

### Editor in chief

Β. Μπαρούτσου

### Συντακτική Επιτροπή

Ε. Αλαβέρα

Ε. Ανθοπούλου

Ι. Αθανασιάδης

Κ. Σταυρινός

Χ. Ελευθερίου

Α. Χανιώτης

### ΔΙΑΒΑΣΤΕ ΣΕ ΑΥΤΟ ΤΟ ΤΕΥΧΟΣ:

20th International Conference on Pharmaceutical Medicine-ICPM 2022

σελ. 3

Βιβλιογραφική ανασκόπηση

σελ. 4

Regulatory Science: Μία Νέα Διάσταση στα Κανονιστικά Θέματα

σελ. 7

Η Επόμενη Μέρα στη Βιοϊατρική Έρευνα και τις Κλινικές Μελέτες στην Ελλάδα

σελ. 10

Το Δίκτυο EHDEN και ο Ρόλος του INEB/EKETA

σελ. 13

Σενάριο Χρήσης: Απαιτήσεις Συστημάτων για τον Εθνικό ΑΗΦΥ σε Κλινικές Δοκιμές

σελ. 16

Investigational Drug Supply for Seriously Ill Patients in Time of War

σελ. 19



Jenny Kendler's *Birds Watching at Storm King Art Center* in the Hudson Valley, as part of *Indicators: Artists on Climate Change* (2018).

**α**γαπητά μέλη, φίλοι και συνάδελφοι,

Το 2022 είναι μια ξεχωριστή χρονιά για την ΕΛ.Ε.Φ.Ι. Θα υποδεχθούμε το πολυαναμενόμενο 20<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο Φαρμακευτικής Ιατρικής - ICPM στην Αθήνα μεταξύ 19-21 Οκτωβρίου.

Θα είναι η πρώτη φορά που το ICPM θα διεξαχθεί στην Αθήνα, με φυσική παρουσία όσο και διαδικτυακά, διασφαλίζοντας ότι θα έχετε πρόσβαση στις πιο πρόσφατες επιστημονικές και ερευνητικές ενημερώσεις, από όπου κι αν βρίσκεστε.

Θα χαρούμε να σας καλωσορίσουμε σε ένα ζωντανό, διαδραστικό συνέδριο σχετικά με το τι αναμένεται στη Φαρμακευτική Ιατρική, όπου θα συναντήσετε και θα ανταλλάξετε απόψεις με ακαδημαϊκούς και κλινικούς ερευνητές, ρυθμιστικούς φορείς, ειδικούς σε θέματα πολιτικής υγείας, βιοηθικούς, εμπειρογνώμονες έρευνας & ανάπτυξης, εκπροσώπους ασθενών και επιστήμονες της Φαρμακευτικής Ιατρικής.

Εκλεκτοί προσκεκλημένοι του οικοσυστήματος της Παγκόσμιας Έρευνας & Ανάπτυξης Φαρμάκων, Εμβολίων και Νέων Τεχνολογιών θα συναντηθούν με ειδικούς στη Φαρμακευτική Ιατρική για να συζητήσουν με στελέχη Οργανισμών

συνέχεια σελ.2

**ipm** 20th International Conference on Pharmaceutical Medicine  
Hybrid Meeting 19-21 October 2022 SNFCC, Athens - Greece  
What lies ahead in Pharmaceutical Medicine



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](mailto:president@elefi.gr)

[www.elefi.gr](http://www.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.

*συνέχεια από σελ.1*

WMA, CIOMS, EUPATI, Pharma Train, Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Έρευνας (ERC), Ελβετικό Οργανισμό Κλινικών Δοκιμών (SCTO), Faculty of Pharmaceutical Medicine/UK, MHRA, EMA και διεθνών Πανεπιστημίων σχετικά με τις τρέχουσες και αναδυόμενες τάσεις στην βιοϊατρική έρευνα, στην ιατρική ακριβείας, στις προηγμένες θεραπείες, στα ιατροτεχνολογικά προϊόντα, στην εξελισσόμενη ψηφιακή διακυβέρνηση της έρευνας και τις σύγχρονες ηθικές προκλήσεις.

Η ΕΛ.Ε.Φ.Ι. & η IFAPP σας προσκαλούν σε μια εις βάθος εξερεύνηση του μέλλοντος της Φαρμακευτικής Ιατρικής μέσω των εργασιών του ICPM 2022 και σας προσφέρουν αποκλειστική πρόσβαση σε συζητήσεις με ειδικούς, διεθνή δίκτυα καθώς και ευκαιρίες για γνωριμία με διακεκριμένους ομιλητές και συναδέλφους επιστήμονες.

Για περισσότερες πληροφορίες επισκεφθείτε το [www.icpm2022.gr](http://www.icpm2022.gr) και εγγραφείτε τώρα.

Σας περιμένουμε στο Κέντρο Πολιτισμού Ίδρυμα Σταύρος Νιάρχος για ένα μοναδικό ταξίδι στις μελλοντικές προοπτικές στη Φαρμακευτική Ιατρική.

*Εκ μέρους της Οργανωτικής Επιτροπής ICPM 2022  
Δρ Βαρβάρα Μπαρούτσου,  
Παθολόγος, GFMD, EMAUD, Πρόεδρος ELEFI, Εκλεγμένος Πρόεδρος  
IFAPP*



## 20th International Conference on Pharmaceutical Medicine

Hybrid Meeting **19-21 October 2022** SNFCC, Athens - Greece

### What lies ahead in Pharmaceutical Medicine

Trends Reigniting Biomedical Research &  
Disruptive Technologies, Accelerating R&D  
and Advancing Clinical Medicine.

[www.icpm2022.gr](http://www.icpm2022.gr)

### Have you submitted your abstract?

Submission deadline: **June 30th, 2022**

[SUBMIT YOUR ABSTRACT](#)

### Call for Speakers - Open Science

Due date for submissions: **June 30th, 2022**

[CALL FOR SPEAKERS](#)

### Have you booked your seat?

Early rate registration deadline: **June 30th, 2022**

Join us in Athens and profit  
from the many opportunities  
for networking!

[REGISTRATIONS](#)

## Βιβλιογραφική ανασκόπηση

1. Πηγή: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2204695>

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

### EDITORIAL



## Does the World Still Need New Covid-19 Vaccines?

Hanna Nohynek, M.D., Ph.D., and Annelies Wilder-Smith, M.D., Ph.D.

Although there was a global shortage of Covid-19 vaccines in 2021, by mid 2022, the vaccine supply will no longer be a limiting factor in efforts to provide more equitable coverage. As of April 19, 2022, approximately 11.5 billion Covid-19 vaccine doses have been administered globally.<sup>1</sup> Scaling up manufacturing capacity for currently available vaccines at the speed promised by vac-

of the world population by mid 2022.<sup>2</sup> So why do we still need new Covid-19 vaccines?

A total of 344 Covid-19 vaccine candidates have been developed or are still in development.<sup>3</sup> Of these, 31 vaccine products are already in large-scale use after conditional approval by national regulatory authorities or under the WHO Emergency Use Listing. At least five different technol-

2. Πηγή: [https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2793011?guestAccessKey=3571e33b-2ed8-425a-9071-ec2342d6fa37&utm\\_source=silverchair&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=article\\_alert-jama&utm\\_term=mostread&utm\\_content=olf-widget\\_06012022](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2793011?guestAccessKey=3571e33b-2ed8-425a-9071-ec2342d6fa37&utm_source=silverchair&utm_medium=email&utm_campaign=article_alert-jama&utm_term=mostread&utm_content=olf-widget_06012022)

#### VIEWPOINT

### COVID-19 in 2022—The Beginning of the End or the End of the Beginning?

**Carlos del Rio, MD**  
Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia; and Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Georgia Grady Health System, Atlanta.

