

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛ.Ε.Φ.Ι.

(Ελληνική Εταιρεία
Φαρμακευτικής Ιατρικής)

eJOURNAL

Editor in chief

Β. Μπαρούτσου

Συντακτική Επιτροπή

Ε. Αλαβέρα

Ε. Ανθοπούλου

Ι. Αθανασιάδης

Κ. Σταυρινός

Χ. Ελευθερίου

**ΔΙΑΒΑΣΤΕ
ΣΕ ΑΥΤΟ
ΤΟ ΤΕΥΧΟΣ:**



Έργο Μ. Ζαμπούρα "ΜΝΗΜΗ ΤΩΝ ΕΥΧΩΝ"

Αγαπητοί φίλοι και μέλη της ΕΛΕΦΙ,

Συνεχίζοντας πάντα με δυναμική εξωστρέφειας γύρω από την βιοιατρική γνώση, έρευνα και τεχνολογία, στοχεύουμε με τις δράσεις μας να διαμορφώσουμε ένα ευνοϊκότερο πλαίσιο για την πρόοδο στον τομέα της υγείας, να διασυνδέσουμε τους επιστήμονες από το Πανεπιστήμιο, το ΕΣΥ, τις Αρχές Υγείας, τον Ιδιωτικό τομέα και την Φαρμακοβιομηχανία και να στηρίξουμε τους εκφραστές της αριστείας στο ελληνικό περιβάλλον, για το καλό των συναθρώπων μας.

Με την πεποίθηση ως Δ.Σ. να παρέχουμε βήμα διαλόγου, κυκλοφορίας ιδεών, εμπειριών, καλών πρακτικών και θεσμικών παρεμβάσεων στην εξειδίκευσή μας, προσκαλούμε το διευρυνόμενο κοινό μας σε διαρκή αλληλεπίδραση με γνώμονα την αλληλοεκτίμηση των μελών και φίλων μας ώστε να γίνουμε πιο αποτελεσματικοί στο έργο μας. Για την πρακτική ενίσχυση του έργου της ΕΛΕΦΙ, σας προτείνουμε να ανανεώσετε την συνδρομή σας για το 2016 ή να εγγραφείτε ,εαν δεν είστε ήδη μέλη. Ακολουθείστε τις οδηγίες στην ιστοσελίδα της ΕΛΕΦΙ www.elefi.gr. Ενημερωθείτε και παρακολουθήστε το ημερολόγιο δράσεων & εκδηλώσεών μας στην ιστοσελίδα.

Με αυτές τις σκέψεις ευχόμαστε σε όλες και όλους Χρόνια Πολλά με Υγεία και Αισιοδοξία.

Καλή και Δημιουργική Χρονιά!

Εκ μέρους του Δ.Σ. ΕΛΕΦΙ
Βαρβάρα Μπαρούτσου



Ελληνική Εταιρεία Φαρμακευτικής Ιατρικής (ΕΛ.Ε.Φ.Ι.)*
Μέλος της Διεθνούς Ομοσπονδίας Συλλόγων Φαρμακευτικής Ιατρικής (IFAPP)
Μαιάνδρου 23, Αθήνα 11528
Τηλ.: 2107211845, 2107243161 (Ιατρική Εταιρεία Αθηνών)
Fax: 2107226100
email president@elefi.gr

* Στην ΕΛ.Ε.Φ.Ι. συμμετέχουν ως μέλη ιατροί, φαρμακοποιοί ή πτυχιούχοι βιολογικών επιστημών, οι οποίοι ασχολούνται με κλινικές μελέτες (έρευνα), φαρμακοεπαγρύπνηση, εγκρίσεις φαρμάκων και με άλλους τομείς της Φαρμακευτικής Ιατρικής.

Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Βαρβάρα Μπαρούτσου

Ξπέλεξα τα προτεινόμενα άρθρα ως ενδιαφέροντα αλλά και αντιπροσωπευτικά των τάσεων στην διεθνή βιβλιογραφία του τομέα μας.

Ελπίζω να ανταποκρίνονται στις ανησυχίες και προσδοκίες σας και θα εκτιμούσαμε τις απόψεις σας σχετικά με τα θέματα αυτά ,είτε σαν γράμματα ή άρθρα στο περιοδικό.

Καλή περιήγηση και ανάγνωση !

1.

Guideline for good clinical practice E6(R2) EMA 23-7-2015

Source: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/08/WC500191488.pdf

- 4 Guideline for good clinical practice E6(R2)
- 5 Step 2b

Adopted by CHMP for release for consultation	23 July 2015
Start of public consultation	4 August 2015
End of consultation (deadline for comments)	3 February 2016

6
7

Comments should be provided using this [template](#). The completed comments form should be sent to ich@ema.europa.eu

2.

EMA launched Parallel distribution Register 15-07-2015

Source: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002370.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Public register of parallel distribution now available

New system provides better access to information on compliance of medicines sold by parallel distributors

The European Medicines Agency (EMA) is launching a [public register of parallel distribution notices](#), providing a more transparent and user-friendly access to information on centrally authorised medicines put on the market by means of parallel trade in the European Union (EU).

3.

Falsified Medicine legislation Oct 2015

Source: http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/tbt/en/search/?tbtaction=search.detail&num=306&Country_ID=EU&dspLang=EN&BASDATEDEB=&basdatedeb=&basdatefin=&baspay=EU&basnotifnum=306&basnotifnum2=306&bastypepays=EU&baskeywords

Reference: G/TBT/N/EU/306

Date of arrival: 2015 August 12 -

Final date for comments: 2015 October 11

This draft Commission Delegated Regulation sets out the detailed rules for the implementation of obligatory safety features (a unique identifier and an anti-tampering device) to prevent the entry of falsified medicines in the legal supply chain in the Union.

The delegated act provides for, inter alia:

The harmonised structure and content of the unique identifier as well as its carrier, across the EU.

The setting up of an “end-to-end” system for the verification of the authenticity of the safety features complemented by risk-based checks at

wholesaler level. In practice, the safety features placed on a medicine pack by the manufacturer are systematically verified for authenticity at the end of the supply chain, before that pack is dispensed to a patient (e.g.: by pharmacies or hospitals). The authenticity of medicines at higher risk of falsification is additionally verified in the middle of the supply chain by wholesalers.

The setting up, management and supervision of a repositories system where legitimate unique identifiers are stored. The repositories system is to be set up and managed by stakeholders, under the supervision of Member States competent authorities. The repositories system is queried in order to verify the authenticity of the medicinal product.

4. **Supporting better use of medicines EMA guidance on methods to be used in the design and conduct of PAES ,15-11-2015**

Source: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/11/WC500196379.pdf

EMA releases guidance on methods to be used in the design and conduct of post authorisation efficacy studies

The European Medicines Agency (EMA) has released a [draft scientific guideline](#) that outlines how post-authorisation efficacy studies (PAES) should be designed by companies to support regulatory decision making in the European Union (EU). In addition, a [guidance](#) that describes the regulatory aspects for the fulfilment of imposed PAES is also published.

These studies are conducted within the authorised indication after a medicine has been granted a marketing authorisation, to collect data on aspects of its benefits that can only be or need to be explored once the medicine is marketed.

In particular, PAES can address questions related to the benefits of a medicine stemming from the way it is used in everyday medical practice, including in specific populations, in relation to its use with other medicines or over time, and when there are changes in the understanding of a disease or the medicine's mechanism of action.

The knowledge generated by these studies complements the information about the medicine's benefits that was assessed during its approval process.

These studies can be imposed by regulators or may be carried out voluntarily by companies. The situations where a PAES can be required by medicines regulatory authorities in the EU were specified by the European Commission in April 2014. Prior to that date, regulators could request these types of studies in certain cases such as in the context of conditional marketing authorisations, authorisations under exceptional circumstances, paediatric use or referral procedures.

PAES can now be required for medicines with a standard marketing authorisation: at the time a marketing authorisation is recommended, when there are questions about the efficacy of the medicine that can only be answered once the medicine has been marketed;

after a marketing authorisation has been granted, if new data indicate that the benefits of the medicine should be further studied.

The results of these studies should translate into better labelling and better use of medicines by patients and prescribers in clinical practice.

The draft scientific guideline applies to imposed and voluntary PAES. It has been developed in collaboration with the EU Member States and other interested parties and is released for a three-month public consultation.

Comments on the scientific guideline are invited until 31 January 2016; they should be sent to paesconsultation@ema.europa.eu using the form provided.

Additional regulatory and procedural guidance is being released together with the scientific guidance to clarify aspects in relation to the imposition of PAES, including the submission of study protocols by companies and their assessment by EMA, the assessment of the study results, and the possible regulatory outcomes following the conduct of an imposed PAES.

5. **Bringing the Common Rule into the 21st Century** NJEM. ORG Dec 10, 2015

Source: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM1512205>

Bringing the Common Rule into the 21st Century

Kathy L. Hudson, Ph.D., and Francis S. Collins, M.D., Ph.D.

On September 8, 2015, the Department of Health and Human Services (HHS) and 15 other federal departments and agencies issued a proposal to revise the regulations governing the ethical conduct of re-

search involving humans.¹ The current regulations were adopted by HHS in 1981 to implement the landmark 1979 Belmont Report. Adopted by other agencies throughout government in 1991, the regulations, informally known as the Common Rule, have changed lit-

in research — as exemplified by such studies as the President's Precision Medicine Initiative (www.nih.gov/precisionmedicine). Sharing data and biospecimens can accelerate discoveries, and increasingly sophisticated information can be obtained from biospeci-

sight to the level of risk. If they are ultimately adopted, the key changes will require consent for research involving biospecimens, allow participants to grant broad consent for future use of data and biospecimens, strengthen privacy and security safeguards to prevent unauthorized disclosure and use of data and biospecimens, streamline institutional review board (IRB) operations by requiring reliance on a single IRB for multisite studies con-

6. **The Longevity Genes Project**

Source: <https://www.einstein.yu.edu/centers/aging/longevity-genes-project/>

Institute for Aging Research



Nir Barzilai, M.D.
Director of the Institute for Aging

Research Director of the Nathan Shock Center of Excellence in the Basic Biology of Aging

Ingeborg and Ira Leon Rennert Chair of Aging Research

Dr_Barzilai@einstein.yu.edu

The Longevity Genes Project

What if people could live to be 100 and beyond and still be healthy, active and engaged?

What if there were a way to age without a slow and painful decline?

In the Longevity Genes Project at Albert Einstein College of Medicine, Dr. Nir Barzilai and his team conducted genetic research on more than 500 healthy elderly people between the ages of 95 and 112 and on their children.

The identification of longevity genes by Einstein researchers could lead to new drug therapies that might help people live longer, healthier lives and avoid or significantly delay age-related diseases such as Alzheimer's disease, type 2 diabetes and cardiovascular disease.

