

Έγκριση κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη

Τι είναι η κλινική δοκιμή;

Η κλινική έρευνα αποτελεί σημαντικό μέρος της διαδικασίας για την απόκτηση καλύτερης γνώσης και κατανόησης της ανθρώπινης υγείας και των ασθενειών, καθώς και για την ανάπτυξη νέων και αποτελεσματικών θεραπειών κατά αυτών των ασθενειών. Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν ουσιαστικό στοιχείο της τεκμηριωμένης ιατρικής έρευνας.

Οι κλινικές δοκιμές είναι ερευνητικές μελέτες στις οποίες συμμετέχουν άνθρωποι (υγιείς εθελοντές ή ασθενείς) και οι οποίες δοκιμάζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μιας νέας θεραπείας «θεραπεία» σε αυτό το πλαίσιο θα μπορούσε να σημαίνει:

- Ένα φάρμακο,
- Ένα ιατροτεχνολογικό προϊόν, όπως ένα ακουστικό βαρηκοΐας,
- Μια χειρουργική επέμβαση,
- Μια εξέταση για τη διάγνωση μιας ασθένειας.

Μια κλινική δοκιμή μπορεί επίσης να συγκρίνει αν μια νέα θεραπεία είναι καλύτερη από τις υπάρχουσες εναλλακτικές. Ανεξάρτητα από το πόσο υποσχόμενη μπορεί να φαίνεται μια νέα θεραπεία κατά τις αρχικές εργαστηριακές δοκιμές, οι κλινικές δοκιμές είναι απαραίτητες για να αποδειχθούν και να προσδιοριστούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι στον άνθρωπο. Ο όρος «καλύτερη» σε αυτό το πλαίσιο δεν σημαίνει απαραίτητα «με καλύτερη αποτελεσματικότητα», αλλά μπορεί επίσης να σημαίνει «λιγότερες παρενέργειες (ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου, ADR)» ή «καλύτερος χειρισμός, λιγότερη επιβάρυνση» και πολλά άλλα. Αυτό αντικατοπτρίζεται μερικές φορές στους σχεδιασμούς

κλινικών δοκιμών που αναζητούν την ισοδυναμία ή τη μη κατωτερότητα σε σχέση με μια υπάρχουσα θεραπεία.

Οι κλινικές δοκιμές σχεδιάζονται από ομάδες γιατρών, επιστημόνων και άλλων ειδικών. Ο σχεδιασμός των δοκιμών βασίζεται συνήθως σε ενδελεχή ανάλυση της υπάρχουσας έρευνας και στην αναγνώριση ότι πρέπει να απαντηθούν ορισμένα ερωτήματα σχετικά με τη θεραπεία, τον έλεγχο των συμπτωμάτων ή τις παρενέργειες. Προκειμένου να καταρτιστεί ο καλύτερος δυνατός σχεδιασμός μιας δοκιμής, στις συζητήσεις συμμετέχουν ιατρικό προσωπικό, νοσηλευτές, ασθενείς, στατιστικοί εμπειρογνώμονες και βοηθητικό προσωπικό, καθώς και εκπρόσωποι εταιρειών ή οργανισμών χρηματοδότησης. Το υπόβαθρο, ο σχεδιασμός και το σχέδιο της μελέτης περιέχονται σε ένα έγγραφο, γνωστό ως **πρωτόκολλο**.

Πώς διεξάγονται οι κλινικές δοκιμές;

Για την έγκριση κλινικών δοκιμών πρέπει να υποβληθεί μια αίτηση κλινικής δοκιμής σε ρυθμιστικούς φορείς, τις λεγόμενες αρμόδιες αρχές. Μια επιτροπή δεοντολογίας σε θέματα έρευνας (REC) ελέγχει, επίσης, το πρωτόκολλο και παρέχει θετική ή αρνητική γνώμη. Αυτό γίνεται ώστε να διασφαλιστεί ότι η έρευνα σέβεται την αξιοπρέπεια, τα δικαιώματα, την ασφάλεια και την ευημερία των ατόμων που συμμετέχουν. Προκειμένου να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση με τα δεοντολογικά πρότυπα, η πλειονότητα των πρωτοκόλλων κλινικών δοκιμών αναπτύσσεται σύμφωνα με τη «Διακήρυξη του Ελσίνκι», ένα σύνολο δεοντολογικών προδιαγραφών σχετικά με την έρευνα που αφορά ανθρώπους, ανθρώπινο υλικό ή δεδομένα ταυτοποίησης, η οποία καταρτίστηκε το 1964 από τον World Medical Association (WMA) και αναθεωρήθηκε αρκετές φορές.