**Preeti N. Malani, MD, MSJ**  
Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Michigan,

**Now in the third year** of the coronavirus pandemic, well after the Omicron variant surge, both in the US and globally the number of daily cases had been declining to their lowest levels in more than 6 months. While it seemed that SARS-CoV-2 was moving toward endemicity, US infections are again rising in May 2022, and the reported number of cases is likely a gross underestimate of actual infections because many infections are unreported with increasing at-home testing. Several factors help explain the current trends: The emergence of the BA.2 subvariant of Omicron and the more recently identified subvariant called BA.2.12.1, the limited durability of protection from infection both from vaccination and prior infection, and lifting of mandates (such as mask use) and other restrictions across the country.

#### Subvariants of Omicron

or intrinsic transmissibility could also contribute to the observed differences in epidemic growth rates.

As with BA.2.12.1, individuals previously infected with an earlier Omicron variant (BA.1) do not appear to be well protected against infection from BA.4 and BA.5. Fortunately, BA.4 and BA.5 do not seem to cause more severe disease than previous variants. In the US, BA.2 and BA.2.12.1 remain the dominant variants as of mid-May 2022, but it is likely that more cases will result from BA.4 and BA.5 infection as the summer approaches and as more cases are imported from South Africa and Europe. In summary, since the emergence of Omicron, SARS-CoV-2 is rapidly becoming much more efficient in transmission and more likely to evade immunity.

#### Controlling Spread of COVID-19

As the initial Omicron wave was receding in the US, the Cen-



### 3. Πηγή: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2792247>

#### Clinical Review & Education

JAMA | Special Communication

## Ethical Considerations for the Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Research The PRO Ethics Guidelines

Samantha Cruz Rivera, PhD; Olalekan Lee Alyegbusi, PhD; Jonathan Ives, PhD; Heather Draper, PhD; Rebecca Mercleca-Bebber, PhD; Carolyn Ellis, PhD; Amanda Hunn, MA; Jane A. Scott, PhD; Conrad V. Fernandez, MD; Andrew P. Dickens, PhD; Nicola Anderson, MSc; Vishal Bhatnagar, MD; Andrew Bottomley, PhD; Lisa Campbell, MD; Clive Collett, MA; Phillip Collis; Kathrine Craig, PhD; Hugh Davies, MD; Robert Golub, MD; Lesley Gosden; Ari Gnanasakthy, MSc; Elin Haf Davies, PhD; Maria von Hildebrand; Janet M. Lord, PhD; Nirosha Mahendraratnam, PhD; Tempel Miyajl, MSc; Thomas Morel, PhD; Joao Monteiro, PhD; Ann-Dorthe Olsen Zwitsler, PhD; John Devin Pelpert, PhD; Jessica Roydhouse, PhD; Angela M. Stover, PhD; Roger Wilson, CBE; Christina Yap, PhD; Melanie J. Calvert, PhD

**IMPORTANCE** Patient-reported outcomes (PROs) can inform health care decisions, regulatory decisions, and health care policy. They also can be used for audit/benchmarking and monitoring symptoms to provide timely care tailored to individual needs. However, several ethical issues have been raised in relation to PRO use.

**OBJECTIVE** To develop international, consensus-based, PRO-specific ethical guidelines for clinical research.

**EVIDENCE REVIEW** The PRO ethics guidelines were developed following the Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) Network's guideline development framework. This included a systematic review of the ethical implications of PROs in clinical research. The databases MEDLINE (Ovid), Embase, AMED, and CINAHL were searched from inception until March 2020. The keywords *patient reported outcome\** and *ethic\** were used to search the databases. Two reviewers independently conducted title and abstract screening before full-text screening to determine eligibility. The review was supplemented by the SPIRIT-PRO Extension recommendations for trial protocol. Subsequently, a 2-round international Delphi process (n = 96 participants; May and August 2021) and a consensus meeting (n = 25 international participants; October 2021) were held. Prior to voting, consensus meeting participants were provided with a summary of the Delphi process results

 Multimedia

 Supplemental content

### 4.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Πηγή: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2201433>

Perspective

## A Data Infrastructure for Clinical Trial Diversity

David Blumenthal, M.D., M.P.P., and Cara V. James, Ph.D.

Federal research and regulatory authorities have long sought to increase the number of people from underrepresented racial and ethnic populations who are included as participants in clinical

research. Recently, the Centers for Medicare and Medicaid Services has required, in conditionally approving Aduhelm (aducanumab) for use in clinical trials, that those trials enroll represen-

ted interventions. This ability could help increase the appropriateness, and thus the equity, of care for historically marginalized groups.

Achieving this form of diver-

cal research enterprise, geographic and economic factors that discourage participation by communities of color, lack of inclusion of diverse communities in the planning and execution of research, and a dearth of clinical investigators from historically marginalized groups.<sup>4</sup>

An additional barrier, and one that requires governmental attention, is the lack of robust and re-

5.



Πηγή: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.22.0053>

COMMENTARY

## Transforming Care and Outcomes with Digital Health Through and Beyond the Pandemic

Jennifer Zelmer, PhD, MA, Aziz Sheikh, MD, MBBS, MSc, Eyal Zimlichman, MD, MSc, David W. Bates, MD, MS

DOI: 10.1056/CAT.22.0053

The Covid-19 pandemic has magnified fault lines in local, national, and global health systems, while simultaneously reinforcing the importance of fostering health system resilience. Nowhere has this been more obvious than with digital health solutions, which, for decades, have been much slower than promised in enabling excellence. The pandemic has greatly accelerated use of digital health in areas such as public health surveillance and virtual care in many countries, highlighting some of the many ways in which digital health can strengthen and enhance health care planning and delivery, as well as enable safer, higher-quality care. The stress test of the pandemic has also brought into focus gaps and challenges, including important health IT and governance barriers. Drawing on real-

6.

Πηγή: <https://www.fda.gov/media/158581/download>

PERSPECTIVE

REAL-WORLD EVIDENCE — WHERE ARE WE NOW?

## Real-World Evidence — Where Are We Now?

John Concato, M.D., M.P.H., and Jacqueline Corrigan-Curay, J.D., M.D.

More than 5 years after the passage of the 21st Century Cures Act of 2016, the terms “real-world data” (RWD) and “real-world evidence” (RWE) are being used inconsistently and sometimes interchangeably. This imprecision has complicated efforts to assess the impact of such data and evidence and hindered attempts to track their use.

The Food and Drug Administration (FDA), in its *Framework for FDA’s Real-World Evidence Program*,<sup>1</sup> defined RWD as “data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources” and defined RWE as “clinical evidence about the usage and

architecture is involved. Providing more specifics about data sources and study design can reduce confusion over RWD and RWE.<sup>2</sup>

The second misconception is that a simple dichotomy between randomized, controlled trials (RCTs) and observational studies delineates the entire landscape of study design.<sup>3</sup> Although randomization of treatment assignment is a key strength of RCTs, not all clinical trials are randomized; rather, their defining feature is assignment of treatment according to an investigational protocol. For example, in single-group trials, investigators assign participants to receive an intervention without randomization — and

used properly, the terms “interventional studies” and “noninterventional studies” have advantages in describing whether the treatment of interest was administered according to a study protocol.

These conceptual distinctions were less pertinent when causal inferences regarding therapeutic effectiveness relied mainly on interventional studies with primary data collected in traditional RCTs. Increasingly, however, RCTs incorporate RWD, and when randomization isn’t feasible for ethical or other reasons, externally controlled trials include a comparator group derived entirely from a source of secondary data (“external” to the treatment



# Regulatory Science: Μία Νέα Διάσταση στα Κανονιστικά Θέματα

Γρηγόρης Αγκυραλίδης  
 Φαρμακοποιός MSc  
 Head of Regulatory Affairs  
 Boehringer Ingelheim Ελλάς  
 Μονοπρόσωπη Α.Ε.

Ο χώρος του φαρμάκου χαρακτηρίζεται από υψηλές κανονιστικές απαιτήσεις. Ειδικότερα τις τρεις τελευταίες δεκαετίες η φαρμακευτική νομοθεσία έχει αναπτυχθεί αλλά και αυστηροποιηθεί τόσο σε διεθνές, όσο και σε Ευρωπαϊκό και εθνικό επίπεδο.