7. **Pharmacogenomics in the clinic, Nature, Oct 15, 2015, 526, 343-350**

Source: <http://www.nature.com/nature/journal/v526/n7573/full/nature15817.html>

doi:10.1038/nature15817

Pharmacogenomics in the clinic

Mary V. Relling¹ & William E. Evans¹

After decades of discovery, inherited variations have been identified in approximately 20 genes that affect about 80 medications and are actionable in the clinic. And some somatically acquired genetic variants direct the choice of 'targeted' anticancer drugs for individual patients. Current efforts that focus on the processes required to appropriately act on pharmacogenomic variability in the clinic are moving away from discovery and towards implementation of an evidenced-based strategy for improving the use of medications, thereby providing a cornerstone for precision medicine.

8. Reform of Clinical Research Regulations, Finally: Ezekiel J. Emanuel, NEJM, Nov 15, 2015

Source: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM1512463>

Reform of Clinical Research Regulations, Finally

Ezekiel J. Emanuel, M.D., Ph.D.

In 1972, Jean Heller of the Associated Press reported on a 40-year-old research study that had followed black Alabama sharecroppers, some of whom had syphilis. The revelation of deception, withholding of appropriate treatment, and other unethical practices exploded into the Tuskegee scandal. Tuskegee led to the National Research Act of 1974, which authorized the Department of Health, Education,

and Welfare (now the Department of Health and Human Services [HHS]) to augment government policies for protecting human research subjects.¹ The protections, ultimately codified as 45 Code of Federal Regulations 46 (45 CFR 46), specify requirements for valid institutional review board (IRB) assessment of most human-subjects research and informed consent by research participants.² In the decade after 1974, spe-

cific safeguards were added for pregnant women, fetuses, neonates, children, and prisoners. For instance, research involving prisoners, such as commonly conducted early-phase drug studies, was severely restricted; only research on "possible causes, effects, and processes of incarceration, and of criminal behavior, prisoners as incarcerated persons, [and] . . . conditions particularly affecting prisoners as a class"

9. Emergency Department visits due to Adverse events related to dietary supplements NEJM Oct 15 2015

Source: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs1504267>

SPECIAL ARTICLE

Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements

Andrew I. Geller, M.D., Nadine Shehab, Pharm.D., M.P.H., Nina J. Weidle, Pharm.D., Maribeth C. Lovegrove, M.P.H., Beverly J. Wolpert, Ph.D., Babgaleh B. Timbo, M.D., Dr.P.H., Robert P. Mozersky, D.O., and Daniel S. Budnitz, M.D., M.P.H.

N Engl J Med 2015; 373: 1531-1540 | October 15, 2015 | DOI: 10.1056/NEJMs1504267

BACKGROUND

Dietary supplements, such as herbal or complementary nutritional products and micronutrients (vitamins and minerals), are commonly used in the United States, yet national data on adverse effects are limited.

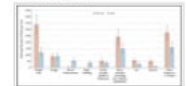
METHODS

We used nationally representative surveillance data from 63

Share:

MEDIA IN THIS ARTICLE

FIGURE 1



National Estimates of Emergency Department

10. Patient centric trials for therapeutic development in precision oncology, Nature, Oct 15 2015, 526, 361-370

Source: <http://www.nature.com/nature/journal/v526/n7573/full/nature15819.html>

REVIEW

doi:10.1038/nature15819

Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology

Andrew V. Biankin^{1,2,3,4}, Steven Piantadosi⁵ & Simon J. Hollingsworth⁶

An enhanced understanding of the molecular pathology of disease gained from genomic studies is facilitating the development of treatments that target discrete molecular subclasses of tumours. Considerable associated challenges include how to advance and implement targeted drug-development strategies. Precision medicine centres on delivering the most appropriate therapy to a patient on the basis of clinical and molecular features of their disease. The development of therapeutic agents that target molecular mechanisms is driving innovation in clinical-trial strategies. Although progress has been made, modifications to existing core paradigms in oncology drug development will be required to realize fully the promise of precision medicine.

“European Medicines Agency ready to address challenges ahead” & Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων: Έτοιμος να αντιμετωπίσει την ευρωπαϊκή πρόκληση μεσούσης της οικονομικής και κοινωνικής κρίσης;

Χριστίνα Χατζηδόκη,
DRA Head Novartis

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός φαρμάκων μέσω του νέου εκτελεστικού διευθυντή G Rasi, ανακοίνωσε το 5ετές όραμα-πλάνο του (press release 10/12/2015).

Ο κ. G Rasi εστίασε σε 5 βασικά σημεία, στα οποία ο EMA θα εργαστεί τα επόμενα 5 έτη:

- 1) **Εστίαση στην έρευνα και ανάπτυξη φαρμάκων** που πραγματικά θα αντιμετωπίσουν τις ανάγκες της δημόσιας υγείας, ώστε η καινοτομία να οδηγήσει σε ουσιαστικά οφέλη για τους ασθενείς.
- 2) **Δέσμευση για διαφάνεια:** ο EMA είναι ο πρώτος διεθνής οργανισμός ο οποίος έδωσε την δυνατότητα σε ερευνητές, πανεπιστημιακούς και στο κοινό την δυνατότητα πρόσβασης σε στοιχεία κλινικών μελετών πάνω στις οποίες βασίστηκε η έγκριση άδειας κυκλοφορίας των συγκεκριμένων φαρμάκων
- 3) **Ενεργή ανάμιξη των ασθενών**, ώστε να λαμβάνονται πραγματικά υπόψη οι ανάγκες τους σε όλη την διάρκεια ανάπτυξης και έγκρισης των προϊόντων.
- 4) **Βέλτιστη χρήση όλων των διαθέσιμων δεδομένων**: στην Ευρώπη των 500 εκατομμυρίων πολιτών, η ευκαιρία μελέτης της επίδρασης της φαρμακευτικής αγωγής στην πραγματική ζωή των ασθενών και ο έλεγχος της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας είναι τεράστιος.
- 5) **Διεθνής οργανισμός αναφοράς για την κανονιστική ρύθμιση της κυκλοφορίας των φαρμάκων.** «Η ανάπτυξη και παραγωγή φαρμάκων έχει παγκοσμιοποιηθεί και δεν μπορούν πια οι τοπικές αρχές να εργάζονται απομονωμένες. Ο EMA θα ενδυναμώσει τον ρόλο του ως διεθνής νομοθετική/ κανονιστική οργάνωση, ώστε να ελέγχει σύμφωνα με τις απαιτήσεις των πολιτών του».

...»Ο EMA σε στενή συνεργασία με τις εθνικές αρχές είναι έτοιμος να αντιμετωπίσει με επιτυχία αυτές τις νέες προκλήσεις»

Για την Ελλάδα και τον ΕΟΦ αποτελεί πρόκληση να ακολουθήσει και να συμμετέχει ενεργά στην διαμόρφωση αυτής της νέας πραγματικότητας.

«Σταθερότητα πλαισίου συζήτησης, αυτό -αξιολόγηση, αναγνώριση προβλημάτων, οραματικοί σχεδιασμοί και όχι διαχειριστικές λογικές» απαραίτητα στοιχεία για την στρατηγική και τον σχεδιασμό στον ΕΟΦ, όπως ανέφερε στην ομιλία της στις 4/9/2015 σε συμπόσιο της ΕΣΔΥ, η πρόεδρος του ΕΟΦ καθηγήτρια Κα Κ. Αντωνίου.

Είναι βέβαιο ότι μπορούμε να συμμετάσχουμε ενεργά με σημαντικά οφέλη για την Ελλάδα και ειδικότερα για τον Έλληνα ασθενή.

Για να γίνει αυτό, προσθέτουμε, προϋποθέτει εκτός από την πληρέστερη στελέχωση του Οργανισμού και μια ολιστική προσέγγιση με ενεργό συμμετοχή όλων των εμπλεκόμενων φορέων (βιομηχανία, ιατρικοί σύλλογοι, σύλλογοι ασθενών, φαρμακευτικοί σύλλογοι, Πανεπιστήμια, ΤΕΙ).

Παρενέργειες των μέσων κοινωνικής δικτύωσης

Ν.Τσιάκκας,
Επιστημονικός Διευθυντής Medwork

Αν η βιομηχανία μπορέσει να χρησιμοποιήσει τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης, χωρίς να παραβιάζει τους κανονιστικούς περιορισμούς σε σχέση με τη φαρμακοεπαγρύπνηση (PV), θα μπορέσει να επωφεληθεί σε μεγάλο βαθμό από τις δυνατότητες που προσφέρουν τα συγκεκριμένα μέσα.

Ενα μεγάλο μέρος των χρηστών του διαδικτύου αναζητούν και ανταλλάσσουν πληροφορίες σχετικά με την υγεία. Οι χρήστες συζητούν κυρίως με άτομα της ίδιας ηλικιακής ή κοινωνικής ομάδας τις εμπειρίες τους σε σχέση με ασθένειες, καθώς και την προσφερόμενη ιδιωτική και δημόσια υγειονομική περίθαλψη. Παράλληλα, αυξάνεται διαρκώς ο αριθμός των ιστότοπων για συγκεκριμένες παθήσεις, καθώς και ο αριθμός των γιατρών που χρησιμοποιούν κοινωνικά δίκτυα που απευθύνονται σε ασθενείς ή και αποκλειστικά σε γιατρούς.

Δεν μας προκαλεί έκπληξη λοιπόν που η δημοτικότητα των μέσων κοινωνικής δικτύωσης μεταξύ των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών έχει αρχίσει να προσελκύει την προσοχή της φαρμακευτικής βιομηχανίας, κυρίως για λόγους μάρκετινγκ. Παράλληλα, και οι ρυθμιστικές αρχές ξεκίνησαν να ασχολούνται με τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης εκδίδοντας κατευθυντήριες οδηγίες για την αλληλεπίδραση της φαρμακευτικής βιομηχανίας, των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, οι τρέχουσες κανονιστικές ρυθμίσεις σχετικά με τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης δεν είναι πλήρεις και περιορίζονται κυρίως στην υποχρέωση συλλογής και διαχείρισης ανεπιθυμητών ενεργειών. Εκτός από τις ΗΠΑ, όπου ο FDA δημοσίευσε τρία προσχέδια κατευθυντηρίων οδηγιών που σχετίζονται με τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης και αφορούν δραστηριότητες μάρκετινγκ, στην Ευρώπη, δεν υπάρχει ως προς το συγκεκριμένο θέμα αυτή τη στιγμή κάποια σημαντική πρωτοβουλία από μέρους των αρχών.