Οι κλινικές δοκιμές φαρμάκων διεξάγονται στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) σύμφωνα με τους κανονισμούς, τις οδηγίες και τις κατευθυντήριες γραμμές. Το πρότυπο βάσει του οποίου

διεξάγονται οι κλινικές δοκιμές ονομάζεται «ορθή κλινική πρακτική», όπως ορίζεται στην κατευθυντήρια γραμμή του Διεθνούς Συμβουλίου για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα για Ανθρώπινη Χρήση (ICH-GCP). Πρόκειται για ένα διεθνές πρότυπο ποιότητας που πρέπει να εφαρμόζεται σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ και περιγράφει τις ευθύνες και τις προσδοκίες όλων των συμμετεχόντων κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων των ερευνητών, των εποπτών, των αναδόχων και των επιτροπών δεοντολογίας. Οι ορθές κλινικές πρακτικές καλύπτουν πτυχές της παρακολούθησης, της υποβολής αναφορών και της αρχειοθέτησης των δεδομένων κλινικών δοκιμών και ενσωματώνουν συμπληρώματα στα βασικά έγγραφα και στο ενημερωτικό φυλλάδιο ερευνητή, τα οποία είχαν συμφωνηθεί νωρίτερα μέσω της διαδικασίας του ICH.

Ποιος διεξάγει κλινικές δοκιμές και γιατί;

Οι κλινικές δοκιμές συνήθως περιλαμβάνουν πολλά διαφορετικά μέρη. Είναι χρήσιμο να κατανοούμε ποιος ηγείται της δημιουργίας και της διεξαγωγής μιας δοκιμής και τους λόγους για τους οποίους το πράττει:

- **Ανάδοχος** είναι ο φορέας (συνήθως μια εταιρεία, ένα πανεπιστήμιο ή ένα νοσοκομείο) που αναλαμβάνει την ευθύνη για την οργάνωση της δοκιμής και συχνά χρηματοδοτεί τη δοκιμή.
- **Ερευνητής (ή ερευνητές για πολυκεντρικές δοκιμές)** είναι ο γιατρός που είναι υπεύθυνος για την εκτέλεση της δοκιμής.
- Ορισμένες φορές ο ανάδοχος θα προσλάβει έναν **επί συμβάσει ερευνητικό οργανισμό** για να βοηθήσει με την υλικοτεχνική υποστήριξη (οργάνωση) και τη διεξαγωγή της δοκιμής.

Οι ανάδοχοι μπορεί να είναι εταιρείες ή κυβερνητικά χρηματοδοτούμενα ιδρύματα/υπηρεσίες. Και τα δύο μπορούν να διεξάγουν δοκιμές προκειμένου να χρησιμοποιήσουν τα συλλεχθέντα δεδομένα για την υποστήριξη αιτήσεων που θα επιτρέψουν την προώθηση και την εμπορία προϊόντων για τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Μπορούν επίσης να αναλάβουν μελέτες για την κατανόηση ασθενειών, προς το συμφέρον της κοινότητας. Περιστασιακά ενδέχεται να συνεργαστούν με άλλους εταίρους για τη διερεύνηση ενός συγκεκριμένου προβλήματος, ίσως ενός προβλήματος που δεν έχει εμπορικό ενδιαφέρον, αλλά ενδιαφέρει τους ασθενείς και το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.

