτήρια αποκλεισμού και χωρίς εκτεταμένες διαγνωστικές δοκιμές. Τα πιθανά συμβάντα ασφάλειας καταγράφονται στο φάκελο των ασθενών (ηλεκτρονικός) οπότε και ενεργοποιείται αυτόματα μηχανισμός φαρμακοεπαγρύπνησης

# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: γύρω από την Έγκριση Κυκλοφορίας (peri approval)

## Μεγάλες Απλές Δοκιμές (large simple trials)

- Μεγάλες Απλές Δοκιμές είναι “Ρεαλιστικές/Pragmatic” Δοκιμές, με ελάχιστη συλλογή δεδομένων που επικεντρώνεται στενά σε σαφώς καθορισμένα αποτελέσματα σημαντικά για τους ασθενείς καθώς και για τους κλινικούς γιατρούς
- Το μεγάλο μέγεθος του δείγματός τους παρέχει επαρκή στατιστική ισχύ για τον εντοπισμό ακόμη και μικρών διαφορών στα αποτελέσματα
- Οι Μεγάλες Απλές Δοκιμές περιλαμβάνουν περίοδο παρακολούθησης (follow-up time) οι οποία μιμείται τη συνήθη κλινική πράξη
- Οι Μεγάλες Απλές Κλινικές Δοκιμές είναι ιδιαίτερα κατάλληλες όταν μια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι πολύ σπάνια ή εμφανίζεται καθυστερημένα, όταν ο πληθυσμός που εκτίθεται στον κίνδυνο είναι ετερογενής (π.χ. διαφορετικές ενδείξεις και ηλικιακές ομάδες), όταν αρκετοί κίνδυνοι πρέπει να αξιολογηθούν στην ίδια δοκιμή ή όταν πολλοί παράγοντες πρέπει να ληφθούν υπόψη μεταξύ των ομάδων θεραπείας
- Τα απλά και αντικειμενικά αποτελέσματα (outcomes) μπορούν εύκολα και αξιόπιστα να μετρηθούν μέσα από τις διαδικασίες περίθαλψης ρουτίνας, χρησιμοποιώντας επιδημιολογικές μεθόδους παρακολούθησης (π.χ. χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγια)
- Η χρήση του όρου «απλή» στον όρο «Μεγάλες Απλές Δοκιμές» αναφέρεται στη δομή δεδομένων και όχι στη συλλογή δεδομένων. Χρησιμοποιείται σε σχέση με καταστάσεις στις οποίες μετράται ένας μικρός αριθμός αποτελεσμάτων (outcomes). Συνεπώς, ο όρος μπορεί να μην αντικατοπτρίζει επαρκώς την πολυπλοκότητα των μελετών που πραγματοποιήθηκαν.

# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: γύρω από την Έγκριση Κυκλοφορίας (peri approval)

## Τυχαιοποιημένες μελέτες που βασίζονται σε βάσεις δεδομένων (randomised data based studies)

- Οι τυχαιοποιημένες μελέτες που βασίζονται σε Βάσεις Δεδομένων (ΒΔ) μπορούν να θεωρηθούν μια ειδική μορφή μιας μεγάλης απλής δοκιμής (large simple trials) όπου οι ασθενείς που περιλαμβάνονται στη δοκιμή επιλέγονται τυχαία από π.χ. ηλεκτρονικούς φακέλους ασθενών
- Οι κατάλληλοι ασθενείς μπορούν να ταυτοποιηθούν και να επισημανθούν αυτόματα από το λογισμικό
- Οι τυχαιοποιημένες μελέτες που βασίζονται σε ΒΔ συνδυάζουν τα πλεονεκτήματα της τυχαιοποίησης και των μελετών παρατήρησης βάσεων δεδομένων
- Μια ιδιαίτερη μορφή μελετών τυχαιοποιημένων βάσεων δεδομένων είναι η τυχαιοποιημένη δοκιμή που βασίζεται σε μητρώο (registry), η οποία χρησιμοποιεί ένα υπάρχον μητρώο ως πλατφόρμα για τον εντοπισμό περιπτώσεων, την τυχαιοποίησή τους και την παρακολούθησή τους. Αυτός ο υβριδικός σχεδιασμός προσπαθεί να επιτύχει τόσο εσωτερική όσο και εξωτερική εγκυρότητα χρησιμοποιώντας έναν ισχυρό σχεδιασμό (όπως στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές) σε μια πηγή δεδομένων με υψηλότερη γενίκευση (μητρώα)