Οι υποχρεώσεις φαρμακοεπαγρύπνησης της φαρμακευτικής βιομηχανίας σε σχέση με τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης αναφέρονται στην ενότητα VI της οδηγίας ορθής πρακτικής φαρμακοεπαγρύπνησης (*Good PV Practice, Module VI*). Στην ενότητα αυτή καθορίζεται η απαίτηση να ερευνώνται μόνο τα ψηφιακά μέσα που χρηματοδοτούνται ή ελέγχονται από τον ΚΑΚ για τυχόν αναφορά ανεπιθυμητών ενεργειών. Αυτά όμως αποτελούν εξ' ορισμού τα ψηφιακά μέσα που χρησιμοποιούνται από τους ΚΑΚ για σκοπούς μάρκετινγκ. Αυτό σημαίνει ότι τα τμήματα φαρμακοεπαγρύπνησης των ΚΑΚ θα πρέπει να έχουν ανοικτούς δίαυλους επικοινωνίας με τα τμήματα μάρκετινγκ και πωλήσεων της εταιρείας, ώστε να είναι σε θέση να γνωρίζουν και να παρακολουθούν σωστά τα συγκεκριμένα κοινωνικά δίκτυα ως προς την αναφορά ανεπιθυμητών ενεργειών.

Τα θέματα που εγείρονται με τη χρήση πληροφοριών ασφάλειας από μέσα κοινωνικής δικτύωσης είναι πολλαπλά και κυρίως εστιάζονται στο καίριο ερώτημα για το πώς τα δεδομένα από τα ψηφιακά μέσα μπορούν πράγματι να χρησιμοποιηθούν για σκοπούς ανίχνευσης σήματος και ανάλυσης κινδύνου-οφέλους. Επιπρόσθετα, οι φαρμακευτικές εταιρείες αντιμετωπίζουν προκλήσεις που συνδέονται άμεσα με τη φύση των πληροφοριών που αναρτώνται στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης, όπως είναι η κακή ποιότητα των δεδομένων, η αβεβαιότητα που περιβάλλει την πραγματική χώρα προέλευσης των ανεπιθυμητών ενεργειών, το απόρρητο των δεδομένων, η διαχείριση των αρχικών δεδομένων, η δυσκολία λήψης συμπληρωματικών πληροφοριών και η πραγματική ύπαρξη ενός αναφέροντος. Ως εκ τούτου, αν και η συλλογή πληροφοριών ασφάλειας μέσω του διαδικτύου μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση των καταγραφών ανεπιθυμητών ενεργειών, ο αντίκτυπος στους απαιτούμενους

πόρους στα τμήματα φαρμακοεπαγρύπνησης των ΚΑΚ είναι μια σημαντική ανησυχία, ειδικά αν αναλογιστεί κανείς την ποιότητα των δεδομένων.

Κατά την άποψη μερικών συναδέλφων, οι οδηγίες είναι ελλιπείς όσον αφορά τη συλλογή και ανάλυση των ανεπιθύμητων ενεργειών από ιστότοπους ή ψηφιακά μέσα που δεν χρηματοδοτούνται ούτε ελέγχονται από τον ΚΑΚ. Προσωπικά πιστεύω ότι παρά το λιτό τρόπο με τον οποίο αναφέρεται η GVP VI στην υποχρέωση ελέγχου των μέσων κοινωνικής δικτύωσης, δεν υπάρχει καμία περεταίρω υποχρέωση για τακτικό έλεγχο οποιωνδήποτε άλλων ιστότοπων ή ψηφιακών μέσων σε αντίθεση με την ιατρική βιβλιογραφία, όπου η υποχρέωση για έλεγχο είναι σαφής και κατηγορηματική ανεξάρτητα από την εμπλοκή του ΚΑΚ στο δημοσιευμένο υλικό.

Παρά τις προκλήσεις από τη χρήση διαδικτυακών εφαρμογών για τη συλλογή πληροφοριών ασφάλειας των προϊόντων, η βελτίωση των μεθόδων παρακολούθησης των μέσων κοινωνικής δικτύωσης μπορεί στο μέλλον να οδηγήσει σε:

- ταχύτερη και πιο πλήρη ανίχνευση σήματος μέσω της συλλογής δεδομένων σε «πραγματικό χρόνο»
- εντοπισμό περισσότερων στοιχείων σχετικά με τη χρήση εκτός των όρων της άδειας κυκλοφορίας, λανθασμένη χρήση και κατάχρηση, οι οποίες είναι γνωστό ότι υφίστανται σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από τον αναφερόμενο
- εντοπισμό περισσότερων στοιχείων για τη χρήση των OTC, καθώς τις περισσότερες περιπτώσεις ο ασθενής έχει λάβει το φάρμακο χωρίς ιατρική συνταγή και το διαδίκτυο αποτελεί μια εναλλακτική δυνατότητα συζήτησης για μια πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια

Εν αναμονή έκδοσης οδηγιών από τις ρυθμιστικές αρχές για την χρήση των μέσων κοινωνικής δικτύωσης για σκοπούς προώθησης, οι φαρμακευτικές βιομηχανίες μπορούν προς το παρόν να χρησιμοποιούν τα κοινωνικά δίκτυα χωρίς φόβο ή ανησυχία, αν εφαρμόζουν τις γενικότερες διατάξεις που ρυθμίζουν την προώθηση φαρμακευτικών προϊόντων με παραδοσιακές μεθόδους και τηρούν απαρέγκλιτα τις υποχρεώσεις που απορρέουν από την ενότητα VI της οδηγίας ορθής πρακτικής φαρμακοεπαγρύπνησης.

Πηγές:

1. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM381352.pdf>
2. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM401087.pdf>
3. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM401079.pdf>

2ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακευτικής Ιατρικής (ΕΛ.Ε.Φ.Ι.), 18-19 Μαρτίου 2016

Κλινική Έρευνα: Αξιοπιστία και Διαφάνεια

Ιωάννα Κούκκλη ,
Πρόεδρος της Οργανωτικής
Επιτροπής 2^{ου} Συνεδρίου ΕΛΕΦΙ

Η υποβολή των εργασιών θα είναι ηλεκτρονική μέσω της ιστοσελίδας της ΕΛ.Ε.Φ.Ι. και συγκεκριμένα ακολουθώντας το link <http://elefi.gr/congresses/2nd-elefi-congress/ypovoli.html> παρέχονται οι οδηγίες και το έντυπο υποβολής.

Η καταληκτική ημερομηνία υποβολής εργασιών είναι 23-2-2016 και η τελική ημερομηνία επιβεβαίωσης προς τους συγγραφείς 10-3-2016.

Οι επιστημονικές ανακοινώσεις θα κριθούν από 9μελή Επιστημονική Επιτροπή απαρτιζόμενη από επιστήμονες του Ιατρικού κλάδου και των Επιστημών Υγείας, Μέλη της ΕΛ.Ε.Φ.Ι. με εξειδίκευση στον τομέα της Φαρμακευτικής Ιατρικής.

Οι κλινικές μελέτες συμβάλλουν τόσο στην ανάπτυξη νέων, προηγμένων θεραπειών με την χρήση πρωτοποριακών σκευασμάτων (φαρμακευτικών και ιατροτεχνολογικών), όσο και στην εξέλιξη ήδη γνωστών και εγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών. Παράλληλα μπορεί να παρέχουν στους ασθενείς που συμμετέχουν πρώιμη πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες που δεν είναι ακόμα κλινικά διαθέσιμες, ενώ όλοι οι συμμετέχοντες επωφελούνται της δωρεάν περίθαλψης εντός ενός ασφαλούς και καλά ελεγχόμενου κλινικού περιβάλλοντος.

Η Ελλάδα διαθέτει όλα τα εχέγγυα προκειμένου να αναπτυχθεί περαιτέρω η κλινική έρευνα και η αύξηση των κλινικών μελετών που διεξάγονται στην Ελλάδα, πέραν των προφανών οφελών για τους ασθενείς και τους ερευνητές, θα συμβάλει και στην ενίσχυση της εθνικής οικονομίας και του συστήματος υγείας. Αλλά για να καταστεί δυνατή η αξιοποίηση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών στην κλινική πρακτική, πρέπει να διασφαλίζεται η μεθοδολογική ευρωστία τους προκειμένου τα αποτελέσματα/πορίσματα που εξάγονται από αυτές να είναι υψηλής ποιότητας και αξιοπιστίας.

Πρωταρχικός στόχος της ΕΛ.Ε.Φ.Ι. είναι η προαγωγή και ανάπτυξη των επιστημονικών δραστηριοτήτων που σχετίζονται με τη φαρμακευτική ιατρική και ιδίως την κλινική έρευνα και τις διαδικασίες πρόσβασης των ασθενών στα φάρμακα.

Στο πλαίσιο αυτό, διοργανώνει στις **18 και 19 Μαρτίου 2016** στην **Αίγλη Ζαπτείου** στην Αθήνα, Συνέδριο με θέμα την *Κλινική Έρευνα: Αξιοπιστία και Διαφάνεια*, με σκοπό τη διεξαγωγή εποικοδομητικών συζητήσεων μέσω της γόνιμης ανταλλαγής απόψεων αναφορικά με την περαιτέρω εξέλιξη των κλινικών μελετών στην Ελλάδα και τους τρόπους προώθησης της άριστης κλινικής πρακτικής στη χώρα μας.

Το συνέδριο θα αποτελείται από τρεις βασικές θεματικές ενότητες (συζητήσεις στρογγυλής τραπέζης), με αναφορές σε θέματα βέλτιστων πρακτικών διοίκησης και οργάνωσης νοσηλευτικών δομών, άσκησης ορθής κλινικής πρακτικής (GCP) και επίδειξης διαφάνειας στη διεξαγωγή των κλινικών μελετών. Στο συνέδριο έχουν προσκληθεί ως ομιλητές εκπρόσωποι των Αρχών, διοικητικοί παράγοντες Νοσοκομείων, Ιατροί-ερευνητές, επιθεωρητές GCP, εκπρόσωποι κέντρων διεξαγωγής κλινικών μελετών του εξωτερικού και εκπρόσωποι συλλόγων ασθενών.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το πρόγραμμα του Συνεδρίου και τις οδηγίες υποβολής ανακοινώσεων παρακαλούμε ανατρέξετε στην ιστοσελίδα της ΕΛΕΦΙ www.elefi.gr

Η Νέα Οδηγία Ορθής Κλινικής Πρακτικής της Διεθνούς Συνδιάσκεψης Εναρμόνισης (ICH-GCP, E6 R2)

Γιώργος Κρανίου,
PhD, Medical Affairs Manager
Δήμητρα Τσαπόγα,
Head of Clinical Operations
Μαρία Μτροπούλου,
Vice President & C.E.O. Creative Pharma Services S.A.