Ιστορία της νομοθεσίας για την κλινική έρευνα στην Ευρώπη

Όπως και στις ΗΠΑ, οι καταστροφές στην Ευρώπη προκάλεσαν σε αρκετές περιπτώσεις αλλαγές στη νομοθεσία. Το 1965, η συμφορά της θαλιδομίδης συνέβαλε στη δημοσίευση της πρώτης ευρωπαϊκής οδηγίας, γνωστής ως 65/65/EOK, η οποία θεσπίστηκε από το Συμβούλιο της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Κοινότητας. Αυτή δήλωνε ότι κανένα φάρμακο δεν μπορεί να διατεθεί στην αγορά ενός κράτους μέλους εάν δεν έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας από την αρμόδια αρχή του εν λόγω κράτους μέλους. Στην ουσία, οι εταιρείες παρασκευής φαρμακευτικών προϊόντων έπρεπε να ζητήσουν έγκριση για τα φάρμακά τους από κάθε χώρα προτού μπορέσουν να τα διαθέσουν στην εν λόγω χώρα.

Το 1995 δημιουργήθηκε το Ευρωπαϊκό σύστημα για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Αξιολόγησης Φαρμάκων (European Medicines Evaluation Agency, EMA). Η αξιολόγηση των αιτήσεων και η εκπόνηση κατευθυντήριων γραμμών πραγματοποιήθηκε μέσω της ενσωμάτωσης της Επιτροπής Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων (CPMP)

και της Επιτροπής Κτηνιατρικών Φαρμάκων (CVMP). Η κεντρική διαδικασία εξάλειψε την ανάγκη για μεμονωμένο έλεγχο από τα κράτη μέλη, καθώς παρέχεται μία έγκριση που καλύπτει όλα τα κράτη μέλη.

Για τα φάρμακα που δεν εγκρίνονται από την κεντρική διαδικασία, χρησιμοποιούνται η διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και η αποκεντρωμένη διαδικασία. Είναι παρόμοιες με την προηγούμενη διαδικασία, όπου ο αιτών απευθύνεται άμεσα σε ένα μόνο κράτος μέλος. Μόλις το φάρμακο εγκριθεί από την εν λόγω αρχή, ο αιτών επιδιώκει στη συνέχεια να αναγνωρίσουν κι άλλα κράτη μέλη την έγκριση και να χορηγήσουν τη δική τους άδεια κυκλοφορίας (διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης), ή τα κράτη μέλη συνεργάζονται άμεσα σε σχέση με μια υποβληθείσα αίτηση (αποκεντρωμένη διαδικασία). Το 2004, η πλήρης ονομασία του οργανισμού συντομεύτηκε σε Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA). Η Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων (CPMP) μετονομάστηκε σε Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Η κατευθυντήρια γραμμή ICH-GCP ορίζει ένα διεθνές εναρμονισμένο πρότυπο ποιότητας που προστατεύει τα δικαιώματα, την ασφάλεια και την ευημερία των ανθρώπων συμμετεχόντων. Ελαχιστοποιεί την έκθεση του ανθρώπου σε υπό έρευνα προϊόντα και βελτιώνει την ποιότητα των δεδομένων, με στόχο την επιτάχυνση της ανάπτυξης νέων φαρμάκων και τη μείωση του κόστους για τους αναδόχους και το κοινό. Η συμμόρφωση με την παρούσα κατευθυντήρια γραμμή παρέχει στο κοινό τη διαβεβαίωση ότι τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των συμμετεχόντων στις δοκιμές προστατεύονται και συνάδουν με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Διασφαλίζει επίσης ότι τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών είναι αξιόπιστα.

Υπάρχουν 13 βασικές αρχές ορθής κλινικής πρακτικής του ICH, όπως αναφέρονται παρακάτω:

1. Οι κλινικές δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές δεοντολογίας που πηγάζουν από τη Διακήρυξη του

Ελσίνκι και να συνάδουν με την ορθή κλινική πρακτική και τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις.