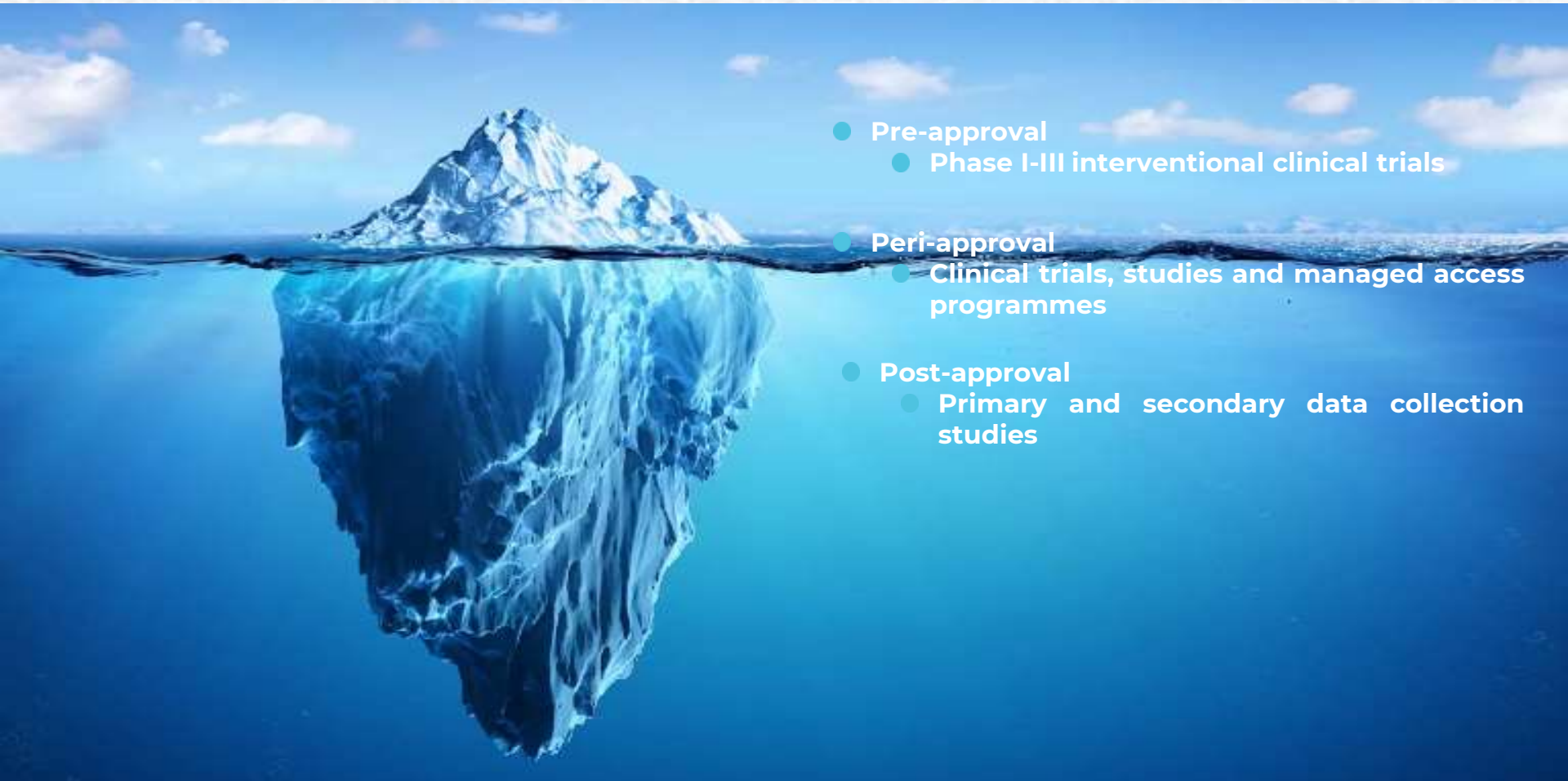


# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: γύρω από την Έγκριση Κυκλοφορίας (peri approval)

## Προγράμματα ειδικής πρόσβαση ασθενών (Managed Access Programmes):

- Παρέχεται έγκαιρη πρόσβαση στη θεραπεία πριν από τη διαθεσιμότητα στην αγορά
- Ανοιχτές μελέτες, σύμφωνα με τη (μελλοντική) οδηγία χρήσης, προοπτικές, ενός σκέλους
- Γεφυρώνει το χάσμα μεταξύ των παρεμβατικών κλινικών δοκιμών και του προϊόντος που διατίθεται στην αγορά
- Έρχονται με διάφορα ονόματα όπως: θεραπεία διευρυμένης πρόσβασης (*expanded access treatment*), ειδικά προγράμματα πρόσβασης (*special access programmes*), προγράμματα παρηγορητικής χρήσης (*compassionate use programmes*), προγράμματα έκτακτης χρήσης (*emergency use programmes*)
- 2 κύριες κατηγορίες:
  - Προγράμματα Κατ'Όνομα Ασθενιούς (Named Patient Programmes): to supply controlled, pre-approval access to the investigational product *at treating physician's request* for an identified "named" individual who, *in the clinician's judgment*, has a special need for this non-marketed product
  - Προγράμματα Κοόρτης (Cohort Programmes): supply unauthorized product to a pre-determined number of patients, outside the scope of a clinical trials, provided the patients fit selection criteria. Often in cooperation with physicians or institutions or with the government depending on local regulations
- Το ρυθμιστικό πλαίσιο των Προγραμμάτων Ειδικής Πρόσβασης Ασθενών: πολύπλοκο και ποικίλλει μεταξύ των χωρών, καθώς δεν είναι ούτε παρεμβατική δοκιμή ούτε μελέτη παρατήρησης

# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: εισροή κλινικών πληροφοριών



- Pre-approval
  - Phase I-III interventional clinical trials
- Peri-approval
  - Clinical trials, studies and managed access programmes
- Post-approval
  - Primary and secondary data collection studies

# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: μετά την Έγκριση Κυκλοφορίας (post approval)