Ο στόχος πλέον δεν είναι μόνο η διασφάλιση της παραγωγής φαρμάκων που δεν θα θέτουν σε κίνδυνο την ακεραιότητα, την υγεία και την ευζωία των ασθενών αλλά η διάθεση φαρμάκων που πληρούν υψηλά κριτήρια ποιότητας, ασφάλειας, και αποτελεσματικότητας. Επίσης, έχουν αναπτυχθεί με αυστηρά κριτήρια τόσο κατά τη φαρμακευτική και προκλινική έρευνα, όσο και κατά την κλινική έρευνα. Η μεταφορά και η φύλαξή τους διεξάγεται με συγκεκριμένες προδιαγραφές στα σημεία διάθεσής τους προς τους ασθενείς. Παράλληλα καταγράφεται η πορεία τους από τη στιγμή που απελευθερώνονται από το εργοστάσιο παραγωγής έως τη στιγμή που διατίθενται στους ασθενείς. Η διαχείριση του κύκλου ζωής (life cycle management) των δραστηριοτήτων αυτών είναι διαρκής και υπό στενή επιτήρηση, τόσο από τις φαρμακευτικές εταιρείες, όσο και από τις υγειονομικές αρχές. Φυσικά σημαντική προτεραιότητα δίνεται στην Φαρμακοεπαγρύπνηση προεγκριτικά, μετεγκριτικά και μετά τη διάθεση ενός φαρμάκου στην αγορά.

Στο πλαίσιο αυτό, ο ρόλος των κανονιστικών υποθέσεων είναι να συγκεράσουν, να συντονίσουν και να αλληλοεπιδράσουν με τις υγειονομικές αρχές διατηρώντας όλα τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά σε υψηλό επίπεδο, ανταποκρινόμενα στις διεθνείς απαιτήσεις και μέσα από διαδικασίες διαρκούς βελτιστοποίησης.

Ωστόσο, αυτό που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια είναι ότι η φαρμακευτική τεχνολογία, η ιδιαιτέρως αναπτυσσόμενη βιοτεχνολογία και γενικότερα οι βιοιατρικές επιστήμες εξελίσσονται με ραγδαίο ρυθμό. Η καινοτομία στις θεραπευτικές προσεγγίσεις και η διαρκής αναζήτηση για κάλυψη των αναγκών των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των καταστάσεων για τις οποίες δεν υπάρχει ήδη επαρκής αντιμετώπιση (unmet medical need) προχωρούν ταχύτατα. Ο εντατικός αυτός αγώνας δρόμου συχνά εμφανίζεται να εξελίσσεται με τρόπο που ξεπερνά τις αντίστοιχες εξελίξεις στο κανονιστικό πλαίσιο. Έτσι, ενώ η φαρμακευτική νομοθεσία και οι κανονιστικές απαιτήσεις εκ φύσεως διασφαλίζουν τη συμμόρφωση της φαρμακευτικής βιομηχανίας ειδικά και της θεραπευτικής γενικότερα, τίθεται το ερώτημα πώς η διασφάλιση της κανονιστικής συμμόρφωσης θα συμβαδίζει, αλλά και θα προαγάγει την καινοτομία ή ενδεχομένως θα προηγείται αυτής, με γνώμονα την κάλυψη των αναγκών των ασθενών.

Ως εκ τούτου, δημιουργείται η ανάγκη δημιουργίας ενός δυναμικού πλαισίου το οποίο θα λαμβάνει υπόψη, θα συνδυάζει και θα συντονίζει τις αντίστοιχες πολιτικές, πρακτικές και τα επιτεύγματα όλων των εμπλεκόμενων παραγόντων και θα ενορχηστρώνει το ευρύτερο οικοσύστημα που συμβάλει στην εξέλιξη της θεραπευτικής. Το κενό αυτό έρχεται να καλύψει η θέσπιση της έννοιας του Regulatory Science (αν και δεν υπάρχει επίσημη ελληνική απόδοση, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ο όρος “Κανονιστική Επιστήμη”). Πρωτοπόρα

σε αυτό ήταν η Υγειονομική Αρχή των Ηνωμένων Πολιτειών, FDA, η οποία εντόπισε την ανάγκη αυτή, έδωσε τον πρώτο ορισμό και έθεσε το χρονοδιάγραμμα για την περαιτέρω ανάπτυξή του. Σύντομα όμως ακολούθησε και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, EMA, με αντίστοιχες κινήσεις. Όπως θα δούμε στη συνέχεια, το Regulatory Science αποτελεί ένα σημαντικό ορόσημο για το μέλλον στην υγεία.

Ο FDA ορίζει ως Regulatory Science την επιστήμη της ανάπτυξης νέων εργαλείων, προτύπων και προσεγγίσεων προκειμένου να εκτιμηθεί η ασφάλεια, αποτελεσματικότητα, η ποιότητα αλλά και η απόδοσή τους σχετικά με τα προϊόντα που υπόκεινται στην αρμοδιότητά του. Οι αρχές ανάπτυξης της επιστήμης αυτής από τον FDA εντοπίζονται ήδη από το 2004 μέσω του Critical Path Initiative, το οποίο είχε ως στόχο να προαγάγει την καινοτομία. Στη συνέχεια ο Οργανισμός εξέδωσε έναν μεγάλο αριθμό εγγράφων και στρατηγικών σχεδίων, ώστε να ενισχύσει αντίστοιχες πρωτοβουλίες. Σημαντικό ρόλο έπαιξε η δημιουργία των CERSIs (Centers of Excellence in Regulatory Science and Innovation) τα οποία έχουν ως ρόλο τη διαμεσολάβηση μεταξύ του FDA και των πανεπιστημιακών ιδρυμάτων, ώστε να ενισχυθεί το Regulatory Science μέσω της καινοτόμου έρευνας, της εκπαίδευσης και της ανταλλαγής επιστημονικής πληροφορίας. Επίσης, έμφαση δίνεται στην ενίσχυση της έρευνας για ιατρικές ανάγκες που δεν έχουν ικανοποιηθεί ακόμα (unmet medical need) αλλά και στην πρόσβαση των ασθενών σε ασφαλή και αποτελεσματικά γενόσημα φάρμακα.

Από την πλευρά του ο EMA ορίζει ως Regulatory Science το φάσμα των επιστημονικών κλάδων που εφαρμόζονται στην αξιολόγηση ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων και που διαμορφώνουν τη λήψη κανονιστικών αποφάσεων σε όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής ενός φαρμάκου. Προκειμένου να γίνει αυτό, χρησιμοποιούνται βασικές και εφαρμοσμένες βιοϊατρικές και κοινωνικές επιστήμες, ώστε να συμβάλλουν στην ανάπτυξη κανονιστικών προτύπων και εργαλείων. Η ανάπτυξη του Regulatory Science από τον EMA ξεκίνησε μέσω του Σώματος Επιστημονικού Συντονισμού (Scientific Co-ordination Board) το 2016, το οποίο διεξήγαγε έρευνα με τους σημαντικότερους εμπλεκόμενους παράγοντες για την υγεία: επαγγελματίες υγείας, εκπροσώπους ασθενών, πανεπιστημιακά και ερευνητικά ιδρύματα, υπεύθυνους των ομάδων εργασίας και των συμβουλευτικών επιτροπών του EMA, εκπρόσωπους οργανισμών HTA και πληρωτών και εκπροσώπων της βιομηχανίας και των συνδέσμων της. Μετά από περαιτέρω επεξεργασία και διαβούλευση διατυπώθηκαν οι πέντε στρατηγικοί στόχοι για το Regulatory Science για το 2025, οι οποίοι για τα ανθρώπινα φάρμακα καθορίζονται ως εξής:

1. Να δράσει ως καταλύτης για την ενσωμάτωση της επιστήμης και της τεχνολογίας στην ανάπτυξη των φαρμάκων.
2. Να ηγηθεί της δημιουργίας δεδομένων και αποδεικτικών στοιχείων μέσα από συνεργατικές δράσεις, ώστε να βελτιωθεί η επιστημονική ποιότητα των αξιολογήσεων.
3. Να ενισχύσει την ασθενοκεντρικότητα της πρόσβασης στα φάρμακα σε συνεργασία με τα συστήματα υγείας.
4. Να ενισχύσει και να προαγάγει την έρευνα και την καινοτομία.
5. Να αντιμετωπίσει σημαντικές απειλές για τη δημόσια υγεία και να διασφαλίσει τη διαθεσιμότητα θεραπευτικών επιλογών για τη διαχείρισή τους.

