



ΑΝΟΙΚΤΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΚΥΠΡΟΥ

# ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»

## ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

Κλινικές Μελέτες στην Ελλάδα:

Οφέλη και δυσκολίες κατά τη διεξαγωγή τους

σύμφωνα με τους ερευνητές

Βορβολάκου Μαριάνθη

Επιβλέπων Καθηγητής  
Κοντοδημόπουλος Νικόλαος

Μάιος, 2021

# Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης

Κλινικές Μελέτες στην Ελλάδα:

Οφέλη και δυσκολίες κατά τη διεξαγωγή τους

σύμφωνα με τους ερευνητές

Βορβολάκου Μαριάνθη

Επιβλέπων Καθηγητής  
Κοντοδημόπουλος Νικόλαος

Μάιος, 2021

# Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής διατριβής μου, κ. Νικόλαο Κοντοδημόπουλο για την στήριξη του στην διεξαγωγή του συγκεκριμένου ερευνητικού θέματος διατριβής αλλά και την συνεργασία του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησής της. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και κυρίως τους γονείς και τον αδερφό μου για υποστήριξη τους αυτά τα 3 χρόνια φοίτησης στο Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου, την οποία μου προσέφεραν απλόχερα, με άφθονη αγάπη και υπομονή, ώστε να μπορώ να παρακολουθήσω τα διαδικτυακά μαθήματα και να μελετήσω σε ένα ήσυχο περιβάλλον παρά τις απαιτήσεις και τις δυσκολίες της καθημερινότητας.

# Ελληνική περίληψη

Ένα φάρμακο ξεκινάει από το να είναι μια ιδέα στο εργαστήριο η οποία στην συνέχεια σχεδιάζεται, κατασκευάζεται και ερευνάται για να καταλήξει τελικά να συνταγογραφείται από τους ιατρούς και να χορηγείται σε ασθενείς. Η πορεία ενός φαρμάκου δεν είναι καθόλου εύκολη, ενώ απαιτείται υπομονή και επιμονή καθώς πρέπει να περάσει από μια πολυετή, κοστοβόρα, με ρίσκο και πιθανό κίνδυνο διαδικασία έρευνας και ανάπτυξης, με σκοπό την συμφωνία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, πριν δοθεί η άδεια κυκλοφορίας του. Η ανάπτυξη ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος, από μόριο έως την έγκριση του, διαρκεί περίπου 10-15 χρόνια ή περισσότερο, το κόστος της ανακάλυψής του έως και την προώθησή του στην αγορά εκτιμάται περίπου στα 266-802 εκατομμύρια δολάρια, ενώ το εκτιμώμενο κόστος της συνεχιζόμενης έρευνας και ανάπτυξης του ακόμη και μετά την έγκριση του, ανέρχεται στα 312 εκατομμύρια δολάρια. (Varmaghani et al, 2020) Οι φαρμακευτικές εταιρείες είναι εκείνες οι οποίες κατά πλειοψηφία χρηματοδοτούν και υποστηρίζουν τις περισσότερες δραστηριότητες κλινικών μελετών στον κόσμο. (Varmaghani et al, 2020) Ωστόσο, εκτός από τα φάρμακα υπάρχουν και ιατρικές συσκευές που παρατείνουν την επιβίωση, μειώνουν τη νοσηρότητα και τα συμπτώματα αλλά και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ως εκ τούτου, για την εξασφάλιση σωστής χρήσης και ασφάλειας αυτών των ιατροτεχνολογικών προϊόντων λαμβάνουν χώρα ανάλογες ερευνητικές διαδικασίες. (Zannad et al., 2014)

Στην παρούσα διπλωματική εργασία καταγράφεται η έννοια, η αξία και οι διαδικασίες προ-έναρξης και διεξαγωγής διαδικασιών κλινικών μελετών, οι οποίες θεωρούνται ως αναπόσπαστο κομμάτι της έρευνας φαρμάκων και ιατροτεχνολογικών προϊόντων, μέσω της συμβολής τους στην αξιοποίηση των ευρημάτων στην κλινική πράξη. Επιπλέον, παρουσιάζονται τα καταγεγραμμένα οφέλη και οι δυσκολίες των κλινικών μελετών παγκοσμίως (μέσα από την βιβλιογραφική ανασκόπηση) ενώ παρουσιάζονται και τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, τα οποία αποτυπώνουν τα οφέλη και τις δυσκολίες των κλινικών μελετών στην Ελλάδα σύμφωνα με τις απόψεις 44 ερευνητών/ιατρών, επιβεβαιώνοντας υπάρχουσες καταγραφές και αναδεικνύοντας νέες απόψεις.

Ανάμεσα στα πιο σημαντικά ευρήματα που αναδείχθηκαν για τα οφέλη διεξαγωγής των κλινικών μελετών στην Ελλάδα σύμφωνα με τους ερευνητές, είναι, 1) η βελτίωση της επιστημονική εικόνας της χώρας, 2) η συμβολή τους στην εξέλιξη των ιατρών στον τομέα τους, 3) η διατήρηση συνεχής ενημέρωσή τους, 4) η εντόπιση αποτελεσματικότερων θεραπευτικών επιλογών και 5) ο πιο αποτελεσματικός εντοπισμός και αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών και συμβάντων.

Ανάμεσα στις δυσκολίες κατά τη διεξαγωγή κλινικών μελετών στην Ελλάδα, εντοπίστηκαν 1) οι χρονοκαθυστερήσεις των διοικητικών και επιστημονικών συμβουλίων των νοσοκομείων αναφορικά με τις εγκρίσεις μελετών λόγω μη προτεραιοποίησής τους από τους υπεύθυνους, 2) η αδυναμία αναλυτικής καταγραφής των δεδομένων κατά τις επισκέψεις των ασθενών λόγω των αυξημένων απαιτήσεων των ιατρών, 3) η γραφειοκρατία για την οποία φαίνεται να μην έχουν γίνει βήματα βελτίωσης, 4) η έλλειψη βοηθητικού - εξειδικευμένου προσωπικού (συντονιστές μελετών), 5) έλλειψη απαραίτητων χώρων διεξαγωγής μελετών αλλά και 6) οι μη ικανοποιητικές οικονομικές απολαβές των ερευνητών σε σχέση με το χρόνο που αφιερώνουν και των απαιτήσεων των διαδικασιών.

Τέλος, στην παρούσα έρευνα, αναδεικνύονται δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές στην επικοινωνία τους με τους εμπλεκόμενους κατά τη διεξαγωγή κλινικών μελετών, με μεγαλύτερα ποσοστά δυσκολιών να αφορούν τις επικοινωνίες ερευνητών με υπαλλήλους στο τμήμα ανάλυσης δεδομένων, καθώς και υπαλλήλους του επιστημονικού/διοικητικού συμβουλίου.

# Abstract

A medication starts with being an idea in the lab, and then it is created and processed by taking part in the research process in order to eventually end up being prescribed by doctors and given/administered to patients. The journey of making a medication is not easy, while patience and perseverance are required as it has to go through a multi-year, costly, risky and potentially risky research and development process, in order to agree on efficacy and safety, before it is licensed. The development of a new medication from molecule to its approval, takes about 10-15 years or more, the cost of its discovery until its launch on the market is estimated at about 266-802 million dollars, while the estimated cost of the post approval research and development is 312 million dollars. (Varmaghani et al, 2020) Pharmaceutical companies mostly fund and support most of the clinical trials in the world. (Varmaghani et al, 2020) In addition to drugs, there are medical devices that extend survival, reduce morbidity and symptoms, and improve patients' quality of life. Therefore, to ensure the proper use and safety of these medical devices, similar research procedures take place. (Zannad et al., 2014)

The present dissertation records the meaning, value and procedures of pre-initiation and conduct of clinical trial procedures, which are considered as an integral part of the clinical research of medicines and medical devices, through their contribution to the exploitation of findings in clinical practice. In addition, the benefits and difficulties of clinical trials worldwide are presented, focusing mostly in Greece's results (through the literature review) while the results of the research are presented, which reflect the benefits and difficulties of clinical trials in Greece according to 44 researchers/physicians, confirming existing records and highlighting new views.

Among the most important findings that emerged for the benefits of conducting clinical trials in Greece, according to the investigators, are, 1) the improvement of the scientific image of the country, 2) their contribution to the evolution of doctors in their field, 3) the fact that the investigators are kept updated, 4) the fact that the investigators locate more effective treatment options and that 5) they detect and treat more efficiently the treatments' of side effects and events.

Among the difficulties in conducting clinical trials in Greece, the following were identified: 1) the hospital's board of directors and scientific committees delays on the approvals of the studies due to non-prioritization, 2) the difficulty of detailed recording of patients' data during the patients' visits - due physicians' high workload, 3) the bureaucracy for which no improvement has been identified, 4) the lack of supportive staff (study

coordinators), 5) the lack of facilities that studies can take place but also 6) the unsatisfactory financial earnings of physicians which do not cover the overtime workload they devote for the completion of the studies' requirements.

Finally, there are difficulties the investigators face, which are related to their communication with those who are involved in conducting clinical trials, with higher percentages of those kind of difficulties to be identified in the communication with of data analysis managers, as well as employees of the hospital's board of directors and scientific committees.

# Περιεχόμενα

	Ευχαριστίες .....	3
	Περίληψη Εισαγωγή .....	4
	<b>Abstract</b> .....	6
<b>1</b>	<b>Εισαγωγή</b> .....	9
1.1	Κλινικές Μελέτες .....	9
1.1.1	Τύποι Κλινικών Μελετών .....	13
1.1.2	Στάδια Κλινικών μελετών .....	15
1.1.3	Χρήσιμοι ορισμοί .....	17
1.2	Σκοπός και Στόχος της παρούσας μελέτης (με λίγα λόγια) .....	22
<b>2</b>	<b>Ιστορικά δεδομένα και Νομοθετικό Πλαίσιο</b> .....	24
2.1	Ιστορική αναδρομή .....	24
2.1.1	Κώδικας Νυρεμβέργης .....	26
2.1.2	Διακήρυξη του Ελσίνκι .....	27
2.1.3	Ορθή κλινική Πρακτική .....	28
2.2	Θέματα δεοντολογίας, εγκρίσεις και νομοθεσία .....	29
2.3	Οφέλη και δυσκολίες κλινικών μελετών (από βιβλιογραφία) .....	32
<b>3</b>	<b>Μεθοδολογία</b> .....	44
3.1	Σκοπός – Στόχος .....	44
3.2	Ερευνητικά ερωτήματα Σχεδιασμός & Επιλογή Δείγματος .....	45
3.3	Μέθοδος & Διαδικασία συλλογής δεδομένων & Ηθικές Προεκτάσεις .....	47
3.4	Στατιστική Ανάλυση .....	48
<b>4</b>	<b>Αποτελέσματα</b> .....	49
4.1	Δημογραφικά Χαρακτηριστικά Συμμετεχόντων .....	49
4.2	Αποτελέσματα Στατιστικής Ανάλυσης Δεδομένων .....	53
<b>5</b>	<b>Εισηγήσεις</b> .....	80
5.1	Συζήτηση .....	80
5.2	Περιορισμοί .....	83
5.3	Συμπεράσματα .....	84
5.4	Εισηγήσεις .....	85
5.5	Βιβλιογραφία .....	86



# Κεφάλαιο Πρώτο

## Εισαγωγή

### Γενικά Σχόλια

Στο πρώτο εισαγωγικό κεφάλαιο της παρούσας εργασίας, γίνεται αναφορά στον ορισμό των κλινικών μελετών με τη συμμετοχή ανθρώπων, στην διαφορά κλινικής μελέτης και κλινικής δοκιμής αλλά, στα 2 είδη κλινικών μελετών και τα στάδια αυτών. Επιπλέον, γίνεται αναφορά τόσο στις κλινικές μελέτες φαρμάκων όσο και στις κλινικές μελέτες ιατροτεχνολογικών προϊόντων. Καταγράφονται κάποιες χρήσιμες έννοιες/ορισμοί οι οποίες/οι θα χρειαστούν, ώστε ο αναγνώστης να γνωρίσει καλύτερα το αντικείμενο που μελετήθηκε και να κατανοήσει τα ερωτήματα τα οποία αποτυπώθηκαν στο πλαίσιο της διατριβής για την εύρεση των απόψεων αναφορικά με τα οφέλη και τις δυσκολίες κατά τη διεξαγωγή των μελετών στην Ελλάδα. Επιπλέον, επισημαίνεται η αναγκαιότητα της παρούσας μελέτης, η ερευνητική υπόθεση, ο σκοπός και ο στόχος αυτής.

### 1.1 Κλινικές μελέτες

Η συνεχής εξέλιξη και συνεργασία της επιστήμης και της τεχνολογίας έχει φέρει (και συνεχίζει) πολλά καλά στις ζωές των ανθρώπων. Κύριο μέσο “συνάντησης” των 2 αυτών τομέων είναι η κλινική έρευνα. Σύμφωνα με την ηλεκτρονική σελίδα του University of Virginia, **κλινική έρευνα** είναι η μελέτη για την υγεία και τις ασθένειες των ανθρώπων και είναι ο τρόπος που μαθαίνουμε πώς να αποτρέψουμε, να διαγνώσουμε και να θεραπεύσουμε ασθένειες. Από το 1950 η αξιολόγηση των ιατρικών θεραπειών δεν στηρίζεται πια στις γνώσεις από στόμα σε στόμα, την υποκειμενική εντύπωση και την προσωπική εμπειρία του καθενός, αλλά σε κλινικές μελέτες. (Wegscheider, 2005) Αυτή η απόφαση λήφθηκε σε μια προσπάθεια να μειωθεί ή και να εξαλειφθεί η εμφάνιση παρενεργειών από τα “φάρμακα” ενώ ταυτόχρονα τέθηκε σε εφαρμογή η απαίτηση άδειας χρήσης ναρκωτικών ουσιών και ο απαραίτητος έλεγχος συσκευών που χρησιμοποιούνται στην ιατρική. (Wegscheider, 2005)

Το δημοσιευμένο υλικό του Harvard Catalyst με τίτλο «Τι περιλαμβάνει η ερευνητική μελέτη ενός φαρμάκου;» καταγράφει τα 3 βήματα που ακολουθεί η έρευνα ενός φαρμάκου τα οποία είναι τα εξής:

1. Ανακάλυψη. Αναζητώντας της χημικές ουσίες οι οποίες θα έχουν θετική επίδραση στον οργανισμό,
2. Προ κλινικές μελέτες. Δοκιμάζοντας το υπό έρευνα φάρμακο σε ζώα,
3. Κλινικές δοκιμές. Ελέγχοντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του υπό έρευνα φαρμάκου στους ανθρώπους.

Ως εκ τούτου, αναπόσπαστο κομμάτι της κλινικής έρευνας είναι οι κλινικές μελέτες.

Πιο αναλυτικά, **κλινικές μελέτες** είναι η διεξαγωγή ερευνητικών προγραμμάτων σε ανθρώπους, με σκοπό να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα ενός φαρμακευτικού σκευάσματος, να προσδιοριστούν ή να επαληθευθούν κλινικά και φαρμακολογικά αποτελέσματα και ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά και να μελετηθεί η απορρόφηση, η κατανομή και ο μεταβολισμός των φαρμάκων, η χρήση των οποίων αναμένεται να βελτιώσει την ανθρώπινη ζωή (Panchagnula and Thomas 2000, Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 536/2014). Σύμφωνα με τον Κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 536/2014, «**κλινική δοκιμή** είναι μια κλινική μελέτη που πληροί οποιαδήποτε από τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) η ένταξη του συμμετέχοντος σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική προαποφασίζεται και δεν εμπίπτει στη συνήθη κλινική πρακτική του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους,

β) η απόφαση για τη χορήγηση των υπό έρευνα φαρμάκων λαμβάνεται μαζί με την απόφαση να ενταχθεί ο συμμετέχων στην κλινική μελέτη, ή

γ) διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης επιπλέον της συνήθους κλινικής πρακτικής εφαρμόζονται στους συμμετέχοντες»

ενώ «**κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης**»: είναι μια κλινική δοκιμή που πληροί όλες τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) τα υπό έρευνα φάρμακα, εκτός από τα εικονικά σκευάσματα έχουν άδεια κυκλοφορίας,

β) σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής,

- i) τα υπό έρευνα φάρμακα χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, ή
- ii) η χρήση των υπό έρευνα φαρμάκων είναι βασισμένη σε στοιχεία και υποστηρίζεται από δημοσιευμένα επιστημονικά στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εν λόγω φαρμάκων σε καθένα από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, και

γ) οι πρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης δεν προκαλούν περισσότερο από τον ελάχιστο πρόσθετο κίνδυνο ή επιβάρυνση για την ασφάλεια των συμμετεχόντων σε σύγκριση με τη συνήθη κλινική πρακτική σε οποιοδήποτε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

Ποια είναι όμως η βασική διαφορά κλινικών μελετών και κλινικών δοκιμών;

Οι **κλινικές δοκιμές**, συστήνονται ως κατηγορία των κλινικών μελετών καθώς απευθύνονται κυρίως σε *παρεμβατικής φύσης κλινικές μελέτες*. Εν, αντιθέσει, ο ορισμός των κλινικών μελετών, απευθύνεται σε όλο το φάσμα των μελετών αυτών (παρεμβατικές και μη παρεμβατικές). (Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 536/2014) Για περισσότερες πληροφορίες αναφορικά με τις παρεμβατικές και τις μη παρεμβατικές μελέτες όπως μεταβείτε στο υπό κεφάλαιο 1.1.

Οι κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για την επιτυχημένη πορεία ενός φαρμάκου, απαντώντας τις περισσότερες φορές σε ερωτήματα που αφορούν αποτελεσματικούς τρόπους πρόληψης, διάγνωσης και θεραπείας παθήσεων (Γιατζίδης, 2017). Επιπλέον, σκοπός των κλινικών μελετών είναι η εύρεση ανανεωμένων πληροφοριών οι οποίες μας οδηγούν όλο και πιο κοντά στην αιτία ανάπτυξης μιας νόσου (Τζαβέλλα, 2010). Σε μια προσπάθεια εξέλιξης και συνεχής επιστημονικής ανακάλυψης αποτελεσματικότερων φαρμάκων και μεθόδων, τα αποτελέσματα των ερευνών συνεισφέρουν επίσης, τόσο στην βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών αλλά και στην καλύτερη αντιμετώπιση παθήσεων/καταστάσεων (Γιατζίδης, 2017). Όσον αφορά τα αποτελέσματα των ερευνών που αφορούν την ποιότητα υγείας, υπάρχει μια ιδιαιτερότητα η οποία πηγάζει από το γεγονός ότι αυτά προκύπτουν τόσο μέσα από την πορεία των φαρμάκων όσο και τις απόψεις των ίδιων των ασθενών. Για να γίνει αυτό, χρησιμοποιούνται όργανα μέτρησης ποιότητας ζωής (π.χ. ερωτηματολόγια) μέσα από τις απαντήσεις των οποίων κατανοείται καλύτερα η σχέση της αρρώστιας, της θεραπείας και της ζωή των υπό θεραπεία ή και θεραπευμένων ατόμων (Υφαντόπουλος & Σαρρής, 2001).

Οι κλινικές μελέτες διεξάγονται με την συμμετοχή εθελοντών ακολουθώντας αυστηρά πρωτόκολλα ώστε να εξασφαλίζεται η ασφάλεια της υγείας τους αλλά και των προσωπικών τους δεδομένων. Η κατάλληλη διαχείριση των συμμετεχόντων και των προσωπικών τους δεδομένων αποτελεί ένα από τα κυριότερα σημεία των μελετών. Η συλλογή έγκυρων δεδομένων και χρήση αυτών απαιτεί συμμόρφωση με αυστηρά πρότυπα. (Albanese, et al, 2020) Απαραίτητη προϋπόθεση για κάθε ερευνητή που συμμετέχει σε μελέτη οποιουδήποτε σταδίου, είναι η καλή γνώση των προτύπων «Ορθής Κλινικής Πρακτικής» (Good Clinical Practice, GCP). Σχετική αναφορά γίνεται στο 2ο κεφάλαιο. Με την τήρηση κανόνων και σωστών πρακτικών θα αποφευχθούν

λάθη τα οποία θα στοιχήσουν τόσο στον άνθρωπο όσο και στην οικονομία. Σε αυτό το σημείο, αξίζει να αναφερθεί, ότι η έναρξη μιας κλινικής μελέτης, δεν σημαίνει απαραίτητα και διεξαγωγή ή και ολοκλήρωση αυτής. Σύμφωνα με το World Medical Journal 1954 – 2004, το 99.9 % των φαρμάκων είτε αποτυγχάνουν εντός εργαστηριακής έρευνας είτε κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Εκεί αποδίδει κανείς την τεραστίου μεγέθους δαπάνη των εταιριών, την οποία δεν θέλουν να διευρύνουν με επιπλέον λάθη κατά τη διάρκεια διεξαγωγής των μελετών στον άνθρωπο. Συνεπώς, αντιλαμβάνεται κανείς την σημαντικότητα τήρησης κανόνων.

### **Κλινικές μελέτες ιατροτεχνολογικών προϊόντων**

Ενδιαφέρον δείχνει το γεγονός πως οι είναι κλινικές μελέτες δεν αφορούν μόνο φαρμακευτικά προϊόντα αφού ο όρος αυτός χρησιμοποιείται και στις μελέτες ιατροτεχνολογικών προϊόντων που σχετίζονται με την κλινική ιατρική. Πριν όμως αναφερθούμε σε αυτού του είδους τις μελέτες αξίζει να κατανοηθεί ο ορισμός των ιατροτεχνολογικών προϊόντων όπως δίνεται από τον Ελληνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ). *«Με τον όρο “ιατροτεχνολογικό προϊόν” (Οδηγία 93/42/ΕΟΚ) νοείται κάθε όργανο, συσκευή, εξοπλισμός, υλικό ή άλλο είδος, χρησιμοποιούμενο μόνο ή σε συνδυασμό, συμπεριλαμβανομένου και του λογισμικού που απαιτείται για την ορθή του λειτουργία, το οποίο προορίζεται από τον κατασκευαστή να χρησιμοποιείται στον άνθρωπο για σκοπούς: 1) διάγνωσης, πρόληψης, παρακολούθησης ή ανακούφισης ασθένειας 2) διάγνωσης, παρακολούθησης, θεραπείας, ανακούφισης ή επανόρθωσης τραύματος ή αναπηρίας 3) διερεύνησης, αντικατάστασης ή τροποποίησης της ανατομίας μίας φυσιολογικής λειτουργία 4) ελέγχου της σύλληψης και του οποίου η κύρια δράση εντός ή επί του ανθρώπινου σώματος δεν επιτυγχάνεται με φαρμακολογικά ή ανοσολογικά μέσα ούτε μέσω του μεταβολισμού, αλλά του οποίου η λειτουργία μπορεί να υποβοηθείται από τα μέσα αυτά».* Ωστόσο, οι συσκευές έχουν διαφορετικές εκτιμήσεις από τα φάρμακα, και ο σχεδιασμός των κλινικών δοκιμών συσκευών διαφέρει από τις φαρμακολογικές μελέτες, ενώ η σωστή επιλογή του ασθενούς για μια χειρουργικού είδους συσκευή αποτελεί βασικό στοιχείο για την επιτυχή χρήση, η οποία μπορεί να μην είναι πλήρως κατανοητή τη στιγμή που σχεδιάζεται μια δοκιμή. Ως εκ τούτου, οι συμμετοχές στις συγκεκριμένες, παρεμβατικού είδους, δοκιμές είναι λιγότερες σε σχέση με τις δοκιμές φαρμάκων. (Zannad et al., 2014)

Σύμφωνα με τους Fiedler & Ferguson (2017), οι κλινικές δοκιμές ιατρικών συσκευών είναι θεμελιώδεις για τις κατευθυντήριες διεθνείς εντολές για την ασφάλεια των προϊόντων, την καινοτομία και την βελτίωση των ήδη υπάρχοντων συσκευών. Όπως και οι κλινικές μελέτες φαρμάκων, έτσι και οι κλινικές μελέτες ιατρικών συσκευών χωρίζονται σε παρεμβατικές με μη παρεμβατικές, αλλά και σε 3 στάδια (βλέπε κεφάλαιο 1.1.2).

Επίσης, σύμφωνα με τους ίδιους «τα προφίλ των κορυφαίων παραγωγών/καταναλωτών ιατρικών συσκευών είναι σημαντικά, διότι το τμήμα της αγοράς των ΗΠΑ αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 50% και η Ευρωπαϊκή Ένωση το 30% περίπου της παγκόσμιας αναπτυσσόμενης αγοράς, 300 + δισεκατομμυρίων δολαρίων παγκοσμίως». Συνεπώς, μπορεί κανείς να αντιληφθεί την σημασία της συνεχούς ανάπτυξης και βελτίωσης του τομέα των κλινικών μελετών ιατρικοτεχνολογικών προϊόντων.

### 1.1.1 Τύποι κλινικών μελετών

#### Μη παρεμβατικές μελέτες

Μη παρεμβατικές είναι οι κλινικές μελέτες εκτός της κλινικής δοκιμής και σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) και το ΦΕΚ Β1973/31-12-2003, μη παρεμβατικές θεωρούνται οι μελέτες στις οποίες: 1) το φάρμακο που μελετάται συνταγογραφείται σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας του 2) η έναρξη της συγκεκριμένης θεραπευτικής στρατηγικής δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από πρωτόκολλο μελέτης, αλλά από την τρέχουσα ιατρική πρακτική, 3) η απόφαση για τη χορήγηση του φαρμάκου διαχωρίζεται και προηγείται της απόφασης για τη συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη, 4) δεν προστίθενται επιπλέον διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης και 5) εφαρμόζονται επιδημιολογικές μέθοδοι για την ανάλυση των δεδομένων. Τα αποτελέσματα τέτοιων μελετών δίνουν πληροφορίες για την χρήση του προϊόντος οι οποίες αντλούνται από την καθημερινή κλινική πρακτική (Κυράνα, 2018).

Οι μη παρεμβατικές μελέτες, χωρίζονται στις εξής κατηγορίες:

- Μελέτες κοορτής (cohort studies), όπου η παρακολούθηση του συμμετέχοντα γίνεται προοπτικά δηλαδή στο τρέχων χρονικό σημείο,
- Μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case control studies), όπου η παρακολούθηση γίνεται αναδρομικά δηλαδή συλλέγονται δεδομένα τα οποία έχουν βρεθεί και καταγραφεί στο παρελθόν,
- Συγχρονικές έρευνες (cross-sectional studies), όπου η παρακολούθηση είναι άπαξ, δηλαδή σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή και για μια μόνο φορά,
- Οικολογικές έρευνες (ecological studies), είναι λιγότερο συχνές, όπου εξετάζονται επιπτώσεις σε πληθυσμό και όχι σε κάθε συμμετέχοντα ξεχωριστά.

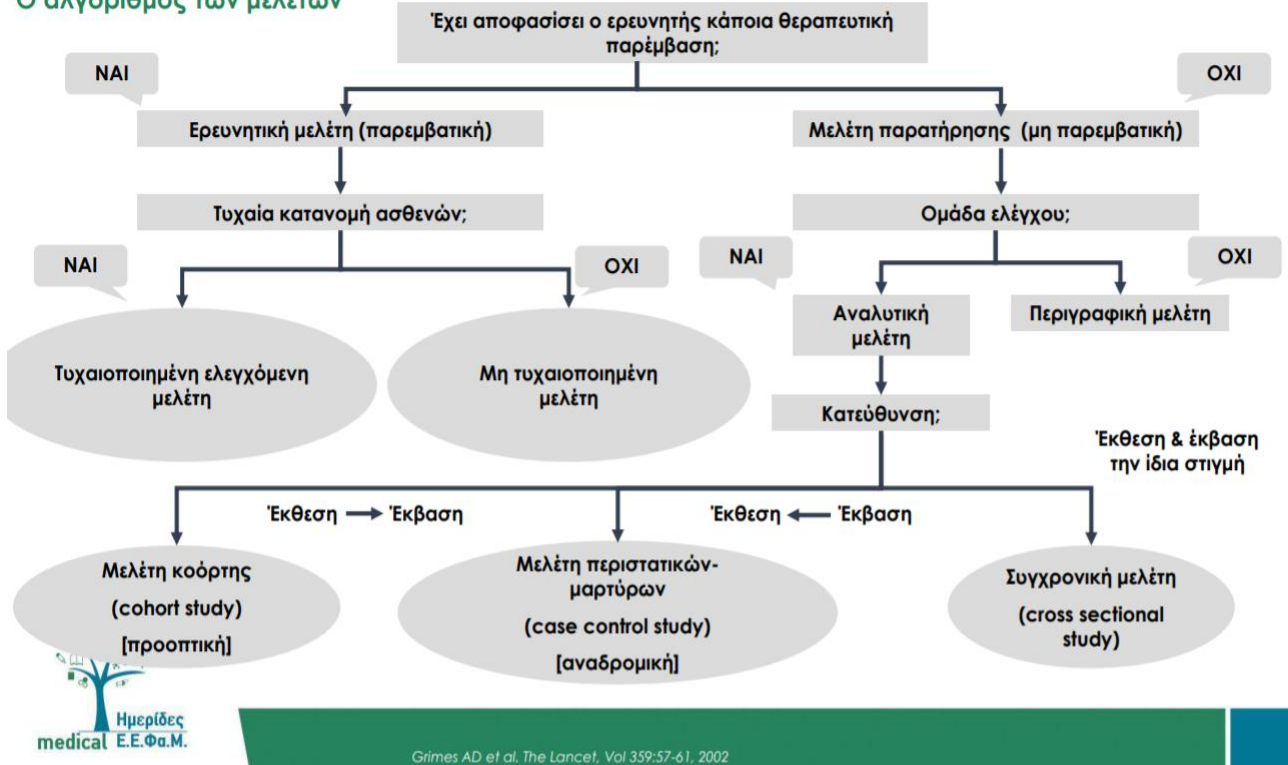
(Κυράνα, 2018)

## **Παρεμβατικές μελέτες**

Σύμφωνα και πάλι με τον ΕΟΦ και το ΦΕΚ Β1973/31-12-2003, παρεμβατικές είναι οι μελέτες οι οποίες στοχεύουν στην ανακάλυψη ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών και/ ή άλλων φαρμακοδυναμικών δράσεων ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και/ ή στον εντοπισμό τυχών ανεπιθύμητων ενεργειών ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και/ή στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων. Αυτές οι μελέτες είναι ουσιαστικά οι προαναφερόμενες κλινικές δοκιμές.

Οι παρεμβατικές μελέτες οι οποίες εξετάζουν το φάρμακο σε σχέση με κάποιο άλλο, διαχωρίζονται σε 2 κατηγορίες, τις μη τυχαιοποιημένες και τις τυχαιοποιημένες. Τυχαιοποίηση γίνεται σε πολλές μελέτες παρεμβατικού σταδίου όπου ο συμμετέχων εντάσσεται με τυχαίο τρόπο στο ένα ή το άλλο φάρμακο (ερευνητικό ή μη ή placebo). Ο λόγος για τον οποίο χρησιμοποιείται αυτή η μέθοδος είναι για να αποφευχθούν η προκατάληψη και η μεροληψία επιλογής του φαρμάκου από τον ερευνητή και για κάθε ασθενή/συμμετέχοντα. (Miettinen, 1983) Σύμφωνα με τον Wegscheider (2005), η αρχική σύγκριση μεταξύ προϊόντων σε αυτές τις μελέτες, εξασφαλίζεται καλύτερα με τυχαιοποίηση, ενώ η ισότητα της παρατήρησης και κατά τη θεραπεία εξασφαλίζεται καλύτερα όταν καθίσταται τυφλή (όπου είτε οι συμμετέχοντες, είτε και οι συμμετέχοντες και οι ιατροί, δεν γνωρίζουν σε ποιο προϊόν τυχαιοποιείται ο καθένας).