## Αρχές της κλινικής έρευνας μετά την έγκριση: παράγοντας αποδεικτικά στοιχεία

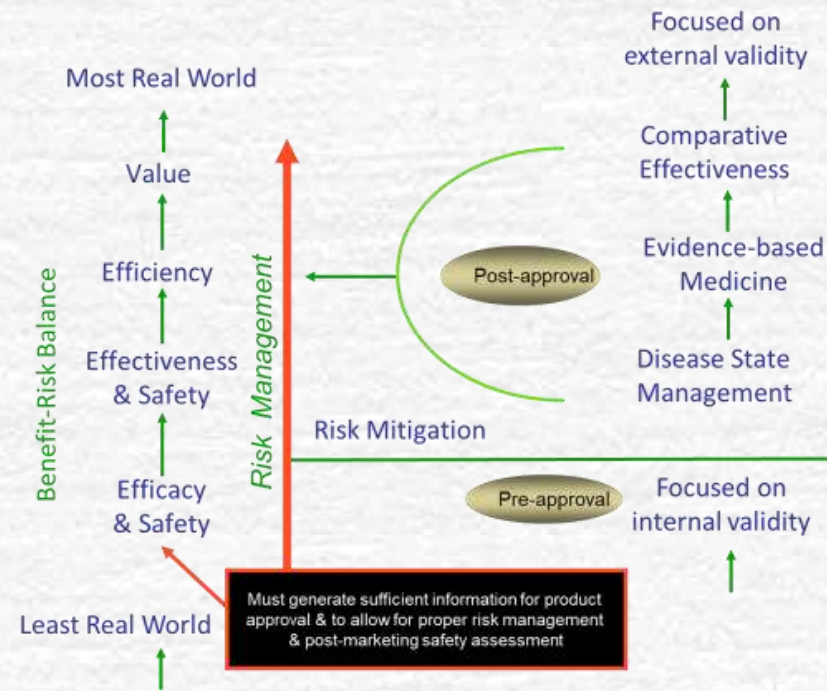
- Η παραγωγή αποδείξεων περιλαμβάνει 3 βήματα:
  - Ρωτάμε τη σωστή επιστημονική ερώτηση,
  - Βρίσκουμε/συλλέγουμε τα κατάλληλα για το σκοπό μας δεδομένα,
  - Διενεργούμε τις κατάλληλες αναλύσεις
- Το πρώτο βήμα σε κάθε έρευνα είναι η διατύπωση του ερευνητικού ερωτήματος με σαφήνεια και ακρίβεια.
- Το ερευνητικό ερώτημα θα πρέπει να πηγάζει από το πρόβλημα ή το κενό στη γνώση που πρέπει να αντιμετωπιστεί και θα πρέπει να υποστηρίζεται από ένα θεωρητικό πλαίσιο και προηγούμενα ευρήματα.
- Το ερευνητικό ερώτημα θα πρέπει να διατυπώνεται σε συνεργασία με τους κύριους τελικούς χρήστες των αποτελεσμάτων της μελέτης και να αναφέρει ποιοι θα είναι αυτοί οι τελικοί χρήστες, π.χ. ασθενείς, επαγγελματίες υγείας, ρυθμιστικές αρχές ή αρχές δημόσιας υγείας, οργανισμοί αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας, ασφαλιστικά ταμεία, φαρμακευτικές εταιρείες ή ερευνητική κοινότητα.
- Το ερευνητικό ερώτημα θα πρέπει να αναφέρει το «γιατί» (κύρια αιτιολόγηση για την έναρξη της έρευνας), το «τι» (έκθεση και τελικά σημεία), το «ποιος» (πληθυσμός στόχος), το «πώς» (κύριος σχεδιασμός μελέτης) και το «πότε» (χρονική περίοδος της μελέτης) της έρευνας με τρόπο που βοηθά στην κατανόηση της επιλογής των στόχων και των μεθόδων της μελέτης.



# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: μετά την Έγκριση Κυκλοφορίας (post approval)