Το παρόν άρθρο στοχεύει να παρουσιάσει τα σημεία διαφοροποίησης της νέας οδηγίας Ορθής Κλινικής Πρακτικής και δίνοντας έμφαση στα σημαντικότερα σημεία της να επισημάνει με ποιο τρόπο αυτή μπορεί να επιφέρει μεταβολές στο σχεδιασμό, την οργάνωση και την διεξαγωγή των κλινικών μελετών επιχειρώντας να ανταποκριθεί στην ανάγκη διαχείρισης της ολοένα αυξανόμενης κλίμακας, πολυπλοκότητας και κυρίως κόστους των κλινικών μελετών.

Η Οδηγία Ορθής Κλινικής Πρακτικής της Διεθνούς Συνδιάσκεψης Εναρμόνισης (ICH GCP E6) από το 1996 έχει θέσει τα διεθνή πρότυπα σχεδιασμού, διεξαγωγής και αναφοράς των κλινικών δοκιμών. Τον Ιούλιο του 2015 η Διεθνής Συνδιάσκεψη Εναρμόνισης (ICH) εξέδωσε ένα προσχέδιο (ICH E6 (R2) προς σχολιασμό με τελική ημερομηνία διαβούλευσης την 31^η Ιανουαρίου 2016 (κυρίως για ΕΕ και ΗΠΑ). Το νέο προσχέδιο περιλαμβάνει 26 νέα σημεία τροποποίησης που αφορούν σε ορισμούς, διαδικασία Εγγράφων Αναφοράς, αρμοδιότητες Ερευνητών, αρμοδιότητες Χορηγών, αλλά και μεταβολές στη διαχείριση των Βασικών εγγράφων (Essential Documents) των κλινικών δοκιμών. Το παρόν άρθρο έχει ως στόχο να παρουσιάσει τα κυριότερα από αυτά τα σημεία και θα επιχειρήσει να προσδιορίσει πως η νέα Οδηγία, άμα τη εφαρμογή της, μπορεί να επηρεάσει την διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών τόσο στην Ελλάδα όσο και σε Ευρωπαϊκό/Διεθνές Επίπεδο.

1/ Εισαγωγή

Στα πλαίσια της βασικής Νομοθεσίας που διέπει τις κλινικές δοκιμές (Ιατρική Δεοντολογία, Φαρμακευτική Νομοθεσία καθώς και νομοθεσία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα), η Διεθνής Συνδιάσκεψη Εναρμόνισης (ICH), από την ίδρυσή της το 1995, αποτελεί μια μοναδική προσέγγιση στην εναρμόνιση των ρυθμιστικών αρχών και της φαρμακευτικής βιομηχανίας και έχει πετύχει, μέσω διαδραστικών συζητήσεων και δράσεων, να βελτιώσει πολλές επιστημονικές και τεχνικές πτυχές της διαδικασίας έγκρισης των φαρμάκων. Ο απώτερος σκοπός της ήταν και συνεχίζει να είναι, μέσω της δυναμικής προσέγγισης των δυο βασικών ενδιαφερόμενων μερών, βιομηχανίας και κανονιστικών αρχών, να εξασφαλίσει την ανάπτυξη αποτελεσματικών, και υψηλής ασφάλειας και ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων, μέσω παγκοσμίως εναρμονισμένων διαδικασιών.

Το 2015 ήταν μια σημαντική χρονιά αλλαγών του κανονιστικού πλαισίου για τον σχεδιασμό και την διεξαγωγή των κλινικών μελετών, καθώς πέραν του Νέου Ευρωπαϊκού Κανονισμού για τις Κλινικές Μελέτες, το ICH εξέδωσε το προσχέδιο του αναθεωρημένου ICH E6 (R2) Βήμα 2β, το οποίο παρέμεινε σε ανοικτή διαβούλευση μέχρι πρόσφατα (Ιανουάριος 2016). Το προσχέδιο αυτό αποτελεί τη σημαντικότερη μεταβολή της Οδηγίας περί της Ορθής Κλινικής Πρακτικής από την πρώτη έκδοσή της το 1996, και περιλαμβάνει συνολικά είκοσι έξι σημεία αλλαγών.

Οι προτεινόμενες τροποποιήσεις αφορούν τόσο σε ορισμούς όσο και σε υποενότητες που άπτονται θεμάτων όπως η Διαχείριση της Ποιότητας (Quality Management, QM), η αξιολόγηση κινδύνου (Risk Assessment, RA), η διαδικασία επιτήρησης (Monitoring) καθώς και οι οδηγίες που αφορούν στην ηλεκτρονική διαχείριση και επικύρωση των ηλεκτρονικών αρχείων αλλά και προβλέψεις για την διαχείριση του Κεντρικού Φακέλου της Μελέτης (Trial Master file, TMF). Η διαδικασία διαβούλευσης μεταξύ των ενδιαφερομένων

μερών που περιλαμβάνει την Ευρωπαϊκή Ένωση, τις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ιαπωνία, τον Καναδά και την Ελβετία θα ολοκληρωθούν και θα οριστικοποιηθούν σχεδόν ταυτόχρονα με την τελική ημερομηνία υιοθέτησης του Νέου Ευρωπαϊκού Κανονισμού για τις Κλινικές Μελέτες 536/2014 (NEK). Ο Νέος Ευρωπαϊκός Κανονισμός για τις Κλινικές Μελέτες, από την άλλη μεριά συνεχίζει να αναγνωρίζει το ICH-GCP ως βασικό εργαλείο/πρότυπο κανόνων διεξαγωγής των κλινικών μελετών. Συγκεκριμένα στο Άρθρο 47 του NEK αναφέρεται «Without prejudice to any other provision of Union law or Commission guidelines, the sponsor and the investigator, when drawing up the protocol and when applying this Regulation and the protocol, shall also take appropriate account of the quality standards and the **ICH guidelines, on good clinical practice**». Το άρθρο αυτό του νέου κανονισμού, επιβεβαιώνει ότι τα πρότυπα ποιότητας του ICH-GCP αποτελούν τη βάση λειτουργίας για τα Κράτη Μέλη, και οι οδηγίες του παρακάμπτονται μόνο στην περίπτωση όπου ο NEK ή άλλες κοινοτικές οδηγίες ή κείμενη νομοθεσία σε εθνικό επίπεδο προβλέπουν συγκεκριμένες απαιτήσεις.

Λέξεις κλειδιά:
Ορθή Κλινική Πρακτική,
Κλινικές Δοκιμές, Διεθνής
Συνδιάσκεψη Εναρμόνισης.

Ως αποτέλεσμα της διαβούλευσης αυτής και της επικείμενης νέας έκδοσης, νέα ερωτηματικά προκύπτουν ως προς την βέλτιστη διαχείριση των κλινικών μελετών με γνώμονα τη διατήρηση υψηλών προτύπων ασφάλειας των συμμετεχόντων ασθενών, ποιότητας και αξιοπιστίας των δεδομένων καθώς και τεκμηρίωσης των κλινικών δοκιμών.

Στο πλαίσιο αυτό, το παρόν άρθρο στοχεύει να παρουσιάσει τα σημεία διαφοροποίησης της νέας οδηγίας Ορθής Κλινικής Πρακτικής και δίνοντας έμφαση στα σημαντικότερα σημεία της να επισημάνει με ποιο τρόπο αυτή μπορεί να επιφέρει μεταβολές στο σχεδιασμό, την οργάνωση και την διεξαγωγή των κλινικών μελετών επιχειρώντας να ανταποκριθεί στην ανάγκη διαχείρισης της ολοένα αυξανόμενης κλίμακας, πολυπλοκότητας και κυρίως κόστους των κλινικών μελετών.

2/ Ορισμοί - Glossary 1. [1.11.1., 1.38.1., 1.39.1., 1.60.1]

Η νέα έκδοση R2 εισάγει στους τρεις νέους ορισμούς που δεν υπήρχαν στην προηγούμενη έκδοση. Οι ορισμοί αυτοί αφορούν σε: επικυρωμένα αντίγραφα (**certified copies**), σχέδιο επιτήρησης (**The sponsor should develop a systematic, prioritized, risk-based approach to monitoring clinical trials plan**) και επικύρωση υπολογιστικών συστημάτων (**validation of computerized systems**) καθώς και μια τροποποίηση του ορισμού της αναφοράς επίσκεψης επιτήρησης (**monitoring report**) ώστε να συμπεριλαμβάνεται και η καταγραφή των διαδικασιών της κεντρικής ή εξ' αποστάσεως επιτήρησης (**centralized monitoring**) (ΠΙΝΑΚΑΣ 1).

Οι προσθήκες των ορισμών αυτών και οι μεταβολές αυτές επιχειρούν να εναρμονίσουν τις διαδικασίες εκείνες της επιτήρησης που ανέκυψαν, εξελίχθηκαν και καθιερώθηκαν στην πρακτική των κλινικών ερευνών κυρίως μετά την ανάπτυξη των ηλεκτρονικών / διαδικτυακών μέσων καταγραφής και αναφοράς δεδομένων, τα οποία αφενός επιτρέπουν την απομακρυσμένη επιτήρηση και αφετέρου δημιουργούν διαφορετικές ανάγκες τεκμηρίωσης του ποιοτικού ελέγχου των κλινικών μελετών.

Η διάθεση αυτή αποτυπώνεται και από την προσθήκη στην ενότητα 2.10 ή οποία αφορά στις βασικές αρχές διαχείρισης των πληροφοριών και των δεδομένων που προκύπτουν από μία κλινική μελέτη. Η προσθήκη ορίζει ότι οι αρχές Ορθής Κλινικής Πρακτικής που αφορούν στην τεκμηρίωση των πληροφοριών μιας μελέτης θα επεκτείνονται πέραν των φυσικών/έντυπων και σε ηλεκτρονικά αρχεία, ενώ ως σημαντική χαρακτηρίζεται και η εισαγωγή της αξιολόγησης κινδύνου στην διαδικασία επιτήρησης των κλινικών μελετών,

προσθήκη η οποία απαντάται τόσο στις ενότητες που αφορούν στις αρμοδιότητες του Ερευνητή όσο και αυτές του Χορηγού.

3/ Ερευνητής - Investigator [4.2.5,4.2.6 & 4.9.0]

Ο Νέος Κανονισμός για τις Κλινικές Δοκιμές 539/2014, στο Άρθρο 74 ενισχύει τον εποπτικό ρόλο του Κύριου Ερευνητή όσον αφορά στην διεξαγωγή και τεκμηρίωση μιας κλινικής μελέτης τόσο από τον ίδιο όσο και από την ομάδα του. Συγκεκριμένα η νέα νομοθεσία αναφέρει: **“A principal investigator shall ensure compliance of a clinical trial at a clinical trial site with the requirement of this Regulation [and] shall assign tasks among the members of the team of investigators in a way which is not compromising the safety of subject and the reliability and robustness of the data generated”**. Στην ίδια κατεύθυνση το προσχέδιο ICH GCP (R2) προτείνει: ότι «ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για την ορθή επιλογή και εποπτεία οποιουδήποτε ατόμου ή ομάδας στην οποία ο ερευνητής αναθέτει αρμοδιότητες της μελέτης στο κέντρο που διεξάγεται» (4.2.5) και «εάν ο ερευνητής/ ίδρυμα αναθέτει οποιεσδήποτε υπηρεσίες της μελέτης σε οποιοδήποτε «τρίτο πρόσωπο» θα πρέπει να εξασφαλίσει ότι το «πρόσωπο» αυτό είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο ώστε να ασκήσει αυτές τις αρμοδιότητες και θα πρέπει να εφαρμόσει εκείνες τις διαδικασίες ώστε να εξασφαλιστεί εφαρμογή στο ακέραιο των διαδικασιών της μελέτης και των δεδομένων τα οποία προέκυψαν από αυτές» (ΠΙΝΑΚΑΣ 2).