## Ο αλγόριθμος των μελετών



Εικόνα 1. Ο αλγόριθμος κλινικών μελετών

(Ημερίδες Ε.Ε.Φ.Α.Μ, Εκπαιδευτική Ημερίδα Ο εξελιγμένος ρόλος του Ιατρικού Τμήματος σε ένα true data-driven κόσμο, Ελληνική εταιρεία Φαρμακευτικού Management)

### 1.1.2 Στάδια κλινικών μελετών

#### Στάδια κλινικών μελετών για Φάρμακα

Οι κλινικές μελέτες φαρμάκων διαχωρίζονται σε 4 φάσεις, ανάλογα το στάδιο παρακολούθησης και το τι ακριβώς μελετάται, ωστόσο σύμφωνα με το National Comprehensive Cancer Network προηγείται και η φάση 0. Πιο αναλυτικά, παρακάτω παρουσιάζονται οι πιο σημαντικές πληροφορίες για κάθε επίπεδο μελέτης:

#### Φάση 0

Οι μελέτες φάσης 0 είναι οι πρώτου σταδίου μελέτες στις οποίες εμπλέκονται άνθρωποι (συμμετέχοντες). Όπως αναφέρεται στο National Comprehensive Cancer Network, στόχος αυτών των μελετών είναι να διαπιστωθεί, πως, το ανθρώπινο σώμα δέχεται και αντιμετωπίζει την φαρμακευτική ουσία η οποία μελετάται. Λόγω της μη διαθεσιμότητας σχετικών πληροφοριών, η δόση του φαρμάκου είναι πολύ μικρή ενώ το σύνολο ατόμων που θα συμμετάσχουν σε μια τέτοια μελέτη δεν ξεπερνά τα 15. Ωστόσο, ο U.S. FDA δεν περιλαμβάνει την φάση αυτή στις καταγραφές του αλλά ξεκινάει κατευθείαν με την φάση I.

## Φάση I

Σύμφωνα με τον U.S. FDA, στο στάδιο αυτό συμμετέχουν για αρκετούς μήνες (δεν καθορίζονται), ακόμη περισσότεροι εθελοντές/συμμετέχοντες, περίπου 20 – 100 οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με την πάθηση η οποία χρειάζεται για τον έλεγχο του σκευάσματος. Στο στάδιο αυτό αναμένεται να ελεγχθεί η κατάλληλη δοσολογία και η ασφάλεια του φαρμάκου ενώ περίπου 70% των σκευασμάτων συνεχίζουν στο επόμενο στάδιο μελετών.

## Φάση II

Στο στάδιο φάσης 2 οι εθελοντές αυξάνονται σε εκατοντάδες και η διάρκεια μελέτης αναμένεται από μήνες έως και 2 χρόνια (U.S. FDA). Σε αυτή τη φάση ελέγχεται η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και εξετάζονται ευρέως οι δυσμενείς επιδράσεις (ανεπιθύμητα συμβάντα, ανεπιθύμητες ενέργειες) και συνδυασμοί, ενώ τα ποσοστά φαρμάκων που προχωρούν στην επόμενη φάση μελετών μειώνονται σε μεγάλο βαθμό, και πιο συγκεκριμένα καταγράφονται σε ποσοστό 30% (National Comprehensive Cancer Network, U.S. FDA).

## Φάση III

Στις μελέτες φάσης 3, έχουν πλέον αντληθεί αρκετές πληροφορίες από τις προηγούμενες φάσεις και ο κίνδυνος έχει μειωθεί. Ωστόσο, το φάρμακο είναι ακόμα σε παρεμβατικό στάδιο και πλέον εξετάζεται σε μεγαλύτερο αριθμό εθελοντών (300 – 3.000) και σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (από 1 έως 4 έτη). Τέλος, το 25-30% θα επιτύχει σε αυτό το στάδιο ολοκληρώνοντας τον κύκλο των παρεμβάσεων (U.S. FDA).

Σε αυτό το επίπεδο, οι μελέτες μπορεί να συγκρίνουν την φαρμακευτική ουσία που μελετάται με κάποια άλλη ήδη εμπορικά διαθέσιμη. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς τυχαιοποιούνται σε ένα από τα 2 φάρμακα, συνεπώς δεν είναι ιατρική επιλογή τι θα λάβει ο κάθε ασθενής (National Comprehensive Cancer Network).

## Φάση IV

Κλινικές μελέτες φάσης 4 μπορούν να γίνουν για εμπορικά διαθέσιμα φάρμακα με τη συμμετοχή πολλών χιλιάδων ασθενών ώστε να μελετηθεί σε μεγαλύτερο βάθος η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε μακρύ χρονικό διάστημα (National Comprehensive Cancer Network, U.S. FDA).

## Στάδια Κλινικών μελετών για Ιατρικές Συσκευές

Οι κλινικές μελέτες ιατρικών συσκευών χωρίζονται σε 3 κατηγορίες οι οποίες παρουσιάζονται παρακάτω:

- Η πρώτη κατηγορία είναι οι **μελέτες Pilot**, στην οποία εκτελούνται οι πρώτοι έλεγχοι των συσκευών σε μικρό αριθμό ατόμων (10-30), και καθορίζονται τα πρώτα στοιχεία λειτουργίας και ασφάλειας αλλά και ποιες συσκευές θα συνεχίσουν την να μελετώνται.
- Στην δεύτερη κατηγορία βρίσκουμε τις **μελέτες Pivotal**, στην οποία συμμετέχει μεγαλύτερος αριθμός ατόμων (150-300) και γίνονται ακόμη περισσότεροι έλεγχοι και αποδίδονται περισσότερες



πληροφορίες χρήσης και ασφάλειας και αποτελεσματικότητας πριν την έξοδο του προϊόντος στην αγορά.

- Τελευταία κατηγορία είναι οι μελέτες μετά τη σχετική έγκριση κυκλοφορίας του προϊόντος, **Post – Approval** μελέτες, στην οποία συμμετέχει ακόμη μεγαλύτερος αριθμός ατόμων και στις οποίες καταγράφονται δεδομένα κατά τη διάρκεια μακροπρόθεσμης παρακολούθησης και καταγραφής δεδομένων και ανεπιθύμητων συμβάντων.

(Chittester, 2014)

### 1.1.3 Χρήσιμοι ορισμοί

#### Ερευνητής

Ο Επιστημονικά Υπεύθυνος ιατρός μιας κλινικής μελέτης ονομάζεται Κύριος Ερευνητής (Principal Investigator) και είναι υπεύθυνος για τη διεξαγωγή και εποπτεία της μελέτης σε συγκεκριμένο ερευνητικό κέντρο (συνήθως το κέντρο διεξαγωγής, δηλαδή το τμήμα νοσοκομείου ή το νοσοκομείο είναι εκείνο στο οποίο ο κύριος ερευνητής εργάζεται). Συνήθως, σε ένα κέντρο δεν εργάζεται μόνο ο κύριος ερευνητής, αλλά μια από ομάδα στην οποία υπάρχουν συν ερευνητές ιατροί (Sub - Investigators). (ΦΕΚ 2015/B/3-6-2019, ΦΕΚ B1973/31-12-2003) Μια μελέτη έχει τόσους κύριους ερευνητές όσα και τα κέντρα διεξαγωγής της. Ο κύριος ερευνητής μιας κλινικής μελέτης είναι υπεύθυνος για τη διεξαγωγή κλινικής έρευνας σύμφωνα με την υπογεγραμμένη συμφωνία με την χορηγό εταιρεία, το ερευνητικό πλάνο ή πρωτόκολλο και τους κανονισμούς του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (U.S. FDA) (Ashley, 2011).

#### Πρωτόκολλο

Το πρωτόκολλο μιας μελέτης είναι το πολυσέλιδο έγγραφο το οποίο περιγράφει τους στόχους, την αιτιολογία, το σχεδιασμό διεξαγωγής, τη μεθοδολογία, τις στατιστικές θεωρήσεις, την οργάνωση μιας μελέτης. (ΦΕΚ B1973/31-12-2003) Το έγγραφο αυτό πρέπει να ακολουθείται με λεπτομέρεια κατά την διεξαγωγή των μελετών από όλους τους εμπλεκόμενους. Εκεί καταγράφονται και τα προκαθορισμένα και αυστηρά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού συμμετεχόντων από μια μελέτη (Μπαρούτσου, 2002) Πιο αναλυτικά, όπως αποδίδεται στο ICH Good Clinical Practice guidelines/κανόνες ορθής κλινικής πρακτικής, το πρωτόκολλο αποτελείται από τις εξής ενότητες:

- Τίτλος
- Γενικές πληροφορίες
- Σκοποί και στόχοι
- Σχεδιασμός
- Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού
- Θεραπεία Ατόμων
- Εκτίμηση Αποτελεσματικότητας
- Εκτίμηση Ασφάλειας
- Ανεπιθύμητες Καταστάσεις
- Απόσυρση από τη μελέτη
- Στατιστική Ανάλυση
- Έλεγχος και Διασφάλιση Ποιότητας
- Ηθική
- Διαχείριση Δεδομένων και Αρχείων
- Πολιτική δημοσίευσης
- Χρονοδιάγραμμα έργου / Διάγραμμα ροής
- Αναφορές
- Συμπληρώματα / Παραρτήματα

(Clinical Research Resource HUB, 2017)

## Χορηγός

Ο χορηγός είναι η φαρμακευτική εταιρεία, το ινστιτούτο, ο οργανισμός, το άτομο, το ίδρυμα που είναι υπεύθυνα για την έναρξη, τον σχεδιασμό, την διαχείριση και τη χρηματοδότηση μιας κλινικής μελέτης. (ΦΕΚ Β1973/31-12-2003; ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 536/2014). Ενδιαφέρον έχουν Οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας / GCP (κανόνες ορθής κλινικής πρακτικής), που εκδόθηκαν το 1995 οι οποίες χρησιμοποιούν τον παραπάνω ορισμό, όπου καθορίζεται πως ο χορηγός αναλαμβάνει την ευθύνη για την έναρξη, διαχείριση και / ή χρηματοδότηση κλινικής δοκιμής, ενώ, σύμφωνα με τις οδηγίες ICH / GCP, που εκδόθηκαν το 1996, φαίνεται πως δεν δίνεται πλέον ξεκάθαρη απάντηση για το εάν ο χορηγός ο οποίος ξεκινά μια έρευνα πρέπει να είναι αρχικά υπεύθυνος για ότι αφορά την έναρξη, διαχείριση και χρηματοδότηση αυτής. Εδώ ίσως εμπλέκεται η σχέση και συνεργασία Χορηγού με τον Κατ' ανάθεση Οργανισμό Έρευνας (θα αναλυθεί παρακάτω). Ωστόσο, και οι δύο ορισμοί, συμπεριλαμβάνουν την έννοια του «χορηγού-ερευνητή» (Rafaella, et al. 2015).

## Συμμετέχων

Συμμετέχων καλείται εκείνος ο οποίος αποφασίζει μετά από σχετική ενημέρωση από τον ιατρό της μελέτης, ότι επιθυμεί συμμετάσχει σε αυτή είτε ως λήπτης του υπό έρευνα φαρμάκου είτε ως απλός μάρτυρας. Η πιστοποίηση της απόφασής του επιβεβαιώνεται υπογράφοντας το έντυπο συγκατάθεσης. (ΦΕΚ Β' 4131/22.12.2016, ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 536/2014) Οι συμμετέχοντες μπορεί να είναι ηλικιωμένοι, ενήλικες, παιδιά και σε αριθμό τόσο όσοι καθορίζει το πρωτόκολλο (από δεκάδες μέχρι αι χιλιάδες). Επίσης μπορεί να είναι υγιείς ή πάσχοντες από συγκεκριμένη πάθηση η οποία μελετάται στην κάθε κλινική μελέτη (Harvard Catalyst).

## Συγκατάθεση

Η γραπτή συγκατάθεση του ατόμου που θα συμμετάσχει σε μια μελέτη προηγείται κάθε άλλης διαδικασίας πριν την έναρξη συμμετοχής και ολοκληρώνεται με την υπογραφή του εντύπου συγκατάθεσης από τον ασθενή και τον ιατρό/ερευνητή μετά από λεπτομερή ενημέρωση του ασθενούς για τις απαιτήσεις της μελέτης, την σημασία αυτής και τους πιθανούς κινδύνους. Η γραπτή συγκατάθεση παρέχεται από άτομα τα οποία είναι σε θέση να καταλάβουν πλήρως την ενημέρωση που θα λάβουν από τον ιατρό τους αλλά και να διαβάσουν προσεκτικά το έντυπο συγκατάθεσης πριν συμφωνήσουν. Στην περίπτωση που ο ασθενής δεν είναι σε θέση να υπογράψει το έντυπο συγκατάθεσης, ένας πιστοποιημένος νόμιμος εκπρόσωπος μπορεί να υπογράψει αντ' αυτού, ενώ σε περιπτώσεις που ο συμμετέχων δεν μπορεί να υπογράψει αλλά μπορεί να συμφωνήσει προφορικά, 2 αμερόληπτοι μάρτυρες μπορούν να είναι παρών και να υπογράμουν αντ' αυτού στο έντυπο συγκατάθεσης το οποίο θα έχει τα στοιχεία του συμμετέχοντος. Σε οποιαδήποτε περίπτωση η διαδικασία συγκατάθεσης πρέπει να τεκμηριωθεί από τον ιατρό/ερευνητή στα αρχεία καταγραφής πορείας του ασθενή που υπάρχουν στο φάκελό του. (ΦΕΚ Β1973/31-12-2003) Η συγκατάθεση του ασθενούς/ατόμου έχει θεωρηθεί ως πρωτεύων ζήτημα συζήτησης στον επιστημονικό τομέα των μελετών, καθώς αφορά τόσο ηθικά όσο και δεοντολογικά τους συμμετέχοντες, και η κατανόηση ότι η συγκατάθεση των ανθρώπων είναι εθελοντική αποτελεί θεμελιώδη αρχή της έρευνας. (Ulrich et al. 2012; Τζαβέλλα 2010). Η διαχείριση και επίλυση αυτών των ζητημάτων αναλύεται στο κεφάλαιο 2.2.

## Ερευνητικό Κέντρο

Αυτό είναι το μέρος στο οποίο διεξάγεται μία μελέτη. Τον αριθμό ερευνητικών κέντρων τον ορίζει το πρωτόκολλο, και αυτά είναι είτε Νοσοκομεία (δημόσια ή ιδιωτικά) στα οποία συνήθως εργάζονται οι ιατροί που συμμετέχουν, είτε κλινικές ή και ερευνητικά ιδρύματα. Στο ερευνητικό κέντρο εργάζονται τα ερευνητικά μέλη που συμμετέχουν στην εκάστοτε κλινική μελέτη. (Σολδάτου, 2014).

## Ενδιάμεσες εταιρίες/ «Κατ' ανάθεση Οργανισμός Έρευνας» (Contract Research Organization)

Κατ' ανάθεση Οργανισμός Έρευνας είναι μια εταιρεία η οποία επιλέγεται από τον χορηγό για την εκτέλεση καθορισμένων εργασιών της κλινικής δοκιμής για την οποία φέρει την ευθύνη ο χορηγός. Το ρόλο αυτό ωστόσο, μπορεί να αναλάβει και ένα εξειδικευμένο άτομο του χώρου αντί μιας εταιρείας. (ΦΕΚ Β' 4131/22.12.2016) Οι ενταγμένες εταιρείες και τα προαναφερόμενα νομικά πρόσωπα τα οποία αναλαμβάνουν την εκτέλεση τέτοιων οργανισμών είναι καταγεγραμμένοι στο εθνικό μητρώο του ΕΟΦ. (<https://www.eof.gr/web/guest/clinical/crofreelancer> )

## Επιτηρητής

Επιτηρητής κλινικών μελετών (CRA: Clinical Research Associate) είναι εκείνος ο οποίος έχει λάβει την απαραίτητη εκπαίδευση και κατέχει την απαραίτητη επιστημονική γνώση στον τομέα κλινικών δοκιμών σύμφωνα με τους Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής ώστε να μπορεί να αναλάβει τη συλλογή δεδομένων και την τεκμηρίωση/καταγραφή αυτών, καθώς και τη διαχείριση του ερευνητικού σκευάσματος. Αυτό γίνεται με τη διενέργεια ποιοτικών ελέγχων και την πλήρης παρακολούθηση της δοκιμής αναφέροντας ελλείψεις, ασυμφωνίες με τα πρωτόκολλα και παρεμβάσεις. Επιπλέον, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε τυχόν εξωτερικούς ελέγχους (π.χ. Χορηγός, Ρυθμιστικές αρχές, Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων) συντονίζοντας την ερευνητική ομάδα. (Sonstein et al. 2014; ΦΕΚ Β' 4131/22.12.2016; Germain & Marjorie 2018) Επίσης, έχει την ευθύνη της τήρησης των χρονοδιαγραμμάτων, της καταγραφής γραπτών και αναλυτικών αναφορών για την κατάσταση των ερευνητικών κέντρων αλλά και την παροχή ενημέρωσης στον αντίστοιχο χορηγό. (Sonstein et al., 2014) Ο Επιτηρητής είναι είτε ένας εξωτερικός συνεργάτης (freelancer), είτε ένα μέλος του Κατ' ανάθεση Οργανισμού Έρευνας (CRO: Clinical Research Organization) με τον οποίο συνεργάζεται ο χορηγός. (Sonstein et al. 2014, ΦΕΚ Β' 4131/22.12.2016)

## **Συντονιστής κλινικών μελετών**

Ο συντονιστής κλινικών μελετών ο οποίος εργάζεται εντός ερευνητικού κέντρου, βοηθά στον συντονισμό των μελετών προκειμένου να διασφαλιστεί η αποτελεσματικότερη και ταχύτερη ολοκλήρωση των απαιτήσεων διαχειριστικών διαδικασιών των κλινικών μελετών με ακρίβεια, συνεισφέροντας στην ασφάλεια των συμμετεχόντων, τη συμμόρφωση με το πρωτόκολλο και την ποιότητα καταγραφής δεδομένων (American Society of Clinical Oncology, 2019). Ο συντονιστής μιας κλινικής μελέτης αναλαμβάνει ένα μεγάλο μέρος εργασίας και ευθυνών αφού έρχεται σε επαφή τον εταιρικό χορηγό της μελέτης εκ μέρους του ερευνητή, διασφαλίζοντας ότι τα θέματα είναι κατάλληλα και ότι ακολουθείται το πρωτόκολλο. Οι δεξιότητες που πρέπει σίγουρα να διαθέτει ένας συντονιστής ώστε να παρέχεται η ποιότητα στην έρευνα είναι προσοχή στη λεπτομέρεια, κατανόηση οργανωτικών και διαδικασιών και εμπιστοσύνη. (Ashley, 2011).

## **Ανεπιθύμητη Ενέργεια ή Ανεπιθύμητο Συμβάν**

Ανεπιθύμητη ενέργεια ή συμβάν ονομάζεται κάθε ανεπιθύμητη εκδήλωση η οποία συμβαίνει στον συμμετέχοντα. Η διαφορά των 2 εννοιών έγκειται στο γεγονός ότι η ανεπιθύμητη ενέργεια σχετίζεται με το υπό έρευνα προϊόν ενώ το ανεπιθύμητο συμβάν δεν έχει απαραίτητα αιτιολογική συσχέτιση με το υπό έρευνα προϊόν. Τα παραπάνω διαχωρίζονται σε μη σοβαρά (π.χ. μη φυσιολογική τιμή εργαστηριακών αποτελεσμάτων) και σοβαρά (π.χ. σοβαρές λοιμώξεις). Τα παραπάνω, συλλέγονται κατά τη διάρκεια μελετών και αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα “κομμάτια” από τα οποία ελέγχεται η ασφάλεια του υπό έρευνα προϊόντος. (Berlin et al., 2008)

## **Φαρμακοεπαγρύπνηση**

Φαρμακοεπαγρύπνηση είναι ο τομέας ο οποίος τόσο στα πλαίσια κλινικών μελετών όσο και στην καθημερινή κλινική πρακτική, αναλαμβάνει την παρακολούθηση των φαρμάκων, την ανίχνευση και κατανόησή τους λαμβάνοντας όλο και περισσότερες πληροφορίες που βοηθούν στη αξιολόγηση της προόδου και της ασφάλειάς τους (ΣΦΕΕ 2012; European Medicines Agency). Σύμφωνα με τον Γαλανάκη (2002), «όλες οι φαρμακευτικές εταιρείες είναι υποχρεωμένες να έχουν τμήματα φαρμακοεπαγρύπνησης και να αναφέρουν οποιοδήποτε πρόβλημα εμφανίσουν τα προϊόντα τους μετά την άδειά τους στα αρμόδια κέντρα φαρμακοεπαγρύπνησης». Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) είναι ο φορέας εκείνος, ο οποίος

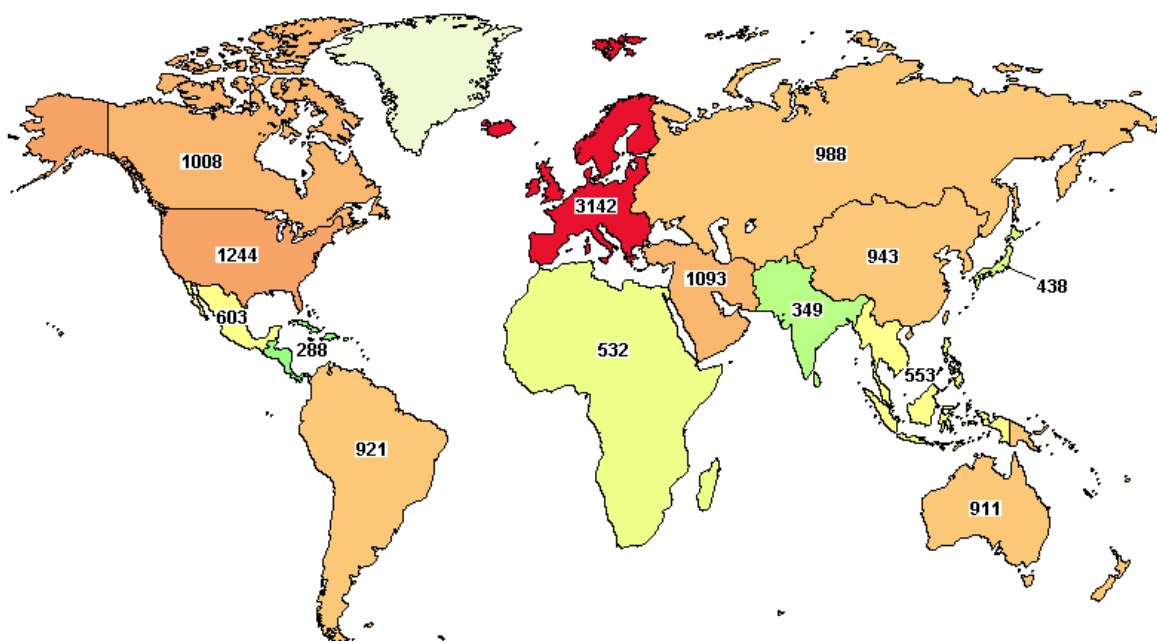
συντονίζει την Φαρμακοεπαγρύπνηση της Ευρώπης και συμμετέχει στις αποφάσεις για την πορεία και χρήση των φαρμάκων (European Medicines Agency).

## **Εικονικό φάρμακο**

Σύμφωνα με το National Cancer Institute, **εικονικό φάρμακο, ή αλλιώς placebo** είναι «*μια αδρανής ουσία ή άλλη παρέμβαση που μοιάζει με, και δίνεται με τον ίδιο τρόπο όπως, ένα δραστικό φάρμακο ή θεραπεία που δοκιμάζεται. Οι επιδράσεις του δραστικού φαρμάκου ή άλλης παρέμβασης συγκρίνονται με τις επιδράσεις του εικονικού φαρμάκου.*»

## **1.2 Σκοπός και Στόχος της παρούσας μελέτης (με λίγα λόγια)**

Τα Ευρωπαϊκά κράτη, μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα, συμμετέχουν ενεργά στον τομέα έρευνας και ανάπτυξης φαρμάκων και κλινικών μελετών (αναφορά στον πίνακα 2). Σύμφωνα με τον ΕΟΦ, από τις αρχές του έτους 2020 έως και τον Σεπτέμβρη του 2020, 94 νέες παρεμβατικές μελέτες λάβανε έγκριση μετά από σχετική κατάθεση στο Τμήμα Κλινικών Δοκιμών, της Διεύθυνσης Φαρμακευτικών Μελετών και Έρευνας (ο αριθμός μη παρεμβατικών μελετών δεν έχει συμπεριληφθεί). Επιπροσθέτως, σύμφωνα με το [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (μεγαλύτερη βάση δεδομένων παρεμβατικών κλινικών μελετών/δοκιμών) που διαχειρίζεται από την Εθνική Βιβλιοθήκη Ιατρικής των Η.Π.Α., υπάρχουν στο σύνολο 3.121 καταγεγραμμένες παρεμβατικές μελέτες διεξήχθησαν στην Ελλάδα έως τον Δεκέμβρη του 2020, με την πρώτη καταγραφή που έλαβε χώρα να είναι τον Ιανουάριο του 2002. Συμπερασματικά, η ανάγκη για αξιολόγηση των διαδικασιών διεξαγωγής κλινικών μελετών σε τοπικό επίπεδο, αλλά και η ανάγκη για συνεχή βελτίωση καθίστανται επιτακτικές.



Πίνακας 2. Τρέχων αριθμός ιατρικών ερευνών Παγκοσμίως (Clinicaltrials.gov, 2021)

(Αφρική 532, Κεντρική Αμερική 288, Ανατολική Ασία 943, Ιαπωνία 438, Ευρώπη 3142, Μέση Ανατολή 1093, Βόρεια Αμερική 1437, Καναδάς 1008, Μεξικό 603, Ηνωμένες Πολιτείες 1244, Βόρεια Ασία 988, Pacifica 911, Νότια Αμερική 921, Νότια Ασία 349, Νοτιοανατολική Ασία 553)

Στόχοι της παρούσας έρευνας είναι i) η ανίχνευση και αποτύπωση των τρεχουσών απόψεων των ερευνητών, αναφορικά με τα οφέλη που προσδίδουν οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα, αλλά και ii) η καταγραφή των δυσκολιών που αντιμετωπίζουν οι ίδιοι κατά την διεξαγωγή κλινικών μελετών, είτε νοσοκομεία είτε στα ιατρεία. Οι ερευνητές επιλέχθηκαν ως η κύρια πηγή πληροφοριών της παρούσας μελέτης για διάφορους λόγους, ο σημαντικότερος εκ των οποίων, είναι πως έχουν τον κυριότερο ρόλο και την κύρια ευθύνη των κλινικών μελετών στα κέντρα τους. Απώτερος σκοπός της μελέτης, είναι η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων που αναλύθηκαν σε μια συνεχή προσπάθεια για βελτίωση και ανάπτυξη του τομέα της έρευνας στην Ελλάδα με στόχο να συνεισφέρει στην επιστημονική, κοινωνική και οικονομική ανάπτυξη της χώρας. Ο σκοπός και οι στόχοι της παρούσας διπλωματικής εργασίας αναλύονται περαιτέρω, στο κεφάλαιο 3.1.

# Κεφάλαιο Δεύτερο

## Ιστορικά δεδομένα και Νομοθετικό Πλαίσιο

### Γενικά Σχόλια

Στο δεύτερο κεφάλαιο της παρούσας διπλωματικής μελέτης, γίνεται αναφορά στην ιστορία των κλινικών μελετών σε ότι αφορά την εμφάνισή τους αλλά και την διατύπωση κανόνων για την προστασία ανθρωπίνων δικαιωμάτων των ατόμων που λαμβάνουν μέρος σε Κλινική Μελέτη. Κατά την ακάθεκτη ανάπτυξη του τομέα των κλινικών μελετών έχουν παρατηρηθεί διάφορα ζητήματα που αφορούν τόσο την κακή χρήση αποτελεσμάτων όσο και προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων (Γκαράνη-Παπαδάτου, 2010). Αυτός είναι ο λόγος που σήμερα, οι κλινικές μελέτες οι οποίες εξετάζονται σε ανθρώπους, διεξάγονται μόνο υπό την τήρηση ιδιαίτερα αυστηρών επιστημονικών, δεοντολογικών, ηθικών αρχών καθώς και εφαρμοσμένων νομοθεσιών. Από αυτά, μόνο οι νομοθεσίες μπορεί να διαφέρουν σε κάθε χώρα (Γκαράνη-Παπαδάτου, 2010).

### 2.1 Ιστορική Αναδρομή

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εντοπίζεται στην πορεία του κλάδου των κλινικών μελετών από τα αρχαία κιόλας χρόνια μέχρι και σήμερα. Μέσω της πορείας αυτής διαπιστώθηκαν οι δυσκολίες, τα λάθη, τα ρίσκα και η ‘εκμετάλλευση’ απέναντι στους ανθρώπους, όταν δεν υπήρχε η εμπειρία, η γνώση και η διενέργεια σωστής διαχείρισης των ανθρωπίνων δικαιωμάτων κατά την έναρξη εφαρμογής κλινικών μελετών στον άνθρωπο.

Σύμφωνα με τον Πουλημένο (2015), ‘η πρώτη καταγεγραμμένη ιστορικά αναφορά πίσω από τον σχεδιασμό Κλινικών Μελετών μας πηγαίνει στο 500 Π.Χ. σε αναφορές της Βίβλου και συγκεκριμένα το Βιβλίο του Δανιήλ όπου εκεί ο Βασιλιάς Ναβουχοδονόσωρ είχε δώσει διαταγή στους αυλικούς του να σιτίζονται μόνο με το βασιλικό κρέας και κρασί, μία διατροφή που πίστευε ότι θα τους κρατούσε σε καλύτερη φυσική



κατάσταση”. Αυτή η μελέτη, σύμφωνα με το ίδιο, ήταν η πρώτη συγκριτική μη ελεγχόμενη Μελέτη η οποία οδήγησε στο συμπέρασμα ότι αυτοί οι οποίοι ακολούθησαν την οδηγία του Βασιλιά, αποδείχθηκε ότι είχαν καλύτερη φυσική κατάσταση από τους υπόλοιπους, απόφαση η οποία φάνηκε πως θα είναι προς όφελος της δημόσιας υγείας.

Από τις επιστημονικότερες και πρώτες εφαρμογές κλινικής έρευνας στον άνθρωπο με σκοπό την πρόληψη, την θεραπεία αλλά και τον έλεγχο ασφάλειας των μεθόδων, αποτέλεσαν οι μάχες αντιμετώπισης της ευλογίας τον 18<sup>ο</sup> αιώνα. Το 1721, σε συνέχεια βασιλικής απόφασης του Charles Maitland, το πείραμα για τον έλεγχο ενοφθαλμισμού έγινε σε φυλακισμένους στους οποίους υποσχέθηκε αμνηστία (Σαχουλίδου, 2013). Εδώ εντοπίζουμε και τα πρώτα λάθη στα πλαίσια ανθρωπιστικής προσέγγισης.