## Αρχές της κλινικής έρευνας μετά την έγκριση: παράγοντας αποδεικτικά στοιχεία

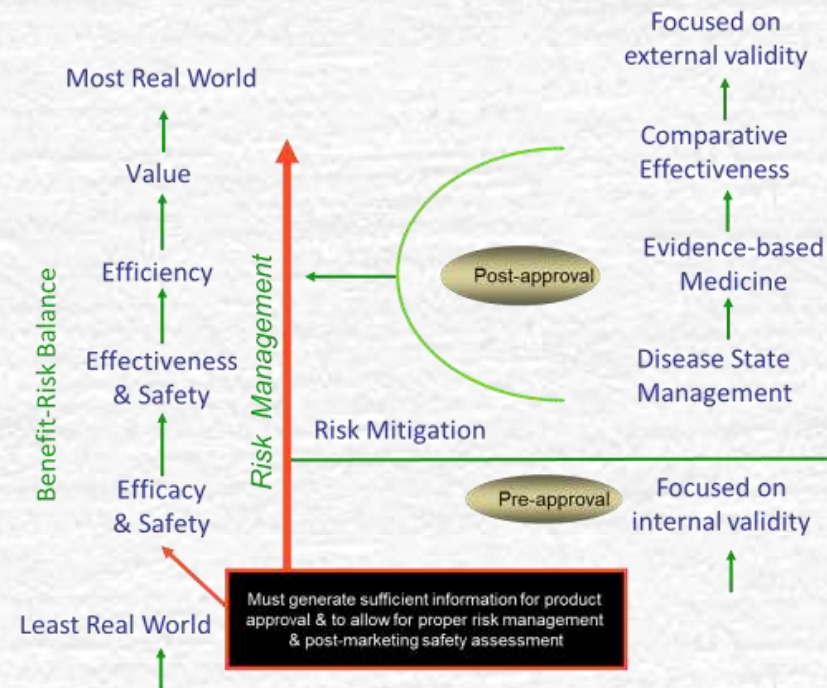
- Το ερευνητικό ερώτημα θα πρέπει να καθιστά σαφές εάν θα ελεγχθεί μια υπόθεση, και αν ναι, εάν η υπόθεση είναι προκαθορισμένη ή βασίζεται σε δεδομένα.
- Προηγούμενα ευρήματα είναι χρήσιμα για τον μεθοδολογικό σχεδιασμό μιας μελέτης και μπορεί να υποστηρίξουν το υπόβαθρο, το ερευνητικό ερώτημα, τις υποθέσεις και το σχεδιασμό της προτεινόμενης μελέτης.
- Προηγούμενα ευρήματα μπορεί επίσης να χρησιμεύσουν για τον προσδιορισμό του αναμενόμενου μεγέθους του αποτελέσματος, για τον χαρακτηρισμό παραγόντων κινδύνου ή μιας εκδήλωσης ακόμη και για την εκτίμηση της σκοπιμότητας της προτεινόμενης μελέτης.
- Μια κριτική και ενδελεχής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποτελεί τη βάση για το θεωρητικό πλαίσιο του ερευνητικού ερωτήματος και θα πρέπει συνήθως να περιλαμβάνεται στο βασικό τμήμα ενός πρωτοκόλλου. Μια τέτοια ανασκόπηση στοχεύει να αξιολογήσει τα τρέχοντα στοιχεία γύρω από το υπό εξέταση ζήτημα και να εντοπίσει κενά στη γνώση που μια μελέτη προορίζεται να καλύψει.



# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: μετά την Έγκριση Κυκλοφορίας (post approval)

Αρχές της κλινικής έρευνας μετά την έγκριση:  
παράγοντας αποδεικτικά στοιχεία

- Όταν η πηγή δεδομένων της μελέτης δεν είναι καλά χαρακτηρισμένη ή δεν είναι γνωστή, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας μελέτης σκοπιμότητας (πιλοτικής).
- Ο στόχος μιας μελέτης σκοπιμότητας δεν είναι να απαντήσει άμεσα στο ερευνητικό ερώτημα, αλλά να καθορίσει εάν η πηγή δεδομένων θα μπορούσε να απαντήσει εντός των αναμενόμενων χρονοδιαγραμμάτων και ποια είναι η απαιτούμενη στατιστική ισχύς για τον προτεινόμενο σχεδιασμό μελέτης.
- Οι μελέτες σκοπιμότητας μπορούν να παρέχουν πληροφορίες για τον αριθμό των ατόμων με συγκεκριμένη έκθεση ή έκβαση, τη διαθεσιμότητα συμμεταβλητών και την απαιτούμενη περίοδο παρακολούθησης.
- Μια μελέτη σκοπιμότητας μπορεί επίσης να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές δυσκολίες που μπορεί να προκύψουν κατά τη διεξαγωγή της μελέτης ή που μπορεί να εισάγουν μεροληψία.



# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: μετά την Έγκριση Κυκλοφορίας (post approval)

## Λόγοι για τη διεξαγωγή κλινικής έρευνας μετά την έγκριση:

- Υποχρεωτικά, έχει ζητηθεί από τις Αρμόδιες Αρχές (μέρος της υπο-όρους έγκρισης κυκλοφορίας)
- Εθελοντικά από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας

## Σκοποί της μετεγκριτικής κλινικής έρευνας:

- Επιβεβαίωση του προφίλ ασφάλειας ή/και αποτελεσματικότητας
- Ανάγκη συλλογής πραγματικών δεδομένων (Real World Evidence) αποτελεσματικότητας
- Καθορισμός κόστους/οφέλους (φαρμακοοικονομικές αναλύσεις, αποζημιωση, HTA)
- Υποστήριξη marketing & πωλήσεων
- Δημιουργία δημοσιεύσεων (αύξηση της ευαισθητοποίησης και της εμπιστοσύνης των συνταγογράφων ιατρών και των χρηστών)

## Παραλλαγές στην κλινική έρευνα μετά την έγκριση:

Τις μελέτες μετά την έγκριση θα τις βρούμε σε διάφορους τύπους, σχεδιασμούς και ονόματα, και πιθανόν να

- Αφορούν άμεσα σε φάρμακο
- Μην αφορούν άμεσα σε φάρμακο
- Μην αφορούν καθόλου σε φάρμακο



# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: μετά την Έγκριση Κυκλοφορίας (post approval)

## Εγκριτικό πλαίσιο της κλινικής έρευνας μετά την έγκριση κυκλοφορίας φαρμάκου:

- Από ρυθμιστικής πλευράς, η κλινική έρευνα μετά την έγκριση κυκλοφορίας αποτελεί συχνά μια «γκρίζα» ζώνη
- Υπάρχει έλλειψη συγκεκριμένου και κοινού συστήματος αναφοράς για τις μετεγκριτικές κλινικές μελέτες
- Μικτά σχόλια από τις Ρυθμιστικές Αρχές σχετικά με τις ρυθμιστικές απαιτήσεις
- Παρόλο που υπάρχουν κριτήρια που ισχύουν στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) που ορίζουν μια μελέτη μετά την έγκριση ως μη παρεμβατική, η εφαρμογή αυτών των κριτηρίων μπορεί να διαφέρει σε εθνικό επίπεδο σε διάφορες χώρες της ΕΕ.
- Συχνά χρειάζεται συζήτηση και ανάλυση ανά μελέτη, συμπεριλαμβανομένου του επιπέδου αυστηρότητας και των σκοπών
- Γενικά, οι κανόνες που ακολουθούνται
  - GCP (Clinical), GVP (Vigilance),
  - GPP (Pharmacovigilance),
  - GEP (Epidemiology),
  - GDPR (private data protection)  
ή/και
  - Directive 2001/20/EC (an its amendments)/Regulation EU 536/2014 (to come in effect in 2021) [if applicable]

# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: μετά την Έγκριση Κυκλοφορίας (post approval)