Το ίδιο ισχύει και σχετικά με την επίβλεψη / εποπτεία των πηγαίων εγγράφων. Ο ερευνητής είναι επιφορτισμένος με την ευθύνη της επάρκειας και διατήρησης των πηγαίων εγγράφων της δοκιμής που αφορούν στην παρακολούθηση όλων των ασθενών του κέντρου ενώ τα ίδια τα δεδομένα θα πρέπει να είναι «αποδοτέα, ευκρινή, επικαιροποιημένα, πρωτότυπα, ακριβή και πλήρη», και οι διορθώσεις που αναγράφονται στα πηγαία έγγραφα πρέπει να είναι χρονολογημένες ανιχνεύσιμες, να μην επικαλύπτουν την πρωτότυπη εγγραφή ενώ θα πρέπει να περιλαμβάνουν κατάλληλες επεξηγήσεις, όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Οι νέες αυτές αρμοδιότητες του ερευνητή μεταφέρουν τις προηγούμενες καθιερωμένες πρακτικές συμπλήρωσης και διαχείρισης των φυσικών εντύπων αναφοράς περιστατικού (paper CRF) και στα πηγαία έγγραφα, τα οποία υπό το πρίσμα των ηλεκτρονικών CRF (eCRFs) και της αυτοματοποιημένης καταγραφής δεδομένων σε ηλεκτρονικές βάσεις, παραμένουν ως τα μόνα φυσικά τεκμήρια των δεδομένων. Η επέκταση αυτή σε πολύ μεγάλο βαθμό έρχεται να καλύψει την ανάγκη διαφύλαξης της πιστότητας των δεδομένων σε ένα περιβάλλον όπου οι μελέτες με φυσικά/έντυπα CRFs τείνουν να εκλείψουν και τα δεδομένα των δοκιμών εισάγονται πλέον απευθείας σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (eCRFs). Ως εκ τούτου, η προτεινόμενη νέα πρακτική, διασφαλίζει την ποιότητα και αξιοπιστία των δεδομένων στη νέα της μορφή μέσω της στενότερης παρακολούθησης και διόρθωσης των πηγαίων εγγράφων από τον ερευνητή.

4/ Sponsor – Χορηγός . [5.0., 5.0.1 – 5.0.7., 5.2.1. – 5.3.3.(h), 5.18.3., 5.18.6 (e), 5.18.7., 5.20.1.]

Η ενότητα 5.0 που αφορά στις αρμοδιότητες του χορηγού είναι η ενότητα με τις περισσότερες προτεινόμενες αλλαγές καθώς ο χορηγός καθίσταται ως εκ των σημαντικότερων παραγόντων αναγνώρισης, αξιολόγησης και περιορισμού των κινδύνων μιας κλινικής δοκιμής. Η νέα έκδοση στρέφεται πλέον προς και αναδεικνύει ουσιαστικά την σημασία της βάσει-κινδύνου-επιτήρησης (Risk Based Monitoring, RMB) ενώ περιλαμβάνει την προσθήκη μιας

Σχετικά με την διαχείριση της ποιότητας (QM), αποτελεί καινοτομία της νέας έκδοσης το γεγονός ότι για πρώτη φορά αναφέρεται ότι το σύστημα ποιοτικού ελέγχου μιας κλινικής δοκιμής πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση του κινδύνου.

νέας, εξολοκλήρου ενότητας στο κεφάλαιο που αφορά στο Χορηγό, με τίτλο «Διαχείριση Ποιότητας» (Quality Management) με σημαντική έμφαση στις διαδικασίες εκείνες που αφορούν στην προστασία των συμμετεχόντων και την εξασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων.

Οι προτεινόμενες μεταβολές εισάγουν τη πρόταση εφαρμογής μιας αναλογικής αξιολόγησης κινδύνου στην διαχείριση της κλινικής δοκιμής, ενώ έννοιες όπως η προορατική αναγνώριση, ή αξιολόγηση, ο έλεγχος, η επικοινωνία μεταξύ των ενδιαφερομένων μερών, η επισκόπηση και η αναφορά των κινδύνων μιας δοκιμής αναβαθμίζονται σε κομβικής σημασίας και καθίστανται ως προτεινόμενες πρακτικές.

Η ενότητα 5.2 που αφορά στους Κατ' ανάθεση Ερευνητικούς Οργανισμούς (Contract Research Organizations, CROs) ορίζει πλέον ότι στα πλαίσια της επιλογής ενός χορηγού να μεταφέρει μέρος ή όλες τις σχετιζόμενες με μία κλινική δοκιμή διαδικασίες σε ένα CRO, οφείλει αφενός μεν να τεκμηριώσει τη μεταξύ τους σχέση με τα απαιτούμενα έγγραφα και αφετέρου να διασφαλίσει την εποπτεία των λειτουργιών αυτών που εκτελούνται από το CRO για λογαριασμό του, γεγονός το οποίο ενδεχομένως να αυξήσει τις απαιτήσεις επιθεωρήσεων των CRO είτε στα κέντρα της μελέτης είτε στο χώρο των οργανισμών αυτών.

Σχετικά με τη διαχείριση των ηλεκτρονικών πλέον δεδομένων κάθε μελέτης, η νέα έκδοση των Αρχών GCP παρέχει μια αναθεωρημένη περιγραφή των διαδικασιών και αρμοδιοτήτων οι οποίες θα πρέπει να περιλαμβάνονται στα SOPs του χορηγού/CRO αναφορικά με την χρήση ηλεκτρονικών συστημάτων καταγραφής και διαχείρισης δεδομένων της δοκιμής. Η συγκεκριμένη προσθήκη στο κεφάλαιο 5.5 «Trial Monitoring, Data Handling, and Record Keeping», αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προσθήκες της νέας έκδοσης καθώς στοχεύει στην διασφάλιση της «Ακεραιότητας των Δεδομένων», παράγοντας ο οποίος αναγνωρίζεται πλέον ως κομβικής σημασίας. Η νέα έκδοση, μέσω της συγκεκριμένης προσθήκης, τονίζει ότι στην περίπτωση αλλαγής στο σχεδιασμό, τη διεξαγωγή ή το στήσιμο μια κλινικής δοκιμής, ή ακόμα και σε ένα υποστηρικτικό μηχανισμό ή σύστημα, η ακεραιότητα των δεδομένων πρέπει να αξιολογείται με προσοχή αλλά και να λαμβάνονται μέτρα ώστε να περιορίζονται πιθανοί κίνδυνοι που μπορεί να προκύψουν από μεταβολές σε υπολογιστικά συστήματα ή μεταφορά των δεδομένων μεταξύ των βάσεων. Στην ίδια προσθήκη αναγνωρίζεται και ενθαρρύνεται η εκπαίδευση του εμπλεκόμενου προσωπικού αλλά και η ύπαρξη τυποποιημένων διαδικασιών λειτουργίας, με συγκεκριμένο στόχο, όπως πχ είναι η «δομή του συστήματος, η εγκατάσταση και η χρήση του» ως σημαντικά στοιχεία του συστήματος ποιοτικής διαχείρισης μιας κλινικής δοκιμής.

Συνοψίζοντας τις αλλαγές που εισάγονται στην ενότητα που αφορά στις αρμοδιότητες του χορηγού μπορούμε να τις κατηγοριοποιήσουμε ως εξής:

- Την βάσει-κινδύνου διαχείριση της ποιότητας – «Risk based quality management»
- Την βάσει-κινδύνου επιτήρηση – «Risk based monitoring»
- Την εποπτεία των CRO – «CRO oversight».

Σχετικά με την διαχείριση της ποιότητας (QM), αποτελεί καινοτομία της νέας έκδοσης το γεγονός ότι για πρώτη φορά αναφέρεται ότι το σύστημα ποιοτικού ελέγχου μιας κλινικής δοκιμής πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση του κινδύνου. Η προσέγγιση αυτή πρέπει εφεξής να εφαρμόζεται τόσο στον ποιοτικό έλεγχο όλων των φάσεων μιας κλινικής δοκιμής όσο και στα πλαίσια των επιθεωρήσεών τους (audits).. Με αυτόν τον τρόπο εισάγεται και ενισχύεται η έννοια της αναγνώρισης και ιεράρχησης του κινδύνου με σκοπό την προσαρμογή όλων των διαδικασιών που σχετίζονται με την επιτήρηση και παρακολούθηση μια κλινικής δοκιμής στην αποτροπή ή έστω τον κα-

λύτερο έλεγχο και περιορισμό των κλινικών κινδύνων. Ως σημαντικές πρακτικές μιας προορατικής προσέγγισης, που λειτουργεί προς την κατεύθυνση της αναγνώριση και τον περιορισμού των κινδύνων, επισημαίνονται **η κριτική διαδικασία αναγνώρισης των δεδομένων**, (critical process and data identification) **η αναγνώριση και αξιολόγηση του κινδύνου (risk identification and risk evaluation)**, **ο έλεγχος και περιορισμός του κινδύνου (risk control and risk mitigation)**, **η επικοινωνία του κινδύνου (risk communication)**, **η περιοδική ανασκόπηση του κινδύνου (risk review)** και **τέλος η αναφορά κινδύνου (risk reporting)** (ΠΙΝΑΚΑΣ 3). Οι παράγοντες αυτοί σε πολύ μεγάλο βαθμό είναι κοινοί με τις διαδικασίες που προβλέπονται από το πρότυπο του ISO 31000 (Διαχείριση κινδύνου) και, θα μπορούσαν κατά μία έννοια να ερμηνευτούν ως εφαρμογή του προτύπου του ISO 31000 στις κλινικές δοκιμές. Αυτό φυσικά σημαίνει ότι συστήματα τα οποία ήδη υποστηρίζουν τις διαδικασίες κατά ISO 31000 βρίσκονται σε μεγαλύτερη ετοιμότητα να υποστηρίξουν την εφαρμογή των νέων Αρχών σε σχέση με αυτά που υπολείπονται προηγούμενης εφαρμογής ενός συστήματος διαχείρισης κινδύνου.