Σύμφωνα με τα άρθρα των Πουλημένος (2015) και Yanes (2016), η πρώτη όμως ελεγχόμενη κλινική μελέτη με υπόβαθρο και τεκμηρίωση ήρθε από τον James Lind το 1747, ο οποίος σύγκρινε για πρώτη φορά όμοιες μεταξύ τους προς θεραπεία “ουσίες”. Πιο συγκεκριμένα, ο Lind εργαζόταν σε ένα από τα πλοία του ναυτικού της Σκωτίας ως χειρουργός ιατρός, κατά τον πόλεμο με την Αυστρία, όπου κατά την μακρά διάρκεια περίοδο πλεύσης (8 εβδομάδες) εντοπίστηκαν πολλοί στρατιώτες του ναυτικού με την ασθένεια σκορβούτο. Έτσι λοιπόν, ο Lind χώρισε 12 ασθενείς σε έξι ομάδες δίνοντας στην καθεμία μια διαφορετική διαίτα, με τροφές όπως μηλίτης, βιτριλικό ελιξίριο (αραιωμένο θειικό οξύ), ξύδι, θαλασσίνο νερό, δύο πορτοκάλια και ένα λεμόνι, ή ένα καθαριστικό μείγμα και διαπίστωσε ότι οι ναυτικοί στους οποίους είχε δώσει διαίτα με εσπεριδοειδή ανάρρωναν μετά από μία εβδομάδα. Μέσω αυτού του πειράματος φάνηκε η σχέση μεταξύ των εσπεριδοειδών και του σκορβούτου και η 20η Μαΐου (ημέρα έναρξη της μελέτης αυτής) θεωρείται από τότε η παγκόσμια ημέρα Κλινικών Μελετών.

Ένα ακόμα πιο σύγχρονο και σημαντικό προς αναφορά όνομα για τις κλινικές μελέτες στον άνθρωπο είναι ο ιατρός Frederick Akbar Mahomed. Γεννημένος στην Αγγλία από μεικτής καταγωγής γονείς (Ινδία και Ιρλανδία), θεωρείται πρωτοπόρος στον τομέα μελετών καθώς συνέβαλε με επιτυχία στη μελέτη της υψηλής αρτηριακής πίεσης συλλέγοντας δεδομένα αναφορικά με τον διαχωρισμό ειδών υπέρτασης. Η μελέτη διεξήχθη στο Guy’s Hospital του Λονδίνου στο οποίο και εργάζονταν ως ιατρός. (Rourke 1992, Πουλημένος 2015) Ο Frederick Akbar Mahomed δεν έγινε γνωστός μόνο για την εύρεση μέτρησης συστηματικής αρτηριακής πίεσης και διαχωρισμού νεφρογενούς και ιδιοπαθούς υπέρτασης, αλλά και για την ανακάλυψη της ευρέως εφαρμοσμένης μεθόδου πολυκεντρικών μελετών (Stewart and Hicks, 1996).

## 2.1.1 Κώδικας Νυρεμβέργης

Μετά την ολοκλήρωση του Δεύτερου Παγκόσμιου Πολέμου, στις 19 Νοεμβρίου του 1945, αποφασίστηκε πως το Διεθνές Στρατιωτικό Δικαστήριο θα δικάσει τους εγκληματίες οι οποίοι κατείχαν ηγετικές θέσεις στον πόλεμο και κατηγορήθηκαν ότι διέπραξαν φριχτά εγκλήματα πειραματικού περιεχομένου σε ανθρώπους. Η πρώτη δίκη που διεξήχθη στο Δικαστήριο της Νυρεμβέργης το 1947, ήταν η Δίκη 23 Ιατρών από το Γερμανικό Ναζιστικό Κόμμα οι οποίοι κατηγορούνταν για βαριά εγκλήματα της ανθρωπότητας σε αιχμαλώτους. (Jarmusik, 2019) Κατά την λήξη του δικαστηρίου, οι 16 ιατροί αποδείχθηκε πως ήταν ένοχοι. Οι εννέα από αυτούς καταδικάστηκαν σε φυλάκιση από 10 χρόνια μέχρι εφ' όρου ζωής ενώ οι επτά εκτελέστηκαν. (Jarmusik, 2019)

Το Δικαστήριο αυτό αποτέλεσε μεγάλη αλλαγή τόσο για τις κλινικές μελέτες όσο και για την ανθρωπότητα αφού οδήγησε στη δημιουργία του Κώδικα της Νυρεμβέργης ο οποίος αποτελεί σημείο αναφοράς των τρεχόντων οδηγιών που ακολουθούνται. Ο Κώδικας της Νυρεμβέργης αποτέλεσε τις 10 αρχές που πρέπει να ακολουθούνται κατά την διενέργεια πειραμάτων σε ανθρώπους, με σκοπό να προστατεύσει τα δικαιώματά τους (Jarmusik, 2019). Συνοπτικά, και σύμφωνα με την Jarmusik (2019), οι 10 κανόνες του Κώδικα είναι οι παρακάτω:

1. Η εθελοντική συγκατάθεση είναι απαραίτητη.
2. Τα αποτελέσματα οποιουδήποτε πειράματος πρέπει να είναι για το μεγαλύτερο καλό της κοινωνίας.
3. Τα πειράματα σε ανθρώπους πρέπει να βασίζονται σε προηγούμενους πειραματισμούς σε ζώα.
4. Τα πειράματα πρέπει να διεξάγονται αποφεύγοντας σωματικές/ψυχικές δυστυχίες και τραυματισμούς.
5. Δεν πρέπει να διεξάγονται πειράματα εάν πιστεύεται ότι προκαλούν θάνατο/αναπηρία.
6. Οι κίνδυνοι δεν πρέπει ποτέ να υπερβαίνουν τα οφέλη.
7. Πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλες εγκαταστάσεις για την προστασία των θεμάτων.
8. Τα πειράματα πρέπει να διεξάγονται μόνο από εξειδικευμένους επιστήμονες.
9. Οι συμμετέχοντες θα πρέπει να μπορούν να τερματίζουν τη συμμετοχή τους ανά πάσα στιγμή.
10. Ο υπεύθυνος επιστήμονας πρέπει να είναι έτοιμος να τερματίσει το πείραμα όταν είναι πιθανό να συμβεί τραυματισμός, αναπηρία ή θάνατος.

Λόγω των ραγδαίων εξελίξεων της ιατρικής έρευνας και βάσει της γνώση των προηγούμενων ετών (στηριζόμενη στα λόγια των Markman and Markman, 2007) όσο και των τρεχουσών ετών, και δεδομένης της

πολυπλοκότητας του τομέα, αποδεικνύεται πως απαιτούνται συνεχώς διορθώσεις στις προσεγγίσεις για την κλινική έρευνα στον άνθρωπο.

## 2.1.2 Διακήρυξη του Ελσίνκι

Το επόμενο βήμα μετά την δημιουργία των 10 κανόνων του Κώδικα της Νυρεμβέργης έρχεται το 1964 με την Διακήρυξη του Ελσίνκι από την Παγκόσμια Ιατρική Ένωση, μέσω της δημιουργίας ενός εγγράφου στο οποίο καταγράφονται οι ηθικές αρχές διεξαγωγής της ιατρικής έρευνας, οι υποχρεώσεις και τα δικαιώματα των ατόμων που εμπλέκονται (ιατρών και συμμετεχόντων). Σύμφωνα με την Παγκόσμια Ιατρική Ένωση - WMA Declaration of Helsinki οι αρχές του Ελσίνκι χωρίζονται στις παρακάτω κατηγορίες: α) βασικές αρχές, β) εκείνες που αναφέρονται σε ρίσκα και οφέλη, γ) σε ευάλωτους συμμετέχοντες, δ) σε επιστημονικές απαιτήσεις και πρωτόκολλα, ε) στις επιστημονικές επιτροπές, ζ) στην συγκατάθεση των συμμετεχόντων, η) απόρρητο και εμπιστευτικότητα, θ) χρήση Placebo σκευασμάτων, ι) διατάξεις μετά τη δοκιμή, κ) εγγραφή και δημοσίευση της έρευνας και διάδοση των αποτελεσμάτων και λ) μη αποδεδειγμένες παρεμβάσεις στην κλινική πρακτική.

Ανάμεσα στις βασικές αρχές, σύμφωνα με τον Πουλημένο (2015), ξεχωρίζουν οι παρακάτω:

1. το καθήκον του ιατρού σε μια ιατρική έρευνα είναι να διασφαλίσει την ζωή, υγεία, ιδιωτική ζωή και αξιοπρέπεια των ανθρώπινων υποκειμένων της έρευνας του.
2. ο σχεδιασμός και εφαρμογή πειραματικών διαδικασιών με την χρήση ανθρώπινων υποκειμένων θα πρέπει να παρατίθεται ξεκάθαρα σ' ένα ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο θα πρέπει να υποβάλλεται σε ανεξάρτητη επιτροπή βιοηθικής για αξιολόγηση.
3. οποιαδήποτε έρευνα με ανθρώπινα υποκείμενα διεξάγεται μόνο όταν αποδειχθεί ότι η έρευνα αυτή θα έχει οφέλη για τα άτομα του πληθυσμού της έρευνας
4. γίνεται ειδική πρόνοια για λήψη ενημερωμένης συγκατάθεσης από τους συμμετέχοντες σ' ένα ερευνητικό πρόγραμμα, με ιδιαίτερη έμφαση σε άτομα που δεν είναι σε θέση να δώσουν την συγκατάθεση τους (ανήλικοι, άτομα με ειδικές ανάγκες)

### 2.1.3 Ορθή κλινική Πρακτική

Σε συνέχεια της Διακήρυξης του Ελσίνκι και μετά από πολλές δεκαετίες, το 1996, αποφασίστηκε η οριστική εφαρμογή των Καλών Κλινικών Πρακτικών ή αλλιώς Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical practice) γνωστό με την συντομογραφία GCP. Οι οδηγίες αυτές αφορούν την σωστή πρακτική στα πλαίσια μελετών και υποχρέωσαν αρχικά την Γερμανία (και ύστερα όλες τις χώρες) να βάλει φρένο σε εγκρίσεις κάποιων φαρμάκων, αναγκάζοντάς την να στοχεύσει μόνο σε επιτυχημένα φάρμακα (Rämsch, 1993). Λόγω των κανονισμών αυτών, οι φαρμακοβιομηχανίες έχουν βελτιώσει τόσο τα συστήματα καταγραφής διαδικασιών τους όσο και αυτά που αφορούν τις λειτουργίες στα πλαίσια παρακολούθησης και ανάπτυξης φαρμάκων (standard operating procedures) (Rämsch, 1993). Συνεπώς, σύμφωνα με έναν ολοκληρωμένο ορισμό του FDA U.S Food and Drug, ορθή κλινική πρακτική (GCP) είναι ένα «διεθνές πρότυπο ηθικής και επιστημονικής ποιότητας για το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την καταγραφή και την αναφορά δοκιμών που περιλαμβάνουν τη συμμετοχή ανθρώπινων θεμάτων». Επιπλέον αναφέρεται ότι, η συμμόρφωση όλων με αυτό το πρότυπο δίνει τη δυνατότητα διασφάλισης των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ευημερίας των συμμετεχόντων, σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι, παρέχοντας ένα ενιαίο πρότυπο για την Ευρωπαϊκή Ένωση, την Ιαπωνία και τις Ηνωμένες Πολιτείες.

Τα οφέλη από την εισαγωγή του του GCP άρχισαν να φαίνονται ήδη από το 1993 (πριν την οριστική εφαρμογή του) σύμφωνα με τον Rämsch. Αυτά τα οφέλη, όπως αναφέρει στο άρθρο του, ήταν η ποιοτικότερη δημιουργία του πρωτοκόλλου μελέτης, η διεξαγωγή και η αναφορά των μελετών, ο μειωμένος αριθμός μελετών, η διαφάνεια σε όλα τα στάδια της κλινικής έρευνας και η αυξημένη ηθική ευαισθητοποίηση.

Για να εντοπίσει κανείς τι ακριβώς εξετάζει και ορίζει το GCP, αρκεί να διαβάσει το Guidance for Implementation/Handbook for Good Clinical Practice του Παγκόσμιου οργανισμού υγείας στο οποίο διευκρινίζονται όλα τα στάδια και οι πρακτικές των κλινικών μελετών τα οποία πρέπει να ακολουθηθούν “κατά γράμμα”.

## 2.2 Θέματα δεοντολογίας, εγκρίσεις και νομοθεσία

### Δεοντολογία

Σε Παγκόσμιο, Ευρωπαϊκό και Τοπικό επίπεδο έχουν εφαρμοστεί ανά περιόδους πολλές οδηγίες για την κλινική έρευνα, όπως αυτές που αφορούν κλινικές έρευνες φαρμάκων σε ανθρώπους. Σε Παγκόσμιο επίπεδο, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας μαζί με το Συμβούλιο για τους Διεθνείς Οργανισμούς των Ιατρικών Επιστημών (Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS) δημιούργησαν τις κατευθυντήριες οδηγίες "International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans" (CIOMS, 2016). Επιπλέον, τόσο η Ευρωπαϊκή Επιτροπή όσο και η τοπικές επιτροπές έχουν πλέον προχωρήσει σε ολοκληρωμένες προσπάθειες αντιμετώπισης διαφόρων ζητημάτων που προκύπτουν μέσα από την πορεία διεξαγωγής των κλινικών μελετών παγκοσμίως. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή συγκεκριμένα, δημιουργώντας ένα τμήμα κλινικών μελετών για την αξιολόγηση της ερευνητικής δεοντολογίας και ηθικής και χρηματοδοτώντας αντίστοιχα προγράμματα, έχει συνεισφέρει σημαντικά. Έχει επίσης προχωρήσει στην έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών για ερευνητές αλλά και στη διοργάνωση μαζικών συναντήσεων ερευνητών από όλη την Ευρώπη (Γκαράνη-Παπαδάτου, 2010).

Παράλληλα, η τοπική επιτροπή δεοντολογίας της κλινικής έρευνας έχει τον δικό της ρόλο στην εύρεση, προστασία και απαλλαγή τέτοιων ζητημάτων από τον τομέα κλινικών μελετών κάθε χώρας. Η τοπική επιτροπή Δεοντολογίας είναι ένας ανεξάρτητος φορέας ο οποίος αποφασίζει την ηθική διεξαγωγή της έρευνας κάθε χώρας και την πορεία μελετών με σκοπό να προστατεύσει από τυχόν κινδύνους και μη κακές πρακτικές (σκόπιμες ή μη) από πλευράς ερευνητών (Blunt., et al., 1998). Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα των τοπικών αυτών επιτροπών δεοντολογίας έχει αμφισβητηθεί στο παρελθόν σύμφωνα με τους Blunt., et al. (1998). Όπως φάνηκε κατά την εξέταση εργασιών της επιτροπής του Salford, οι δυσκολίες των επιτροπών προκύπτουν λόγω του φόρτου εργασίας για εγκρίσεις νέων μελετών (οι οποίες πολλαπλασιάζονται με το πέρασμα των χρόνων) αλλά και τις τροποποιήσεις και επεκτάσεις ήδη υπάρχουσών μελετών σε συνδυασμό με το αυστηρό καθήκον διατήρησης σωστής προσέγγισης, πριν τη λήψη αποφάσεων. Ωστόσο, η λειτουργία τους, ξεφεύγει από τα θεματολογία της παρούσας διατριβής συνεπώς, δεν θα αναλυθεί περαιτέρω.

### Εγκρίσεις

Όσον αφορά την έναρξη μελετών στην Ελλάδα και σύμφωνα με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ Β1973/31-12-2003 οι **Παρεμβατικές Κλινικές Μελέτες** λαμβάνανε το πράσινο φως προς έναρξη, μόνο μετά από κατάθεση απαραίτητων δικαιολογητικών και έγκριση αυτών από τον Ελληνικό Οργανισμό

Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ), αφού πρώτα είχε προηγηθεί θετική γνωμοδότηση της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας (Ε.Ε.Δ.). Γιατί χρειάζεται η έγκριση της Ε.Ε.Δ; Γιατί αποτελεί την τοπική υπεύθυνη και ανεξάρτητη επιτροπή η οποία γνωμοδοτεί (θετικά ή αρνητικά) μετά από συγκεκριμένης φύσης αξιολόγηση δεοντολογικού χαρακτήρα, Μέρους ΙΙ της αίτησης κάθε μελέτης (Κανονισμό (ΕΕ) 536/2014), λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις των ασθενών ή διαφόρων οργανώσεων των ασθενών (Φούζα, [https://www.elefi.gr/files/11\\_FOUZA.pdf](https://www.elefi.gr/files/11_FOUZA.pdf)).

Για ότι αφορά εγκρίσεις **Μη Παρεμβατικών κλινικών μελετών** (δηλαδή κλινικών μελετών για φάρμακα ή ιατροτεχνολογικά προϊόντα που ήδη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας), απαιτούνταν μόνο κατάθεση προς έγκριση στον ΕΟΦ με όλα τα απαιτούμενα δικαιολογητικά.

Μετά από 10 χρόνια, το ανανεωμένο ΦΕΚ 390/21-2-2013, θέτει ως προαπαιτούμενο για την έναρξη μιας μελέτης την έγκριση από το Επιστημονικό και Διοικητικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου, τον Ε.Ο.Φ. και την Ε.Ε.Δ (εδώ εντοπίζεται ο ρόλος του νοσοκομείου στις διαδικασίες έγκρισης). Αυτό δεν ακολουθείται πλέον, αφού μετά την δημοσίευση του πιο πρόσφατου ΦΕΚ 2015/3-6-2019 οι διαδικασίες κατάθεσης και έγκρισης αλλάζουν και πάλι, καταργώντας τον ρόλο της Επιστημονικής Επιτροπής του Νοσοκομείου ως προς τη διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών. Πιο αναλυτικά, αυτό σημαίνει ότι πλέον μετά την έγκριση διεξαγωγής μιας Παρεμβατικής κλινικής μελέτης από τον Ε.Ο.Φ και την Ε.Ε.Δ., διαβιβάζεται στο νοσοκομείο η υπογεγραμμένη σύμβαση (με υπογραφές από τον χορηγό, το CRO αν μεσολαβεί, και τον Κύριο Ερευνητή) στον Διοικητή του νοσοκομείου, ο οποίος έχει, βάσει νόμου, 10 μόνο ημέρες για να την συνυπογράψει. Όσον αφορά τις μη παρεμβατικές μελέτες και σύμφωνα με την ίδια Κοινή Υπουργική Απόφαση Αριθμ. Δ3(α) οικ. 36809/2019 - ΦΕΚ 2015/Β/3-6-2019, ο χορηγός υποβάλλει στην Επιτροπή Μη Παρεμβατικών Μελετών (Ε.Μ.Πα.Μ.) τα απαραίτητα έγγραφα που απαιτούνται (πρωτόκολλο, έντυπο συγκατάθεσης κτλ) και μετά την θετική απόφαση της επιτροπής προχωρούν οι διαδικασίες έγκρισης. Συνεπώς, μετά την έγκριση της μελέτης, η αντίστοιχη σύμβαση υπογράφεται από τον χορηγό, το CRO (αν μεσολαβεί), και τον Κύριο Ερευνητή και περνάει στα χέρια του Διοικητή του νοσηλευτικού ιδρύματος ή τον Διοικητή της αρμόδιας Υγειονομικής Περιφέρειας, όπως προβλέπεται στην παρ. 3 του άρθρου 4 του ν. 4523/2018.

Τέλος, για όλων των ειδών τις μελέτες οι οποίες αποζημιώνουν το ερευνητικό προσωπικό δημόσιων νοσοκομείων, οι υπεύθυνοι οικονομικής διαχείρισης (Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας/ΕΛΚΕ ή Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας & Ανάπτυξης Υγειονομικής Περιφέρειας/ΕΛΚΕΑ ΥΠΕ) συνυπογράφουν τελευταίοι την εν λόγω σύμβαση (Κυράνα 2018, Κοράκη 2019).

## Νομοθεσία

Παρ' όλα αυτά, για να εξασφαλιστεί η σωστή λειτουργία και η τήρηση κανόνων και αρχών, ήταν απαραίτητη η συμβολή του κράτους με την θέσπιση νόμων περί ακεραίας διεξαγωγής μελετών. Έτσι λοιπόν, όλες οι χώρες άρχισαν από τα πρώτα κόλας βήματα της κλινικής έρευνας παγκοσμίως, με την εφαρμογή αντίστοιχων νομοθετικών πλαισίων. Στις ΗΠΑ, τα πρώτα βήματα έγιναν με τον νόμο 45 CFR/ 46 ή Common Rule 38 και τη δημιουργία Επιτροπών Ηθικής και Έρευνας (Internal Review Boards) οι οποίες θα προστάτευαν τις έρευνες τόσο αναφορικά με την ηθική ακεραιότητα αυτών, όσο και την προστασία των συμμετεχόντων. (Κοσμίδη, 2017)

Στη συνέχεια, στο Ευρωπαϊκό συνέδριο του 1996 με συμμετοχές της ΗΠΑ, της Ευρωπαϊκής Ένωσης, και της Ιαπωνίας, και με τίτλο "International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use", η αποδοχή αλλαγών στα νομικά πλαίσια έλαβε χώρα σε παγκόσμιο επίπεδο με κύρια προσθήκη των οδηγιών ορθής κλινικής πρακτικής (Good Clinical Practice/GCP) (Κοσμίδη 2017, Φούζα, 2016). Έτσι, τον 2001 πλέον, η Ευρώπη αναγκάζεται να εναρμονίσει την ορθή κλινική πρακτική στην διεξαγωγή των κλινικών μελετών με την Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/20/ECC.

Στην Ελλάδα, η πρώτη καταγεγραμμένη Υπουργική Απόφαση για κλινικές μελέτες σε ανθρώπους είναι η Α6/10983/1/1984 (ΦΕΚ Β' 886), ενώ η πρώτη ανανεωμένη απόφαση αμέσως μετά το Ευρωπαϊκό συνέδριο του 1996 και την Ευρωπαϊκή Οδηγία (Directive) 2001/20/ECC είναι η Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/2003 (ΦΕΚ Β' 1973) (Φούζα, 2016). Σημαντικό επιπλέον κομμάτι το οποίο κατέγραψε ο Ελληνικός αυτός νόμος είναι ο ορισμός μη-παρεμβατικών μελετών και μετεγκριτικών μελετών, διευκρινίζοντας ότι ο νόμος δεν έχει εφαρμογή στις μη-παρεμβατικές.

Τέλος, στην Ελλάδα, η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής με καταγεγραμμένο έτος ίδρυσης το 1998, αλλά και η Επιτροπή Βιοηθικής της Εκκλησίας της Ελλάδος, έχουν αναλάβει σημαντικό ρόλο στο στην δημιουργία και καταγραφή των νόμων που αφορούν τις κλινικές μελέτες στην Ελλάδα (ekt.gr 2011, Κοσμίδη 2017). Κατά συνέπεια εάν κάποιος αναζητά τους σημαντικότερους νόμους για τη διεξαγωγή ιατρικών ερευνών στην Ελλάδα, απευθύνεται στις προαναφερόμενες επιτροπές μέσω των ηλεκτρονικών σελίδων τους. (Κοσμίδη, 2017) Εκ παραλλήλου, τα πανεπιστήμια και τα ερευνητικά κέντρα που συμμετέχουν, έχουν επίσης λόγο σε θέματα ηθικής και δεοντολογίας στην επιστημονική έρευνα (ekt.gr).

## 2.3 Οφέλη και δυσκολίες κλινικών μελετών (από βιβλιογραφία)

### Οφέλη

Σε συνέχεια μιας βιβλιογραφικής ανασκόπησης, μπορεί κανείς να αντιληφθεί πως τα οφέλη των κλινικών μελετών είναι ποικίλα, πολυάριθμα και αφορούν όχι μόνο την υγεία των ασθενών αλλά και ζητήματα όπως η Παγκόσμια και Τοπική Οικονομία, τα ίδια τα κράτη και συγκεκριμένα το Εθνικό Σύστημα Υγείας τους, τους Ιατρούς τους και τα Νοσοκομεία που συμμετέχουν σε αυτές. Ενδιαφέρον δείχνει το γεγονός ότι, όπως έχει καταγραφεί, τα κίνητρα και οι προσδοκίες των ασθενών και των ερευνητών είναι παρόμοια, αν και διαφέρουν στον καθορισμό της ατζέντας και την κατανόηση των ρόλων, αποδεικνύοντας ότι αντιλαμβάνονται τα οφέλη της συμμετοχής τους στην κλινική έρευνα και η επιλογή τους να συμμετέχουν είναι αντικειμενική και αμερόληπτη (Schilling et al., 2019).

Σε ένα από τα πιο σημαντικά επιστημονικά άρθρα της τελευταίας δεκαετίας σχετιζόμενο με τις κλινικές μελέτες στην Ελλάδα, είναι εκείνο των των Αθανασάκη και συν. (2012) με τίτλο ‘‘Η δραστηριότητα στο πεδίο των κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα: Μια ιστορία χαμένων ευκαιριών’’. Το άρθρο αναφέρει πως μέσα από τις δραστηριότητες της έρευνας και ανάπτυξης (γνωστή και ως R&D/Research & Development) παρέχονται σημαντικές ικανότητες οι οποίες ωφελούν την ευρύτερη κοινωνία. Επισημαίνεται πως η κλινική έρευνα μπορεί να επηρεάσει θετικά την οικονομική ανάπτυξη συμβάλλοντας σε ένα πιο υγιές και εξειδικευμένο εργατικό δυναμικό, ενισχύοντας την οικονομία, τις επενδύσεις και την εμπορική ανάπτυξη. Επιπροσθέτως, σημειώνεται πως οι ιατροί ωφελούνται από την διεξαγωγή κλινικών μελετών, διότι τους παρέχεται η δυνατότητα να βρουν απαντήσεις σε επιστημονικά ερωτήματα, να αναπτύξουν τις ιατρικές και θεραπευτικές γνώσεις τους και να αποκτήσουν εμπειρία η οποία βελτιώνει συνολικά το επιστημονικό/ιατρικό επίπεδό τους.

Η βιβλιογραφία επίσης αναφέρει πως μέσω των σχετικών, με τις κλινικές μελέτες, επενδύσεων στην Ελλάδα και στο εξωτερικό, ανοίγουν επίσης νέες θέσεις εργασίας, τόσο σε ερευνητικούς ρόλους σε επίπεδο εταιρειών, νοσοκομείων και εμπλεκόμενων οργανισμών, όσο και σε επίπεδο βιομηχανίας για εκείνους που επιθυμούν να εργαστούν στην παραγωγή, και σε θέσεις στις φαρμακευτικές εταιρείες, ενώ ταυτόχρονα υπάρχει ενεργή συμμετοχή στις διεθνείς εξελίξεις από τις χώρες που λαμβάνουν μέρος. (Πουλημένος 2015, Κοσμίδη 2017, Varmaghani et al. 2020) Στο ίδιο κατέληξαν και οι Chen & Goldman (2018) οι οποίοι εξέτασαν τη σχέση μεταξύ νέων θεραπειών φαρμάκων και κερδών στην παραγωγικότητα της εργασίας στις Ηνωμένες Πολιτείες,



αξιολογώντας δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σχετιζόμενα με την παραγωγικότητα εργασίας. Οι ίδιοι απέδειξαν ότι η καινοτομία στα φάρμακα (από τη διενέργεια παρεμβατικών μελετών φάσης I, II, III) αύξησε την παραγωγικότητα κατά 4,8 εκατομμύρια εργάσιμες ημέρες ετησίως και 221 δισεκατομμύρια δολάρια σε μισθούς ετησίως. Τέλος, και η έρευνα των Walter et al. (2019) η κλινική έρευνα που χρηματοδοτήθηκε από τη βιομηχανία στην Αυστρία (μέσω παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων) δημιούργησε και εξασφάλισε πλήρη απασχόληση σε σημαντικό αριθμό ατόμων, με αποτέλεσμα να πολλαπλασιαστεί ο ρυθμός απασχόλησης στο 1,66.

Όφελος επίσης προκύπτει από το γεγονός ότι οι θεραπευτικές επιλογές των κλινικών μελετών δίνονται στους ασθενείς δωρεάν. Σύμφωνα με τους Varmaghani et al., (2020) εκτιμάται πως η τουρκική κυβέρνηση έσωσε εκατομμύρια δολάρια το 2006-2010 λόγω των δωρεάν φαρμάκων που δόθηκαν σε ασθενείς από κλινικές μελέτες. Οικονομικά οφέλη με θετικό μακροοικονομικό αντίκτυπο που συμβάλλει στη βιωσιμότητα του Αυστριακού συστήματος υγειονομικής περίθαλψης (ενισχύοντας τους πόρους του) ανέδειξε και η μελέτη των Walter et. al. (2019), σύμφωνα με την οποία, κάθε ευρώ που επενδύεται από τη φαρμακευτική βιομηχανία σε κλινικές δοκιμές, αποφέρει 1,95 ευρώ για την Αυστριακή οικονομία, αποδίδοντας δηλαδή στην οικονομία 2 φορές την αξία του κόστους.

Μέσα από την πρόσβαση σε κλινικές μελέτες, προσφέρεται στους ασθενείς πρόσβαση σε νέες θεραπευτικές επιλογές, χωρίς κανένα κόστος, οι οποίες τους παρέχουν ελπίδα για καλύτερη υγεία αλλά και ποιότητα στη ζωή τους, ενώ έχει φανεί ότι συχνά, οι ασθενείς αισθάνονται ότι λαμβάνουν ακόμη μεγαλύτερη προσοχή σε σχέση με τη φροντίδα τους κατά την συμμετοχή σε μια κλινική δοκιμή και ταυτόχρονα, θεωρούν ότι συνεισφέρουν σε κάτι καλό (Πουλημένος 2015, [hopkinsmedicine.org](http://hopkinsmedicine.org)). Ωστόσο, η πρόσβαση στις νέες θεραπευτικές επιλογές για τις μελέτες αρχικών φάσεων (παρεμβατικές κλινικές μελέτες) δεν αποτελούν σε πρώτη φάση ένα αποδεδειγμένο όφελος στον άνθρωπο, δεδομένου ότι κατά την έναρξη μιας αρχικής φάσης μελέτη, δεν είναι ακόμη γνωστό σε τι βαθμό το σκεύασμα είναι αποτελεσματικό ή/και ασφαλές. Στην σύγχρονη εποχή ωστόσο, έχουν ανακαλυφθεί και συνεχίζουν, όλο και πιο σύγχρονα μοντέλα ελέγχου καταλληλότητας ασθενών αλλά και θεραπειών για την εκάστοτε κλινική μελέτη, ενώ έχει φανεί πως η πιθανότητα ανταπόκρισης στις νέες θεραπείες έναντι του καρκίνου αυξάνεται σε σύγκριση με την εποχή της κυτταροτοξικής θεραπείας (Mahipal & Nguyen, 2014). Συνεπώς, οι νέες θεραπευτικές επιλογές προσφέρουν μεγαλύτερη ασφάλεια στους ασθενείς με αποτέλεσμα να δίνεται ισχυρό πλεονέκτημα στους αριθμούς συμμετεχόντων.

Οι Giesler & Williams το 1998, διαβεβαίωσαν πως μέσω την αύξησης κλινικών μελετών αρχικής φάσης και ανάπτυξης νέων φαρμάκων, οι γιατροί διαθέτουν ένα μεγαλύτερο εύρος θεραπευτικών επιλογών για τον καρκίνο το οποίο τους δίνει μεγάλο πλεονέκτημα επιλογής της καταλληλότερης θεραπευτικής επιλογής για κάθε ασθενή. Μέσα όμως από την χρήση νέων θεραπειών δεν αποκλείεται η ύπαρξη ή και αύξηση ανεπιθύμητων ενεργειών. Γι' αυτό το λόγο, επισήμαναν την αξία της ενεργής συμμετοχής των ασθενών μέσω αποτύπωσης των απόψεων τους απαντώντας σε ερωτηματολόγια αξιολόγησης ποιότητας υγείας. Με αυτό τον τρόπο δίνουν ένα πολύ μεγάλο πλεονέκτημα στην αξιολόγηση αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών, άρα και το βέλτιστο αποτέλεσμα και συνολικό όφελος.