Στόχος λοιπόν είναι ένας ανοιχτός διάλογος ανάμεσα στους εμπλεκόμενους παράγοντες με την ενεργό συμμετοχή των κανονιστικών αρχών, ώστε αφ' ενός μεν να συνεχίσει να διασφαλίζεται μία υψηλής ποιότητας κλινική και προ-κλινική ανάπτυξη που θα οδηγήσει στη σχετική άδεια κυκλοφορίας, αφετέρου δε να αυξηθεί το επιστημονικό και κοινωνικό αποτύπωμα της έρευνας και της καινοτομίας αλλά και η αποδοτικότητα των σχετικών οικονομικών επενδύσεων. Καθώς συχνά η πραγματικά καινοτόμος ιατρική έρευνα και οι νέες θεραπευτικές τάσεις και προσεγγίσεις ξεκι-



νούν από μη εμπορικά ερευνητικά ιδρύματα, απαραίτητο στοιχείο είναι η αμοιβαία κατανόηση μεταξύ των παραγόντων που αναπτύσσουν νέα φάρμακα και των κανονιστικών αρχών ώστε να διευκολύνεται η τελική κατάληξη της καινοτομίας προς τον ασθενή. Πολλές φορές η διαφορετική προσέγγιση μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερήσεις ή και να παρεμποδίσει την πρόσβαση των ασθενών στην καινοτομία.

Ως εκ τούτου, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην επικοινωνία και την αλληλοκατανόηση μεταξύ των κανονιστικών αρχών και της πανεπιστημιακής και ακαδημαϊκής κοινότητας. Σκοπός είναι η συνολική, σφαιρική και πολυπαραγοντική κάλυψη των όποιων κενών υπάρχουν ώστε να εξασφαλιστεί μία εναρμονισμένη προσέγγιση που θα βελτιστοποιήσει το κανονιστικό περιβάλλον και θα δώσει ώθηση στην περαιτέρω κλινική ανάπτυξη και καινοτομία. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, υπάρχουν σημαντικά projects που βρίσκονται σε εξέλιξη με αυτό το σκοπό. Χαρακτηριστικό είναι το δίκτυο STARS (Strengthening Training of Academia in Regulatory Science), το οποίο περιλαμβάνει 18 Ευρωπαϊκές κανονιστικές αρχές και έχει στόχο να συμβάλλει στην εναρμόνιση της κανονιστικής υποστήριξης και ανάπτυξης σε Ευρωπαϊκό επίπεδο. Απώτερος σκοπός είναι η περαιτέρω προσέγγιση και σύγκλιση ακαδημίας, χρηματοδοτών, κανονιστικών αρχών και γενικά όλων των εμπλεκόμενων παραγόντων ώστε να συντομευθεί ο χρόνος μεταξύ ανάπτυξης και τελικής κανονιστικής έγκρισης. Η αμφίδρομη επικοινωνία προς όλες τις κατευθύνσεις είναι απαραίτητο συστατικό για την επίτευξη του σκοπού αυτού. Άλλα αντίστοιχα projects που λειτουργούν στο πλαίσιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης είναι το Innovative Medicines Initiative (IMI), το Safe and Timely Access to Medicines for Patients, το Drugs for Neglected Diseases Initiative, καθώς και η πρωτοβουλία PRIME που σχετίζεται με τις ιατρικές ανάγκες που δεν έχουν ικανοποιηθεί ακόμα (unmet medical need). Η δε περίοδος της πανδημίας Covid-19 αποτέλεσε ένα πρώτο δείγμα συνεργασίας μεταξύ κανονιστικών αρχών και του ευρύτερου περιβάλλοντος της ιατρικής έρευνας προκειμένου η αντιμετώπισή του κορωνοϊού μέσω του εμβολίου να αναπτυχθεί, να ελεγχθεί, να εγκριθεί και να φτάσει έγκαιρα στον γενικό πληθυσμό.

Όπως προκύπτει οι απαραίτητες και επιτυχημένες πρόοδοι στην κανονιστική πολιτική και τις κανονιστικές πρακτικές μπορεί να λάβουν χώρα υπό το πρίσμα του Regulatory Science το οποίο διαμορφώνεται συνεργικά σε ένα ευρύ οικοσύστημα αποτελούμενο από διεθνείς κανονιστικές αρχές, την πανεπιστημιακή κοινότητα, τη φαρμακευτική βιομηχανία και τους ασθενείς μέσω της έρευνας που περιλαμβάνει όλους τους εμπλεκόμενους παράγοντες αλλά και μέσω της συνεργασίας δημοσίου και ιδιωτικού τομέα. Είναι δε ιδιαίτερα θετικό ότι ήδη υπάρχει ένα κοινό οράμα προς το σκοπό αυτό, ώστε το Regulatory Science να αποτελέσει ένα παράγοντα-κλειδί των εξελίξεων στις βιοϊατρικές επιστήμες και την καινοτόμο έρευνα, που εξελίσσονται με όλο και ταχύτερο ρυθμό.

## Βιβλιογραφία

1. Honig P, Zhang L. Regulation and Innovation: Role of Regulatory Science in Facilitating Pharmaceutical Innovation. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Apr;105(4):778-781. doi: 10.1002/cpt.1367. PMID: 30883715.
2. Starokozhko V, et al; STARS consortium. Strengthening regulatory science in academia: STARS, an EU initiative to bridge the translational gap. *Drug Discov Today.* 2021 Feb;26(2):283-288. doi: 10.1016/j.drudis.2020.10.017. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33127567.
3. [European medicines agencies network strategy to 2025 - Protecting public health at a time of rapid change \(europa.eu\).](https://european-council.europa.eu/media/en/press-communications/infographic/infographic_european_medicines_agencies_network_strategy_to_2025_protecting_public_health_at_a_time_of_rapid_change_europa.eu)

# Η Επόμενη Μέρα στη Βιοϊατρική Έρευνα και τις Κλινικές Μελέτες στην Ελλάδα

Δρ. Βαρβάρα Μπαρούτσου  
Παθολόγος, Global Fellow in  
Medicines Development, Προέδρος  
ΕΛ.Ε.Φ.Ι., IFAPP President Elect

Η εμπειρία της πανδημίας Covid-19 ανέδειξε την **αξία της βιοιατρικής έρευνας στην προστασία της δημόσιας υγείας και τόνισε την αντίθεση της ταχείας ανάπτυξης εμβολίων και θεραπειών έναντι της Covid-19 συγκριτικά με την συμβατική έρευνα R&D** που εξαιτίας ελλειπών συνεργασίας και συναντίληψης μεταξύ των εταίρων κατέληγε με καθυστέρηση σε περιορισμένα δεδομένα και άنيση πρόσβαση στους καρπούς της επιστήμης.

Στην εποχή μας, που η ανάγνωση του ανθρώπινου γονιδιώματος έχει μεταμορφώσει την ιατρική γνώση και πράξη, **κοινός σκοπός πρέπει να είναι η επιτάχυνση ανάπτυξης νέων θεραπειών**. Η νέα ιατρική προσέγγιση που κατανοεί τους βιολογικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς των νοσημάτων και η γονιδιωματική ιατρική δημιουργούν ευνοϊκές προϋποθέσεις για το μέλλον. **Η εμβάθυνση της έρευνας στην γενετική & ανοσοβιολογία αναδύμενων λοιμώξεων, του καρκίνου, των σπινίων και χρόνιων νοσημάτων θα βοηθήσει να αντιμετωπισθούν τα νοσήματα με πιο αποτελεσματικές και ασφαλείς θεραπείες**.