Σημαντική είναι επίσης η συνεισφορά της οδηγίας Quality Risk Management (Q9) του ICH στη διαμόρφωση των παραπάνω κανόνων, καθώς σύμφωνα με αυτήν, η διαχείριση της ποιότητας πλέον περιλαμβάνει τον «αποτελεσματικό σχεδιασμό» (efficient design) μιας κλινικής δοκιμής. Ο όρος αποτελεσματικός περιλαμβάνει την απλοποίηση του σχεδιασμού των κλινικών δοκιμών οι οποίες, λόγω της αυξημένης πολυπλοκότητάς τους, κατά περιπτώσεις μπορεί να διέπονται από μη αποτελεσματικές διαδικασίες ή ακόμα και από αυξανόμενη αδυναμία έγκαιρης ταυτοποίησης του κινδύνου. Στο ίδιο σκεπτικό, αυτό της απλοποίησης των διαδικασιών και αύξησης της αποδοτικότητας των μελετών, κατευθύνεται και η σχετική προτροπή για την απομάκρυνση των χορηγών από την πρακτική της καταγραφής δεδομένων σε έντυπη μορφή των CRF και την συστηματική αξιοποίηση και υιοθέτηση ηλεκτρονικών συστημάτων καταγραφής δεδομένων (Electronic Data Capturing, EDC) ως καθιερωμένα συστήματα συλλογής δεδομένων. Η κατεύθυνση αυτή έρχεται να καλύψει την ανάγκη της συνεχούς παρακολούθησης, επεξεργασίας και αξιολόγησης των δεδομένων ασφάλειας που προκύπτουν κατά την διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής, αλλά και την ανάγκη άμεσης λήψης τεκμηριωμένων αποφάσεων, για την προστασία των ασθενών.

Πρόθεση παραμένει, οι αλλαγές αυτές να γίνουν προστατεύοντας την ασφάλεια των ασθενών και διαφυλάσσοντας τα δικαιώματά τους ως συμμετέχοντες σε κλινική δοκιμή και με γνώμονα πάντα την διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων.

5/ 5.18 Επιτήρηση – Monitoring [5.18.3 & 5.18.6]

Η νέα έκδοση εισάγει ένα καινούριο όρο στις διαδικασίες επιτήρησης των κλινικών δοκιμών. Ως μέρος της νέας διαχείρισης με βάση το περιορισμό του κινδύνου (Risk Based Management, RBM) εισάγεται και ο όρος της «κεντρικής επιτήρησης» (centralized monitoring) ως παράλληλη διαδικασία και ορίζεται ως «η εξ αποστάσεως αξιολόγηση των δεδομένων που συλλέγονται από κέντρα κλινικών δοκιμών, σε τακτά χρονικά διαστήματα». Είναι σημαντικό, βάσει αυτής της νέας προσθήκης να καταγράφονται και να τεκμηριώνονται και όλα τα ευρήματα των ελέγχων επαλήθευσης των δεδομένων που προκύπτουν από την κεντρική επιτήρηση, γεγονός που σημαίνει ότι οι αποφάσεις και οι δράσεις που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της κεντρικής επιτήρησης πρέπει να καταγράφονται, να επιθεωρούνται και να αρχειοθετούνται καθ' όλη τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης από το χορηγό.

Επιπρόσθετα, η νέα έκδοση των Κανόνων Ορθής Κλινικής Πρακτικής, θέτει υπό συζήτηση και αναθεώρηση σημαντικά σημεία διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών σημεία τα οποία έως τώρα αυξάνουν την πολυπλοκότητά διεξαγωγής τους και συνεισφέρουν σημαντικά στην μείωση της αποδοτικότητας των χειρισμών και των προβλεπόμενων διαδικασιών ποιοτικού ελέγχου μιας κλι-

νικής δοκιμής. Τέτοιες διαδικασίες είναι η διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, η εποπτεία των διαδικασιών της, καθώς και η εξασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων. Η ανάγκη αυτής της επικαιροποίησης επήλθε ως φυσική συνέπεια των μεταβολών που συνέβησαν, την τελευταία δεκαετία κυρίως τόσο στην φαρμακευτική βιομηχανία όσο και την ερευνητική/ ακαδημαϊκή κοινότητα, μεταβολές οι οποίες εισήγαγαν τεχνολογικά εργαλεία τα οποία επιτρέπουν την αποτελεσματικότερη διαχείριση, παρακολούθηση και διεξαγωγή των κλινικών μελετών. Οι καινοτομίες αυτές συνεισφέρουν αφενός στη μείωση του κόστους των κλινικών δοκιμών και αφετέρου βοηθούν στην διαχείριση της ολοένα και αυξανόμενης πολυπλοκότητάς τους. Πρόθεση παραμένει, οι αλλαγές αυτές να γίνουν προστατεύοντας την ασφάλεια των ασθενών και διαφυλάσσοντας τα δικαιώματά τους ως συμμετέχοντες σε κλινική δοκιμή και με γνώμονα πάντα την διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων.

Αναφορικά με τη οργάνωση των κλινικών μελετών τόσο σε διαχειριστικό όσο και σε εκτελεστικό επίπεδο, είναι πλέον ξεκάθαρο ότι οι χορηγοί πρέπει να συμπεριλάβουν στο σχεδιασμό του ποιοτικού ελέγχου των κλινικών δοκιμών ως κυρίαρχη επιδίωξη την αξιολόγηση κινδύνου. Αυτό μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσει είτε σε μείωση ή σε αύξηση των αναγκών επιτήρησης μιας κλινικής δοκιμής, καθώς το σχέδιο επιτήρησης δεν είναι πλέον ένα στατικό χρονοδιάγραμμα, αλλά μεταβάλλεται σύμφωνα με την συνεχή ανατροφοδότηση που επιτρέπει η κεντρική επιτήρηση (central monitoring) αλλά και την πληροφόρηση που παρέχεται από την εφαρμοζόμενη ως τώρα εντός-κέντρου επιτήρηση (on-site monitoring).

Εν κατακλείδι, η νέα επικαιροποιημένη έκδοση του ICH GCP E6 θέτει πλέον νέα κριτήρια ποιότητας για το σχεδιασμό, την διεξαγωγή και την εποπτεία των κλινικών μελετών. Οι νέες προτεινόμενες διαδικασίες θα μπορούσαν δυνητικά να οδηγήσουν στην απλοποίηση πολλών διαδικασιών και να λειτουργήσουν ευεργετικά αυξάνοντας την αποδοτικότητα των κλινικών μελετών και μειώνοντας σημαντικά τη δαπάνη που αφορά τόσο στον ποιοτικό τους έλεγχο όσο και στην διαχείριση του κινδύνου. Ωστόσο, για να φτάσουμε στο σημείο όπου θα μπορούμε να πούμε ότι η εφαρμογή των νέων κανόνων έχει επιφέρει τα αναμενόμενα οφέλη ως προς τη διασφάλιση της επιστημονικότητας, και της ηθικής και δεοντολογίας στην διεξαγωγή των κλινικών μελετών, εντός του νομοθετικού πλαισίου δράσης που τις διέπει, θα απαιτηθεί χρόνος για την κατανόηση και εφαρμογή των προτεινόμενων κανόνων στα ήδη υπάρχοντα συστήματα διεξαγωγής και ελέγχου των κλινικών δοκιμών. Αυτό για να επιτευχθεί θα πρέπει οι εμπλεκόμενοι φορείς να επενδύσουν στην κατανόηση και επεξεργασία των προτεινόμενων αλλαγών, στην τροποποίηση των υφιστάμενων δομών και συστημάτων αλλά και στην εκπαίδευση των στελεχών τους στις νέες παραμέτρους της αναθεωρημένης οδηγίας.

Ακολουθούν πίνακες

Λέξεις κλειδιά:
Ορθή Κλινική Πρακτική,
Κλινικές Δοκιμές, Διεθνής
Συνδιάσκεψη Εναρμόνισης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αλλαγές και προσθήκες στο Γλωσσάριο (Glossary)

	ENG	GR
1.11.1	Certified Copy: A paper or electronic copy of the original record that has been verified (e.g. by a dated signature) or has been generated through a validated process to produce an exact copy having all of the same attributes and information as the original	Έντυπο ή ηλεκτρονικό αντίγραφο πρωτότυπο αρχείου το οποίο έχει επιβεβαιωθεί (πχ. Από χρονολογημένη υπογραφή) ή έχει προέλθει από μια έγκυρη διαδικασία παραγωγής ενός πιστού αντιγράφου το οποίο φέρει τα ίδια χαρακτηριστικά και πληροφορίες όπως το πρωτότυπο
1.38.1	Monitoring report: A description of the methods, responsibilities and requirements for monitoring the trial. Outcomes of any centralized monitoring should also be reported	Αναφορά επιτήρησης: Μια περιγραφή των μεθόδων, αρμοδιοτήτων και απαιτήσεων της επιτήρησης της δοκιμής. Τα αποτελέσματα οιασδήποτε εξ' αποστάσεως επιτηρήσεων θα πρέπει επίσης να αναφέρονται.
1.60.1	Validation of computerized systems: A process establishing and documenting that the specified requirements of a computerized system can be consistently fulfilled. Validation should ensure accuracy, reliability and consistent intended performance, from design until decommissioning of the system or transition to a new system.	Πιστοποίηση υπολογιστικών συστημάτων: Μια διαδικασία υπό την οποία καθιερώνεται και τεκμηριώνεται ότι οι συγκεκριμένες απαιτήσεις ενός υπολογιστικού συστήματος μπορούν με συνέπεια να καλυφθούν. Η πιστοποίηση πρέπει να εξασφαλίζει την ακρίβεια, της αξιοπιστία και την συνεπή αποδοτικότητα από τον σχεδιασμό μέχρι και την τελική απόταξη του συστήματος ή τη μετάβαση σε ένα νέο σύστημα.
2.10	All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification This principle applies to all records (paper or electronic) referenced in this guideline.	Όλες οι πληροφορίες που αφορούν στην κλινική δοκιμή πρέπει να καταγράφονται και φυλάσσονται με τέτοιο τρόπο ο οποίος να επιτρέπει την ακριβή αναφορά τους, την ερμηνεία και επαλήθευσή τους. Οι αρχές αυτές εφαρμόζονται σε όλα τα αρχεία (φυσικά/έντυπα ή ηλεκτρονικά) τα οποία αναφέρονται σε αυτή την οδηγία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αλλαγές που αφορούν στον Ερευνητή