Ενδιαφέρον δείχνουν και τα αποτελέσματα της μελέτης της Φίτσιου (2011) για τη συμβολή της εξέλιξης των επενδύσεων σε κλινικές μελέτες στη δημόσια υγεία στην Ελλάδα. Έχοντας λάβει υπόψη στοιχεία από το αρχείο κλινικών ερευνών του ειδικού λογαριασμού κονδυλίων έρευνας και ανάπτυξης της 1ης Υγειονομικής περιφέρειας Αττικής, από το παγκόσμιο μητρώο ερευνών αλλά και από τις απαντήσεις φαρμακευτικών εταιρειών και Κατ' ανάθεση Οργανισμών Έρευνας ή αλλιώς CRO εταιρειών σε σχετικό ερωτηματολόγιο, αποδείχθηκε ότι τα έσοδα τα οποία προέρχονται από διεξαγωγή ερευνητικών προγραμμάτων στην Ελλάδα βοηθούν σημαντικά το σύστημα υγείας μέσω της κάλυψης διαφόρων αναγκών. Αυτό αποτελεί μια πολύ σημαντική συνεισφορά των μελετών στην δημόσια υγεία, από την οποία προκύπτει βελτίωση του επιπέδου της δημόσιας υγείας με την παροχή νέων, πιο σύγχρονων υπηρεσιών και εξοπλισμών, τα οποία προσφέρονται κατά την εξέταση και θεραπεία ασθενών. Πιο αναλυτικά, η συγκεκριμένη έρευνα έδειξε πως ενώ, αναπόφευκτα, δαπανώνται τεράστια ποσά για την διεξαγωγή κάθε κλινικής μελέτης (σε ταξίδια ερευνητικού προσωπικού, εξοπλισμό κέντρων π.χ ασφαλείς αποθηκευτικοί χώροι των ερευνητικών φαρμάκων κ.α και δραστηριότητες που απαιτούνται καθ' όλο το χρονικό διάστημα συλλογής και ανάλυσης δεδομένων), το διάστημα 2005-2010 αυτά τα ποσά αντιστοιχήθηκαν κατά πλειοψηφία σε ποσοστά περίπου μικρότερα από 10% των ετήσιων κερδών των φαρμακευτικών εταιρειών (χορηγών). Συνεπώς, το κόστος είναι πολύ μικρό σε σχέση με το κέρδος. Επιπλέον, η έρευνα έδειξε πως τα αποτελέσματα εσόδων - εξόδων κινούνταν στο ίδιο κύμα παρά τις αλλαγές που επήλθαν στη χώρα ανάμεσα στα χρόνια. Διαπιστώνεται λοιπόν η αξία των κλινικών μελετών και η σταθερότητα εσόδων που προκύπτουν από τον κλάδο, καθιστώντας τις σχετιζόμενες επιχειρήσεις (ιδιωτικός τομέας) ισχυρές και απόλυτα χρήσιμες για την Ελλάδα ενώ παράλληλα ωφελείται και ο Δημόσιος τομέας κατά την αύξηση εισφορών των Ειδικών Λογαριασμών Κονδυλίων Έρευνας & Ανάπτυξης των Υγειονομικών περιφερειών Ελλάδος (βάσει των κρατήσεων που δικαιούται).

Ενδιαφέρον δείχνει επίσης, η μελέτη της Σχολής Δημόσιας Υγείας της Ελλάδος, στην οποία φάνηκε πως τα έσοδα μιας και μόνο έγκρισης κλινικής δοκιμής η οποία διενεργείται στην Ελλάδα είναι τόσα ώστε να

μπορούν να αποφέρουν την αύξηση στο Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν της χώρας μας πάνω από 500.000€.  
(Κοσμίδη, 2017)

Η Κοσμίδη (2017), επισημαίνει την αύξηση του προσδόκιμου ζωής μέσω της χρήσης αποτελεσματικότερων θεραπειών κατά τη διάρκεια μελετών, η αξία της οποίας θεωρείται σημαντικότερη όχι τόσο για τους υγιείς αλλά για εκείνους που την έχουν πραγματικά ανάγκη, δηλαδή τους βαριά ασθενείς. Ακόμη ένα όφελος που καταγράφει η ίδια αναφορικά με τη διεξαγωγή κλινικών μελετών και ως εκ τούτου, την ανακάλυψη νέων αποτελεσματικών φαρμάκων, είναι το αποτέλεσμα που προσφέρει σε σχέση με την ανάγκη ανακάλυψης νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων λόγω της αποδεδειγμένης αυξανόμενης ζήτησης με το πέρασμα των χρόνων. Όσον αφορά την αύξηση της ζήτησης, αυτή μπορεί να οφείλεται σε αλλαγές σκεπτικού αναφορικά με τα φάρμακα, αλλά και σε αιτίες όπως η αλλαγή συνηθειών διατροφής, η επίδραση των φυτοφαρμάκων στον άνθρωπο, η αύξηση θερμοκρασίας στον πλανήτη κ.α.

Επιπλέον, από το 1999, και σύμφωνα με τους Pardes et al., η ιατρική έρευνα και η ανάπτυξη ιατρικών τεχνολογιών αναμενόταν πως θα συνέβαλαν όχι μόνο στην οικονομία και στη βελτίωση της φροντίδας υγείας αλλά και στην μείωση του μελλοντικού κόστους φροντίδας υγείας, την επόμενη 10ετία. Δεν έχουν ωστόσο, εντοπιστεί σύγχρονες μελέτες που να αποδεικνύουν κάτι τέτοιο.

Η [naftemporiki.gr](http://naftemporiki.gr) (2020) καταγράφει τα σημαντικότερα αποτελέσματα μίας διεθνώς δημοσιευμένης μελέτη της φαρμακευτικής εταιρείας Novo Nordisk, τα οποία φανερώνουν επιπλέον πλεονεκτήματα των μελετών που αξίζει επίσης να αναφερθούν. Τα οφέλη αυτά, αναδεικνύονται μέσα από τις απαντήσεις επαγγελματιών υγείας και ασθενών σε ποσοστά. Πιο αναλυτικά, α) το 1.91% των επαγγελματιών υγείας θεωρεί ότι η συμμετοχή στις κλινικές μελέτες τους δίνει πρόσβαση σε νέα επιστημονικά δίκτυα, β) το 2.75% πιστεύει ότι οι κλινικές μελέτες συμβάλλουν στη συνολική βελτίωση της θεραπείας και τη φροντίδα του ασθενούς στο νοσοκομείο ή την κλινική και γ) το 3.74% συμφώνησε ότι τα οφέλη από τη συμμετοχή για τους ασθενείς εκτείνονται πέραν της διάρκειας της κλινικής μελέτης. Ωστόσο, τα μεγαλύτερα ποσοστά πλεονεκτημάτων απέσπασαν τα εξής: δ) το 4.74% απάντησε πως έχουν διαγνώσει μία ή περισσότερες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη (πάθηση πληθυσμού μελέτης) κατά τη διάρκεια της διαλογής για τη μελέτη και ε) το 5.71% των ασθενών ανέφερε βελτιωμένες συνήθειες σίτισης ως αποτέλεσμα της συμμετοχής στη μελέτη. Αυτά, μπορεί να αποδοθούν σε λόγους όπως η αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης και επανεξέτασης ασθενών που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες. Τα ποσοστά των παραπάνω αποτελεσμάτων δείχνουν από τη μια πλευρά την θετική εικόνα κάποιων επαγγελματιών υγείας προς τις μελέτες, ωστόσο, φαίνεται πως είναι μικρά σε σχέση με το σύνολο.

Αυτό μπορεί να αποδοθεί σε πιθανές προκαταλήψεις σχετικά με τις κλινικές μελέτες, την στην έλλειψη ενημέρωσης των συγκεκριμένων επαγγελματιών υγείας ή ακόμη και λάθη ή κακή διαχείριση του ίδιου του τομέα και εργαζομένων των κλινικών μελετών.

Σύμφωνα με το Δελτίο Τύπου ΣΦΕΕ Π.Η. Κλινικών Μελετών (20 Μαΐου 2020) με θέμα «Η Κλινική Έρευνα πολύτιμο «όπλο» στη μάχη και κατά του COVID-19», ενόψει πανδημίας, τονίστηκε η σημασία και τα οφέλη των κλινικών μελετών τόσο παγκοσμίως όσο και στην Ελλάδα. Αυτά, έγιναν ακόμη πιο κατανοητά την περίοδο του Μαΐου 2020, όπου το εμβόλιο έναντι του COVID-19 έχει ήδη αναδειχθεί παγκοσμίως ως “ζήτημα ζωής και θανάτου” τόσο για την υγεία των ανθρώπων όσο και για την παγκόσμια οικονομία και την “ελευθερία”. Ανάμεσα στα οφέλη που διατυπώθηκαν, αξίζει να αναφέρουμε αρχικά, το όφελος ασθενών, τόσο για εκείνους που συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες όσο και εκείνους για οι οποίοι αναμένουν την κυκλοφορία του μετά την ολοκλήρωση των ερευνών. Ωστόσο, φαίνεται πως τα οφέλη για ασθενείς που συμμετέχουν είναι πιο άμεσα και αφορούν την άμεση πρόσβαση στις νέες θεραπείες, τα δωρεάν φάρμακα, τη συχνότητα διεξαγωγής εργαστηριακών και τις διαγνωστικών εξετάσεων αλλά και του υψηλού επιπέδου παρακολούθηση από το αρμόδιο προσωπικό υγειονομικής περίθαλψης. Επιπροσθέτως, θετική κατεύθυνση δίνει η προσέγγιση ξένων επενδύσεων, αυξάνοντας το επίπεδο ερευνητικής τεχνογνωσίας, ενισχύοντας την επιχειρηματικότητα και την απασχόληση, βελτιώνοντας το επίπεδο εκπαίδευσης, και ως εκ τούτου ενισχύοντας, όπως προαναφέρθηκε, το Εθνικό Σύστημα Υγείας και την Οικονομία της χώρας. Σε αυτό το σημείο θα γίνει αναφορά στο 2ο Πανελληνίου Συνεδρίου για τις Κλινικές Μελέτες που οργάνωσε ο ΣΑΦΕΕ (Σύνδεσμος Αντιπροσώπων Φαρμακευτικών Ειδών και Ειδικοτήτων), στις 12 Νοεμβρίου 2020, όπου ο κος Φιλώτης γνωστοποίησε την άποψη ότι το πεδίο των κλινικών μελετών είναι ανώτερο από αυτό του τουρισμού, με μεγάλη προστιθέμενη αξία όχι μόνο στην υγεία και στην οικονομία αλλά και στην καινοτομία. ([www.cnn.gr](http://www.cnn.gr), 2020)

## Δυσκολίες

Παρά τα οφέλη που καταγράφονται στο άρθρο των Αθανασάκη κ.α (2012) αναφορικά με τη δραστηριότητα των μελετών στην Ελλάδα, τα αποτελέσματα της μελέτης τους δεν είναι ικανοποιητικά. Στην συγκεκριμένη μελέτη, συλλέχθηκαν στοιχεία από 79 Κλινικές Δοκιμές που είχαν ξεκινήσει στην Ελλάδα το 2010, σε εταιρείες που συμμετείχαν στην έρευνα, [μεγαλύτερος αριθμός αυτών ήταν μελέτες φάσης-III/παρεμβατικές μελέτες (68,3%), με κύριους θεραπευτικούς τομείς την Ογκολογία, Ενδοκρινολογία και Καρδιολογία] με μέσο προϋπολογισμό ανά εγκεκριμένη μελέτη τα 296.602 €. Από τα αποτελέσματα, αποδείχθηκε ότι συγκρίνοντας

με τα διεθνή δεδομένα μελετών, ο αριθμός κλινικών μελετών που διεξάγονται στην Ελλάδα είναι σημαντικά χαμηλός. Σύμφωνα με το άρθρο του Αθανασάκη, το πρόβλημα υπάρχει μόνο στην Ελλάδα και δεν πηγάζει μόνο από την ίδια τη χώρα, δεδομένου ότι διαθέτει την υποδομή, τον πληθυσμό, την τεχνολογία, το επαρκές υγειονομικό σύστημα με 136 νοσοκομεία και 7 ιατρικές σχολές αλλά και τον αριθμό ιατρών. Ο Ginn (2011) επιβεβαιώνει πως η υπερβολική γραφειοκρατία επιβαρύνει σε παγκόσμιο επίπεδο τις κλινικές δοκιμές ενώ φαίνεται ότι η κύρια πηγή του προβλήματος καθυστερήσεων προέρχεται από το κανονιστικό πλαίσιο και την διαχείριση διαδικασιών. Όσον αφορά την Ελλάδα, κύριες δυσκολίες, αναδείχθηκαν η γραφειοκρατία έγκρισης, και η αναγνώριση σημασίας των κλινικών μελετών στην ανάπτυξη της οικονομίας. (Αθανασάκης 2012). Το ίδιο υποστηρίζουν και οι Snooks et al. (2012) οι οποίοι εξέτασαν τις καθυστερήσεις εγκρίσεων για την αποδοχή τριών κλινικών δοκιμών στην Αγγλία, Σκωτία και Ουαλία. Δυσκολίες καθυστερήσεις αντιμετωπίστηκαν και στις τρεις δοκιμές, σε γραφειοκρατικές διαδικασίες ηθικής και έρευνας και εγκρίσεων διακυβέρνησης. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα η καθεμιά δοκιμή να καθυστερεί τουλάχιστον 12 μήνες, με το σχετικό κόστος να αυξάνεται κατά 30 - 40%.

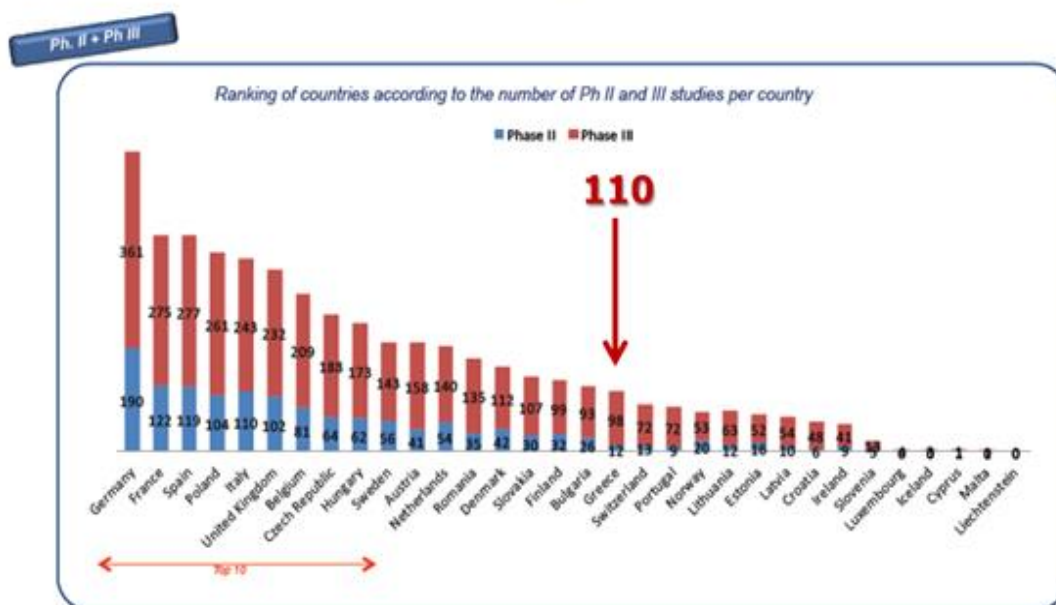
Ωστόσο, φαίνεται πως η ευθύνη για τις καθυστερήσεις αποδίδεται και στην κακή διαχείριση διαδικασιών τοπικά και κυρίως από τα νοσοκομεία. Σύμφωνα με τον υπό έδρα πρόεδρο του ΕΟΦ το 2014, στις δυσκολίες αποδόθηκαν επίσης η ελληνική νοοτροπία και ασυνεννοησία ανάμεσα στους εμπλεκόμενους φορείς. (iatronet.gr, 2014) Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η κατάταξη της Ελλάδας ανάμεσα σε 32 Ευρωπαϊκές χώρες στον τομέα κλινικής Έρευνας το 2012, όπου λαμβάνει την 18η θέση σε αριθμό παρεμβατικών μελετών φάσης II και III. Άραγε σε τι θέση θα βρισκόταν εάν είχαμε δράσει σωστά για να εξαλείψουμε τις δυσκολίες;

# Ελληνική Πραγματικότητα

3. Results: Analysis Ph II and III consolidated



Top 10 countries with the highest number of Ph II and III studies include EU 5 and 3 Eastern European countries



EFPIA RT001 – Final meeting – 2012/12/17

19

Publicis  
Healthcare Consulting

Εικόνα 3. Ευρωπαϊκές χώρες και αριθμός κλινικών δοκιμών φάσης II & III το 2012

(European Federation of Pharmaceuticals Industries and Associations (2012), <https://www.efpia.eu/>)

Σύμφωνα με την Σολδάτου (2014), ακόμη και το 2014 υπολογίζεται πως η Ελλάδα έχανε περίπου 200 εκατ. ευρώ κάθε χρόνο από μη αποτελεσματική διαχείριση της φαρμακευτικής έρευνας λόγω γραφειοκρατίας ενώ Ευρωπαϊκές χώρες όπως η Τσεχία, η Ρουμανία και η Ουγγαρία δείχνουν μεγαλύτερη πρόοδο στον τομέα συγκριτικά με τα προηγούμενα χρόνια. Την ίδια ώρα, η ταχύτητα εγκρίσεων από τις αρμόδιες αρχές, εισαγωγής συμβάσεις έργου και εισαγωγής συμμετεχόντων αποτελούν ανταγωνιστικό κριτήριο επιλογής των χωρών για την έναρξη μιας κλινικής δοκιμής (Κοσμίδη, 2017).

Μερικά χρόνια αργότερα, το 2017, μέσα από το άρθρο του Παπασταματίου (2017) με αναφορά στα εμπόδια των νοσοκομείων στην διεξαγωγή μελετών, φαίνεται και πάλι πως τονίζονται οι μειωμένες εισφορές της

χώρας από την διεξαγωγή μελετών σε σχέση με της αναμενόμενες, ενώ την ίδια ώρα, σύμφωνα με τις ετήσιες εκτιμήσεις της αγοράς φάνηκε πτώση του οφέλους για το Εθνικό Σύστημα Υγείας, λόγω γραφειοκρατίας για ακόμη μια φορά. Ακριβέστερα, αναφέρονται οι σύνθετες διοικητικές διαδικασίες, απαιτητικές συμβάσεις μη παρεμβατικών μελετών, μη χρήσης αναπτυγμένων τεχνολογιών αλλά και μη ύπαρξη εξειδικευμένου προσωπικού στις αρμόδιες διοικητικές θέσεις. Στα εμπόδια έναρξης νέων κλινικών μελετών που καταγράφονται στο άρθρο, προστίθενται επίσης και προβλήματα που αφορούν τις υποδομές οι οποίες παλαιότερα θεωρήθηκαν αρκετές, την κακή οικονομική διαχείριση και ποσοστών παρακράτησης αλλά και την έλλειψη σταθερότητας μακροοικονομικού περιβάλλοντος της χώρας που υπήρχε μέσω του τότε δημοσιευμένου ΦΕΚ 390/21-2-2013.

Δυστυχώς, περίπου στο ίδιο μήκος κύματος από πλευράς εκμετάλλευσης των ευκαιριών που προκύπτουν από την διεξαγωγή κλινικών μελετών στη χώρα, διαπιστώνει κανείς διαβάζοντας το Δελτίο Τύπου ΣΦΕΕ (2020), όπου επισημαίνεται πως η έννοια Κλινικών Μελετών στην Ελλάδα είναι ανεκμετάλλευτη. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται πως ενώ στην Ευρώπη επενδύονται ετησίως πάνω από €35 δισεκατομμύρια, μόνο €40 εκατομμύρια απορροφώνται από την Ελλάδα. Ενώ τα αποτελέσματα δείχνουν βελτιωμένα το 2020 σε σχέση με τα προηγούμενα χρόνια, ακόμη δεν είναι ικανοποιητικά και οι ίδιες δυσκολίες παραμένουν. Στόχος του ΣΦΕΕ ο οποίος τέθηκε στις 20 Μαΐου 2020, είναι η αύξηση αριθμού ερευνητικών προγραμμάτων ώστε στα επόμενα τρία χρόνια, οι επενδύσεις να φτάσουν τα €250 εκ. το χρόνο συμβάλλοντας στην ανάπτυξη της οικονομίας. Γι' αυτό το λόγο προτάθηκε η δημιουργία ερευνητικών δομών υγείας και η ανάπτυξη κινήτρων τα οποία μπορούν να βελτιώσουν την προσέλκυση επενδύσεων. Κίνητρα επίσης μπορεί να είναι, η ανάπτυξη φορολογικής πολιτικής η οποία θα δώσει δυνατότητα επιλογής της χώρας μας έναντι άλλων κρατών (ειδικότερα σε μια χώρα όπως η Ελλάδα η οποία διακρίνεται για τον υψηλό φορολογικό συντελεστή της), η θέσπιση νόμων με σκοπό την μείωση των καθυστερήσεων διευθέτησης διοικητικών διαδικασιών εντός χρονοδιαγραμμάτων και την χρήση καλύτερων και αποτελεσματικότερων μέσων οργάνωσης, η βελτίωση χρονοδιαγραμμάτων που αφορούν τιμολογήσεις και αποζημιώσεις φαρμάκων, η επίτευξη αποτελεσματικότερης συνεργασίας μεταξύ αρμόδιων έναρξης και διεξαγωγής μελετών, η στήριξη και του ιδιωτικού τομέα με χρηματοδοτήσεις που θα αφορούν τις κλινικές μελέτες αυξάνοντας τις συμμετοχές και τέλος η βελτίωση οικονομικών αποδοχών και αναγνώριση του έργου των ερευνητών (Παπασταματίου, 2017) Συμπερασματικά, υπάρχει ανάγκη για στήριξη του κλάδου από το κράτος η οποία μπορεί να δοθεί τροποποιώντας νομοθεσίες με σκοπό τη μείωση γραφειοκρατικών απαιτήσεων δίνοντας έναυσμα στις φαρμακευτικές και στους ερευνητές για πολλαπλασιασμό συμμετοχών.

Παρ' όλα τα παραπάνω και την σκοπιά των ερευνητικών μελών, ο σημαντικότερος στόχος των κλινικών μελετών είναι η προστασία και ασφάλεια του ασθενούς και των προσωπικών δεδομένων του. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο, στην προσπάθεια μείωσης των καθυστερήσεων κατά τη διεξαγωγή κλινικών μελετών, δεν πρέπει να προσπερνάτε η αρχή προστασίας των συμμετεχόντων.

Πέραν των παραπάνω αναφορών σχετικά με την εγκριτικής φάσης γραφειοκρατία, δυσκολίες καταγράφονται και για άλλους είδους γραφειοκρατία που απαιτείται κατά τη διεξαγωγή μελετών. Αυτή αφορά τις χρονοβόρες απαιτήσεις των αναφορών ασφάλειας (ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβάντων) αλλά και σε συγκατάθεσης των ασθενών και επίλυσης διαχειριστικών θεμάτων μη ιατρικά σχετιζόμενων, τα οποία δυσκολεύουν τις διαδικασίες κατά την διεξαγωγή μελετών για ιατρούς αλλά και ασθενείς (Gribben et al. 2020). Σύμφωνα με τους Gribben et al. (2020), έκκληση για δράση ζητάται από την Ευρωπαϊκή Ένωση Αιματολογίας για την μείωση γραφειοκρατικών υποχρεώσεων που απαιτούνται. Πιο συγκεκριμένα, η Ευρωπαϊκή Ένωση Αιματολογίας καλεί τις ιατρικές κοινωνίες και τις οργανώσεις ασθενών σε όλους τους κλάδους να συνεργαστούν για να επικεντρωθούν περισσότερο στον ασθενή και λιγότερο στην γραφειοκρατία.

Τέλος, θα μπορέσει η Ελλάδα να δεχτεί περισσότερες κλινικές μελέτες ή το χαμηλό οικονομικό επίπεδο μιας χώρας επιδρά αρνητικά; Η απάντηση δίνεται από τον Boyd (2009) και από τους Gyawali et al. (2020), οι οποίοι αναφέρουν ότι η κλινική έρευνα κινείται περισσότερο σε χώρες χαμηλών μισθών και οικονομίας ενώ έχει θεωρηθεί αρκετές φορές ανεπιθύμητη σε χώρες με υψηλό εισόδημα. Ο λόγος αποδίδεται στην φθηνότερη διεξαγωγή διαδικασιών αλλά και την ταυτόχρονη αποδοχή των ερευνητικών φαρμακευτικών προϊόντων από ομάδες ασθενών με λιγότερες επιλογές λόγω κόστους. Συνεπώς δεν προκύπτει κανένα σχετικό εμπόδιο για την Ελλάδα.

## Άλλες δυσκολίες

Σημαντικό είναι επίσης να αναφερθούν και άλλου είδους δυσκολίες, που βρέθηκαν σε ξένη αλλά και ελληνική βιβλιογραφία, όπως αυτή της ένταξης περιστατικών σε μια κλινική μελέτη. Το θέμα αυτό μας απασχολεί ιδιαίτερα, καθώς όπως προαναφέρθηκε, η ταχύτητα ένταξης ασθενών/συμμετεχόντων σε μια κλινική μελέτη παίζει καθοριστικό ρόλο στην επιλογή μιας χώρας για την διεξαγωγή μελετών από την χορηγό εταιρεία. Για να ενταχθούν περιστατικά σε μία μελέτη, πέραν της καταλληλότητας των συμμετεχόντων, ρόλο παίζουν α) η επιλογή ασθενών από τους ιατρούς (συνυπολογίζοντας και άλλους παράγοντες π.χ. εθνοπολιτιστικούς) αλλά κυριότερα β) η αποδοχή της συμμετοχής από τους ίδιους τους ασθενείς.



Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί πως σύμφωνα με τους Fisher et al (2018), και συνεντεύξεις που έγιναν σε 178 Αμερικάνους υγιείς εθελοντές που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές Φάσης I, φαίνεται πως όφελος-κίνητρο αποτελεί η χρηματική αποζημίωση που λαμβάνουν κατά την διάρκεια συμμετοχής τους. Σύμφωνα με τους Fisher et. al (2018), το 57% των συμμετεχόντων θεωρεί σημαντική την χρηματική αποζημίωση που λαμβάνει από τη μελέτη φάσης I, είτε για να παραμείνει ανεξάρτητος στη ζωή, είτε για τη χρήση των χρημάτων για επενδυτικές στρατηγικές. Άραγε αποτελεί η οικονομική αποζημίωση σε τέτοιου είδους μελέτες κίνητρο και στους συμμετέχοντες σε αντίστοιχες μελέτες στην Ελλάδα; Η απάντηση είναι όχι. Η Ελλάδα, όχι μόνο απαγορεύει τέτοιου είδους οικονομική στήριξη ασθενών που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες, αλλά και οποιαδήποτε κάλυψη εξόδων σχετιζόμενων με τις επιπλέον δραστηριότητες ή απαιτήσεις (π.χ. επιπλέον μετακινήσεις ή και διαμονή όπου εφαρμόζεται). Επιπλέον, απαγορεύεται και η προώθηση μιας κλινικής μελέτης μέσω διαφήμισης, με αποτέλεσμα την μειωμένη συμμετοχή των ασθενών. (Στρατηγός, 2018)

Η αρχή της ανασκόπησης του θέματος αναφορικά με την ένταξη περιστατικών και συμφωνία των ασθενών για την συμμετοχή τους, θα ξεκινήσει τους ηλικιωμένους ασθενείς, οι οποίοι αποτελούν ένα πολύ σημαντικό πληθυσμό για τις κλινικές μελέτες εξαιτίας της συχνότερης ανάγκης σε φαρμακευτική αγωγή και αυξημένης πιθανότητας διάγνωσής τους με μια πάθηση/νοσήμα. Όπως αναφέρουν οι Ridda et. al. 2010, η αποτυχία ένταξης ατόμων σε κλινικές δοκιμές κυμαίνεται από 10% - 50%, με τους ηλικιωμένους να δείχνουν αυξομειούμενα ποσοστά άρνησης. Η άρνηση ωστόσο, των ηλικιωμένων φαίνεται (από τα λίγα διαθέσιμα δεδομένα που υπάρχουν) πως προέρχεται από το γεγονός ότι δεν μπορούν να αντιληφθούν το όφελος των μελετών, υστερούν στην συμφωνία με την υπογραφή συγκατάθεσης λόγω της κατάστασής τους ενώ δυσκολεύονται κατά την πρόσβαση τους στα νοσοκομεία. Επιπλέον, φαίνεται πως οι εθνοπολιτισμικές πεποιθήσεις διαδραματίζουν κάποιο ρόλο. Ωστόσο, σύμφωνα με τους Ridda et. al, (2010) και τους Denson & Mahipal (2014) φαίνεται πως ο αποκλεισμός των ηλικιωμένων από αυτές τις δοκιμές συχνά σχετίζεται με ζητήματα από πλευράς ερευνητών όπως, η προκατάληψη ή και μεροληψίας της ηλικιακής ομάδας. Φαίνεται πως οι ερευνητές θεωρούν πως οι ηλικιωμένοι είναι λιγότερο ικανοί να ολοκληρώσουν μια κλινική δοκιμή. Πιο αναλυτικά, οι Denson & Mahipal (2014), επισημαίνουν πως φραγμοί αποτελούν η αμφιβολία ανοχής στη θεραπεία και το μεταβολισμό των φαρμάκων και η έλλειψη απαραίτητων στοιχείων για να φανούν αποτελεσματικοί.

Τι συμβαίνει στις κλινικές μελέτες παιδιατρικού πληθυσμού; Σύμφωνα με τους Waubant et al. (2019) και το άρθρο αναφορικά με τις Κλινικές δοκιμές τροποποιητικών παραγόντων σε παιδιά με σκλήρυνση κατά πλάκα, καταγράφονται δυσκολίες σχετιζόμενες με τα ηθικά ζητήματα της διεξαγωγή κλινικών δοκιμών σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Η κυριότερη αναφορά γίνεται στις κλινικές μελέτες με χρήση εικονικού φαρμάκου

στο οποίο θα τυχαιοποιηθούν κάποια παιδιά με εξαιρετικά δραστική νόσο. Επιπλέον, η απόφαση συμμετοχής ενός παιδιού σε μια παρεμβατικού τύπου μελέτη είναι ακόμη ένα μεγάλο ζήτημα.

Δυσκολίες όμως εντοπίζονται και στην συμμετοχή ενήλικων ασθενών παρά τις συνεχείς βελτιώσεις και περιορισμούς που υφίσταται ο κλάδος με σκοπό την προστασία των συμμετεχόντων. Όπως αναφέρουν οι Unger et al. (2016) λιγότεροι από 20 ενήλικες ασθενείς με καρκίνο εγγράφονται σε κλινική δοκιμή για καρκίνο ενώ η περίπτωση των εφήβων με καρκίνο δείχνει εξίσου χαμηλό ποσοστό συμμετοχής, ποσοστό το οποίο σχετίζεται με περιορισμένες βελτιώσεις στα αποτελέσματα του πληθυσμού του καρκίνου σε σύγκριση με άλλες ηλικιακές ομάδες.

Άραγε λοιπόν, κατά την ενημέρωση των ασθενών για μια κλινική μελέτη με σκοπό την ένταξή τους, οι ερευνητές της Ελλάδας, έχουν αναστολές; Επιπλέον, οι ερευνητές στην Ελλάδα, αντιμετωπίζουν δυσκολία στο να πείσουν τους ασθενείς να συμμετάσχουν σε μια μελέτη; Ανησυχούν για την διατάραξη της σχέσης τους με τους ασθενείς; Μια ενδεικτική απάντηση από τις απόψεις 44 ερευνητών της χώρας, δίνεται στα αποτελέσματα αυτής της μελέτης.