Παρά την εντυπωσιακή επιστημονική και τεχνολογική πρόοδο, υπάρχουν ζητήματα στην βιοιατρική έρευνα R&D:

- έλλειψης θεραπειών για ανθεκτικές βακτηριακές και νέες ιογενείς λοιμώξεις,
- προβληματικής ανάπτυξης φαρμάκων για την νόσο Alzheimer,
- ασφάλειας και αποφυγής κινδύνων θεραπειών,
- άνισης πρόσβασης σε προηγμένες θεραπείες υψηλής τεχνολογίας και απρόσιτου κόστους,

που προϋπήρχαν αλλά κατέστησαν σαφή και επείγοντα στην διάρκεια της πανδημίας.

**Η βιοιατρική έρευνα R&D διεξάγεται σε δημόσια ερευνητικά κέντρα, πανεπιστήμια, δομές υγείας του δημοσίου και ιδιωτικού τομέα, μη κερδοσκοπικούς οργανισμούς, ιδιωτικές εταιρείες εθνικές και πολυεθνικές**. Η έρευνα χρηματοδοτείται από φορολογούμενους πολίτες-ασθενείς, ιδιώτες επενδυτές, εταιρείες R&D & μη κερδοσκοπικούς οργανισμούς. Το πλαίσιο της έρευνας διαμορφώνεται από δημόσιες πολιτικές υγείας, κανονιστικές αρχές, οργανισμούς αξιολόγησης και αποζημίωσης τεχνολογιών υγείας. **Όλοι οι ανωτέρω παράγοντες οφείλουν να αναπροσανατολίσουν το οικοσύστημα R&D στο να υπηρετεί καλύτερα το δημόσιο συμφέρον**.

**Η βιοϊατρική έρευνα στην Ελλάδα είναι προηγμένη**, αλλά μη συγχρονισμένη με τις προτεραιότητες της δημόσιας υγείας. Η διασύνδεσή της δε με διεθνή ερευνητικά δίκτυα και οι συνεργασίες της με την φαρμακευτική βιομηχανία (φ/β) και την βιομηχανία ιατρικής τεχνολογίας, τοπική & διεθνή, δεν ευοδώνεται από την εθνική στρατηγική, ώστε να στοχεύει στην ανάπτυξη

λύσεων σε τομείς υψηλού κινδύνου και υψηλής ανταπόδοσης.

**Πολύ σημαντικά πρόσφατα ερευνητικά εγχειρήματα από Έλληνες ερευνητές έδωσαν απτές λύσεις στη διάρκεια της πανδημίας, δημιουργώντας κλίμα αισιοδοξίας.** Ενδεικτικά θα αναφέρω το παράδειγμα του προγράμματος Save & Save More που εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων ως θεραπεία για την Covid-19, της οποίας η μεταφραστική και κλινική έρευνα σχεδιάστηκε και υλοποιήθηκε από την ερευνητική Ομάδα του Ελληνικού Ινστιτούτου Σήψης.

**Η καινοτομία στην χώρα είναι εφικτή αλλά υπό πίεση, γιατί η “παραδοσιακή” έρευνα είναι εσωστρεφής και η γραφειοκρατία παραμένει ένα ισχυρό εμπόδιο για την υποστήριξη των κλινικών ερευνών.**

Ένας **εθνικός συντονιστικός φορέας βιοιατρικής έρευνας R&D** που θα αξιοποιούσε τους δείκτες υγείας και ρύθμισης χρονίων νοσημάτων, τη γενετική μελέτη σοβαρών παθήσεων, **την στρατηγική κλινικής έρευνας, πρωτοβουλίες για σπάνια νοσήματα & ψηφιακές τεχνολογίες έρευνας**, θα συντελούσε στην διαμόρφωση των προτεραιοτήτων για την δημόσια υγεία, τις πολιτικές υγείας, τους πόρους και τις συμπράξεις, που θα εξασφάλιζαν οφέλη για τους πάσχοντες που η ιδιωτική πρωτοβουλία και η “παραδοσιακή” έρευνα δεν προσφέρουν.

**Ένα taskforce για την επιτάχυνση και διακυβέρνηση της βιοιατρικής και κλινικής έρευνας από εμπειρογνώμονες και ερευνητές κύρους, από το δημόσιο, μη κερδοσκοπικό και ιδιωτικό τομέα R&D με την συμμετοχή εκπροσώπων ενώσεων ασθενών θα απέδιδε.**

Η αξιοποίηση των **μέγα δεδομένων της ΗΔΙΚΑ, μητρώων ασθενειών και βιοτραπεζών (DNA & omics)** θα πρέπει να ενταχθεί στο «σενάριο κλινικής έρευνας» ώστε να αποτελέσει ένα διαφανή και ασφαλή μηχανισμό δεδομένων υγείας για την διαμόρφωση κατευθυντηρίων οδηγιών, πολιτικών υγείας και εθνικών προτεραιοτήτων στην βιοιατρική έρευνα.

Η ανάλυση των Real World Data θα οδηγούσε:

- σε **χρήσιμη τεκμηρίωση (Real World Evidence)** για το σύστημα υγείας,
- στην **ανεύρεση κατάλληλου πληθυσμού ασθενών για ένταξη σε κλινικές δοκιμές,**
- στη **διεξαγωγή νέου τύπου κλινικών μελετών** pragmatic clinical trials, clustertrials,
- σε **ακαδημαϊκές μελέτες, Investigator Initiated Studies (IIS)** και
- **φαρμακογενωμικές, φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες** - μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Οι χορηγοί της κλινικής έρευνας που συστηματικά προβάλλουν την ασθενοκεντρική κατεύθυνση, αναμένουμε να παρέχουν **ελληνικά δεδομένα:**

- **μελετών προτιμήσεων ασθενών (Patient Preferences Studies – Discrete Choice Experiment)** και
- **εκβάσεων υγείας (Patient Reported Outcomes),**

στο πλαίσιο της αξιολόγησης τεχνολογίας υγείας, όπου οι ασθενείς συμμετέχουν πλέον στη λήψη των αποφάσεων.

Για την ενδυνάμωση της βιοιατρικής έρευνας στην Ελλάδα, η φ/β θα μπορούσε να επιχορηγήσει:

- **βασική και μεταφραστική έρευνα** σε επίπεδο ερευνητικών και πανεπιστημιακών ιδρυμάτων και
- **proof of concept (IIS) μελέτες,** ώστε να οργανώσουν ή προσελκύσουν



- **early phase clinical trials**
- συνεργασίες σε επίπεδο έρευνας & τεχνολογιών παραγωγής.

**Ο ψηφιακός μετασχηματισμός της Υγείας στο επίπεδο Νοσοκομείων και Υγειονομικών Περιφερειών θα αποτελέσει ουσιαστικό κριτήριο και κίνητρο επιλογής της χώρας για ανάθεση κλινικών δοκιμών.**

**Η επιτυχής υλοποίηση του νέου ευρωπαϊκού κανονισμού 534/2014 σε ισχύ από 31/1/2022 και κυρίως η συνέπεια με τα αυστηρά χρονοδιαγράμματα για την έγκριση των κέντρων κλινικής έρευνας, απαιτεί βέλτιστη διαχείριση των συμβάσεων και αποτελεί ισχυρή σύσταση για την προσέλκυση κλινικών δοκιμών.**

Η πολιτική στα θέματα καινοτομίας και έρευνας χρειάζεται να **εξισορροπήσει τα κίνητρα για την φ/β ελληνική και πολυεθνική** διότι η έρευνα και ανάπτυξη φαρμάκων, προηγμένων θεραπειών και ιατροτεχνολογικών προϊόντων είναι **διεθνής, ανταγωνιστική, με οφέλη μεταφοράς τεχνολογίας, επενδύσεων, συνεργασιών και ενίσχυση τοπικής παραγωγής και απασχόλησης.**