	ENG	GR
4.	Investigator; Adequate resources	Ερευνητής; Επάρκεια πόρων
4.2.5	The investigator is responsible for supervising any individual or party to whom the investigator delegates study tasks conducted at the trial sites	Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για την εποπτεία οποιουδήποτε ατόμου ή ομάδας στο οποίο ο ερευνητής αναθέτει δραστηριότητες στο κέντρο της δοκιμής.
4.2.6.	If the investigator/ institution retains the services of any party to perform study tasks they should ensure this party is qualified to perform those study tasks and should implement procedures to ensure the integrity of the study tasks performed and any data generated	Εάν ο ερευνητής/ ίδρυμα αναθέτει οποιοσδήποτε υπηρεσίες της μελέτης σε οποιοδήποτε τρίτο πρόσωπο θα πρέπει να εξασφαλίσει ότι το πρόσωπο αυτό είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο να ασκήσει αυτές τις δραστηριότητες και θα πρέπει να εφαρμόσει διαδικασίες ώστε να εξασφαλιστεί η ακεραιότητα οποιωνδήποτε διαδικασιών της μελέτης και δεδομένων τα οποία προέκυψαν από αυτές.
4.9	Records and Reports	Αρχεία και Αναφορές

4.9.1	The investigator should maintain adequate and accurate source documents and trial records that include all pertinent observations on each of the site's trial subjects. Source data should be attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, and complete. Changes to source data should be traceable, should not obscure the original entry and should be explained if necessary (eg. via an audit trail).	Ο ερευνητής πρέπει να διατηρεί ικανά και ακριβή πηγαία έγγραφα και αρχεία της δοκιμής τα οποία περιλαμβάνουν όλες τις σχετικές περιγραφές για κάθε έναν από τους συμμετέχοντες. Τα πηγαία έγγραφα πρέπει να είναι αποδοτέα, ευκρινή, επικαιροποιημένα, πρωτότυπα, ακριβή και πλήρη. Οι μεταβολές στα πηγαία έγγραφα πρέπει να είναι ανιχνεύσιμες, δεν πρέπει να επικαλύπτουν τις πρωτότυπες εγγραφές και πρέπει να επεξηγούνται εάν είναι απαραίτητο (πχ, μέσω δοκιμαστικού ελέγχου).
-------	--	---

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Προσθήκη οδηγιών ορθής κλινικής πρακτική σχετικά με τις υποχρεώσεις του χορηγού; Διαχείριση της Ποιότητας

	ENG	GR
5.	<p>Sponsor; Quality Management</p> <p>The sponsor should implement a system to manage quality throughout the design, conduct, recording, evaluation, reporting and archiving of clinical trials.</p> <p>Sponsors should focus on trial activities essential to ensuring human subject protection and the reliability of trial results. Quality management includes the efficient design of clinical trial protocols, data collection tools and procedures, and the collection of information that is essential to decision making.</p> <p>The methods used to assure and control the quality of the trial should be proportionate to the risks inherent in the trial and the importance of the information collected. The sponsor should ensure that all aspects of the trial are operationally feasible and should avoid unnecessary complexity, procedures and data collection. Protocols, case report forms, and other operational documents should be clear, concise and consistent.</p> <p>The quality management system should use a risk-based approach as described below.</p>	<p>Χορηγός; Διαχείριση Ποιότητας</p> <p>Ο χορηγός πρέπει να εφαρμόσει ένα σύστημα για την διαχείριση της ποιότητας το οποίο θα διέπει το σχεδιασμό, την διεξαγωγή, την καταγραφή, την αξιολόγηση, την αναφορά και την αρχειοθέτηση των κλινικών μελετών.</p> <p>Οι χορηγοί πρέπει να επικεντρωθούν σε δραστηριότητες της δοκιμής βασικές για την εξασφάλιση της προστασίας των συμμετεχόντων και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των δοκιμών. Η διαχείριση της ποιότητας περιλαμβάνει τον αποτελεσματικό σχεδιασμό των πρωτοκόλλων της κλινικής μελέτης, τα εργαλεία συλλογής δεδομένων και διαδικασίες και την συλλογή των πληροφοριών εκείνων που είναι απαραίτητες για την λήψη αποφάσεων.</p> <p>Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εξασφάλιση και τον έλεγχο της ποιότητας της δοκιμής θα πρέπει να είναι ανάλογοι προς τους κινδύνους που ενέχει η δοκιμή και η σημασία των πληροφοριών που συλλέγονται. Ο χορηγός πρέπει να διασφαλίσει ότι όλες οι πτυχές της δοκιμής είναι λειτουργικά πραγματοποιήσιμες και θα πρέπει να αποφεύγεται η άσκοπη πολυπλοκότητα, αλλά και οι άσκοπες διαδικασίες και συλλογή δεδομένων. Τα Πρωτόκολλα, οι φόρμες αναφοράς περιστατικών, και άλλα επιχειρησιακά έγγραφα θα πρέπει να είναι σαφή, ακριβή και συνεπή.</p> <p>Το σύστημα διαχείρισης της ποιότητας θα πρέπει να χρησιμοποιεί μια προσέγγιση με βάση τον κίνδυνο, όπως περιγράφεται παρακάτω.</p>

5.0.1	<p><i>Critical Process and Data Identification</i></p> <p>During protocol development, the sponsor should identify those processes and data that are critical to assure human subject protection and the reliability of study results.</p>	<p><i>Κρίσιμη διαδικασία και ταυτοποίηση Δεδομένων</i></p> <p>Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του πρωτοκόλλου, ο χορηγός θα πρέπει να προσδιορίσει τις διαδικασίες εκείνες και τα δεδομένα που είναι κρίσιμης σημασίας για την εξασφάλιση προστασίας συμμετεχόντων και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της μελέτης.</p>
5.0.2	<p><i>Risk Identification</i></p> <p>Risks to critical study processes and data should be identified. Risks should be considered at both the system level (e.g., facilities, standard operating procedures, computerized systems, personnel, vendors) and clinical trial level (e.g., investigational product, trial design, data collection and recording).</p>	<p><i>Προσδιορισμός των κινδύνων</i></p> <p>Κίνδυνοι που εντοπίζονται σε κρίσιμες διαδικασίες της μελέτης και δεδομένα πρέπει να αναγνωρίζονται. Οι κίνδυνοι θα πρέπει να εξετάζονται τόσο σε επίπεδο συστήματος (π.χ., εγκαταστάσεις, τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας, ηλεκτρονικά συστήματα, προσωπικό, προμηθευτές) και το επίπεδο κλινικής δοκιμής (π.χ. ερευνητικό προϊόν, σχεδιασμός της μελέτης, τη συλλογή δεδομένων και καταγραφή).</p>
5.0.3.	<p><i>Risk Evaluation</i></p> <p>The identified risks should be evaluated by considering:</p> <p>(a) The likelihood of errors occurring, given existing risk controls.</p> <p>(b) The impact of such errors on human subject protection and data integrity.</p> <p>(c) The extent to which such errors would be detectable</p>	<p><i>Αξιολόγηση κινδύνου</i></p> <p>Οι εντοπισμένοι κίνδυνοι θα πρέπει να αξιολογούνται σχετικά με:</p> <p>(α) Την πιθανότητα εμφάνισης σφαλμάτων, σύμφωνα με τους υπάρχοντες ελέγχους κινδύνου.</p> <p>(β) Την επίπτωση αυτών των σφαλμάτων στην προστασία των συμμετεχόντων και την ακεραιότητα των δεδομένων.</p> <p>(γ) Το βαθμό στον οποίο αυτά τα λάθη μπορούν να είναι ανιχνεύσιμα</p>
5.0.4.	<p><i>Risk Control</i></p> <p>The sponsor should identify those risks that should be reduced (through mitigating actions) and/or can be accepted. Risk mitigation activities may be incorporated in protocol design and implementation, monitoring plans, agreements between parties defining roles and responsibilities, systematic safeguards to ensure adherence to standard operating procedures, and training in processes and procedures.</p> <p>Predefined quality tolerance limits should be established, taking into consideration the medical and statistical characteristics of the variables as well as the statistical design of the trial, to identify systematic issues that can impact subject safety or data integrity. Detection of deviations from the predefined quality tolerance limits should trigger an evaluation to determine if action is needed.</p>	<p><i>Έλεγχος Κινδύνου</i></p> <p>Ο χορηγός πρέπει να εντοπίζει τους κινδύνους εκείνους που πρέπει να μειωθούν (με τα μέτρα περιορισμού) και/ή μπορούν να γίνουν δεκτοί. Δραστηριότητες περιορισμού του κινδύνου μπορούν να ενσωματωθούν στο σχεδιασμό του πρωτοκόλλου και στην υλοποίηση, τα σχέδια επιτήρησης, τις συμφωνίες μεταξύ των μερών για τον καθορισμό των ρόλων και των αρμοδιοτήτων, συστηματική εγγυήσεις για την τήρηση των τυποποιημένων διαδικασιών λειτουργίας, και την εκπαίδευση στις διεργασίες και στις διαδικασίες.</p> <p>Πρέπει να καθοριστούν προκαθορισμένα όρια ανοχής ποιότητας, λαμβάνοντας υπόψη τα κλινικά και στατιστικά χαρακτηριστικά των μεταβλητών, καθώς και το στατιστικό σχεδιασμό της δοκιμής, για τον εντοπισμό συστηματικών ζητημάτων που μπορούν να επηρεάσουν την ασφάλεια των συμμετεχόντων ή η ακεραιότητα των δεδομένων. Η ανίχνευση των αποκλίσεων από τα προκαθορισμένα όρια ανοχής ποιότητας πρέπει να υποκινεί μια αξιολόγηση για να καθοριστεί εάν κάποια δράση είναι απαραίτητη.</p>

5.0.5.	<i>Risk Communication</i> The quality management activities should be documented and communicated to stakeholders to facilitate risk review and continual improvement during clinical trial execution.	<i>Επικοινωνία του Κινδύνου</i> Οι δραστηριότητες διαχείρισης της ποιότητας πρέπει να τεκμηριώνονται και να γνωστοποιούνται στους ενδιαφερόμενους ώστε να διευκολυνθεί η αξιολόγηση του κινδύνου και συνεχή βελτίωση κατά την εκτέλεση της κλινικής δοκιμής.
5.0.6.	<i>Risk Review</i> The sponsor should periodically review risk control measures to ascertain whether the implemented quality management activities remain effective and relevant, taking into account emerging knowledge and experience.	<i>Αξιολόγηση κινδύνου</i> Ο ανάδοχος θα πρέπει να επανεξετάζει περιοδικά μέτρα ελέγχου του κινδύνου ώστε να διαπιστωθεί αν εφαρμοσμένες δραστηριότητες διαχείρισης της ποιότητας παραμένουν ενεργές και σχετικές, λαμβάνοντας υπόψη την γνώση που προκύπτει και την εμπειρία.
5.0.7	<i>Risk Reporting</i> The sponsor should describe the quality management approach implemented in the trial and summarize important deviations from the predefined quality tolerance limits in the clinical study report (ICH E3, Section 9.6 Data Quality Assurance).	<i>Αναφορά κινδύνου</i> Ο χορηγός θα πρέπει να περιγράψει την προσέγγιση διαχείρισης της ποιότητας που εφαρμόζεται στη δοκιμή και να συνοψίζει τις σημαντικές αποκλίσεις από τα όρια ανοχής της προκαθορισμένης ποιότητας στην τελική αναφορά της κλινικής μελέτης (ICH E3 , Παράγραφος 9.6 Διασφάλιση Ποιότητας Δεδομένων).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Προσθήκες σχετικές με τους κατ' ανάθεση οργανισμούς έρευνας (Contract Research Organization) και την διαχείριση της μελέτης, το χειρισμό των δεδομένων και την τήρηση αρχείων & (Trial Management, Data Handling and Record Keeping)