Από το κεφάλαιο των δυσκολιών των κλινικών μελετών κατά την διεξαγωγή τους, δεν θα μπορούσε να λείπει η σχέση κλινικές μελέτες – φόρτος εργασίας, η οποία σχετίζεται άμεσα τους ερευνητές/ιατρούς. Η αξιολόγηση φόρτου εργασίας και επάρκειας αριθμού ερευνητών για τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής είναι ένα ζήτημα το οποίο πρέπει να εξετάζεται σε βάθος πριν την έναρξη αλλά και κατά τη διάρκεια αυτής. Αυτό, διότι οι προκλήσεις που σχετίζονται με τη διαχείριση κλινικών δοκιμών είναι πολλές, οι σημερινές κλινικές δοκιμές είναι πολυπλοκότερες και χρηματοδοτούνται λιγότερο, απαιτείται αποτελεσματική εργασία μεταξύ μελών ερευνητικής ομάδας αλλά και ερευνητικής ομάδας Χορηγού και Κατ' ανάθεση Οργανισμών Έρευνας, ενώ οι εργασίες είναι ιδιαίτερα απαιτητικές. Συνεπώς, το ρίσκο και ο κίνδυνος διαχείρισης δεδομένων και μη διατήρησης ποιότητας κατά την συλλογή δεδομένων είναι μεγάλος (National Cancer Institute, 2018) Για την αξιολόγηση φόρτου εργασίας έχουν γίνει αρκετές έρευνες χρησιμοποιώντας εργαλεία μέτρησης φόρτου εργασίας κατά τις κλινικές μελέτες, όπως το Clinical Trial Workload Assessment Tool (American Society of Clinical Oncology, 2019).

Στην παρουσίαση του Στρατηγού (2018), Καθηγητή Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, με θέμα *Κλινικές Μελέτες στην Ελλάδα – Ο δρόμος προς την αξιοπιστία από την πλευρά του ερευνητή: Εμπειρίες, προβλήματα και λύσεις*, παρουσιάζονται οι δυσκολίες αναφορικά με το φόρτο

εργασίας των ερευνητών λόγω της έλλειψης προσωπικού στην Ελλάδα. Σύμφωνα με τον ίδιο, η κατάσταση αυτή αναγκάζει τους ιατρούς/ερευνητές να ασχολούνται με θέματα όπως i) η συχνή επικοινωνία με τους υπεύθυνους των μελετών που συμμετέχουν (μέσω τηλεφώνων, emails και fax), ii) η καταγραφή δεδομένων στις ηλεκτρονικές πλατφόρμες eCRFs αλλά και iii) η επίλυση διευκρινιστικών ερωτημάτων τα περισσότερα εκ των οποίων δεν αναφέρονται σε σχετικά με τον ασθενή ζητήματα, συνεπώς δεν αποτελούν αντικείμενο ιατρικής εκτίμησης. Ίδιου επιπέδου δυσκολίες αναφέρουν και οι Gribben et al. (2020) εκ μέρους της Ευρωπαϊκής Αιματολογικής ένωσης όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Μπορεί κανείς να αναλογιστεί, ότι ο ιατρικός ρόλος σε συνδυασμό με τον ερευνητικό ρόλο, δεν αφήνουν περιθώρια χρόνου για την διαχείριση των παραπάνω, δουλειά την οποία, υπό ιδανικές συνθήκες αναλαμβάνει ο συντονιστής κλινικών μελετών. Ο Στρατηγός (2018), επισημαίνει, πως ο ιατρός χάνει ώρες από την εργασία του, τα ονόματα των ερευνητικών κέντρων “χάνουν την υπόληψή τους” και πιθανότατα δεν καταγράφονται κάποια σημαντικά δεδομένα. Παρά την εκτεταμένη αναζήτηση, δεν βρέθηκε ξένη βιβλιογραφία σχετικά με τα προβλήματα φόρτου εργασίας των ερευνητών. Το ίδιο πρόβλημα αντιμετώπισε και η Woodroffe το 2016 κατά την ερευνητική της εργασία με τίτλο Κλινικές Μελέτες -διαχειριστικό φόρτος εργασίας.

Τέλος, οι καλές σχέσεις μεταξύ συνεργατών δίνουν μεγάλο προβάδισμα για την υγιή και αποτελεσματική διεξαγωγή μιας έρευνας. Όσον αφορά τις κλινικές μελέτες, ο συνδυασμός κρίκος και κύρια πηγή επικοινωνίας μεταξύ του ερευνητικού κέντρου και του χορηγού είναι ο CRA. Επιπλέον, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο ίδιος αποτελεί τον βοηθό των ερευνητών κατά την διάρκεια διεξαγωγής κλινικών μελετών. Έτσι λοιπόν, η καλή συνεργασία τους θεωρείται μέγιστης σημασίας για την σωστή πορεία μιας μελέτης. (Harper & Neuer, 2008) Ο Στρατηγός (2018) δεν αναφέρει κάποιο πρόβλημα κατά την συνεργασία μεταξύ των 2 στην Ελλάδα. Ωστόσο, επισημαίνει τη συχνή και ξαφνική εναλλαγή υπεύθυνων CRAs κατά τη διάρκεια μιας μελέτης στην Ελλάδα, λόγω αντικατάστασης της κατ’ ανάθεση εταιρείας CRO από μια άλλη, με αποτέλεσμα να χάνεται κατά ένα μεγάλο χρονικό διάστημα η καθοδήγηση και στήριξη του ερευνητή. Καταγεγραμμένα προβλήματα συνεργασίας μεταξύ CRAs και ερευνητών δεν βρέθηκαν ούτε σε ξένα άρθρα. Ενδεικτικά αναφέρεται πως σύμφωνα με τους Metsälä & Hynynen (2015), οι ερευνητές φαίνεται να εκτιμούν τη συνεργασία με ειδικευμένους και αφοσιωμένους στη δουλειά του CRAs ενώ υποστήριζαν ότι το κλειδί στην σχέση μεταξύ των 2 είναι η αντιμετώπιση των ερευνητών από τους CRAs ως ίσοι εταίροι, και όχι απλώς έναν πόρο άντλησης δεδομένων. Ως εκ τούτου, τίθενται τα εξής ερωτήματα. Είναι οι CROs και κατά συνέπεια η CRAs υποστηρικτικοί κατά την διεξαγωγή μελετών στην Ελλάδα του 2020-2021; Εντοπίζεται πρόβλημα στην μεταξύ τους επικοινωνία σύμφωνα με τους ερευνητές; Απαντήσεις σε αυτά θα δοθούν στα αποτελέσματα της παρούσας διπλωματικής.

# Κεφάλαιο Τρίτο

## Μεθοδολογία

### Γενικά Σχόλια

Σε συνέχεια της σύντομης αναφοράς του σκοπού και στόχου της παρούσας εργασίας η οποία έγινε στο κεφάλαιο 1.2, το τρίτο κεφάλαιο επαναφέρει το θέμα αυτό δίνοντας αναλυτικότερες πληροφορίες. Επιπλέον, γίνεται αναφορά στην εύρεση του ερευνητικού θέματος και την ανάγκη διεξαγωγής της μελέτης, την μεθοδολογία αλλά και τις διαδικασίες που εκπληρώθηκαν από την έναρξη, την επιλογή συμμετεχόντων, την άντληση του δείγματος έως και την τελική ανάλυση των δεδομένων και αποτύπωσης των αποτελεσμάτων.

### 3.1 Σκοπός – Στόχος

Η παρούσα έρευνα έχει ως **στόχο** i) την ανίχνευση και την αποτύπωση των τρεχουσών απόψεων των ερευνητών, αναφορικά με τα οφέλη που προσδίδουν οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα, αλλά και ii) την καταγραφή των δυσκολιών που αντιμετωπίζουν οι ίδιοι κατά την διεξαγωγή κλινικών μελετών, είτε νοσοκομεία είτε στα ιατρεία, μέσα από την επιλογή των ορθότερων κατά την κρίση τους απαντήσεων σε σχετικά ερωτηματολόγια τα οποία δημιουργήθηκαν για τον σκοπό αυτό. Η αξιολόγηση του θέματος από τους ιατρούς - ερευνητές αναμένεται να αναδείξει την πραγματικότητα στην Ελλάδα του 2020. Μετά από μια σύντομη αναφορά στις κλινικές μελέτες στα παραπάνω κεφάλαια, θα έλεγε κανείς, πως οι ερευνητές είναι εκείνοι που μπορούν να αντιληφθούν πιο σφαιρικά την κατάσταση που επικρατεί, λόγω του κεντρικού ρόλου, της ενεργής συμμετοχής και εμπλοκής τους σε όλα τα ζητήματα που αφορούν την έναρξη, τη διεξαγωγή διαδικασιών και τη λήξη μιας κλινικής μελέτης.

**Σκοπός** της παρούσας μελέτης, είναι η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων που βρέθηκαν από τις απόψεις των ερευνητών, διαπιστώνοντας τι πραγματικά συμβαίνει στην Ελλάδα του σήμερα αναφορικά με τα οφέλη και τις δυσκολίες του τομέα, δεδομένα τα οποία θα συμβάλλουν σε μια προσπάθεια μείωσης των προβλημάτων και ανάπτυξης του τομέα της κλινικής έρευνας στην Ελλάδα, ο οποίος όπως αναφέρθηκε παραπάνω έχει πολλά να προσφέρει στον επιστημονικό, κοινωνικό και οικονομικό τομέα της χώρας.

Σε μια περίοδο πανδημίας όπως αυτή που διανύουμε από τις αρχές του 2020 (πανδημία Covid-19) και της “δίψας” για εμβόλιο το οποίο αναμένεται να μας απαλλάξει από την απομόνωση και την κατάθλιψη, αποδεικνύεται ακόμη πιο έντονα η αναγκαιότητα άνθησης του τομέα της κλινικής έρευνας σε παγκόσμιο και τοπικό επίπεδο. Επίσης, αναδεικνύεται η ανάγκη επίλυσης θεμάτων που αφορούν τυχόν καθυστερήσεις διεξαγωγής νέων μελετών καθώς παραμένει άγνωστο το πόσες ακόμη δυσκολίες θα προκύψουν στο μέλλον τις οποίες θα χρειαστεί να πολεμήσουμε. Στο 9ο Συνέδριο Κλινικής Έρευνας στις 03/12/2020 το οποίο διεξήχθη σε περίοδο “lockdown” κατά το 2ο κύμα πανδημίας, επισημάνθηκε πως παρά την αύξηση κλινικών μελετών συγκριτικά με το 2019, η αναστολή και διακοπή κλινικών μελετών λόγω της δυσκολίας παρακολούθησης και ένταξης ασθενών σε πρωτόκολλα ευπαθών ομάδων κατά την περίοδο πανδημίας αποτέλεσαν προβλήματα τα οποία κανείς δεν περίμενε. (Iatronet.gr, 2020) Ας ενώσουμε λοιπόν τις δυνάμεις μας ώστε να λύσουμε τα ήδη υπάρχοντα προβλήματα πριν εμφανιστούν ακόμη περισσότερα.

## **3.2 Ερευνητικά ερωτήματα Σχεδιασμός & Επιλογή Δείγματος**

Η επιλογή θέματος έγινε αφενός γιατί τα φάρμακα και οι κλινικές μελέτες ανακάλυψης νέων φαρμάκων και θεραπευτικών επιλογών αφορούν άμεσα την επικαιρότητα, και αφετέρου, διότι σε μια προσπάθεια οικονομικής ανάκαμψης της χώρας απαιτείται η εύρεση εμποδίων τα οποία αποτρέπουν την αύξηση εισφορών, με σκοπό τον περιορισμό τους στον μέγιστο βαθμό ή ακόμη και την εξάλειψή τους εάν είναι δυνατό.

Ο σχεδιασμός της μελέτης και η δημιουργία ερωτηματολογίων αποφασίστηκαν καθώς κρίθηκε ως η καλύτερη επιλογή αποτύπωσης απόψεων σε μια δύσκολη περίοδο πανδημίας, όπου οι απαιτήσεις του φόρτου εργασίας των ιατρών/ερευνητών τους καθιστούν δυσεύρετους και επιλογή διεξαγωγής συνεντεύξεων ήταν μη εφικτή. Τέλος, τα ερευνητικά ερωτήματα των ερωτηματολογίων διατυπώθηκαν μετά από την βιβλιογραφική

ανασκόπηση των οφελών και δυσκολιών των κλινικών μελετών ευρέως όπως καταγράφηκαν στο γενικό θέμα του κεφαλαίου 2 σε συνδυασμό με τις γνώσεις της ερευνήτριας.

Ο λόγος που επιλέχθηκαν οι ερευνητές ως κύρια πηγή άντλησης δεδομένων για το συγκεκριμένο θέμα είναι ο εξής: μετά την βιβλιογραφική ανασκόπηση και εκτεταμένη μελέτη, έγινε αντιληπτό ότι οι ερευνητές, με “ηγέτη” τον κύριο ερευνητή μιας κλινικής μελέτης, είναι εκείνοι οι οποίοι θα αξιολογήσουν την κατάσταση στην κλινική που εργάζονται πριν αποφασίσουν την αποδοχή μιας κλινικής μελέτης στο κέντρο τους. Επίσης, είναι εκείνοι οι οποίοι εκτιμούν τις απαραίτητες εγκαταστάσεις, τον εξοπλισμό και την ύπαρξη απαιτούμενου αριθμού προσωπικού. Επιπλέον, έρχονται σε άμεση επαφή με το διοικητικό προσωπικό του νοσοκομείου που εργάζονται, γνωρίζοντας καλύτερα τις γραφειοκρατικές διαδικασίες και αναμονές εγκρίσεων για να λάβει το πράσινο φως μια μελέτη. Οι ερευνητές, είναι αυτοί που αντιμετωπίζουν ταυτόχρονα τις προκλήσεις της καθημερινότητας στα πλαίσια της ιατρικής τους ευθύνης και τις απαιτήσεις που υπάρχουν κατά τη συμμετοχή τους σε κλινικές μελέτες. Με κύριο υπεύθυνο τον κύριο ερευνητή, θα αναλάβουν τις απαιτήσεις έναρξης κλινικών μελετών, όπως είναι οι καταθέσεις πρωτοκόλλων και συμβάσεων στα νοσοκομεία αλλά και η αναζήτηση εγκρίσεων. Είναι εκείνοι οι οποίοι γνωρίζουν αν ο πληθυσμός που ζητάει μια μελέτη είναι υπαρκτός και αποφασίζουν για την εύρεση κατάλληλων συμμετεχόντων, την ενημέρωση αυτών, την παρακολούθηση εξελίξεων της μελέτης, την πλήρη τήρηση πρωτοκόλλων, οδηγιών, κατευθυντήριων γραμμών και νομοθεσιών.

Ο ιατρικός ρόλος των ιατρών/ερευνητών, η κατανόηση αναγκαιότητας νέων θεραπειών αλλά και ο “στενός δεσμός” και η επικοινωνία τους με τους ασθενείς τους, έρχονται να δώσουν ακόμη ένα πλεονέκτημα της αποτύπωσης ορθότερων και πιο ολοκληρωμένων απόψεών τους για το θέμα. Τέλος, με το πέρασμα των χρόνων και την απόκτηση όλο και περισσότερης εμπειρίας στον τομέα, σε συνεργασία με τον χορηγό και τις CRO εταιρείες, αλλά και την ίδια την ομάδα κάθε ερευνητικού κέντρου, οι δυσκολίες γίνονται καλύτερα αντιληπτές από τους ίδιους. Αυτοί είναι οι λόγοι για τους οποίους εκτιμήθηκε πως μέσα από την εμπειρία των ερευνητών μπορούμε να αξιολογήσουμε τα τρέχοντα οφέλη αλλά και τις δυσκολίες που εντοπίζονται και αναγνωρίζονται από τους ίδιους.

Αξίζει να αναφερθεί επίσης, ότι ενώ την κύρια ευθύνη μιας μελέτης την έχει ο κύριος ερευνητής μιας μελέτης ή αλλιώς ο επιστημονικά υπεύθυνος, η εκτέλεση των διαδικασιών και υποχρεώσεων που απαιτεί μια μελέτη δεν θα μπορούσε να διεκπεραιωθεί από έναν μόνο ερευνητή ο οποίος ταυτόχρονα εκτελεί ιατρικό λειτούργημα. Έτσι, οι συν ερευνητές μαζί με τον επιστημονικά υπεύθυνο αποτελούν την επιστημονική ομάδα

του κάθε κέντρου διεξαγωγή. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο δεν διαχωρίστηκαν ο κύριος ερευνητής και ο συν ερευνητής, ενώ και οι δύο ομάδες συμμετείχαν στην παρούσα έρευνα. Εξάλλου, οι συν ερευνητές έχουν εξίσου μεγάλη εμπλοκή και υπεύθυνο ρόλο σε κάθε έργο και οι απόψεις τους είναι το ίδιο σημαντικές.

Συνεπώς, το κριτήριο ένταξης στην μελέτη ήταν ο ιατρός ο οποίος απαντάει το ερωτηματολόγιο να έχει συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες, ανεξαρτήτως αριθμού, ενώ κανένα κριτήριο αποκλεισμού δεν είχε τεθεί σε εφαρμογή.

### **3.3 Μέθοδος & Διαδικασία συλλογής δεδομένων & Ηθικές Προεκτάσεις**

Η συλλογή θεωρητικών δεδομένων γενικού μέρους έγινε μέσω της ηλεκτρονικής αναζήτησης Ελληνικών και ξένων άρθρων, μέσω πηγών άντλησης δεδομένων όπως το Pubmed, Scopus κ.α. Για θέματα πιο ειδικά και στενευμένα στις κλινικές μελέτες χρησιμοποιήθηκαν πηγές όπως ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων αλλά και κεντρικές πλατφόρμες αναφοράς σε κλινικές μελέτες παγκοσμίως, όπως η [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) αλλά και άλλων σχετικών με το θέμα ερευνών και Φύλλων Εφημερίδας Κυβερνήσεως. Η βιβλιογραφία της παρούσας μελέτης καταγράφεται στο κεφάλαιο 5.5.

Μετά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και τον σχεδιασμό της μελέτης, έλαβε χώρα η δημιουργία ερωτηματολογίων ώστε να αντληθούν τα δεδομένα αναφορικά με το ειδικό θέμα της παρούσας μελέτης. Όπως αναφέρει ο Γαλάνης στο άρθρο του (2012), δεν μπορεί να γνωρίζει κανείς τα λάθη και τα προβλήματα που μπορεί να έχει ένα ερωτηματολόγιο. Για αποφευχθεί λοιπόν η συλλογή προβληματικών απαντήσεων άρα και καταστροφικών για την έρευνα ελλείψεων, η διεξαγωγή πιλοτικής μελέτης πραγματοποιήθηκε. Αν και ο αριθμός συμμετεχόντων στην πιλοτική μελέτη αναμένεται να είναι 30-50 άτομα σύμφωνα με τον Γαλάνη (2012), στην περίπτωση της παρούσας εργασίας και λόγω δυσκολιών που προέκυψαν κατά συλλογή δεδομένων λόγω του 2<sup>ου</sup> κύματος πανδημίας covid-19, το δείγμα της πιλοτικής φάσης που εκτιμήθηκε ήταν 5 άτομα. Κατά τον προκαταρκτικό αυτό έλεγχο των πρώτων 5 συμπληρωμένων ερωτηματολογίων δεν βρέθηκε κανένα πρόβλημα στα απαντήσεις και δεν αναφέρθηκε καμία δυσκολία ή προβληματισμός από τους ερευνητές.

Η εύρεση ερευνητικών κέντρων με σκοπό την επικοινωνία με τους ερευνητές και την ενημέρωσή τους για την παρούσα μελέτη, δεν φάνηκε να αποτελεί πρόβλημα κατά την έναρξη της έρευνας. Ωστόσο, τα περιοριστικά μέτρα που εφαρμόστηκαν κατά το δεύτερο κύμα πανδημίας με covid-19, δεν επέτρεψε την άμεση επαφή με τους ερευνητές. Συνεπώς, η επικοινωνία περιορίστηκε σημαντικά δίνοντας ως μόνη επιλογή επικοινωνίας την τηλεφωνική. Πριν την αποστολή των ερωτηματολογίων, έγινε τηλεφωνική επικοινωνία με τους συμμετέχοντες με σκοπό την ενημέρωσή τους για την μελέτη και τον τρόπο απάντησης των ερωτηματολογίων. Οι ιατροί ενημερώθηκαν πως η συμμετοχή είναι εθελοντική, τα ερωτηματολόγια είναι ανώνυμα και δεν γίνεται καμία αναφορά στο νοσοκομείο στο οποίο εργάζονται. Δεν εντοπίστηκαν προβλήματα ή/και προβληματισμοί κατά την σχετική ενημέρωσή τους.

### 3.4 Στατιστική Ανάλυση

Για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών της παρούσας εργασίας χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση (TA), καθώς και η διάμεσος και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος, έπειτα από τη διενέργεια του ελέγχου των Kolmogorov- Smirnov σχετικά με την κανονικότητα της κατανομής τους. Για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η απόλυτη (N) και η σχετική συχνότητα (%). Για τη σύγκριση των μέσων τιμών δύο κατηγοριών ποσοτικών μεταβλητών που διαφέρουν λόγω χαρακτηριστικών χρησιμοποιήθηκε το t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα (Independent samples t-test) ή το Mann- Whitney U test σε περίπτωση μη πλήρωσης της προϋπόθεσης της κανονικής κατανομής, ενώ για τη σύγκριση της κατανομής τους μεταξύ τριών κατηγοριών χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης κατά έναν παράγοντα (one-way ANOVA) ή το Kruskal- Wallis test σε περίπτωση μη πλήρωσης της προϋπόθεσης της κανονικής κατανομής. Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni σύμφωνα με την οποία το επίπεδο σημαντικότητας είναι  $0,05/k$  ( $k$ = αριθμός των συγκρίσεων). Για τις συγκρίσεις μεταξύ των δυσκολιών χρησιμοποιήθηκε το Wilcoxon signed test.

Τέλος σημειώνεται πως έγινε ομαδοποίηση των ερωτήσεων στους τρεις παράγοντες («Οφέλη», «Δυσκολίες», «Δικανοποίηση από την Χορηγό εταιρεία και την CRO εταιρεία») η οποία βασίστηκε στο εννοιολογικό περιεχόμενο των ερωτήσεων και όχι στην ανάλυση σε κύριες συνιστώσες (principal components analysis) λόγω του περιορισμένου μεγέθους του δείγματος. Η εσωτερική αξιοπιστία του ερωτηματολογίου ελέγχθηκε με τη χρήση του συντελεστή Cronbach's- $\alpha$ . Όλοι οι έλεγχοι που πραγματοποιήθηκαν ήταν αμφίπλευροι και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο επίπεδο  $\alpha= 0,05$ . Για την στατιστική ανάλυση και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS v. 21.0.



# Κεφάλαιο Τέταρτο

## Αποτελέσματα

### Γενικά Σχόλια

Στο τέταρτο και προ τελευταίο κεφάλαιο της παρούσας διπλωματικής, γίνεται παρουσίαση της στατιστική ανάλυση που διενεργήθηκε στα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τις απαντήσεις ερωτηματολογίων των ιατρών-ερευνητών.

#### 4.1 Δημογραφικά Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 44 άτομα, το 61,4% εκ των οποίων ήταν άνδρες και η συντριπτική τους πλειοψηφία (77,3%) είχαν ηλικία άνω των 36 ετών. Στον πίνακα 4.1.1 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων.

**Πίνακας 4.1.1 Δημογραφικά Χαρακτηριστικά ερευνητών**

		Πλήθος (N)	Ποσοστό (%)
<b>Φύλο συμμετεχόντων</b>	Γυναίκα	17	38,6
	Άνδρας	27	61,4
<b>Ηλικία συμμετεχόντων</b>	18-25 ετών	0	0,0
	26-35 ετών	10	22,7
	36-50 ετών	26	59,1
	51-70 ετών	8	18,2

## Εργασιακή κατάσταση συμμετεχόντων

Στον πίνακα 4.1.2 που ακολουθεί παρουσιάζονται στοιχεία σχετικά με την εργασιακή κατάσταση των συμμετεχόντων. Όπως φαίνεται, τουλάχιστον οι μισοί συμμετέχοντες (59,1%) εργάζονται στην περιοχή της Αττικής, ενώ 2 στους 10 περίπου συμμετέχοντες (20,5%) εργάζονται στην Μακεδονία. Όσον αφορά στην ιατρική τους ειδικότητα, το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων είναι γαστρεντερολόγοι (22,7%) και αιματολόγοι (20,5%), ενώ τουλάχιστον 6 στους 10 συμμετέχοντες (61,4%) είναι νοσοκομειακοί ιατροί του δημόσιου τομέα. Τέλος, αναφορικά με την τρέχουσα εργασιακή τους κατάσταση, το υψηλότερο ποσοστό των συμμετεχόντων είναι επιμελητές/ επιμελήτριες (36,4%), ενώ το 20,5% των συμμετεχόντων δηλώνει πως έχει κάποια άλλη εργασιακή κατάσταση (Ακαδημαϊκή Υπότροφος (N= 3), Ειδικευμένος Ιατρός (N= 1), Επικουρικός Ιατρός (N= 1), Ιατρός με σύμβαση σε Δημόσιο Νοσοκομείο (N= 1), Ιδιώτης Ιατρός (N= 3))

**Πίνακας 4.1.2 Εργασιακή κατάσταση συμμετεχόντων**

		Πλήθος (N)	Ποσοστό (%)
<b>Τόπος εργασίας</b>	Αττική	26	59,1
	Πελοπόννησος	4	9,1
	Κρήτη	2	4,5
	Μακεδονία	9	20,5
	Θράκη	1	2,3
	Ήπειρος	2	4,5
<b>Ιατρική ειδικότητα</b>	Αγγειοχειρουργός – Αγγειολόγος	1	2,3
	Αιματολόγος	9	20,5
	Γαστρεντερολόγος	10	22,7
	Γενικός Γιατρός	1	2,3
	Καρδιολόγος	1	2,3
	Νεφρολόγος	1	2,3
	Ογκολόγος	2	4,5
	Ουρολόγος	2	4,5
	Παθολόγος	6	13,6
	Πνευμονολόγος - Φυματιολόγος	6	13,6
	Ρευματολόγος	1	2,3
	Ψυχίατρος	2	4,5
	Άλλο (Ψυχίατρος Παιδιών & Εφήβων N=2)	2	4,5
	<b>Ιδιότητα</b>	Ιδιώτης Ιατρός (Μόνο σε Ιατρείο)	3
Νοσοκομειακός Ιατρός Δημοσίου		27	61,4
Νοσοκομειακός Ιατρός Ιδιωτικού Νοσοκομείου		1	2,3
Ιδιώτης (Ιατρείο) και Νοσοκομειακός Ιατρός		4	9,1

	Στρατιωτικός Ιατρός	4	9,1
	Άλλο (Πανεπιστημιακός Ιατρός N=2, Ακαδημαϊκός Υπότροφος N=1, Ειδικευμένος Ιατρός N=1, Γενικός Στρατιωτικός Ιατρός N=1)	5	11,3
<b>Τρέχουσα εργασιακή κατάσταση</b>	Ειδικευόμενος/η Ιατρός	7	15,9
	Επιμελητής/τρια	16	36,4
	Διευθυντής/τρια	5	11,4
	Καθηγητής/τρια	3	6,8
	Αναπληρωτής/τρια	3	6,8
	Επίκουρος/η	1	2,3
Άλλο	9	20,5	

Εκτός από τις ιατρικές ειδικότητες οι οποίες συμμετείχαν στην παρούσα έρευνα και αναφέρονται στον Πίνακα 4.1.2, πολλές ακόμη ειδικότητες συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες όπως οι εξής: Αναισθησιολόγος, Γενικός Χειρουργός, Γυναικολόγος – Μαιευτήρια, Δερματολόγος – Αφροδισιολόγος, Νευρολόγος, Νευροχειρουργός, Οδοντίατρος, Ορθοπαιδικός, Οφθαλμίατρος, Παιδίατρος, Ψυχολόγος, Ωτορινολαρυγγολόγος κ.α. Ωστόσο, δεν επιτεύχθηκε η άντληση ερωτηματολογίων από αυτές τις ειδικότητες.

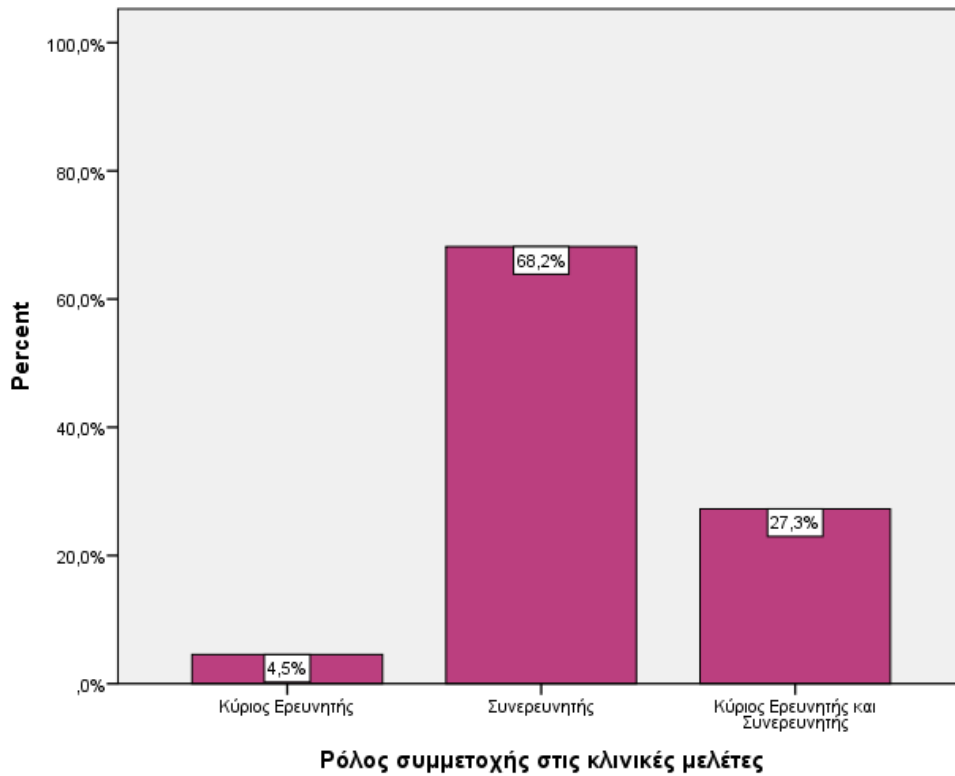
#### **Στοιχεία σχετικά με τη συμμετοχή σε κλινικές μελέτες**

Όπως φαίνεται στον πίνακα 4.1.3, όλοι οι συμμετέχοντες έχουν λάβει μέρος σε τουλάχιστον μία κλινική μελέτη, με την πλειοψηφία (59,1%) των συμμετεχόντων να δηλώνει πως έχει λάβει μέρος σε τουλάχιστον 5 διαφορετικές κλινικές μελέτες. Αναφορικά με το ρόλο που διαδραμάτισαν σε αυτές τις μελέτες, σχεδόν 7 στους 10 συμμετέχοντες (68,2%) δήλωσαν πως συμμετείχαν σε αυτές ως συν- ερευνητές, ενώ το 27,3% των συμμετεχόντων δήλωσε πως συμμετείχε και ως κύριος ερευνητής, αλλά και ως συν- ερευνητής.