Έχουμε πολλούς λόγους να **αναβαθμίσουμε την “επενδυτική” μας βαθμίδα στην βιοϊατρική έρευνα και τις κλινικές μελέτες,** εκσυγχρονίζοντας τις πολιτικές μας και τη νομολογία των συμβάσεων κλινικών μελετών για να **συμβαδίζουν με τις ανάγκες των ασθενών, τις σύγχρονες κανονιστικές & επιστημονικές εξελίξεις.**

**Ας «θωρακίσουμε την υγεία» με συνεργασία για την καινοτομία στη βιοϊατρική έρευνα R&D.**

# Το Δίκτυο EHDEN και ο Ρόλος του INEB/ΕΚΕΤΑ

Παντελής Νατσιάβας  
INEB/ΕΚΕΤΑ, Ερευνητής Γ'

## Τι είναι τα Real-World Data/Real-World Evidence και τα Observational Studies;

Με τη διαρκώς αυξανόμενη χρήση υπολογιστικών συστημάτων στην υγεία (π.χ. Ηλεκτρονικούς Φακέλους Υγείας – ΗΦΥ) αυξήθηκε δραματικά και ο όγκος των σχετικών δεδομένων. Για παράδειγμα, δεδομένα ενός ασθενούς μπορεί να συλλέγονται, για να υποστηρίξουν τη διαχείριση της νοσηλείας του, την ηλεκτρονική συνταγογράφηση ή τη χρηματική αποζημίωση των αντίστοιχων υπηρεσιών υγείας με κύριο στόχο να υποβοηθήσουν τη γραφειοκρατική ή οικονομική διαχείριση των σχετικών διαδικασιών εντός των αντίστοιχων οργανισμών. Τα ίδια δεδομένα, ειδικά αν συλλεχθούν σε μεγάλη κλίμακα, θα μπορούσαν να έχουν σημαντική αξία για πολύ διαφορετικά σενάρια χρήσης από αυτά για τα οποία αρχικά προορίζονταν – *δευτερογενής χρήση* (π.χ. επιδημιολογικές μελέτες, μελέτες σχετικές με την ασφάλεια χρήσης των φαρμάκων κλπ.).

Τα δεδομένα αυτά συχνά αναφέρονται ως "Real World Data" (RWD) και τα σχετικά συμπεράσματα που τεκμαίρονται με βάση αυτά αναφέρονται ως "Real World Evidence" (RWE). Πολύ συχνά οι συστηματικές μελέτες που βασίζονται σε τέτοια δεδομένα αναφέρονται ως «Μελέτες Παρατήρησης» (Observational Studies), για να διαφοροποιηθούν από τις «Παρεμβατικές Μελέτες» (Interventional Studies), κατά τις οποίες σχεδιάζεται και εκτελείται μια συγκεκριμένη παρέμβαση (π.χ. χορήγηση φαρμάκου) σε συγκεκριμένη ομάδα ασθενών για να αναλυθούν οι επιπτώσεις της.

Η σημασία των RWD/RWE έχει αναγνωριστεί διεθνώς παρά το γεγονός ότι η χρήση τους συνοδεύεται από διάφορες μεθοδολογικές προκλήσεις (π.χ. σχετικά με την ποιότητα και την ικανότητα επαλήθευσής τους, ειδικά όσο πηγαίνουν πιο πίσω στον χρόνο). Ενδεικτικά, πρόσφατα ο EMA και άλλοι ευρωπαϊκοί κανονιστικοί φορείς ανακοίνωσαν συγκεκριμένες δράσεις ενίσχυσης της χρήσης των RWD/RWE και εξέφρασαν την πεποίθηση, ότι παίζουν ήδη σημαντικό ρόλο (το 40% των αιτήσεων για έγκριση στον EMA για τα έτη 2018-2019 υποστηρίζεται από RWD/RWE) και θα παίξουν ακόμα σημαντικότερο ρόλο στο μέλλον<sup>1</sup>.

## Τι είναι οι πρωτοβουλίες OHDSI και EHDEN;

Η πρωτοβουλία Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI)<sup>2</sup> είναι μια ανοικτή πρωτοβουλία που ξεκίνησε από τις ΗΠΑ και έχει ως κύριο στόχο τη διευκόλυνση τέτοιου είδους μελετών. Πιο συγκεκριμένα, στο OHDSI πρωτοστατεί το Columbia University (Καθ. George Hripcsak) και η εταιρεία Janssen (Dr. Patrick Ryan), αλλά είναι σημαντικό να τονιστεί ότι

1 Clin Pharmacol Ther. 2021 Nov 19. doi: 10.1002/cpt.2479. Online ahead of print.  
Real-World Evidence in EU Medicines Regulation: Enabling Use and Establishing Value, Peter Arlett, Jesper Kjaer, Karl Broich, Emer Cooke

2 <https://www.ohdsi.org/>

πρόκειται για ένα οικοσύστημα ανοικτό, στο οποίο συμμετέχουν άνθρωποι από όλον τον κόσμο και με πάρα πολλές ιδιότητες (ερευνητικοί οργανισμοί, πανεπιστήμια, κανονιστικοί φορείς, φαρμακοβιομηχανία, εταιρείες πληροφορικής κλπ.).

Σε τεχνικό επίπεδο, στα πλαίσια του OHDSI, αναπτύσσεται και συντηρείται ένα σύνολο από εργαλεία ανοικτού κώδικα (open source), τα οποία έχουν ως ακρογωνιαίο λίθο ένα μοντέλο δεδομένων αναφοράς, το λεγόμενο “OMOP Common Data Model” (OMOP-CDM). Πάνω σε αυτό το μοντέλο, αναπτύσσονται διάφορα εργαλεία ανάλυσης (στατιστική ανάλυση, λεξικά αναφοράς κλπ.), που υποστηρίζουν την εκτέλεση μελετών παρατήρησης.

Η βασική λογική είναι ότι όλοι οι φορείς που συμμετέχουν στην πρωτοβουλία, σχηματίζουν ένα «δίκτυο έρευνας» στα πλαίσια του οποίου διαμορφώνεται το όποιο ερευνητικό ερώτημα με βάση το OMOP-CDM. Δεδομένου ότι κάθε εταιρεία έχει τα δεδομένα του σε μορφή συμβατή με το OMOP-CDM, αποστέλλεται το ερώτημα σε κάθε εταιρεία και τα αποτελέσματα των ερωτημάτων που εκτελούνται τοπικά, συνενώνονται και αναλύονται κεντρικά.

Το πλεονέκτημα της προσέγγισης αυτής είναι ότι αντί να συλλεχθούν κάπου κεντρικά τα δεδομένα από το δίκτυο των συνεργατών, για να αναλυθούν, συλλέγονται μόνο τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα του ερωτήματος. Τελικά, αντί να μετακινούνται τα δεδομένα εκτός του αρχικού φορέα που τα φιλοξενεί (διαδικασία που συνεπάγεται πολλές νομικές και διαδικαστικές δυσκολίες), μετακινείται το ερώτημα και τα συγκεντρωτικά αποτελέσματά του, απλοποιώντας κατά πολύ τις διαδικασίες και επιτρέποντας την εκτέλεση μελετών παρατήρησης σε δεδομένα μεγάλου όγκου **χωρίς κατ' ανάγκη διαμοιρασμό των αρχικών δεδομένων**.

Το European Health Data & Evidence Network (EHDEN) είναι μια ευρωπαϊκή πρωτοβουλία, που προσπαθεί να προωθήσει την πλατφόρμα του OHDSI και να στήσει ένα αντίστοιχο δίκτυο συνεργατών στην Ευρώπη<sup>3</sup>. Στο consortium του EHDEN συμμετέχουν πολλοί ερευνητικοί οργανισμοί, καθώς επίσης και ένας σημαντικός αριθμός φαρμακευτικών εταιρειών, υπό τον συντονισμό του Καθ. Peter Rijnbeek<sup>4</sup> (Erasmus MC, Ολλανδία), και του Nigel Hughes (Janssen). Πιο συγκεκριμένα, το EHDEN προσφέρει *χρηματοδότηση (μέχρι 100k ευρώ)*, για να υποστηρίξει τους οργανισμούς που θέλουν να συμμετέχουν

<sup>3</sup> <https://www.ehden.eu/>

<sup>4</sup> J Biomed Semantics. 2017 Mar 7;8(1):11. doi: 10.1186/s13326-017-0115-3. Large-scale adverse effects related to treatment evidence standardization (LAERTES): an open scalable system for linking pharmacovigilance evidence sources with clinical data, Knowledge Base workgroup of the Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI) collaborative



στο σχετικό ερευνητικό δίκτυο και να λειτουργήσουν ως data providers. Παράλληλα, οργανώνει διαδικασίες εκπαίδευσης (EHDEN Academy) και πιστοποίησης σχετικών SMEs. Μέχρι στιγμής, περίπου 150 οργανισμοί (data providers και SMEs) εμπλέκονται στο EHDEN network.