	ENG	GR
5.2.	Contract Research Organization	
5.2.1.	The Sponsor should ensure oversight of any trial-based duties and functions carried out on its behalf	Ο χορηγός πρέπει να διασφαλίσει την εποπτεία όλων των σχετικών με την δοκιμή υποχρεώσεων και λειτουργιών που διεξάγονται αντί αυτού.
5.2.2.	Any trial-related duty and function that is transferred to an assumed by a CRO should be specified in writing	Όλες οι υποχρεώσεις και λειτουργίες που μεταφέρονται από το χορηγό σε ένα CRO πρέπει να αναφέρονται γραπτώς.
5.5	Trial Management, Data Handling, and Record Keeping	
5.5.3	The SOPs should cover system setup, installation and use. The SOPs should describe system validation and functionality testing data collection and handling system maintenance, system security measures, change control, data backup, recovery, contingency planning and decommissioning. The responsibilities of the sponsor, investigator and other parties with respect to the use of these computerized systems should be clear, and the users should be provided with training in the used of the systems.	Τα SOP πρέπει να καλύπτουν, δομή του συστήματος, εγκατάσταση και χρήση. Τα SOP πρέπει να περιγράφουν την επικύρωση του συστήματος και την δοκιμασία της λειτουργικότητας, τη συλλογή και διαχείριση των δεδομένων, την συντήρηση του συστήματος, τα μέτρα ασφάλειας του συστήματος, την αλλαγή ελέγχου, την δημιουργία αντιγράφων ασφαλείας δεδομένων, την ανάκτηση, το σχέδιο έκτακτης ανάγκης και την κατάρτιση. Οι αρμοδιότητες του χορηγού, του ερευνητή και άλλων μερών αναφορικά με τη χρήση αυτών των υπολογιστικών συστημάτων πρέπει να είναι σαφής, και οι χρήστες πρέπει να εκπαιδεύονται στην χρήση των συστημάτων.

5.5.4.	If data are transformed during processing, it should always be possible to compare the original data and observations with the processed data.	Εάν τα δεδομένα τροποποιούνται κατά την διάρκεια της επεξεργασίας τους, πρέπει πάντα να υπάρχει η δυνατότητα σύγκρισης των πρωτότυπων δεδομένων και παρατηρήσεων με τα επεξεργασμένα δεδομένα.
--------	--	--

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Προσθήκη οδηγιών ορθής κλινικής πρακτικής σχετικά με την επιτήρηση (Monitoring)

	ENG	GR
5. 18.3	<p>The sponsor should develop a systematic, prioritized, risk-based approach to monitoring clinical trials. The flexibility in the extent and nature of monitoring described in this section is intended to permit varied approaches that improve the effectiveness and efficiency of monitoring. A combination of on-site and centralized monitoring activities may be appropriate. The sponsor should document the rationale for the chosen monitoring strategy (e.g., in the monitoring plan).</p> <p>On-site monitoring is performed at the sites at which the clinical trial is being conducted.</p> <p>Centralized monitoring is a remote evaluation of ongoing and/or cumulative data 1135 collected from trial sites, in a timely manner. Centralized monitoring processes provide 1136 additional monitoring capabilities that can complement and reduce the extent and/or 1137 frequency of on-site monitoring by such methods as:</p> <p>(a) Routine review of submitted data.</p> <p>(b) Identification of missing data, inconsistent data, data outliers or unexpected lack of variability and protocol deviations that may be indicative of systematic or significant errors in data collection and reporting at a site or across sites, or may be indicative of potential data manipulation or data problems.</p> <p>(c) Using statistical analyses to identify data trends such as the range and consistency of data within and across sites.</p> <p>(d) Analyzing site characteristics and performance metrics.</p> <p>(e) Selection of sites and/or processes for targeted on-site monitoring.</p>	<p>Ο χορηγός πρέπει να εξελίξει μια συστηματική, βάσει προτεραιοτήτων και βάσει κινδύνου προσέγγιση στην επιτήρηση των κλινικών μελετών. Η ελαστικότητα και φύση της επιτήρησης που περιγράφεται σε αυτή την ενότητα προτίθεται να επιτρέψει ποικίλες προσεγγίσεις οι οποίες βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα και αποδοτικότητα της επιτήρησης. Ένα συνδυασμός εντός κέντρου και κεντρικής επιτήρησης μπορεί να είναι ο καταλληλότερος. Ο χορηγός πρέπει να καταγράψει το σκεπτικό της επιλεγμένης στρατηγικής επιτήρησης (π.χ. στο πλάνο επιτήρησης).</p> <p>Η εντός κέντρου επιτήρηση διεξάγεται στα κέντρα στα οποία διεξάγεται η κλινική μελέτη</p> <p>Κεντρική επιτήρηση είναι η εξ αποστάσεως αξιολόγηση των συνεχιζόμενων ή/ και αθροιστικών δεδομένων τα οποία συλλέγονται από τα κέντρα της μελέτης σε τακτά χρονικά διαστήματα. Διαδικασίες κεντρικής επιτήρησης παρέχουν επιπλέον δυνατότητες επιτήρησης οι οποίες συμπληρώνουν και μειώνουν την ανάγκη επιτήρησης των κέντρων εφαρμόζοντας μεθόδους όπως:</p> <p>(α) Καθιερωμένη επισκόπηση των κατατεθειμένων δεδομένων</p> <p>(β) Αναγνώριση των απολεσθέντων δεδομένων, μη συνεπή δεδομένα, παρεκτρεπόμενες τιμές, μη αναμενόμενη απώλεια μεταβλητότητας και αποκλείσεις του πρωτοκόλλου οι οποίες μπορεί να είναι ενδεικτικές συστηματικών ή σημαντικών σφαλμάτων στη συλλογή δεδομένων και στην αναφορά τους από τα κέντρα ή μεταξύ των κέντρων, ή μπορεί να είναι ενδεικτικά πιθανής παραποίησης των δεδομένων ή προβλημάτων στα δεδομένα.</p> <p>(γ) Η χρήση στατικών αναλύσεων για την αναγνώριση τάσεων στα δεδομένα όπως το εύρος και η συνέπεια των δεδομένων εντός μεταξύ των κέντρων.</p> <p>(δ) Ανάλυση των χαρακτηριστικών και δεικτών αποδοτικότητας</p> <p>(ε) Επιλογή των κέντρων ή/ και διαδικασίες για στοχευμένη επί τόπου επιτήρηση.</p>

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Προσθήκες σχετικές με την αναφορά της επιτήρησης (Monitoring report) και του Σχεδίου επιτήρησης (Monitoring plan)

	ENG	GR
5.18.6	<p>Monitoring report</p> <p>Monitoring results should be provided to the sponsor (including appropriate management and staff responsible for trial and site oversight) in a timely manner for review and follow up as indicated. Results of monitoring activities should be documented in sufficient detail to allow verification of compliance with the monitoring plan.</p>	<p>Τα αποτελέσματα της επιτήρησης πρέπει να παρέχονται στο χορηγό (περιλαμβανομένων και του προσωπικού υπευθύνου για την διεξαγωγή και εποπτείας της μελέτης στο κέντρο) σε τακτά χρονικά διαστήματα για επιθεώρηση και παρακολούθηση ως ενδείκνυται. Τα αποτελέσματα των διαδικασιών της επιτήρησης πρέπει να καταγράφονται με επαρκή λεπτομέρεια ώστε να επιτρέπουν την επαλήθευση της συμμόρφωσης με το πλάνο επιτήρησης.</p>
5.18.7	<p>Monitoring plan</p> <p>The sponsor should develop a monitoring plan that is tailored to the specific human subject protection and data integrity risks of the trial. The plan should describe the monitoring strategy, the monitoring responsibilities of all the parties involved, the various monitoring methods to be used and the rationale for their use. The plan should also emphasize the monitoring of critical data and processes. Particular attention should be given to those aspects that are not routine clinical practice and that require additional training. The monitoring plan should reference the applicable policies and procedures.</p>	<p>Ο χορηγός πρέπει να αναπτύξει ένα πλάνο επιτήρησης το οποίο είναι προσαρμοσμένο στην προστασία των ανθρώπων και στην διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων της δοκιμής. Το σχέδιο πρέπει να περιγράφει τη στρατηγική της επιτήρησης, της αρμοδιότητες της επιτήρησης όλων των εμπλεκόμενων μερών, τις διάφορες μεθόδους επιτήρησης που θα χρησιμοποιηθούν καθώς και το σκεπτικό για τη χρήση τους. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε αυτούς τους παράγοντες που δεν εμπíπτουν στην καθιερωμένη κλινική πρακτική και απαιτούν επιπλέον εκπαίδευση. Το σχέδιο επιτήρησης πρέπει αναφέρεται στις ισχύουσες πολιτικές και διαδικασίες.</p>

Βιβλιογραφία

1. Regulation EU No 536/2014 Of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf. Τελευταία προσπέλαση: 19/1/2016
2. ICH, “Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2).” 11-Jun-2015. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Addendum_Step2.pdf. Τελευταία προσπέλαση: 19/1/2016
3. EMA, “Reflection paper on risk-based quality management in clinical trials,” 18-Nov-2013. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf. Τελευταία προσπέλαση: 19/1/2016
4. ICH, “Quality Risk Management Q9. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf. Τελευταία προσπέλαση: 19/1/2016.

ΑΡΧΕΙΑ

ΕΛ.Ε.Φ.Ι.

(Ελληνική Εταιρεία
Φαρμακευτικής Ιατρικής)



eJOURNAL



Τεύχος 9^ο - Δεκέμβριος 2015

4μηνιαίο ηλεκτρονικό περιοδικό της Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακευτικής Ιατρικής (ΕΛ.Ε.Φ.Ι.). www.elefi.gr

Δωρεάν μη κερδοσκοπική επιστημονική έκδοση. Δεν επιτρέπεται η αναδημοσίευση των κειμένων χωρίς την άδεια των συγγραφέων και της ΕΛΕΦΙ. Τα κείμενα απηχούν τις απόψεις των συγγραφέων.

Σχεδιασμός: Γιάννα Νίκης,
/ 6973236595