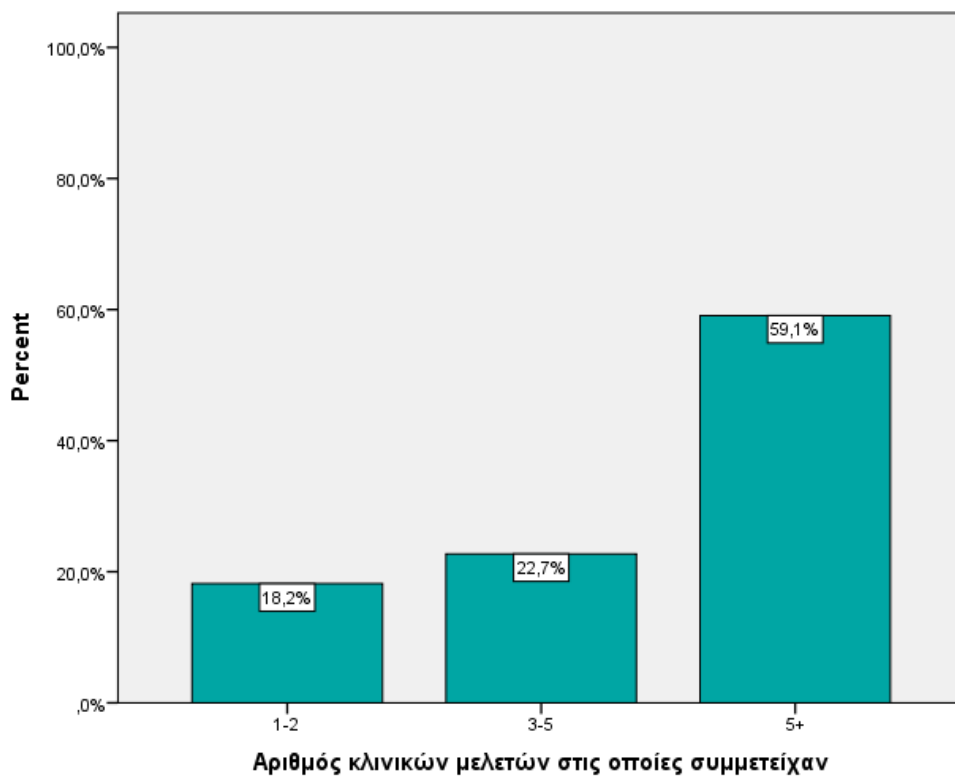
#### **Πίνακας 4.1.3 Συμμετοχή ερευνητών της μελέτης σε κλινικές μελέτες**

		<b>Πλήθος (N)</b>	<b>Ποσοστό (%)</b>
<b>Ρόλος συμμετοχής στις κλινικές μελέτες</b>	Δεν έχω συμμετάσχει ακόμα	0	0,0
	Κύριος Ερευνητής	2	4,5
	Συν ερευνητής	30	68,2
	Κύριος Ερευνητής και Συν ερευνητής	12	27,3
<b>Αριθμός κλινικών μελετών στις οποίες συμμετείχαν</b>	Καμία	0	0,0
	1-2	8	18,2
	3-5	10	22,7
	5+	26	59,1

Ακολουθούν τα παραπάνω αποτελέσματα σε 2 γραφήματα.



**Γράφημα 1. Ρόλος συμμετοχής των ατόμων στις κλινικές δοκιμές**



**Γράφημα 2. Αριθμός συμμετοχόν στις κλινικές δοκιμές των συμμετεχόντων**

## 4.2 Αποτελέσματα Στατιστικής Ανάλυσης Δεδομένων

### Οφέλη από τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα

Όπως σημειώθηκε και στο κεφάλαιο 3.4, στην παρούσα στατιστική ανάλυση, έγινε ομαδοποίηση των ερωτήσεων στους τρεις παράγοντες («Οφέλη», «Δυσκολίες», «Ίκανοποίηση από την Χορηγό εταιρεία και την CRO εταιρεία») η οποία βασίστηκε στο εννοιολογικό περιεχόμενο των ερωτήσεων. Στον πίνακα 4.2.1 που ακολουθεί παρουσιάζεται η άποψη των συμμετεχόντων σχετικά με τα **οφέλη** που προκύπτουν από τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα βάσει των απαντήσεων των ερευνητών στις ερωτήσεις 1-12.

Όπως φαίνεται από τον πίνακα 4.2.1, το μεγαλύτερο όφελος από τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα, είναι το γεγονός ότι βελτιώνεται η επιστημονική εικόνα της χώρας σε παγκόσμιο επίπεδο (97,8% των συμμετεχόντων συμφωνεί/ συμφωνεί απόλυτα), ενώ αντίστοιχα υψηλό ποσοστό συμμετεχόντων (95,4%) θεωρεί πως οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα βοηθούν τους ιατρούς να εξελίσσονται στον τομέα τους. Από την άλλη πλευρά, τα λιγότερο σημαντικά οφέλη από τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα φαίνεται πως είναι το γεγονός ότι οι κλινικές μελέτες ωφελούν σε μεγάλο βαθμό τους νέους ιατρούς/ειδικευόμενους, καθώς και το γεγονός ότι η συμμετοχή της Ελλάδας σε κλινικές μελέτες βελτιώνει το επίπεδο υγείας της χώρας (72,7% των συμμετεχόντων συμφωνεί/ συμφωνεί απόλυτα με αυτές τις απόψεις).

**Πίνακας 4.2.1 Οφέλη από τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα σύμφωνα με τους ερευνητές της έρευνας**

	Διαφωνώ απόλυτα N(%)	Διαφωνώ N(%)	Ούτε συμφωνώ / Ούτε διαφωνώ N(%)	Συμφωνώ	Συμφωνώ απόλυτα N(%)
<b>1. Οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα βοηθούν τους ιατρούς να εξελίσσονται στον τομέα τους</b>	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,3)	25 (56,8)	17 (38,6)

	Διαφωνώ απόλυτα N(%)	Διαφωνώ N(%)	Ούτε συμφωνώ / Ούτε διαφωνώ N(%)	Συμφωνώ	Συμφωνώ απόλυτα N(%)
2. Οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα βοηθούν τους ιατρούς να βρίσκονται σε συνεχή ενημέρωση για τις εξελίξεις αντιμετώπισης νοσημάτων, θεραπειών και πρόληψης.	0 (0,0)	1 (2,3)	5 (11,4)	20 (45,5)	18 (40,9)
3. Μέσω των κλινικών μελετών στην Ελλάδα, οι ιατροί εντοπίζουν καλύτερα τις αποτελεσματικότερες θεραπευτικές επιλογές.	0 (0,0)	2 (4,5)	3 (6,8)	21 (47,7)	18 (40,9)
4. Μέσω των κλινικών μελετών στην Ελλάδα, οι ιατροί δίνουν μεγαλύτερη σημασία στις ανεπιθύμητες ενέργειες και συμβάντα των θεραπευτικών επιλογών.	0 (0,0)	2 (4,5)	8 (18,2)	16 (36,4)	18 (40,9)
5. Μέσω των μη παρεμβατικών κλινικών μελετών (μελέτες συνήθους κλινικής πρακτικής) οι ιατροί μαθαίνουν να χρησιμοποιούν σωστότερα το εκάστοτε φαρμακευτικό προϊόν αποφεύγοντας τη χρήση εκτός ενδείξεων.	0 (0,0)	4 (9,1)	8 (18,2)	23 (52,3)	9 (20,5)
6. Μέσω της συμμετοχής τους στις κλινικές μελέτες στην Ελλάδα, οι ειδικευόμενοι ιατροί εμπλέκονται σε μεγαλύτερο βαθμό με την αξιολόγηση και επιλογή θεραπευτικών στρατηγικών.	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (20,5)	16 (36,4)	19 (43,2)
7. Οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα ωφελούν την ανάπτυξη των νοσοκομείων τόσο σε οικονομικό όσο και σε εκπαιδευτικό επίπεδο.	0 (0,0)	3 (6,8)	8 (18,2)	18 (40,9)	15 (34,1)

	Διαφωνώ απόλυτα N(%)	Διαφωνώ N(%)	Ούτε συμφωνώ / Ούτε διαφωνώ N(%)	Συμφωνώ	Συμφωνώ απόλυτα N(%)
8. Οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα ωφελούν σε μεγάλο βαθμό τους νέους ιατρούς/ειδικευόμενους.	1 (2,3)	4 (9,1)	7 (15,9)	25 (56,8)	7 (15,9)
9. Οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα ωφελούν τις φαρμακευτικές εταιρείες και τις ενδιάμεσες εταιρείες (CRO/ClinicalResearchOrganizations).	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (11,4)	25 (56,8)	14 (31,8)
10. Ένα ακόμη όφελος μέσω της διεξαγωγής κλινικών μελετών στην Ελλάδα είναι ότι προκύπτουν νέες θέσεις εργασίας εντός και εκτός νοσοκομείων.	0 (0,0)	2 (4,5)	7 (15,9)	19 (43,2)	16 (36,4)
11. Η συμμετοχή της Ελλάδας σε κλινικές μελέτες βελτιώνει το επίπεδο υγείας της χώρας.	1 (2,3)	0 (0,0)	11 (25,0)	19 (43,2)	13 (29,5)
12. Η συμμετοχή της Ελλάδας σε κλινικές μελέτες βελτιώνει την επιστημονική εικόνα της χώρας σε παγκόσμιο επίπεδο.	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	23 (52,3)	20 (45,5)

Βάσει των παραπάνω ερωτήσεων, υπολογίστηκε ένας δείκτης («Οφέλη»), προσθέτοντας τους παραπάνω δείκτες, τα περιγραφικά στοιχεία του οποίου παρουσιάζονται στον πίνακα 4.2.2. *Υψηλότερες τιμές του δείκτη υποδεικνύουν μεγαλύτερα οφέλη από τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα.*

**Πίνακας 4.2.2 Υπολογισμός δείκτη Οφέλη**

	<i>Οφέλη</i>
<b>Ελάχιστη τιμή</b>	34
<b>Μέγιστη τιμή</b>	60
<b>Μέση τιμή (SD)</b>	49,5 (5,5)
<b>Διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>	50 (47,5 – 53,0)
<b>Cronbach's a</b>	0,82

Η βαθμολογία κυμαινόταν από 34 μέχρι 60 μονάδες με την μέση τιμή να ισούται με 49,5 μονάδες (τυπική απόκλιση= 5,5 μονάδες) και το 50% των συμμετεχόντων να έχει βαθμολογία μικρότερη ή ίση με 50 μονάδες. Ο συντελεστής αξιοπιστίας  $\alpha$  του Cronbach ήταν άνω του αποδεκτού ορίου (0,7), οπότε υπήρξε αποδεκτή αξιοπιστία του δείκτη.

Επιπλέον, διερευνήθηκε εάν υπήρχε κάποια διαφοροποίηση στις απόψεις των συμμετεχόντων ως προς τα οφέλη των κλινικών μελετών, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο τους. Όπως φαίνεται στον πίνακα 4.2.3, δεν σημειώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση της βαθμολογίας, ούτε ως προς το φύλο των συμμετεχόντων ( $p=0,158$ ), αλλά ούτε και ως προς την ηλικία τους ( $p=0,530$ ).

**Πίνακας 4.2.3 Έλεγχος διαφοροποίησης απόψεων των συμμετεχόντων ως προς τα οφέλη των κλινικών μελετών, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο**

	Οφέλη	
	Μέση τιμή (Τυπική απόκλιση)	p-value*
<b>Φύλο</b>		
Γυναίκα	50,8 (3,3)	0,158
Άνδρας	48,7 (6,4)	
<b>Ηλικία</b>		
26-35 ετών	48,8 (6,7)	0,530
36-50 ετών	49,2 (5,2)	
51-70 ετών	51,5 (5,2)	

\*Το p-value προέκυψε από το Independent samples t-test για το φύλο των συμμετεχόντων και από την one-way ANOVA για την ηλικία των συμμετεχόντων

### **Δυσκολίες από τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα**

Στον πίνακα 4.2.4 που ακολουθεί παρουσιάζεται η άποψη των συμμετεχόντων σχετικά με τις δυσκολίες που προκύπτουν από τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα βάσει των απαντήσεων των ερευνητών στις ερωτήσεις 13-16. Όπως φαίνεται από τον παρακάτω πίνακα, η μεγαλύτερη δυσκολία που προκύπτει από τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα, είναι το γεγονός ότι τα διοικητικά και επιστημονικά συμβούλια των νοσοκομείων, θα έπρεπε να δίνουν μεγαλύτερη βαρύτητα στις μελέτες ώστε να αποφεύγονται



οι χρονοκαθυστερήσεις (90,9% των συμμετεχόντων συμφωνεί/ συμφωνεί απόλυτα), ενώ αντίστοιχα υψηλό ποσοστό συμμετεχόντων (86,4%) θεωρεί πως η γραφειοκρατία κατά την διεξαγωγή κλινικών μελετών αποτελεί μεγάλο εμπόδιο κατά την διεξαγωγή τους στην Ελλάδα. Από την άλλη πλευρά, τη λιγότερο σημαντική δυσκολία αποτελεί η επιλογή των ασθενών που θα ενημερωθούν για μια μελέτη ώστε να αποφευχθεί η διατάραξη της εμπιστοσύνης στη σχέση ιατρού - ασθενή (34,1% των συμμετεχόντων συμφωνεί/ συμφωνεί απόλυτα).

**Πίνακας 4.2.4 Δυσκολίες από τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα σύμφωνα με τους ερευνητές της έρευνας**

	Διαφωνώ απόλυτα N(%)	Διαφωνώ N(%)	Ούτε συμφωνώ/ Ούτε διαφωνώ N(%)	Συμφωνώ	Συμφωνώ απόλυτα N(%)
<b>13. Η γραφειοκρατία κατά την διεξαγωγή κλινικών μελετών αποτελεί μεγάλο εμπόδιο κατά την διεξαγωγή τους στην Ελλάδα.</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (13,6)	20 (45,5)	18 (40,9)
<b>14. Τα διοικητικά και επιστημονικά συμβούλια των νοσοκομείων, θα έπρεπε να δίνουν μεγαλύτερη βαρύτητα στις μελέτες ώστε να αποφεύγονται οι χρονοκαθυστερήσεις.</b>	0 (0,0)	1 (2,3)	3 (6,8)	22 (50,0)	18 (40,9)
<b>15. Η αναλυτική καταγραφή των επισκέψεων των ασθενών δεν γίνεται με συνέπεια στην Ελλάδα, λόγω των αυξημένων απαιτήσεων των ιατρών. Αυτό αποτελεί μεγάλο πρόβλημα κατά την διεξαγωγή μελετών όπου απαιτείται η πλήρης καταγραφή των δεδομένων που θα συλλεχθούν κατά την επίσκεψη του ασθενούς.</b>	0 (0,0)	3 (6,8)	9 (20,5)	18 (40,9)	14 31,8

	Διαφωνώ απόλυτα N(%)	Διαφωνώ N(%)	Ούτε συμφωνώ/ Ούτε διαφωνώ N(%)	Συμφωνώ	Συμφωνώ απόλυτα N(%)
16. Για να αποφευχθεί η διατάραξη της εμπιστοσύνης στη σχέση ιατρού - ασθενή εντοπίζεται δυσκολία επιλογής ασθενών οι οποίοι θα ενημερωθούν για μια μελέτη.	0 (0,0)	12 (27,3)	17 (38,6)	11 (25,0)	4 (9,1)

Βάσει των παραπάνω ερωτήσεων, υπολογίστηκε ένας δείκτης («Δυσκολίες»), προσθέτοντας τους παραπάνω δείκτες, τα περιγραφικά στοιχεία του οποίου παρουσιάζονται στον πίνακα 4.2.5. Υψηλότερες τιμές του δείκτη υποδεικνύουν μεγαλύτερες δυσκολίες κατά τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα.

**Πίνακας 4.2.5 Υπολογισμός δείκτη Δυσκολίες**

	Δυσκολίες
<b>Ελάχιστη τιμή</b>	10
<b>Μέγιστη τιμή</b>	20
<b>Μέση τιμή (SD)</b>	15,7 (2,1)
<b>Διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>	16 (14 – 17)
<b>Cronbach's a</b>	0,70

Η βαθμολογία κυμαινόταν από 10 μέχρι 20 μονάδες με την μέση τιμή να ισούται με 15,7 μονάδες (τυπική απόκλιση= 2,10 μονάδες) και το 50% των συμμετεχόντων να έχει βαθμολογία μικρότερη ή ίση με 16 μονάδες. Ο συντελεστής αξιοπιστίας  $\alpha$  του Cronbach ήταν άνω του αποδεκτού ορίου (0,7), οπότε υπήρξε αποδεκτή αξιοπιστία του δείκτη.

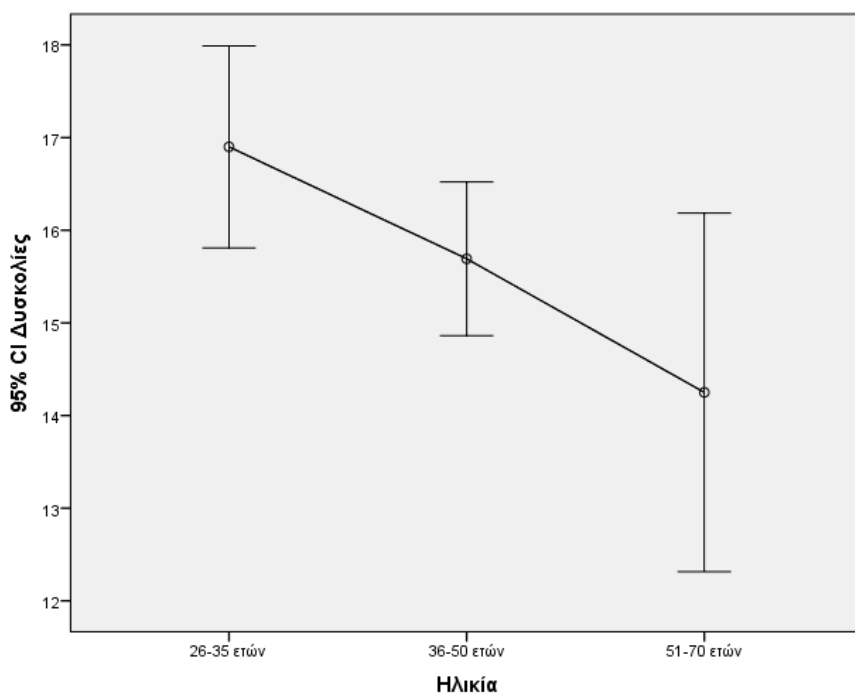
Επιπλέον διερευνήθηκε εάν υπήρχε κάποια διαφοροποίηση στις απόψεις των συμμετεχόντων ως προς τις δυσκολίες των κλινικών μελετών, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο τους. Όπως φαίνεται στον πίνακα 4.2.6, δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση της βαθμολογίας ως προς το φύλο των συμμετεχόντων ( $p=0,627$ ), ωστόσο σημαντική φάνηκε πως είναι η διαφορά της βαθμολογίας, ανάλογα με την ηλικία τους ( $p=0,028$ ). Πιο συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni, βρέθηκε ότι τα άτομα της ηλικιακής ομάδας 26-35 ετών παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βαθμολογία, σε σύγκριση με τα άτομα της ηλικιακής ομάδας 51-70 ετών ( $p=0,024$ ).

**Πίνακας 4.2.6 Έλεγχος διαφοροποίησης απόψεων των συμμετεχόντων ως προς τις δυσκολίες των κλινικών μελετών, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο**

	<b>Δυσκολίες</b>	
	<b>Μέση τιμή (Τυπική απόκλιση)</b>	<b>p-value*</b>
<b>Φύλο</b>		
Γυναίκα	15,5 (1,3)	0,627
Άνδρας	15,8 (2,5)	
<b>Ηλικία</b>		
26-35 ετών	16,9 (1,5)	<b>0,028</b>
36-50 ετών	15,7 (2,1)	
51-70 ετών	14,3 (2,3)	

\*Το p-value προέκυψε από το Independent samples t-test για το φύλο των συμμετεχόντων και από την one-way ANOVA για την ηλικία των συμμετεχόντων

Η βαθμολογία στο δείκτη «Δυσκολίες» ανάλογα με την ηλικία των συμμετεχόντων δίνεται στο παρακάτω γράφημα.



**Γράφημα 3. Βαθμολογία δείκτη «Δυσκολίες» ανάλογα με την ηλικία των συμμετεχόντων**

### Ικανοποίηση από την Χορηγό εταιρεία και την CRO εταιρεία

Στον πίνακα 4.2.7 που ακολουθεί παρουσιάζεται η τελευταία κατηγορία που δημιουργήθηκε, η οποία αφορά την άποψη των συμμετεχόντων σχετικά με τους χορηγούς και τις εταιρείες τύπου CRO. Η κατηγορία αυτή δημιουργήθηκε με σκοπό να αντληθούν πληροφορίες σχετικά με την συνεργασία των 2 εμπλεκόμενων, μέσα από απαντήσεις 2 σχετιζόμενων ερωτημάτων (15 & 16), ώστε να αποδειχθεί εάν υπάρχει κάποια δυσκολία που οφείλεται στην συνεργασία τους. Όπως φαίνεται από τον παρακάτω πίνακα, το 79,5% των συμμετεχόντων συμφωνεί/ συμφωνεί απόλυτα με την άποψη ότι η βοήθεια που παρέχουν οι φαρμακευτικές εταιρείες και οι εταιρείες τύπου CRO κατά τη διεξαγωγή κλινικών μελετών, είναι ικανοποιητική, ενώ παράλληλα, το 70,5% των συμμετεχόντων συμφωνεί με την άποψη ότι τα τηλεφωνήματα και τα email που αποστέλλονται προς τους Ιατρούς/Ερευνητικό Προσωπικό από την Χορηγό εταιρεία και την CRO εταιρεία κατά την διεξαγωγή μελετών, τις περισσότερες φορές είναι χρήσιμα.

**Πίνακας 4.2.7 Ικανοποίηση από την Χορηγό εταιρεία και την CRO εταιρεία κατά τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα σύμφωνα με τους ερευνητές της έρευνας**

	Διαφωνώ απόλυτα N(%)	Διαφωνώ N(%)	Ούτε συμφωνώ/ Ούτε διαφωνώ N(%)	Συμφωνώ	Συμφωνώ απόλυτα N(%)
<b>15. Η βοήθεια που παρέχουν οι φαρμακευτικές εταιρείες και οι εταιρείες τύπου CRO κατά τη διεξαγωγή κλινικών μελετών, είναι ικανοποιητική.</b>	1 (2,3)	1 (2,3)	7 (15,9)	22 (50,0)	13 (29,5)
<b>16. Τα τηλεφωνήματα και τα email που αποστέλλονται προς τους Ιατρούς/Ερευνητικό Προσωπικό από την Χορηγό εταιρεία και την CRO εταιρεία κατά την διεξαγωγή μελετών, τις περισσότερες φορές είναι χρήσιμα.</b>	0 (0,0)	6 (13,6)	7 (15,9)	27 (61,4)	4 (9,1)

Βάσει των παραπάνω ερωτήσεων 17, & 18, υπολογίστηκε ένας δείκτης («Υποστήριξη από Χορηγούς και εταιρίες CRO»), τα περιγραφικά στοιχεία του οποίου παρουσιάζονται στον πίνακα 4.2.8. Υψηλότερες τιμές του δείκτη υποδεικνύουν μεγαλύτερη ικανοποίηση από την υποστήριξη των χορηγών εταιρειών και των εταιρειών τύπου CRO.

**Πίνακας 4.2.8 Υπολογισμός Ικανοποίησης από Χορηγούς και εταιρίες CRO**

	<b>Υποστήριξη από Χορηγούς και εταιρίες CRO</b>
<b>Ελάχιστη τιμή</b>	3
<b>Μέγιστη τιμή</b>	10
<b>Μέση τιμή (SD)</b>	7,7 (1,4)
<b>Διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>	8 (7 – 9)
<b>Cronbach's a</b>	0,71

Η βαθμολογία κυμαινόταν από 3 μέχρι 10 μονάδες με την μέση τιμή να ισούται με 7,7 μονάδες (τυπική απόκλιση= 1,4 μονάδες) και το 50% των συμμετεχόντων να έχει βαθμολογία μικρότερη ή ίση με 8 μονάδες. Ο συντελεστής αξιοπιστίας  $\alpha$  του Cronbach ήταν άνω του αποδεκτού ορίου (0,7), οπότε υπήρξε αποδεκτή αξιοπιστία του δείκτη.

Επιπλέον, διερευνήθηκε εάν υπήρχε κάποια διαφοροποίηση στη βαθμολογία των συμμετεχόντων, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο τους. Όπως φαίνεται στον πίνακα 4.2.9, δεν σημειώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση της βαθμολογίας, ούτε ως προς το φύλο των συμμετεχόντων ( $p= 0,228$ ), αλλά ούτε και ως προς την ηλικία τους ( $p= 0,745$ ).

**Πίνακας 4.2.9 Έλεγχος διαφοροποίησης απόψεων των συμμετεχόντων ως προς την Ικανοποίηση από την Χορηγό εταιρεία και την CRO εταιρεία, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο**

	<b>Μέση τιμή (Τυπική απόκλιση)</b>	<b>p-value*</b>
<b>Φύλο</b>		
Γυναίκα	8,00 (0,94)	0,228
Άνδρας	7,48 (1,58)	
<b>Ηλικία</b>		
26-35 ετών	7,50 (1,65)	0,745
36-50 ετών	7,65 (1,41)	
51-70 ετών	8,00 (0,93)	

\*Το p-value προέκυψε από το Independent samples t-test για το φύλο των συμμετεχόντων και από την one-way ANOVA για την ηλικία των συμμετεχόντων

### Άλλα στοιχεία σχετικά με τις κλινικές μελέτες στην Ελλάδα

Όπως φαίνεται στον πίνακα 4.2.10, μόλις το 45,5% των συμμετεχόντων θεωρεί πως μέσω των κλινικών μελετών, οι ιατροί λαμβάνουν ικανοποιητικές οικονομικές απολαβές ανάλογες του χρόνου που αφιερώνουν και των απαιτήσεων των διαδικασιών, ενώ το 54,5% των συμμετεχόντων δηλώνει πως οι οικονομικές απολαβές που λαμβάνουν οι ιατροί μέσω των κλινικών μελετών, τους δίνουν κίνητρο να συνεχίσουν την συμμετοχή τους αλλά και να συμμετάσχουν σε νέες μελέτες.

**Πίνακας 4.2.10 Ικανοποίηση των ερευνητών από τις οικονομικές απολαβές από την συμμετοχή τους στις κλινικές μελέτες στην Ελλάδα**

		Πλήθος (N)	Ποσοστό (%)
<b>Μέσω των κλινικών μελετών, οι ιατροί λαμβάνουν ικανοποιητικές οικονομικές απολαβές ανάλογες του χρόνου που αφιερώνουν και των απαιτήσεων των διαδικασιών.</b>	Διαφωνώ απόλυτα	1	2,3
	Διαφωνώ	13	29,5
	Ούτε συμφωνώ/ Ούτε διαφωνώ	10	22,7
	Συμφωνώ	15	34,1
	Συμφωνώ απόλυτα	5	11,4
<b>Οι οικονομικές απολαβές που λαμβάνουν οι ιατροί μέσω των κλινικών μελετών, τους δίνουν κίνητρο να συνεχίσουν την συμμετοχή τους αλλά και να συμμετάσχουν σε νέες μελέτες.</b>	Διαφωνώ απόλυτα	0	0,0
	Διαφωνώ	7	15,9
	Ούτε συμφωνώ/ Ούτε διαφωνώ	13	29,5
	Συμφωνώ	18	40,9
	Συμφωνώ απόλυτα	6	13,6

Επίσης, όπως φαίνεται στον πίνακα 4.2.11, η συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων (88,7%) θεωρεί πως οι συντονιστές μελετών (γνωστοί και ως study Co- Ordinators) οι οποίοι αναλαμβάνουν τις γραφειοκρατικές διαδικασίες αλλά και την καταγραφή δεδομένων στα έντυπα καταγραφής δεδομένων (γνωστά και ως CRFs), είναι απαραίτητοι στα τμήματα που συμμετέχουν σε μελέτες, ενώ το 52,3% των συμμετεχόντων δηλώνει πως τα τμήματα τα οποία συμμετέχουν σε μελέτες συνήθως έχουν συντονιστές μελετών (γνωστών και ως study Co- Ordinators).

**Πίνακας 4.2.11 Χρησιμότητα και πληρότητα από συντονιστές μελετών στις δομές διεξαγωγής ερευνητικών κλινικών μελετών στην Ελλάδα**

		Πλήθος (N)	Ποσοστό (%)
<b>Οι συντονιστές μελετών (γνωστοί και ως study Co- Ordinators) οι οποίοι αναλαμβάνουν τις γραφειοκρατικές διαδικασίες αλλά και την καταγραφή δεδομένων στα έντυπα καταγραφής δεδομένων (γνωστά και ως CRFs), είναι απαραίτητοι στα τμήματα που συμμετέχουν σε μελέτες.</b>	Διαφωνώ απόλυτα	0	,0
	Διαφωνώ	2	4,5
	Ούτε συμφωνώ/ Ούτε διαφωνώ	3	6,8
	Συμφωνώ	16	36,4
	Συμφωνώ απόλυτα	23	52,3
<b>Τα τμήματα τα οποία συμμετέχουν σε μελέτες συνήθως έχουν συντονιστές μελετών (γνωστών και ως study Co- Ordinator's).</b>	Διαφωνώ απόλυτα	0	0,0
	Διαφωνώ	11	25,0
	Ούτε συμφωνώ/ Ούτε διαφωνώ	10	22,7
	Συμφωνώ	14	31,8
	Συμφωνώ απόλυτα	9	20,5

Επιπροσθέτως, όπως φαίνεται στον πίνακα 4.2.12, το 45,4% των συμμετεχόντων θεωρεί πως οι δυσκολίες που αντιμετωπίζουμε κατά την διεξαγωγή μελετών στην Ελλάδα είναι περισσότερες από κάθε άλλη αναπτυγμένη χώρα που συμμετέχει σε κλινικές μελέτες.

**Πίνακας 4.2.12 Απόψεις ερευνητών σχετικά με τη σύγκριση δυσκολιών κατά την διεξαγωγή κλινικών μελετών στην Ελλάδα σε σχέση με κάθε άλλη αναπτυγμένη χώρα**

		Πλήθος (N)	Ποσοστό (%)
<b>Οι δυσκολίες που αντιμετωπίζουμε κατά την διεξαγωγή μελετών στην Ελλάδα είναι περισσότερες από κάθε άλλη αναπτυγμένη χώρα που συμμετέχει σε κλινικές μελέτες.</b>	Διαφωνώ απόλυτα	0	0,0
	Διαφωνώ	5	11,4
	Ούτε συμφωνώ/ Ούτε διαφωνώ	19	43,2
	Συμφωνώ	13	29,5
	Συμφωνώ απόλυτα	7	15,9

Επίσης, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 4.2.13, το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων (88,6%), θεωρεί πως θα υπήρχαν περισσότερες συμμετοχές σε κλινικές μελέτες από ιατρούς στην Ελλάδα εάν οι ιατροί είχαν περισσότερο χρόνο, ενώ αντίστοιχα υψηλό ποσοστό συμμετεχόντων (84,1%) θεωρεί πως οι κλινικές μελέτες θα ήταν περισσότερες εάν οι γραφειοκρατικές απαιτήσεις ήταν λιγότερες.