## Ποιος είναι ο ρόλος του INEB/ΕΚΕΤΑ;

Το Εργαστήριο Ηλεκτρονικής Υγείας του INEB/ΕΚΕΤΑ παρακολουθεί ενεργά τις πρωτοβουλίες του OHDSI και του EHDEN ήδη από το 2016. Ειδικότερα σε ό,τι αφορά την ανάπτυξη εργαλείων και μεθοδολογιών σχετικά με την «Ενεργή Φαρμακοεπαγρύπνηση» και την ασφάλεια φαρμάκων εν γένει, το INEB/ΕΚΕΤΑ έχει αναπτύξει σχετική δραστηριότητα τόσο ως κομμάτι του οικοσυστήματος OHDSI/EHDEN<sup>5,6</sup> όσο και στα πλαίσια εθνικώς χρηματοδοτούμενων ερευνητικών δράσεων (όπως το έργο PV Clinical<sup>7,8</sup>).

Στο πλαίσιο αυτό, το Εργαστήριο Ηλεκτρονικής Υγείας του INEB/ΕΚΕΤΑ ορίστηκε ως Εθνικός Κόμβος του δικτύου OHDSI/EHDEN στην Ελλάδα, στοχεύοντας στην περαιτέρω υποστήριξη και ανάπτυξη του δικτύου αλλά και σχετικών ερευνητικών πρωτοβουλιών στη χώρα μας.

5 First OHDSI European Symposium, 2018, Integrating OMOP-CDM Data Sources and OHDSI Analytic Services for the Investigation of Candidate Pharmacovigilance Signals, Pantelis Natsiavas, Richard D. Boyce, Erica A. Voss, Lee Evans, Anthony Sena, Vassilis Koutkias, PhD, <https://www.ohdsi-europe.org/images/symposium-2018/posters/34-Pantelis-Natsiavas.pdf>

6 <https://pvclinical-project.eu/>

7 Stud Health Technol Inform. 2021 May 27;281:555-559. doi: 10.3233/SHTI210232. Pharmacovigilance and Clinical Environment: Utilizing OMOP-CDM and OHDSI Software Stack to Integrate EHR Data, Vlasios K Dimitriadis, George I Gavriilidis, Pantelis Natsiavas

8 <https://www.ohdsi-europe.org/index.php/national-nodes/greece>

## Σενάριο Χρήσης: Απαιτήσεις Συστημάτων για τον Εθνικό Ατομικό Ηλεκτρονικό Φάκελο Υγείας (Εθνικό ΑΗΦΥ) για Χρήση σε Κλινικές Δοκιμές

Κ. Παπαγεωργίου,  
Β. Βαζαίου,  
Α. Μαυράκη,  
Α. Αλετρά,  
Β. Μπαρούτσου

Υποομάδα ΕΛ.Ε.Φ.Ι. για τις  
κλινικές δοκιμές

ΕΛ.Ε.Φ.Ι. Clinical Research &  
Clinical Trials Innovation Forum

Η πρόσβαση στο φάκελο ασθενούς είναι απαραίτητη στη διεξαγωγή κλινικών μελετών για την επιβεβαίωση των δεδομένων που συλλέγονται.

Η διαδικασία επιβεβαίωσης των δεδομένων γνωστή ως source document verification τεκμηριώνει αφενός ότι τα δεδομένα που συλλέχθηκαν για την κλινική δοκιμή στο ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής δεδομένων της μελέτης (Electronic Data Capture EDC System) συμβαδίζουν με αυτά που αναφέρονται στο ιατρικό αρχείο του ασθενούς, αφετέρου δε ότι είναι ορθά και αξιόπιστα. Η διαδικασία αυτή αποτελεί βασική απαίτηση στα πλαίσια της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practice), και είναι υποχρεωτική στην Ευρωπαϊκή νομοθεσία βάσει του κανονισμού 536/2014 και των σχετικών οδηγιών του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Μέχρι το Μάρτιο του 2020 η διαδικασία επιτήρησης των δεδομένων στην Ελλάδα γινόταν αποκλειστικά δια ζώσης, κάνοντας χρήση του έντυπου νοσοκομειακού φακέλου των ασθενών στο κέντρο/ κλινική διεξαγωγής της μελέτης.

Στην διάρκεια της πανδημίας COVID-19, λόγω των απαγορευτικών συνθηκών (lockdown), κατέστη απαραίτητο να προχωρήσει η επιβεβαίωση των δεδομένων και της ποιότητάς τους με λύσεις απομακρυσμένου ελέγχου των αρχείων, όπου αυτό ήταν δυνατό. Τα συστήματα υγείας που διέθεταν ήδη πιστοποιημένους ηλεκτρονικούς φακέλους ασθενών, μπόρεσαν να υλοποιήσουν αυτό το σημαντικό βήμα διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών, μέσω της εξ αποστάσεως πρόσβασης και επιτήρησης των δεδομένων των συμμετεχόντων στις εν λόγω μελέτες.

Σημειωτέον ότι ο EMA έχει εκδώσει σχετικές οδηγίες από το 2010 οι οποίες ασφαλώς επικαιροποιούνται έκτοτε.

Η αξία ενός Εθνικού ΑΗΦΥ είναι πολύ σημαντική για το Εθνικό Σύστημα Υγείας. Προτείνουμε ο Εθνικός ΑΗΦΥ να λάβει επιπρόσθετα υπόψη του τις προδιαγραφές που είναι απαραίτητες για τη χρήση του ως πηγαίου εγγράφου (source document) σε κλινικές δοκιμές, έτσι ώστε η Ελλάδα να παραμείνει παρούσα στη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών και στο μέλλον, δεδομένου ότι η κλινική έρευνα και ανάπτυξη φαρμάκων είναι παγκόσμια διαδικασία και υπακούει σε διεθνείς προδιαγραφές και κατευθυντήριες οδηγίες ρυθμιστικών αρχών, όπως ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA), ο FDA /USA, MHRA/UK και φυσικά ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ).

### Διεθνείς Κανονιστικές Οδηγίες και Ευρωπαϊκή Νομοθεσία

- Ευρωπαϊκός Κανονισμός για τις Κλινικές Δοκιμές 536/2014 σε εφαρμογή από 31/1/2022 που αντικαθιστά: EU Clinical Trials Directive (EC) No. 2001/20/EC
- WHO - Guidance on Good Data & Record Management Practices, Annex 5

- FDA - 21 CFR Part 11
- FDA - Guidance for Industry, Data Integrity & Compliance with cGMP
- EMA - Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials (draft)
- MHRA - GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry
- EudraLex– Volume 4 GMP Annex 11 General
- Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials, EMA 10June2021
- OECD - Application of GLP Principles to Computerised Systems Advisory Document 17
- ICH - Efficacy Guidelines GCP E6 - Electronic Systems
- PIC/S Guidance, Good Practices for Computerised Systems in GxP Environments
- PIC/S Guidance, Good Practices For Data Management and Integrity In Regulated GMP/GDP Environments
- GAMP Records and Data Integrity Guide

### Ειδικές προδιαγραφές:

Για να μπορέσει ο Εθνικός ΑΗΦΥ να χρησιμοποιηθεί απ'ευθείας ως πηγαίο έγγραφο “source document” στα πλαίσια κλινικών μελετών πρέπει συνοπτικά:

1. Ο επιτηρητής της κλινικής δοκιμής (monitor-CRA) να έχει ελεγχόμενη πρόσβαση με προσωπικούς κωδικούς πρόσβασης, με περιορισμένες δυνατότητες (read only) και συγκεκριμένους όρους που να τεκμηριώνονται σε έγγραφη συμφωνία εμπιστευτικότητας με δεσμευτική τήρηση των απαιτήσεων του Γενικού Κανονισμού περί Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού χαρακτήρα (EUGDRP 2016/679).
2. Στην πράξη ο χρήστης (ιατρός ή επιτηρητής) θα πρέπει να μπορεί να έχει την επιπλέον εναλλακτική δυνατότητα και απομακρυσμένης πρόσβασης στα δεδομένα από τον υπολογιστή του μέσω διαδικτύου υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις.
3. Οι επισκέψεις των ασθενών στα πλαίσια των κλινικών μελετών να προσδιορίζονται, να καταγράφονται πλήρως και να περιλαμβάνουν όλα τα απαραίτητα δεδομένα ιστορικού, κλινικής εικόνας, ευρημάτων κλινικής εξέτασης και διαγνωστικών εξετάσεων κατ' ελάχιστον σε περιγραφή κειμένου.
4. Προτείνεται να προβλεφθεί η χρήση φωνητικής υπαγόρευσης από τον κλινικό ερευνητή με αυτόματη καταγραφή κειμένου ώστε να μην επιβαρύνεται επιπλέον το ερευνητικό προσωπικό των κέντρων.
5. Το σύστημα θα πρέπει να προβλέπει ότι ο κλινικός γιατρός-ερευνητής πιστοποιεί την συμπλήρωση των δεδομένων του ασθενή στον ηλεκτρονικό φάκελο του με πιστοποιημένη ηλεκτρονική υπογραφή με νομική ισχύ.
6. Στην περίπτωση που ο ασθενής της μελέτης επισκέπτεται άλλο γιατρό εκτός του κέντρου της δοκιμής να υπάρχει επισήμανση στο φάκελό του ότι ο ασθενής συμμετέχει σε συγκεκριμένη μελέτη στο Χ κέντρο, ώστε ο γιατρός να καταγράφει τυχόν συμβάντα ή ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και να επικοινωνήσει με το κλινικό κέντρο της μελέτης σε περίπτωση ανάγκης, με γνώμονα και προτεραιότητα την ασφάλεια του/της ασθενούς
7. Το σύστημα θα πρέπει να είναι πλήρως ιχνηλάσιμο (audit trail), με δυνατότητα διατήρησης αντιγράφων (backup), ελεγχόμενη πρόσβαση και



πιστοποίηση καλών πρακτικών (GxP)\*.

8. Το σύστημα θα πρέπει να διαθέτει λεπτομερές εγχειρίδιο χρήσης το οποίο, εκτός των άλλων, θα προσδιορίζει τον τρόπο εκπαίδευσης των χρηστών και θα αναθεωρείται με μία περιοδική συχνότητα

Η χρήση Εθνικού ΑΗΦΥ θα αποτελέσει αρωγό στην προσπάθεια των Ερευνητικών Κέντρων που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες ώστε να διευκολύνει την πιθανή εύρεση υποψήφιων συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες των κέντρων αυτών.

Με την εφαρμογή των παραπάνω βασικών απαιτήσεων πιθανότατα θα μπορούσαμε να κάνουμε ταυτόχρονα χρήση του Εθνικού ΑΗΦΥ και για τις ανάγκες των κλινικών μελετών και σε επίπεδο source document verification. Με αυτό τον τρόπο θα διασφαλίσουμε ότι η χώρα μας θα ενισχύσει στο μέλλον το επίπεδο ανταγωνιστικότητάς της στη διαδικασία προσέλκυσης κλινικών μελετών και θα έχει κάνει ένα πρώτο βήμα προς την ψηφιοποίηση και καινοτομία στο πεδίο της κλινικής έρευνας συλλέγοντας ταχύτερα αξιόπιστα δεδομένα. Σε επόμενα στάδια θα πρέπει να εξετάσουμε αν ο Εθνικός ΑΗΦΥ μπορεί να λειτουργήσει στο μέλλον ως ηλεκτρονικό πηγαίο έγγραφο (e-source) για την άμεση ενδεδειγμένη και αξιόπιστη συλλογή και ανάλυση των δεδομένων.

---

\*In the life sciences industry, GxP is an abbreviation referencing the various “good practice” regulations and guidelines that apply to organisations that manufacture products that are consumed or used by humans or animals. This includes medical, cosmetic, tobacco, products or devices and food products.

# Investigational Drug Supply for Seriously Ill Patients in Time of War\*

Members of the IFAPP Working Group of Ethics:

**Sandor Kerpel-Fronius**  
Semmelweis University,  
Budapest, Hungary

**Varvara Baroutsou**  
Independent Medical &  
Pharmaceutical Medicine  
Consultant, Athens, Greece

**Brigitte Franke-Bray**  
Independent Consultant, Basel,  
Switzerland

**Chieko Kurihara**  
National Institutes for Quantum  
and Radiological Science and  
Technology, Chiba, Japan

**Kotone Mutsuyama**  
Nippon Medical School, Tokyo,  
Japan

**Shehla Naseem**  
Ferozsons Laboratories Ltd,  
Karachi, Pakistan

**Johanna Schenk**  
PPH plus GmbH & Co. KG, Hoch-  
heim am Main, Germany.

War is the most tragic condition humanity can face. Lives are lost or deranged. Human contacts are destroyed. Even after the ending of a war, it takes a long time until normal social, cultural, economic and health care related interactions can be reorganised.

Now in Europe we are again in an irrational and savage war initiated by an unscrupulous leader. The war and its aftermath will cause a prolonged disruption of health care in Ukraine due to the destruction of hospitals and the death or dislocation of the medical personnel. For a long time to come the primary goal will be to provide basic medical care and essential medicines. Experienced international organisations manage these tasks, usually supported with generous donations from the industry.

However, it is also necessary to consider problems associated with investigational drugs needed for patients with serious diseases. Many patients enrolled in various clinical trials are affected in Ukraine and Russia. This is an important ethical problem for the organisers and sponsors of such trials. They will not be able to reach the war zone; however, they should make all possible efforts to find those patients who could flee to safety outside the war region in Ukraine or to foreign countries. Significantly impaired international clinical trial operations can be expected also in Russia as the result of the sanctions affecting scientific cooperation, communication, economic transactions and travelling. Many sponsor companies have already stopped recruiting patients into their ongoing trials in Russia. It is essentially a humanitarian issue whether to continue experimental treatment for seriously ill patients, irrespective of whether Russia is condemned for initiating this war and committing serious war crimes in Ukraine.

It will not be easy to fulfil this ethical need due to the interruption of the normal channels. One possible approach might be that pharmaceutical companies, with humanitarian organisations, jointly develop a secured limited drug supply chain needed for these patients. With this short communication several members of the Ethics Working group of IFAPP wish to call the attention of the IFAPP national organisations and of all pharmaceutical medicine experts to this special ethical aspect of ongoing clinical trials at times of human conflict. Our suggestion follows essentially the humanitarian ideals of Henry Dunant, founder of the Red Cross movement, stating that all war victims should be protected. Similarly, seriously ill patients involved in clinical trials should not be abandoned during wars and accompanying economic warfare. It should be also considered that the trial data will also help other patients worldwide.

We hope that this cruel war will be ended soon, and the patients of the region will again benefit from full access to medicine research.

\*Republished by permission of IFAPP TODAY, April 2022, Number 23

# ΑΡΧΕΙΑ

## ΕΛ.Ε.Φ.Ι.

(Ελληνική Εταιρεία  
Φαρμακευτικής Ιατρικής)

### eJOURNAL

Τεύχος 26<sup>ο</sup>

Ιούν. 2022

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

[www.elefi.gr](http://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,  
[ynikis@otenet.gr](mailto:ynikis@otenet.gr)  
6973236595