2. Πριν από την έναρξη μιας δοκιμής, οι προβλέψιμοι κίνδυνοι και δυσκολίες θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι του αναμενόμενου οφέλους για κάθε επιμέρους υποκείμενο της δοκιμής και για την κοινωνία. Μια δοκιμή θα πρέπει να ξεκινά και να συνεχίζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη δικαιολογούν τους κινδύνους.
3. Τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των υποκειμένων της δοκιμής είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και πρέπει να υπερισχύουν των συμφερόντων της επιστήμης και της κοινωνίας.
4. Οι διαθέσιμες μη κλινικές και κλινικές πληροφορίες σχετικά με ένα υπό έρευνα προϊόν θα πρέπει να είναι επαρκείς για την υποστήριξη της προτεινόμενης κλινικής δοκιμής.
5. Μια κλινική δοκιμή πρέπει να είναι επιστημονικά ορθή και να περιγράφεται σε ένα σαφές, αναλυτικό πρωτόκολλο.
6. Μια δοκιμή πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με το πρωτόκολλο που έχει λάβει προηγουμένως την έγκριση/ευνοϊκή γνώμη του θεσμικού συμβουλίου αξιολόγησης (IRB)/της ανεξάρτητης επιτροπής δεοντολογίας (IEC).
7. Η ιατρική περίθαλψη που παρέχεται στα υποκείμενα και οι ιατρικές αποφάσεις που λαμβάνονται ξ ονόματός τους πρέπει να αποτελούν ευθύνη δεόντως ειδικευμένου ιατρού ή, κατά περίπτωση, δεόντως ειδικευμένου οδοντιάτρου.
8. Κάθε άτομο που εμπλέκεται στη διεξαγωγή μιας δοκιμής πρέπει να διαθέτει τα απαραίτητα, από πλευράς εκπαίδευσης, κατάρτισης και πείρας, προσόντα για την εκτέλεση των αντίστοιχων καθηκόντων του.
9. Πριν από τη συμμετοχή σε μια κλινική δοκιμή, κάθε υποκείμενο θα πρέπει να παρέχει «ελεύθερη» συγκατάθεση μετά από ενημέρωση.
10. Η καταγραφή, η διαχείριση και η αποθήκευση όλων των πληροφοριών αναφορικά με τις κλινικές δοκιμές πρέπει να πραγματοποιούνται με τρόπο που να επιτρέπει την ακριβή αναφορά, ερμηνεία και επαλήθευση τους.

11. Η εμπιστευτικότητα των αρχείων που θα μπορούσαν να ταυτοποιήσουν το υποκείμενο θα πρέπει να προστατεύεται, τηρώντας τους κανόνες προστασίας απορρήτου και εμπιστευτικότητας σύμφωνα με τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις.
12. Η παρασκευή, η διαχείριση και η αποθήκευση των υπό έρευνα προϊόντων πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με την ισχύουσα ορθή παρασκευαστική πρακτική (GMP). Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο.
13. Θα πρέπει να εφαρμόζονται συστήματα με διαδικασίες που διασφαλίζουν την ποιότητα όλων των πτυχών της δοκιμής.

Τρέχουσα κατάσταση της ευρωπαϊκής νομοθεσίας

Πριν από το 2001, κάθε κράτος μέλος της ΕΕ είχε τους δικούς του εθνικούς κανονισμούς και συστήματα έγκρισης για τις κλινικές δοκιμές (π.χ. νόμος περί κλινικών δοκιμών του 1987 και 1990 στην Ιρλανδία). Αυτό ενίσχυσε την πολυπλοκότητα της πολυεθνικής ευρωπαϊκής κλινικής έρευνας, κυρίως λόγω των διαφορετικών απαιτήσεων και μηχανισμών έγκρισης μεταξύ των χωρών. Σε μια προσπάθεια να τυποποιήσει και να εναρμονίσει τις εγκρίσεις κλινικών δοκιμών μεταξύ των κρατών μελών, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή θέσπισε την πρώτη ευρωπαϊκή οδηγία για τις κλινικές δοκιμές. Στην Ευρώπη, η έγκριση των κλινικών δοκιμών χορηγείται από μια ρυθμιστική αρχή και απαιτεί τη θετική γνώμη μιας επιτροπής δεοντολογίας σε θέματα έρευνας. Η οδηγία για τις κλινικές δοκιμές καθόρισε τις ελάχιστες απαιτήσεις για τις κλινικές δοκιμές με μια συγκεκριμένη υποκατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα». Αυτή έπρεπε να εφαρμοστεί στο εθνικό δίκαιο κάθε ευρωπαϊκής χώρας μέχρι τον Μάιο του 2004.