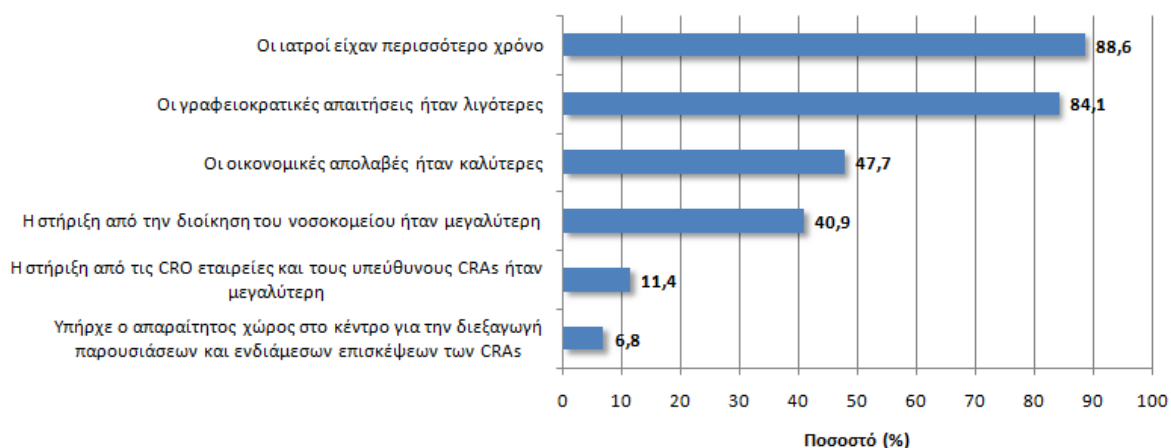
**Πίνακας 4.2.13 Απόψεις ερευνητών σχετικά με το που οφείλεται ο μειωμένος αριθμός κλινικών μελετών που διεξάγονται στην Ελλάδα**

Θα υπήρχαν περισσότερες συμμετοχές σε κλινικές μελέτες από ιατρούς στην Ελλάδα εάν		Πλήθος (N)	Ποσοστό (%)
Οι ιατροί είχαν περισσότερο χρόνο	Όχι	5	11,4
	Ναι	39	88,6
Οι γραφειοκρατικές απαιτήσεις ήταν λιγότερες	Όχι	7	15,9
	Ναι	37	84,1
Η στήριξη από την διοίκηση του νοσοκομείου ήταν μεγαλύτερη	Όχι	26	59,1
	Ναι	18	40,9
Οι οικονομικές απολαβές ήταν καλύτερες	Όχι	23	52,3
	Ναι	21	47,7
Η στήριξη από τις CRO εταιρείες και τους υπεύθυνους CRAs ήταν μεγαλύτερη	Όχι	39	88,6
	Ναι	5	11,4
Υπήρχε ο απαραίτητος χώρος στο κέντρο για την διεξαγωγή παρουσιάσεων και ενδιάμεσων επισκέψεων των CRAs	Όχι	41	93,2
	Ναι	3	6,8

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι απόψεις των συμμετεχόντων σχετικά με το πώς θα υπήρχαν περισσότερες συμμετοχές σε κλινικές μελέτες από ιατρούς στην Ελλάδα, με φθίνουσα σειρά.



### Θα υπήρχαν περισσότερες συμμετοχές σε κλινικές μελέτες από ιατρούς στην Ελλάδα εάν



**Γράφημα 4. Ποσοστό ερευνητών που θεωρεί ότι αν είχαν περισσότερο χρόνο στη διάθεσή τους θα συμμετείχαν σε περισσότερες κλινικές μελέτες στην Ελλάδα σε σχέση με “άλλους λόγους”**

Αξίζει να σημειωθεί πως ενώ μόλις το 40% των συμμετεχόντων θεωρεί πως υπάρχουν οι απαραίτητοι χώροι διεξαγωγής μελετών στο νοσοκομείο που εργάζονται, το 72,5% των συμμετεχόντων δηλώνει πως υπάρχει ο απαραίτητος τεχνικός εξοπλισμός για την διεξαγωγή μελετών στο νοσοκομείο που εργάζονται (π.χ. σύνδεση ίντερνετ, Η/Υ). Τα στοιχεία παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (4.2.14).

**Πίνακας 4.2.14 Απόψεις ερευνητών σχετικά με την ικανοποίηση από τους χώρους διεξαγωγής κλινικών μελετών στα κέντρα τους**

		Πλήθος (N)	Ποσοστό (%)
<b>Υπάρχουν οι απαραίτητοι χώροι διεξαγωγής μελετών στο νοσοκομείο που εργάζομαι.</b>	Ναι	16	40,0
	Όχι	24	60,0
<b>Υπάρχει ο απαραίτητος τεχνικός εξοπλισμός για την διεξαγωγή μελετών στο νοσοκομείο που εργάζομαι (π.χ. σύνδεση ίντερνετ, Η/Υ)</b>	Ναι	29	72,5
	Όχι	11	27,5

Στον πίνακα 4.2.15 παρουσιάζεται η βαθμολογία των συμμετεχόντων στους τρεις παράγοντες που παρουσιάστηκαν παραπάνω, ανάλογα με την άποψή τους ως προς το εάν υπάρχουν οι απαραίτητοι χώροι για την διεξαγωγή μελετών στο νοσοκομείο που εργάζονται. Όπως φαίνεται, δεν σημειώθηκε καμία στατιστικά

σημαντική διαφοροποίηση των τριών βαθμολογιών, δηλαδή οι 3 παράγοντες δεν επηρεάζονται από την ύπαρξη χώρων στα κέντρα.

**Πίνακας 4.2.15 Έλεγχος στατιστικά σημαντικής διαφοροποίησης των τριών παραγόντων (Οφέλη, Δυσκολίες, Υποστήριξη από Χορηγούς και εταιρίες CRO) ανάλογα της άποψης των ερευνητών ως προς το εάν υπάρχουν οι απαραίτητοι χώροι για την διεξαγωγή μελετών στο νοσοκομείο που εργάζονται**

Δείκτης	Υπάρχουν οι απαραίτητοι χώροι διεξαγωγής μελετών στο νοσοκομείο που εργάζομαι.	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value*
«Οφέλη»	Ναι	50,3	5,5	0,345
	Όχι	48,6	5,1	
«Δυσκολίες»	Ναι	15,1	2,3	0,150
	Όχι	16,1	1,8	
«Υποστήριξη από Χορηγούς και εταιρίες CRO»	Ναι	7,5	1,7	0,521
	Όχι	7,8	1,1	

\*Το p-value προέκυψε από το Independent samples t-test

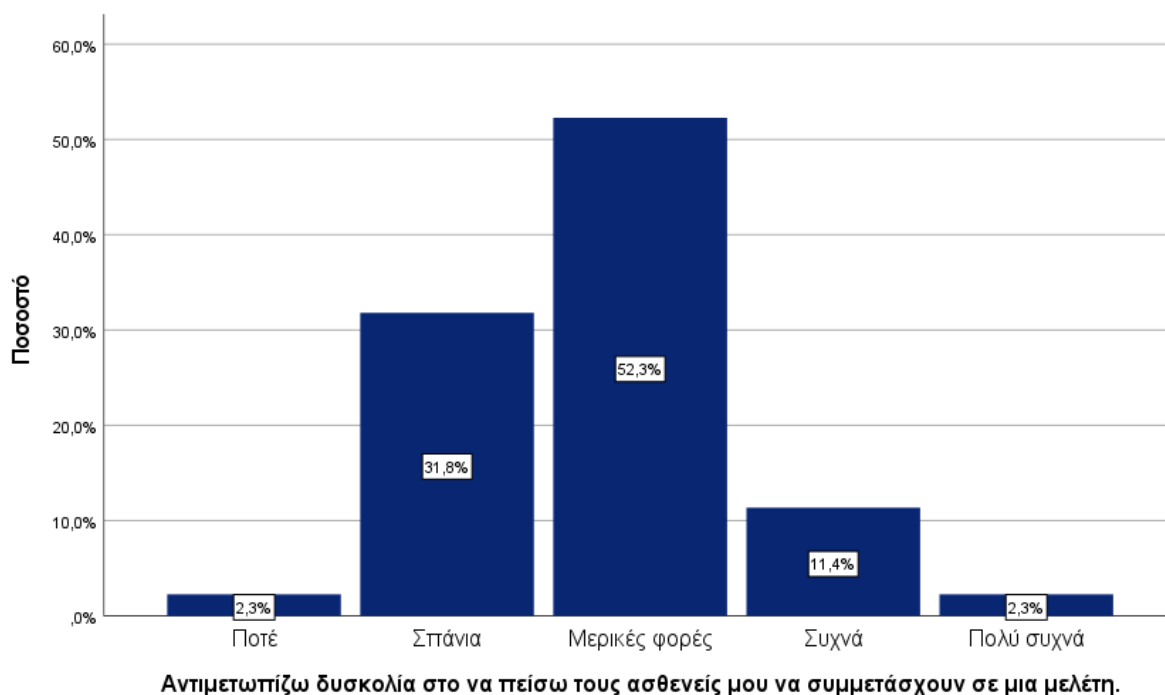
Στον πίνακα που 4.2.16 παρουσιάζεται η βαθμολογία των συμμετεχόντων στους τρεις παράγοντες που παρουσιάστηκαν παραπάνω, ανάλογα με την άποψή τους ως προς το εάν υπάρχει ο απαραίτητος εξοπλισμός για την διεξαγωγή μελετών στο νοσοκομείο που εργάζονται. Όπως φαίνεται, τα άτομα που θεωρούν πως υπάρχει ο απαραίτητος εξοπλισμός στο νοσοκομείο όπου εργάζονται, παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά μικρότερη βαθμολογία στην κλίμακα «Δυσκολίες», το οποίο σημαίνει πως θεωρούν πως υπάρχουν λιγότερες δυσκολίες κατά τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα, σε σχέση με τα άτομα που δηλώνουν πως το νοσοκομείο στο οποίο εργάζονται δεν διαθέτει τον απαραίτητο εξοπλισμό.

Πίνακας 4.2.16 Έλεγχος στατιστικά σημαντικής διαφοροποίησης των τριών παραγόντων (Οφέλη, Δυσκολίες, Υποστήριξη από Χορηγούς και εταιρίες CRO) ανάλογα της άποψης των ερευνητών ως προς το εάν υπάρχει ο απαραίτητος εξοπλισμός στα κέντρα τους

Δείκτης	Υπάρχει ο απαραίτητος τεχνικός εξοπλισμός για την διεξαγωγή μελετών στο νοσοκομείο που εργάζομαι (π.χ. σύνδεση ίντερνετ, Η/Υ)	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value*
«Οφέλη»	Ναι	49,7	5,2	0,425
	Όχι	48,2	5,5	
«Δυσκολίες»	Ναι	15,2	1,9	0,020
	Όχι	16,9	2,0	
«Υποστήριξη από Χορηγούς και εταιρίες CRO»	Ναι	7,7	1,5	0,885
	Όχι	7,7	1,3	

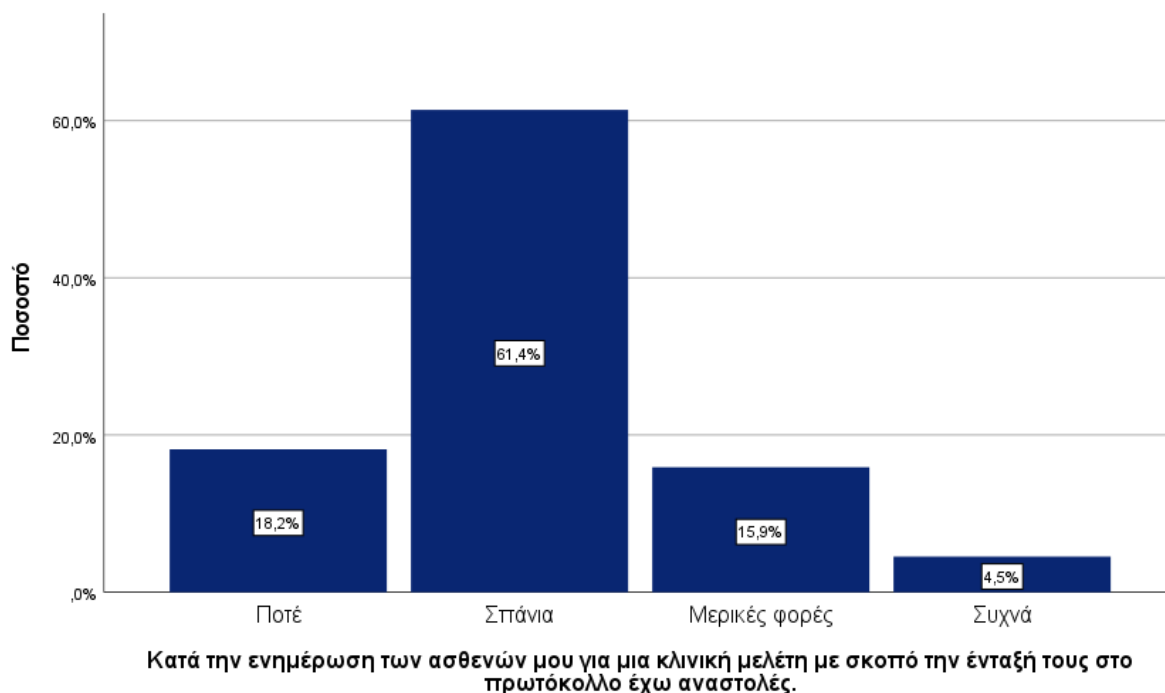
\*Το p-value προέκυψε από το Independent samples t-test

Όπως φαίνεται στο γράφημα που ακολουθεί το 34,1% των συμμετεχόντων δηλώνει πως δεν αντιμετωπίζει δυσκολία ποτέ ή αντιμετωπίζει σπάνια δυσκολία στο να πείσει τους ασθενείς του να συμμετάσχουν σε μία μελέτη, ενώ το 13,7% των συμμετεχόντων δηλώνει πως αντιμετωπίζει δυσκολίες συχνά ή πολύ συχνά.



Γράφημα 5. Αποτύπωση απόψεων των ερευνητών αναφορικά με το εάν αντιμετωπίζουν δυσκολία στο να πείσουν τους ασθενείς τους να συμμετάσχουν σε μελέτες

Επίσης, όπως φαίνεται στο ακόλουθο γράφημα, η συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων (79,6%) δηλώνει πως δεν έχει ποτέ ή έχει σπάνια αναστολές κατά την ενημέρωση των ασθενών τους για μια κλινική μελέτη με σκοπό την ένταξή τους στο πρωτόκολλο, ενώ το 4,5% των συμμετεχόντων δηλώνει πως αντιμετωπίζει συχνά αναστολές.



**Γράφημα 6. Αποτύπωση απόψεων των ερευνητών αναφορικά με το εάν έχουν αναστολές κατά την ενημέρωση των ασθενών για μια κλινική μελέτη με σκοπό την ένταξή τους σε αυτή**

Στη συνέχεια διερευνήθηκε εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των τριών παραγόντων που παρουσιάστηκαν παραπάνω με τις απόψεις των συμμετεχόντων στις δύο προηγούμενες ερωτήσεις, σχετικά με τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν στο να πείσουν τους ασθενείς τους να συμμετάσχουν σε μία μελέτη και τις αναστολές που έχουν κατά την ενημέρωση των ασθενών τους για μια κλινική μελέτη με σκοπό την ένταξή τους στο πρωτόκολλο. Όπως φαίνεται στον πίνακα 4.2.17 δεν παρουσιάστηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τριών παραγόντων και των δύο αυτών ερωτήσεων. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι παρουσιάστηκε μία οριακά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του παράγοντα «Δυσκολίες» και των δύο ερωτήσεων ( $p= 0,056$  και  $p= 0,063$  για τις δύο ερωτήσεις αντίστοιχα), υποδεικνύοντας πως οι συμμετέχοντες που αντιμετωπίζουν πιο συχνά δυσκολία στο να πείσουν τους ασθενείς τους να συμμετάσχουν σε μια μελέτη, καθώς και αυτοί που έχουν πιο συχνά αναστολές κατά την ενημέρωση των ασθενών τους για μια κλινική

μελέτη με σκοπό την ένταξή τους στο πρωτόκολλο, τείνουν να έχουν υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα «Δυσκολίες».

**Πίνακας 4.2.17 Συσχέτιση τριών παραγόντων (Οφέλη, Δυσκολίες, Υποστήριξη από Χορηγούς και εταιρίες CRO) με τις δυσκολίες των ερευνητών στο να πείσουν τους ασθενείς να συμμετάσχουν σε μια μελέτη αλλά και με τις αναστολές που έχουν κατά την ενημέρωση των ασθενών**

		«Οφέλη»	«Δυσκολίες»	«Υποστήριξη από Χορηγούς και εταιρίες CRO»
<b>Αντιμετωπίζω δυσκολία στο να πείσω τους ασθενείς μου να συμμετάσχουν σε μια μελέτη.</b>	r	0,060	0,290	-0,132
	p*	0,701	0,056	0,393
<b>Κατά την ενημέρωση των ασθενών μου για μια κλινική μελέτη με σκοπό την ένταξή τους στο πρωτόκολλο έχω αναστολές.</b>	r	0,130	0,283	-0,195
	p	0,400	0,063	0,205

\*Το p-value που παρουσιάζεται αφορά στον συντελεστή συσχέτισης του Spearman.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 4.2.18, η μεγαλύτερη δυσκολία που αντιμετωπίζουν οι συμμετέχοντες είναι κατά την επικοινωνία τους με τους υπαλλήλους στο τμήμα ανάλυσης δεδομένων (Data managers), καθώς και με τους υπαλλήλους του επιστημονικού/διοικητικού συμβουλίου, καθώς το 50% των συμμετεχόντων έχει βαθμολογία έως 4 μονάδες. Επίσης, υψηλή φαίνεται να είναι και η δυσκολία που αντιμετωπίζουν οι συμμετέχοντες κατά την επικοινωνία τους με τους υπαλλήλους των τμημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance managers), καθώς το 50% των συμμετεχόντων έχει βαθμολογία έως 3 μονάδες.

**Πίνακας 4.2.18 Βαθμός δυσκολίας που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές όσον αφορά στην επικοινωνία με τους παρακάτω εμπλεκόμενους κατά τη διεξαγωγή μελετών**

	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)
Υπεύθυνοι κλινικών μελετών της Χορηγού εταιρείας	2,2 (1,4)	2 (1 – 3)
Ελεγκτές κλινικών μελετών (CRAs, monitors)	2,3 (1,2)	2 (1 – 3)
Υπάλληλοι των τμημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance managers)	3,3 (1,1)	3 (3 – 4)
Υπάλληλοι στο τμήμα ανάλυσης δεδομένων (Data managers)	3,3 (1,4)	4 (2 – 4)
Υπαλλήλων επιστημονικού/διοικητικού συμβουλίου	3,7 (1,4)	4 (3 – 5)

*Σημείωση. Οι απαντήσεις μπορούν να κυμανθούν από 1 (μικρότερος βαθμός δυσκολίας) ως 5 (μεγαλύτερος βαθμός δυσκολίας)*

Σημαντικά μικρότερη δυσκολία αντιμετωπίζουν με τους υπευθύνους κλινικών μελετών της Χορηγού εταιρείας σε σύγκριση με τους υπαλλήλους των τμημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης, τους υπαλλήλους στο τμήμα ανάλυσης δεδομένων και τους υπαλλήλους επιστημονικού/διοικητικού συμβουλίου ( $p=0,002$ ,  $p=0,004$  και  $p<0,001$  αντίστοιχα). Επίσης, σημαντικά μικρότερη δυσκολία αντιμετωπίζουν με τους ελεγκτές κλινικών μελετών σε σύγκριση με τους υπαλλήλους των τμημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης, τους υπαλλήλους στο τμήμα ανάλυσης δεδομένων και τους υπαλλήλους επιστημονικού/διοικητικού συμβουλίου ( $p<0,001$ ,  $p=0,009$  και  $p=0,001$  αντίστοιχα).

Επίσης, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 4.2.19, δεν σημειώθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση της δυσκολίας που αντιμετωπίζουν οι συμμετέχοντες κατά την επικοινωνία τους με τους παραπάνω εμπλεκόμενους, ανάλογα με το φύλο τους.

**Πίνακας 4.2.19 Έλεγχος διαφοροποίησης απόψεων για τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι συμμετέχοντες κατά την επικοινωνία τους με τους εμπλεκόμενους, ανάλογα με το φύλο τους**

Δυσκολία κατά την επικοινωνία με:	Γυναίκες		Άνδρες		p-value*
	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	
Υπεύθυνοι κλινικών μελετών της Χορηγού εταιρείας	1,0	1,0–2,0	2,0	1,0–3,0	0,236
Ελεγκτές κλινικών μελετών (CRAs, monitors)	2,0	1,0–2,0	2,0	1,0–3,0	0,318
Υπάλληλοι των τμημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance managers)	4,0	3,0–4,0	3,0	2,0–4,0	0,454
Υπάλληλοι στο τμήμα ανάλυσης δεδομένων (Datamanagers)	4,0	2,0–4,0	4,0	2,0–5,0	0,665
Υπάλληλοι επιστημονικού/διοικητικού συμβουλίου	4,0	3,0–5,0	4,0	3,0–5,0	0,640

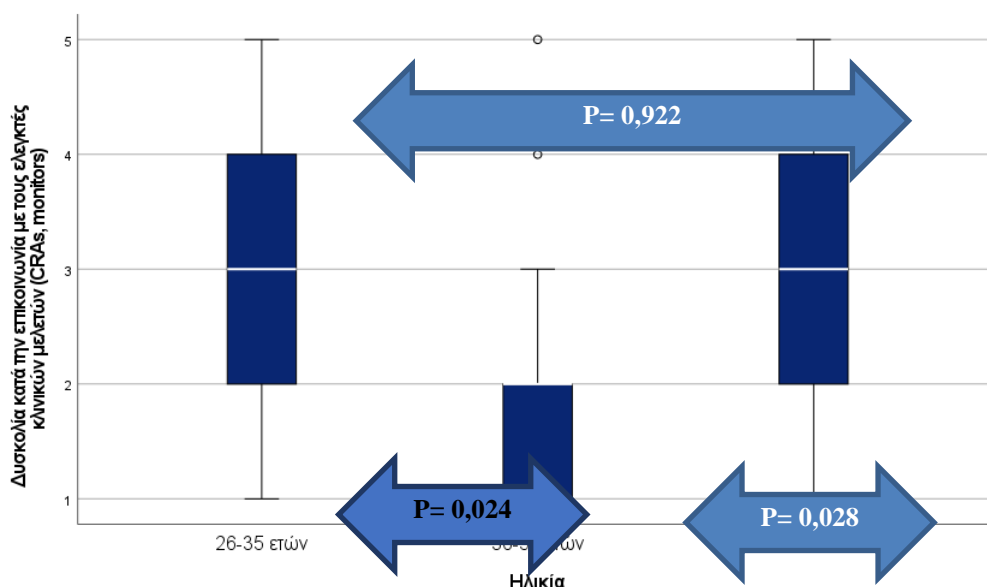
\*Top-value προέκυψε από το Mann-Whitney U test.

Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα αναφορικά με την ηλικία των συμμετεχόντων, ωστόσο, βρέθηκε ότι η δυσκολία που αντιμετωπίζουν οι συμμετέχοντες κατά την επικοινωνία τους με τους ελεγκτές κλινικών μελετών (CRAs, monitors) επηρεάζεται στατιστικά σημαντικά από την ηλικία τους ( $p=0,019$ ). Πιο συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni, βρέθηκε ότι τα άτομα ηλικίας 26-35 ετών παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη δυσκολία να επικοινωνήσουν με τους ελεγκτές κλινικών μελετών (CRAs, monitors) σε σχέση με τους συμμετέχοντες ηλικίας 36-50 ετών ( $p= 0,024$ ), ενώ από την άλλη πλευρά, τα άτομα ηλικίας 36-50 ετών παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερη δυσκολία επικοινωνίας με τους ελεγκτές κλινικών μελετών, συγκριτικά με τα άτομα ηλικίας 51-70 ετών ( $p= 0,028$ ). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο γράφημα 7.

Πίνακας 4.2.20 Έλεγχος απόψεων για τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές κατά την επικοινωνία τους με τους εμπλεκόμενους ανάλογα την ηλικία τους

	Ηλικία						p-value*
	26-35 ετών		36-50 ετών		51-70 ετών		
Δυσκολία κατά την επικοινωνία με:	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	
Υπεύθυνοι κλινικών μελετών της Χορηγού εταιρείας	1,5	1,0 – 2,0	2,0	1,0 – 3,0	2,0	1,0 – 4,5	0,630
Ελεγκτές κλινικών μελετών (CRAs, monitors)	3,0	2,0 – 4,0	2,0	1,0 – 2,0	3,0	2,0 – 4,0	0,019
Υπάλληλοι των τμημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance managers)	3,0	3,0 – 5,0	3,0	2,0 – 4,0	4,0	2,5 – 4,0	0,695
Υπάλληλοι στο τμήμα ανάλυσης δεδομένων (Datamanagers)	3,5	1,0 – 4,0	4,0	3,0 – 5,0	2,5	2,0 – 4,5	0,249
Υπάλληλοι επιστημονικού/διοικητικού συμβουλίου	4,5	3,0 – 5,0	4,0	3,0 – 5,0	3,0	1,5 – 4,0	0,221

\*Top-value προέκυψε από το Kruskal-Wallis Test



Γράφημα 7. Δυσκολία κατά την επικοινωνία με τους ελεγκτές κλινικών μελετών ανάλογα την ηλικία

Στη συνέχεια ελέγχθηκε εάν η δυσκολία επικοινωνίας με τους παραπάνω εμπλεκόμενους στις κλινικές μελέτες, διαφοροποιείται ανάλογα με το ρόλο με τον οποίο έχουν συμμετάσχει τα άτομα μέχρι στιγμής στις κλινικές μελέτες. Όπως φαίνεται στον πίνακα 4.2.21, παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς

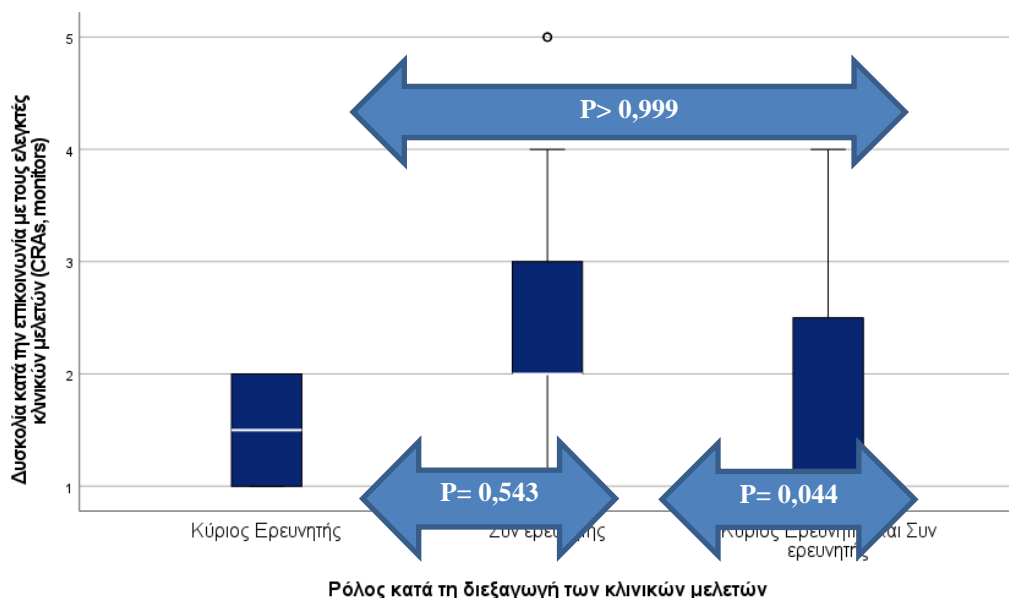


τη δυσκολία επικοινωνίας των ατόμων με τους ελεγκτές κλινικών μελετών (CRAs, monitors) ( $p=0,030$ ). Πιο συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni, όπως φαίνεται και στο γράφημα παρακάτω, οι συμμετέχοντες που έχουν συμμετάσχει μόνο ως συν ερευνητές, παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη δυσκολία κατά την επικοινωνία τους με τους ελεγκτές κλινικών μελετών, συγκριτικά με τα άτομα που έχουν συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες τόσο ως κύριοι ερευνητές, όσο και ως συν ερευνητές ( $p=0,044$ ).

**Πίνακας 4.2.21 Έλεγχος απόψεων για τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές κατά την επικοινωνία τους με τους εμπλεκόμενους ανάλογα τον ρόλο τους**

Δυσκολία κατά την επικοινωνία με:	Ρόλος συμμετοχής στις κλινικές μελέτες						p-value*
	Κύριος ερευνητής		Συν ερευνητής		Κύριος ερευνητής και συν ερευνητής		
	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	
Υπεύθυνοι κλινικών μελετών της Χορηγού εταιρείας	1,5	1,0-2,0	1,5	1,0-3,0	2,0	1,5-3,0	0,435
Ελεγκτές κλινικών μελετών (CRAs, monitors)	1,5	1,0-2,0	2,0	2,0-3,0	1,0	1,0-2,5	<b>0,030</b>
Υπάλληλοι των τμημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance managers)	3,5	3,0-4,0	3,0	3,0-4,0	3,5	2,5-4,0	0,988
Υπάλληλοι στο τμήμα ανάλυσης δεδομένων (Datamanagers)	4,5	4,0-5,0	3,5	2,0-4,0	4,0	2,0-5,0	0,394
Υπάλληλοι επιστημονικού/διοικητικού συμβουλίου	4,0	3,0-5,0	4,0	3,0-5,0	3,0	3,0-5,0	0,776

\*Top-value προέκυψε από το Kruskal-Wallis Test



**Γράφημα 8.** Δυσκολία κατά την επικοινωνία με τους ελεγκτές κλινικών μελετών ανάλογα με τον ρόλο τους

Επίσης ελέγχθηκε εάν η δυσκολία επικοινωνίας με τους παραπάνω εμπλεκόμενους στις κλινικές μελέτες, διαφοροποιείται ανάλογα με τον αριθμό των κλινικών μελετών στις οποίες έχουν συμμετάσχει τα άτομα μέχρι στιγμής. Όπως φαίνεται στον πίνακα 4.2.22, δεν παρουσιάστηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά.

**Πίνακας 4.2.22 Έλεγχος απόψεων για τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές κατά την επικοινωνία τους με τους εμπλεκόμενους ανάλογα τον αριθμό των κλινικών μελετών στις οποίες έχουν συμμετάσχει**

	Αριθμός κλινικών μελετών στις οποίες συμμετείχαν						p-value*
	1-2 μελέτες		3-5 μελέτες		5+ μελέτες		
Δυσκολία κατά την επικοινωνία με:	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	
Υπεύθυνοι κλινικών μελετών της Χορηγού εταιρείας	1,0	1,0-2,0	2,0	1,0-3,0	2,0	1,0-3,0	0,367
Ελεγκτές κλινικών μελετών (CRAs, monitors)	2,0	2,0-2,5	3,0	2,0-4,0	2,0	1,0-3,0	0,169
Υπάλληλοι των τμημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance managers)	3,5	3,0-5,0	3,0	2,0-4,0	3,5	3,0-4,0	0,495
Υπάλληλοι στο τμήμα ανάλυσης δεδομένων (Datamanagers)	4,0	2,5-4,0	3,0	1,0-4,0	4,0	2,0-5,0	0,626
Υπάλληλοι	4,0	3,5-5,0	4,0	3,0-5,0	3,0	3,0-5,0	0,703

επιστημονικού/διοικητικού συμβουλίου							
--------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

\*Το p-value προέκυψε από το Kruskal-Wallis Test

Τέλος, οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν σχετικά με τα ζητήματα στα οποία αντιμετωπίζουν δυσκολίες κατά τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών. Όπως φαίνεται στον πίνακα 4.2.23, η μεγαλύτερη δυσκολία που αντιμετωπίζουν οι συμμετέχοντες αφορά στην εύρεση ελεύθερου χρόνου ώστε να διεκπεραιωθούν οι απαιτήσεις των μελετών, καθώς το 50% των συμμετεχόντων το βαθμολογεί έως 5, ενώ η δεύτερη σημαντικότερη δυσκολία που αντιμετωπίζουν φαίνεται πως είναι η αναλυτική καταγραφή ιατρικού ιστορικού και πορείας νοσηλείας ασθενών, καθώς και η αναφορά συμβάντων ασφαλείας στο τμήμα φαρμοκοεπαγρύπνησης στα συγκεκριμένα χρονοδιαγράμματα, αφού το 50% των συμμετεχόντων τα βαθμολογεί με 3.