## Συλλογή δεδομένων μετά την έγκριση κλινική έρευνα, 2 κύριες προσεγγίσεις:

- **Συλλογή πρωτογενών δεδομένων (Primary data collection):** συλλογή δεδομένων ειδικά για μια συγκεκριμένη μελέτη
- **Συλλογή δευτερογενών δεδομένων (Secondary use of data):** δεδομένα που έχουν ήδη συλλεχθεί για άλλο σκοπό, π.χ. μέρος του φακέλου υγειονομικής περίθαλψης των ασθενών
  - Η δευτερογενής χρήση δεδομένων έχει γίνει κοινή προσέγγιση και χρησιμοποιείται στη φαρμακοεπιδημιολογία λόγω της αυξανόμενης διαθεσιμότητας ηλεκτρονικών αρχείων υγειονομικής περίθαλψης και άλλων ήδη υπαρχουσών πηγών δεδομένων, και λόγω της αυξημένης αποτελεσματικότητάς τους και του χαμηλότερου κόστους.
  - Η δικτύωση μεταξύ κέντρων που δραστηριοποιούνται στη φαρμακοεπιδημιολογία και τη φαρμακοεπαγρύπνηση αλλάζει ταχέως το τοπίο της έρευνας για την ασφάλεια των φαρμάκων στην Ευρώπη, τόσο όσον αφορά στα δίκτυα δεδομένων όσο και στα δίκτυα ερευνητών που μπορούν να συνεισφέρουν σε μια συγκεκριμένη μελέτη με μια συγκεκριμένη πηγή δεδομένων.
  - Μπορούμε να διακρίνουμε 2 κύριους τύπους αυτόματων βάσεων δεδομένων (ΒΔ):
    - ΒΔ που περιέχουν ολοκληρωμένες ιατρικές πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων συνταγών, διάγνωσης, παραπομπών και εκθέσεων εξιτηρίου,
    - ΒΔ που δημιουργούνται κυρίως για διοικητικούς σκοπούς (απαιτείται σύνδεση αρχείων μεταξύ των ΒΔ, π.χ. φαρμακείο-κλινικός φάκελος)
  - Αυτές οι ΒΔ μπορεί να περιλαμβάνουν εκατομμύρια ασθενείς και επιτρέπουν μεγάλες μελέτες (big data).
  - Ένας σημαντικός περιορισμός, ωστόσο συχνά είναι η έλλειψη μακροπρόθεσμης παρακολούθησης
  - Αυτές οι ΒΔ μπορεί να μην έχουν τις λεπτομερείς και ακριβείς πληροφορίες που απαιτούνται για ορισμένες έρευνες, όπως επικυρωμένες διαγνωστικές πληροφορίες ή εργαστηριακά δεδομένα.

# Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: μετά την Έγκριση Κυκλοφορίας (post approval)

- Οι όροι «*Δεδομένα από Πραγματικές Συνθήκες*» (Real World Data/RWD) και «*Απόδειξεις από Πραγματικές Συνθήκες*» (Real World Evidence/RWE) χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στο ρυθμιστικό πλαίσιο για να δηλώσουν τη δευτερογενή χρήση δεδομένων παρατήρησης και φαρμακοεπιδημιολογικών μεθόδων για τη λήψη ρυθμιστικών αποφάσεων.
- **Δεδομένα από Πραγματικές Συνθήκες (RWD):** δεδομένα που συλλέγονται τακτικά σχετικά με την κατάσταση της υγείας ενός ασθενούς ή την παροχή υγειονομικής περίθαλψης από διάφορες πηγές εκτός από τις παραδοσιακές κλινικές δοκιμές
- **Απόδειξεις από Πραγματικές Συνθήκες (RWE):** οι πληροφορίες που συλλέγονται από την ανάλυση Δεδομένων Πραγματικών Συνθηκών (RWD)



# **Η Κλινική Έρευνα των Φαρμάκων: μετά την Έγκριση Κυκλοφορίας (post approval)**

Οι κλινικές μελέτες μετά την έγκριση ενδέχεται να υιοθετήσουν διάφορους σχεδιασμούς ανάλογα με τους στόχους τους.

## ➤ Τύποι μελετών:

- ✓ **Post-Authorisation Safety Studies (PASS) (μή-παρεμβατική ή παρεμβατική)**
- ✓ **Active surveillance studies**
- ✓ **Intensive monitoring schemes**
- ✓ **Prescription event monitoring**
- ✓ **Registries**
- ✓ **Epidemiological Research**
  - ✓ **Experimental**
  - ✓ **Observational**
    - ✓ **Cross-sectional, Cohort, Case-control**
- ✓ **Drug utilization studies**
- ✓ **Post-Authorisation Efficacy Studies (PAES)**
  - ✓ **Non-interventional, interventional**
  - ✓ **Randomised, Explanatory, Pragmatic, Non-randomised (observational)**
- ✓ **Surveys**
- ✓ **Market Research Programmes**
- ✓ **Patient Support Programmes**
- ✓ **Patient Programmes**
  - ✓ **Patient-Reported Outcome, Patient-Centered Outcome, Patient-Reported Experience Measure**
- ✓ **Social Media**