Οι απαιτήσεις αυτές περιλάμβαναν:

- Προστασία των συμμετεχόντων στις δοκιμές, όπως ορίζεται στη Διακήρυξη του Ελσίνκι.
- Έγκριση από ρυθμιστική αρχή ανά κράτος μέλος, εντός συγκεκριμένων χρονικών πλαισίων.
- Μια ενιαία γνώμη της επιτροπής δεοντολογίας σε θέματα έρευνας (ανά κράτος μέλος), εντός συγκεκριμένων χρονικών πλαισίων.
- Κοινό πρότυπο ποιότητας για την ορθή κλινική πρακτική (ICH-GCP).

Για να ενημερωθείτε σχετικά με τις απαιτήσεις των επιμέρους χωρών, επισκεφθείτε τον ιστότοπο του EMA, όπου διατίθεται ένας κατάλογος των αρμόδιων εθνικών αρχών στα κράτη μέλη της ΕΕ: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000219.jsp&mid=WC0b01ac058003174e

Η οδηγία για τις κλινικές δοκιμές έχει αντικατασταθεί από τον κανονισμό για τις κλινικές δοκιμές (Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 536/2014), ο οποίος θα εφαρμοστεί το νωρίτερο στις 28 Μαΐου 2016. Ο νέος κανονισμός διασφαλίζει ότι οι κανόνες για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών είναι πανομοιότυποι σε ολόκληρη την ΕΕ.

Τα κύρια χαρακτηριστικά του νέου κανονισμού είναι τα εξής:

- Εξορθολογισμένη διαδικασία υποβολής αιτήσεων μέσω ενός ενιαίου σημείου εισόδου, της πύλης της ΕΕ.
- Ένα ενιαίο σύνολο εγγράφων, τα οποία πρέπει να συνταχθούν και να υποβληθούν για την αίτηση.
- Εναρμονισμένη διαδικασία για την αξιολόγηση των αιτήσεων για κλινικές δοκιμές.
- Αυστηρά καθορισμένες προθεσμίες για την αξιολόγηση των αιτήσεων για κλινικές δοκιμές.
- Η συμμετοχή των επιτροπών δεοντολογίας στη διαδικασία αξιολόγησης σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία του οικείου κράτους μέλους, αλλά εντός των γενικών χρονικών πλαισίων που ορίζει ο κανονισμός.

- Επέκταση της αρχής σιωπηρής συμφωνίας σε ολόκληρη τη διαδικασία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, η οποία, χωρίς να θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια, θα παρέχει αυξημένη ασφάλεια δικαίου στους αναδόχους, ιδίως στις ΜΜΕ και στους ακαδημαϊκούς φορείς.
- Απλοποιημένες διαδικασίες υποβολής αναφορών που θα απαλλάξουν τους αναδόχους από την ξεχωριστή υποβολή ευρέως πανομοιότυπων πληροφοριών σε διαφορετικούς φορείς και κράτη μέλη.
- Αυξημένη διαφάνεια όσον αφορά τις κλινικές δοκιμές και τα αποτελέσματά τους.
- Έλεγχος στα κράτη μέλη και στις τρίτες χώρες προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι κανόνες για τις κλινικές δοκιμές εποπτεύονται και εφαρμόζονται κατάλληλα.

Οι κλινικές δοκιμές που διεξάγονται εκτός της ΕΕ, αλλά αναφέρονται σε μια αίτηση κλινικής δοκιμής εντός της ΕΕ, θα πρέπει να συμμορφώνονται με κανονιστικές απαιτήσεις που να είναι τουλάχιστον ισοδύναμες με εκείνες που ισχύουν στην ΕΕ.

A2-4.14-v1.1