**Πίνακας 4.2.23 Βαθμός δυσκολίας που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές κατά τη διεξαγωγή κλινικών μελετών**

	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)
<b>Αναφορά συμβάντων ασφαλείας στο τμήμα φαρμοκοεπαγρύπνησης στα συγκεκριμένα χρονοδιαγράμματα</b>	3,4 (1,3)	3 (2,5 – 4,5)
<b>Αναλυτική καταγραφή ιατρικού ιστορικού και πορείας νοσηλείας ασθενών</b>	2,6 (1,1)	3 (2 – 3)
<b>Καταγραφή δεδομένων στις ηλεκτρονικές πλατφόρμες καταγραφής δεδομένων eCRF</b>	2,5 (1,3)	2 (1 – 4)
<b>Δυσκολία εύρεσης φακέλων των ασθενών κατά τις επισκέψεις των ασθενών, σε έκτακτες καταστάσεις όπου απαιτείται καταγραφή νοσηλειών και ανεπιθύμητων ενεργειών, σε επισκέψεις των ελεγκτών μελετών CRAs</b>	2,6 (1,4)	2,5 (1 – 4)
<b>Εύρεσης ελεύθερου χρόνου ώστε να διεκπεραιωθούν οι απαιτήσεις των μελετών</b>	3,8 (1,6)	5 (2,5 – 5)

*Σημείωση. Οι απαντήσεις μπορούν να κυμανθούν από 1 (μικρότερος βαθμός δυσκολίας) ως 5 (μεγαλύτερος βαθμός δυσκολίας)*

Σημαντικά μεγαλύτερη ήταν η δυσκολία σχετικά με την Αναφορά συμβάντων ασφαλείας στο τμήμα φαρμοκοεπαγρύπνησης στα συγκεκριμένα χρονοδιαγράμματα σε σύγκριση με την Αναλυτική καταγραφή

ιατρικού ιστορικού και πορείας νοσηλείας ασθενών ( $p=0,003$ ), την Καταγραφή δεδομένων στις ηλεκτρονικές πλατφόρμες καταγραφής δεδομένων eCRF ( $p=0,006$ ) και την εύρεση φακέλων των ασθενών κατά τις επισκέψεις των ασθενών, σε έκτακτες καταστάσεις όπου απαιτείται καταγραφή νοσηλειών και ανεπιθύμητων ενεργειών, σε επισκέψεις των ελεγκτών μελετών CRAs ( $p=0,017$ ). Ομοίως, σημαντικά μεγαλύτερη ήταν η δυσκολία σχετικά με την εύρεση ελεύθερου χρόνου ώστε να διεκπεραιωθούν οι απαιτήσεις των μελετών σε σύγκριση με την Αναλυτική καταγραφή ιατρικού ιστορικού και πορείας νοσηλείας ασθενών ( $p=0,004$ ), την Καταγραφή δεδομένων στις ηλεκτρονικές πλατφόρμες καταγραφής δεδομένων eCRF ( $p=0,001$ ) και την εύρεση φακέλων των ασθενών κατά τις επισκέψεις των ασθενών, σε έκτακτες καταστάσεις όπου απαιτείται καταγραφή νοσηλειών και ανεπιθύμητων ενεργειών, σε επισκέψεις των ελεγκτών μελετών CRAs ( $p<0,001$ ).

Επίσης, όπως παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα, οι άνδρες αντιμετωπίζουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη δυσκολία ως προς την αναλυτική καταγραφή ιατρικού ιστορικού και πορείας νοσηλείας ασθενών σε σύγκριση με τις γυναίκες ( $p=0,037$ ).

**Πίνακας 4.2.24 Βαθμός δυσκολίας που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές αναφορικά με τους παρακάτω παράγοντες κατά τη διεξαγωγή μελετών σε σχέση με το φύλο**

Βαθμός δυσκολίας που αντιμετωπίζετε κατά τη διεξαγωγή μελετών	Γυναίκες		Άνδρες		p-value*
	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	
Αναφορά συμβάντων ασφαλείας στο τμήμα φαρμοκοεπαγρύπνησης στα συγκεκριμένα χρονοδιαγράμματα	3,0	3,0-5,0	3,0	2,0-4,0	0,766
Αναλυτική καταγραφή ιατρικού ιστορικού και πορείας νοσηλείας ασθενών	2,0	1,0-3,0	3,0	2,0-4,0	<b>0,037</b>
Καταγραφή δεδομένων στις ηλεκτρονικές πλατφόρμες καταγραφής δεδομένων eCRF	2,0	1,0-4,0	2,0	1,0-4,0	0,881
Δυσκολία εύρεσης φακέλων των ασθενών κατά τις επισκέψεις των ασθενών, σε έκτακτες καταστάσεις όπου απαιτείται καταγραφή νοσηλειών και ανεπιθύμητων ενεργειών, σε επισκέψεις των ελεγκτών μελετών CRAs	3,0	2,0-3,0	2,0	1,0-4,0	0,766
Εύρεσης ελεύθερου χρόνου ώστε να διεκπεραιωθούν οι απαιτήσεις των μελετών	5,0	4,0-5,0	5,0	2,0-5,0	0,587

\*Top-value προέκυψε από το Mann-Whitney U test.

Όσον αφορά στην ηλικία των συμμετεχόντων, δεν εντοπίστηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες (όλα τα p-values>0,05).

**Πίνακας 4.2.25 Βαθμός δυσκολίας που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές αναφορικά με τους παρακάτω παράγοντες κατά τη διεξαγωγή μελετών σε σχέση με την ηλικία**

	Ηλικία						p-value*
	26-35 ετών		36-50 ετών		51-70 ετών		
Βαθμός δυσκολίας που αντιμετωπίζετε κατά τη διεξαγωγή μελετών	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	
Αναφορά συμβάντων ασφαλείας στο τμήμα φαρμοκοεπαγρύπνησης στα συγκεκριμένα χρονοδιαγράμματα	4,0	3,0-4,0	3,0	3,0-4,0	2,0	1,5-5,0	0,406
Αναλυτική καταγραφή ιατρικού ιστορικού και πορείας νοσηλείας ασθενών	2,0	1,0-4,0	2,5	2,0-3,0	3,0	2,5-4,0	0,238
Καταγραφή δεδομένων στις ηλεκτρονικές πλατφόρμες καταγραφής δεδομένων eCRF	2,0	2,0-2,0	2,0	1,0-4,0	3,0	3,0-4,0	0,234
Δυσκολία εύρεσης φακέλων των ασθενών κατά τις επισκέψεις των ασθενών, σε έκτακτες καταστάσεις όπου απαιτείται καταγραφή νοσηλειών και ανεπιθύμητων ενεργειών, σε επισκέψεις των ελεγκτών μελετών CRAs	3,0	1,0-4,0	2,0	1,0-3,0	3,0	2,0-4,5	0,456
Εύρεσης ελεύθερου χρόνου ώστε να διεκπεραιωθούν οι απαιτήσεις των μελετών	5,0	3,0-5,0	5,0	4,0-5,0	2,0	1,0-5,0	0,196

\*Το p-value προέκυψε από το Kruskal-Wallis Test

Επίσης όπως φαίνεται και στον πίνακα 4.2.26, δεν εντοπίστηκε κάποια σημαντική διαφοροποίηση ως προς το ρόλο που έχουν διαδραματίσει οι συμμετέχοντες στις κλινικές μελέτες μέχρι στιγμής (p>0,05).

**Πίνακας 4.2.26 Βαθμός δυσκολίας που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές αναφορικά με τους παρακάτω παράγοντες κατά τη διεξαγωγή μελετών σε σχέση με τον ρόλο τους**

	Ρόλος συμμετοχής στις κλινικές μελέτες						p-value*
	Κύριος ερευνητής		Συν ερευνητής		Κύριος ερευνητής και συν ερευνητής		
Βαθμός δυσκολίας που αντιμετωπίζετε κατά τη διεξαγωγή μελετών	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	
Αναφορά συμβάντων ασφαλείας στο τμήμα φαρμοκοεπαγρύπνησης στα συγκεκριμένα χρονοδιαγράμματα	4,0	3,0-5,0	4,0	3,0-4,0	3,0	1,5-4,5	0,374
Αναλυτική καταγραφή ιατρικού ιστορικού και πορείας νοσηλείας ασθενών	3,0	2,0-4,0	3,0	2,0-3,0	2,5	2,0-3,5	0,677
Καταγραφή δεδομένων στις ηλεκτρονικές πλατφόρμες καταγραφής δεδομένων eCRF	2,0	1,0-3,0	2,0	2,0-4,0	2,0	1,0-3,5	0,627
Δυσκολία εύρεσης φακέλων των ασθενών κατά τις επισκέψεις των ασθενών, σε έκτακτες καταστάσεις όπου απαιτείται καταγραφή νοσηλειών και ανεπιθύμητων ενεργειών, σε επισκέψεις των ελεγκτών μελετών CRAs	3,0	2,0-4,0	2,0	1,0-3,0	3,0	2,0-4,0	0,343
Εύρεσης ελεύθερου χρόνου ώστε να διεκπεραιωθούν οι απαιτήσεις των μελετών	3,0	1,0-5,0	5,0	4,0-5,0	4,5	2,0-5,0	0,723

\*Το p-value προέκυψε από το Kruskal-Wallis Test

Τέλος ελέγχθηκε εάν η δυσκολία ως προς τα παραπάνω ζητήματα, διαφοροποιείται ανάλογα με τον αριθμό των κλινικών μελετών στις οποίες έχουν συμμετάσχει τα άτομα μέχρι στιγμής. Ωστόσο, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα 4.2.27, δεν παρουσιάστηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p > 0,05$ ).

**Πίνακας 4.2.27 Βαθμός δυσκολίας που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές αναφορικά με τους παρακάτω παράγοντες κατά τη διεξαγωγή μελετών σε σχέση με τον αριθμό μελετών που έχουν συμμετάσχει**

	Αριθμός κλινικών μελετών στις οποίες συμμετείχαν						p-value*
	1-2 μελέτες		3-5 μελέτες		5+ μελέτες		
Βαθμός δυσκολίας που αντιμετωπίζετε κατά τη διεξαγωγή μελετών	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	Διάμεσος	Ενδ. εύρος	
Αναφορά συμβάντων ασφαλείας στο τμήμα φαρμοκοεπαγρύπνησης στα συγκεκριμένα χρονοδιαγράμματα	4,0	2,0-5,0	4,0	3,0-4,0	3,0	2,0-5,0	0,623
Αναλυτική καταγραφή ιατρικού ιστορικού και πορείας νοσηλείας ασθενών	1,5	1,0-3,0	2,5	2,0-3,0	3,0	2,0-3,0	0,229
Καταγραφή δεδομένων στις ηλεκτρονικές πλατφόρμες καταγραφής δεδομένων eCRF	2,0	1,5-3,5	2,0	1,0-4,0	2,5	1,0-4,0	0,989
Δυσκολία εύρεσης φακέλων των ασθενών κατά τις επισκέψεις των ασθενών, σε έκτακτες καταστάσεις όπου απαιτείται καταγραφή νοσηλειών και ανεπιθύμητων ενεργειών, σε επισκέψεις των ελεγκτών μελετών CRAs	3,0	2,0-3,0	2,0	1,0-3,0	2,5	1,0-4,0	0,763
Εύρεσης ελεύθερου χρόνου ώστε να διεκπεραιωθούν οι απαιτήσεις των μελετών	4,5	4,0-5,0	5,0	2,0-5,0	5,0	2,0-5,0	0,873

\*Top-value προέκυψε από το Kruskal-Wallis Test

# Κεφάλαιο Πέμπτο

## Εισηγήσεις

### 5.1 Συζήτηση

Από τα παραπάνω συμπεράσματα της παρούσας έρευνας επιβεβαιώνονται σημαντικά κεφάλαια της βιβλιογραφικής ανασκόπησης από παλαιότερα και σύγχρονα άρθρα και πηγές αναφορικά με τα οφέλη και τις δυσκολίες των κλινικών μελετών στην Ελλάδα, ενώ προκύπτουν και νέα ευρήματα για τα οποία προτείνεται περαιτέρω έρευνα.

Ξεκινώντας από τα οφέλη των κλινικών μελετών στην Ελλάδα, φαίνεται πως οι ερευνητές του δείγματος αναγνωρίζουν σε μεγάλο βαθμό τα πλεονεκτήματα που αποφέρουν οι κλινικές μελέτες στη χώρα δεδομένων των αποτελεσμάτων στα αντίστοιχα ερωτήματα που παρατίθενται στο κεφάλαιο 4. Πέραν των γνωστών από την βιβλιογραφία οικονομικών, κοινωνικών και επιστημονικών οφελών από τις κλινικές μελέτες τα οποία εντοπίζονται και στην Ελλάδα σύμφωνα με τους ερευνητές, προστίθενται και μεγάλα ποσοστά συμφωνίας σε οφέλη όπως τα εξής: 1) οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα βοηθούν τους ιατρούς να εξελίσσονται στον τομέα τους (95,4%) 2) μέσω των κλινικών μελετών στην Ελλάδα, οι ιατροί εντοπίζουν καλύτερα τις αποτελεσματικότερες θεραπευτικές επιλογές (88,6%) 3) μέσω των κλινικών μελετών στην Ελλάδα, οι ιατροί εντοπίζουν καλύτερα τις αποτελεσματικότερες θεραπευτικές επιλογές (88,6%), 4) οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα βοηθούν τους ιατρούς να βρίσκονται σε συνεχή ενημέρωση για τις εξελίξεις αντιμετώπισης νοσημάτων, θεραπειών και πρόληψης (86,4%). Επιπλέον, οι 44 Έλληνες ερευνητές, έθεσαν στο προσκήνιο ως σημαντικότερο για εκείνους όφελος που ορίζεται ως η βελτίωση του επιστημονικού επιπέδου της χώρας, σε ποσοστό συμφωνίας 97,8%.

Επιπλέον, οι ερευνητές συμφώνησαν σε ποσοστό άνω των 70% στο ότι μέσα από το τις κλινικές μελέτες βελτιώνεται το επίπεδο υγείας της χώρας. Ενδιαφέρον δείχνει η σύγκριση αυτού του ποσοστού σε σχέση με τα μειωμένα ποσοστά συμφωνίας σε παρόμοιο ερώτημα της έρευνας της Novo Rodisk στην οποία, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2, όπου μόνο το 2.75% των επαγγελματιών του χώρου της υγείας που συμμετείχαν πίστευε ότι οι κλινικές μελέτες συμβάλλουν στη συνολική βελτίωση της θεραπείας και τη φροντίδα του



ασθενούς στο νοσοκομείο ή την κλινική (naftemporiki.gr, 2020). Σε αυτό το σημείο ίσως αξίζει να αναλογιστεί κανείς τη διαφορά απόψεων μεταξύ ιατρών/ερευνητών και άλλων ειδικοτήτων επαγγελματιών υγείας.

Την ίδια ώρα οι ερευνητές επιβεβαίωσαν ότι μεγαλύτερες δυσκολίες κατά τη διεξαγωγή κλινικών μελετών στην σημερινή εποχή στην Ελλάδα, συνεχίζουν να είναι, η γραφειοκρατία των διαδικασιών και οι χρονοκαθυστηρήσεις των διοικητικών και επιστημονικών συμβουλίων σε επίπεδο εγκρίσεων. Στοιχεία τα οποία καταγράφηκαν (στο κεφάλαιο 2) από ξένα και ελληνικά άρθρα, παλαιά και σύγχρονα. Οι ερευνητές ωστόσο, συμφώνησαν σε ποσοστό 86,4% ότι τα επιστημονικά και διοικητικά συμβούλια των νοσοκομείων θα έπρεπε επίσης να δίνουν μεγαλύτερη βαρύτητα στις κλινικές μελέτες, αναδεικνύοντας ένα ενδεχομένως νέο πρόβλημα, το ότι δηλαδή οι κλινικές μελέτες σε επίπεδο νοσοκομείων δεν λαμβάνουν την προσοχή που χρειάζεται. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο ότι τα οφέλη από τις κλινικές μελέτες δεν εκτιμώνται σωστά, είτε λόγω της ανεπαρκούς ενημέρωσης των υπαλλήλων που εργάζονται αντίστοιχες θέσεις, είτε γιατί όπως καταγράφηκε στις δυσκολίες την βιβλιογραφικής ανασκόπησης, οι υπάλληλοι που εργάζονται στις αρμόδιες θέσεις δεν αποτελούν εξειδικευμένο προσωπικό (Παπασταματίου, 2017). Αυτός είναι πιθανότερα και ο λόγος για τον οποίο οι ερευνητές θέτουν την επικοινωνία τους με τους αντίστοιχους υπαλλήλους απ' τις δυσκολότερες σε σχέση με τους υπόλοιπους εμπλεκόμενους κατά την διεξαγωγή κλινικών μελετών στην Ελλάδα.

Παρά την εκτεταμένη, μέσα από τη βιβλιογραφία, ανάλυση των δυσκολιών αναφορικά με την ένταξη ασθενών όλων των ηλικιών σε μια μελέτη (κεφάλαιο 2), στην παρούσα έρευνα, δεν σημειώνεται κάποια τέτοια σημαντική δυσκολία από τους ερευνητές στην Ελλάδα. Πιο αναλυτικά, διαπιστώθηκε πως η επιλογή ασθενών που θα ενημερωθούν για μια κλινική μελέτη δεν αποτελεί δυσκολία για τους ερευνητές αφού δεν ανησυχούν ιδιαίτερα για την διατάραξη της εμπιστοσύνης στη σχέση ιατρού – ασθενή. Επιπλέον, οι ερευνητές δεν φάνηκε να αντιμετωπίζουν δυσκολία στο να πείσουν τους ασθενείς να συμμετάσχουν ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των ερευνητών δεν έχει ποτέ ή έχει σπάνια αναστολές κατά την ενημέρωση των ασθενών για μια κλινική μελέτη.

Ένα νέο εύρημα το οποίο αποτυπώνει η έρευνα και δεν καταγράφεται στην βιβλιογραφία, αποτελεί η άποψη πάνω από το 50% των ερευνητών πως οι οικονομικές απολαβές από την συμμετοχή τους σε κλινικές μελέτες αποτελεί κίνητρο να συνεχίσουν να συμμετέχουν ενώ το 47,7% θεωρεί ότι αν οι οικονομικές απολαβές ήταν καλύτερες οι συμμετοχές σε κλινικές μελέτες θα ήταν περισσότερες. Συνεπώς, οι πληρωμές των ερευνητών παίζουν σημαντικό ρόλο στην συμμετοχή τους στις μελέτες και ίσως αποτελούν εμπόδιο στην συμμετοχή τους σε νέες μελέτες στις περιπτώσεις όπου οι οικονομικές απολαβές δεν είναι ανάλογες του πραγματικού

χρόνο που καταναλώνεται. Η σημαντικότητα αυτού του κριτηρίου γίνεται ακόμη πιο αντιληπτή δεδομένου ότι το 88,6% πιστεύει ότι εάν είχαν περισσότερο χρόνο θα συμμετείχαν σε περισσότερες μελέτες. Συνεπώς, δίνεται μια εικόνα του αυξημένου φόρτου εργασίας σε σχέση με την αξία κοστολόγησης της επιπλέον εργασίας που απαιτεί η συμμετοχή σε κλινικές μελέτες. Ενώ, λόγω των αυξημένων απαιτήσεων φαίνεται πως οι ιατροί, ιδιαίτερα οι άντρες, δυσκολεύονται με την καταγραφή των επισκέψεων των ασθενών. Μήπως τα αυξημένα ποσοστά στους άντρες δείχνουν την καλύτερη οργάνωση χρόνου και απαιτήσεων από τις γυναίκες; Αυτή θα μπορούσε να ήταν μια πιθανή απάντηση η οποία ωστόσο δεν αποδεικνύεται στην παρούσα μελέτη.

Ένα ακόμη εύρημα αναφορικά με τις δυσκολίες αποτελεί το γεγονός πως 60% των ερευνητών απάντησε ότι δεν υπάρχουν απαραίτητοι χώροι διεξαγωγής κλινικών μελετών στα νοσοκομεία που εργάζονται στην Ελλάδα ενώ φαίνεται πως υπάρχει ο απαραίτητος εξοπλισμός, με ποσοστό συμφωνίας 72,5%. Επίσης, αναδεικνύεται η αναγκαιότητα συμμετοχής των συντονιστών μελετών στα ερευνητικά κέντρα με συμφωνία των ερευνητών σε ποσοστό ενώ το 52,3% των ερευνητών απαντούν πως δεν έχουν συντονιστές μελετών στα κέντρα τους, αποδεικνύοντας πως υπάρχει έλλειψη βοηθητικού προσωπικού.

Μεγάλου βαθμού δυσκολίες εντοπίστηκαν και στην επικοινωνία μεταξύ *ερευνητών - υπαλλήλων διαχείρισης και ανάλυσης δεδομένων και ερευνητών - υπαλλήλων των τμημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης*. Οι δυσκολίες στην επικοινωνία μεταξύ *ερευνητών και υπαλλήλων διαχείρισης και ανάλυσης δεδομένων* μπορούν να συσχετιστούν με τις δυσκολίες που καταγράφηκαν από την βιβλιογραφία αναφορικά με τις αυξημένες απαιτήσεις επίλυσης διευκρινιστικών ερωτημάτων από τους ερευνητές/ιατρούς (τα οποία αναρτούν και διαχειρίζονται οι υπάλληλοι που ασχολούνται με την ανάλυση δεδομένων) μεγάλο ποσοστό των οποίων δεν σχετίζονται με τους ασθενείς τους και δεν αποτελούν ζητήματα ιατρικής εκτίμησης (Στρατηγός 2018, Gribben et al., 2020). Ενώ, οι δυσκολίες στην επικοινωνία μεταξύ *ερευνητών και υπαλλήλων των τμημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης* μπορούν να συσχετιστούν με τις οι γραφειοκρατικές και χρονοβόρες απαιτήσεις των αναφορών ασφάλειας (ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβάντων) που διαχειρίζονται οι υπάλληλοι των τμημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης. (Gribben et al., 2020).

Τέλος, φαίνεται ότι οι περισσότεροι ερευνητές αναγνωρίζουν ότι οι δυσκολίες που αντιμετωπίζουν κατά με την διεξαγωγή κλινικών μελετών δεν αποτελούν πρόβλημα μόνο στην Ελλάδα, αν και μεγάλο ποσοστό αυτών (45,4%) θεωρεί ότι τα προβλήματα είναι περισσότερα από κάθε άλλη αναπτυγμένη χώρα που συμμετέχει σε κλινικές μελέτες.

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει επίσης ότι 79,5% των ερευνητών συμφωνούν ότι η βοήθεια που λαμβάνουν οι ερευνητές στην Ελλάδα από την χορηγό εταιρεία και τις κατ' ανάθεση εταιρείες CRO είναι ικανοποιητική.

Δεν αποδίδεται ιδιαίτερη δυσκολία στην επικοινωνία των ερευνητών με τους ελεγκτές κλινικών μελετών ενώ αποδεικνύεται ότι η συχνή επαφή που επιδιώκουν οι εταιρείες με τους ιατρούς μέσω τηλεφωνημάτων και emails είναι τις περισσότερες φορές χρήσιμη σε ποσοστό συμφωνίας 70,5%, βεβαιώνοντας ότι από τη σχέση αυτή δεν προκύπτει κάποια δυσκολία στην Ελλάδα. Ωστόσο, η μικρή αυτή δυσκολία που εντοπίζεται σε αναφορικά με την επικοινωνία των ερευνητών - ελεγκτών κλινικών μελετών (CRAs, monitors), έχει στατιστικά σημαντική διαφορά βάση της ηλικίας τους ( $p=0,019$ ). Αυτό προκαλεί ένα μεγάλο ενδιαφέρον και αξίζει να διερευνηθεί περαιτέρω, καθώς υπάρχει ενδεχόμενο να σχετίζεται με τις αυξημένες απαιτήσεις των μικρότερων ηλικιακών ομάδων άρα και χαμηλότερης βαθμίδας ιατρών οι οποίοι αναλαμβάνουν μεγάλο όγκο υπευθυνότητας στα πλαίσια διενέργειας κλινικών μελετών σε συνδυασμό με την αρχικού σταδίου λειτουργημά τους το οποία βρίσκεται ακόμη σε στάδιο εκμάθησης.

## 5.2 Περιορισμοί

Μεγαλύτερο εμπόδιο κατά την διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής έρευνας αποτέλεσε η περίοδος διεξαγωγής της, λόγω της πανδημίας του κορωνοϊού - COVID19. Το πρόβλημα εύρεσης ερευνητών/ιατρών (ώστε να ενημερωθούν για την έρευνα και να δοθούν τα σχετικά ερωτηματολόγια) υπήρξε από την αρχή, από τα μέσα περίπου του Οκτώβρη 2020. Οι ερευνητές/ιατροί βρίσκονταν στην πρώτη γραμμή της αντιμετώπισης της πανδημίας (η κάθε ειδικότητα με τον δικό της ρόλο) και το αυξημένο φόρτος εργασίας τους προσπαθώντας να προσαρμοστούν στα νέα δεδομένα, μείωσε σημαντικά την διαθεσιμότητα τους καθημερινά. Στην συνέχεια, ακόμη μεγαλύτερο πρόβλημα αποτέλεσε η ανακοίνωση του 2<sup>ου</sup> lockdown (7 Νοέμβρη του 2020) η οποία απέτρεψε την είσοδο στα νοσοκομεία με αποτέλεσμα, η επικοινωνία να περιοριστεί ακόμη περισσότερο δίνοντας ως μοναδική επιλογή την τηλεφωνική επικοινωνία. Την περίοδο έξαρσης του 2<sup>ου</sup> κύματος της πανδημίας (περίπου στα μέσα Νοεμβρίου και αρχές Δεκεμβρίου 2020), συλλέχθηκαν τα λιγότερα ερωτηματολόγια της έρευνας. Τέλος, η έναρξη του 3<sup>ου</sup> Lockdown της χώρας, στις αρχές του Φεβρουαρίου 2021 αποτέλεσε την περίοδο ολοκλήρωσης της συλλογή ερωτηματολογίων καθώς παρά τις προσπάθειες για επικοινωνία, ερευνητές/ιατροί πλέον δεν ανταποκρίνονταν.

Επιπλέον, χρειάζεται να αναφερθεί ότι τόσο η σύγχρονη όσο και η παλαιότερη βιβλιογραφία με θεματική ενότητα της Κλινικές μελέτες στην Ελλάδα είναι αρκετά περιορισμένη, συνεπώς, διαπιστώνεται περιορισμός στον εμπλουτισμό των οφελών και δυσκολιών στην Ελλάδα.

## 5.3 Συμπεράσματα

Η παρούσα διπλωματική έρευνα ανέδειξε τη σπουδαιότητα των κλινικών μελετών στην Ελλάδα καταγράφοντας πολλαπλά οφέλη αλλά και επιδεικνύοντας τις δυσκολίες για τις οποίες δεν εντοπίστηκαν ιδιαίτερες βελτιώσεις την τελευταία 10ετία ενώ απαιτείται άμεση παρέμβαση και επίλυση τους.

Μέσω των αποτελεσμάτων επιβεβαιώνονται υπάρχουσες βιβλιογραφικές καταγραφές ενώ επισημαίνονται τα εξής σημαντικά ευρήματα:

- Αναδεικνύονται τα εξής επιπλέον οφέλη: 1) από τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα, βελτιώνεται η επιστημονική εικόνα της χώρας, 2) οι κλινικές μελέτες βοηθούν τους ιατρούς να εξελίσσονται στον τομέα τους, 3) οι ερευνητές εντοπίζουν καλύτερα τις αποτελεσματικότερες θεραπευτικές επιλογές, 4) βοηθούν τους ιατρούς να βρίσκονται σε συνεχή ενημέρωση, 5) δίνουν μεγαλύτερη σημασία στις ανεπιθύμητες ενέργειες και συμβάντα των θεραπευτικών επιλογών, ενώ,
- καταγράφονται οι παρακάτω αναφορές των δυσκολιών των κλινικών μελετών στην Ελλάδα: 1) τα διοικητικά και επιστημονικά συμβούλια των νοσοκομείων, δεν δίνουν αρκετά μεγάλη βαρύτητα στις μελέτες ώστε να αποφεύγονται οι χρονο καθυστερήσεις, 2) η αναλυτική καταγραφή των επισκέψεων των ασθενών δεν γίνεται με συνέπεια στην Ελλάδα, λόγω των αυξημένων απαιτήσεων των ιατρών, 3) η γραφειοκρατία συνεχίζει να αποτελεί μεγάλο εμπόδιο στην διεξαγωγή τους στην Ελλάδα, 4) υπάρχει έλλειψη βοηθητικού-εξειδικευμένου προσωπικού (συντονιστές μελετών), 5) δεν υπάρχουν οι απαραίτητοι χώροι διεξαγωγής μελετών, 6) οι ιατροί λαμβάνουν μη ικανοποιητικές οικονομικές απολαβές ανάλογες του χρόνου που αφιερώνουν και των απαιτήσεων των διαδικασιών,
- επιπλέον, επιβεβαιώνεται πως η επικοινωνία και η συνεργασία μεταξύ ερευνητών από την Χορηγό εταιρεία και την CRO εταιρεία είναι ικανοποιητικές,
- αναδεικνύεται πως δεν αντιμετωπίζονται ιδιαίτερες δυσκολίες ένταξης περιστατικών στις μελέτες

Άλλα ευρήματα:

- Αναδεικνύονται δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές κατά την επικοινωνία τους με τους εμπλεκόμενους με μεγαλύτερα ποσοστά δυσκολιών να αφορούν επικοινωνίες με υπαλλήλους στο τμήμα ανάλυσης δεδομένων (Data managers), καθώς και με τους υπαλλήλους του επιστημονικού/διοικητικού συμβουλίου.
- Ενώ δεν φαίνεται να υπάρχουν ιδιαίτερα προβλήματα στην επικοινωνία μεταξύ τους, ερευνητές ηλικίας 26-35 ετών παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη δυσκολία να επικοινωνήσουν με τους ελεγκτές κλινικών μελετών (CRAs, monitors) σε σχέση με τους ερευνητές ηλικίας 36-50 ετών.

- Τέλος, ενδιαφέρον δείχνει πως οι άνδρες βρέθηκε πως αντιμετωπίζουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη δυσκολία σε σύγκριση με τις γυναίκες ως προς την κατάταξη της δυσκολίας της αναλυτικής καταγραφής ιατρικού ιστορικού και πορείας νοσηλείας ασθενών σε σχέση με άλλες δυσκολίες.

## 5.4 Εισηγήσεις

Η κύρια πρόταση για επόμενη μελέτη αφορά την εφαρμογή μιας ίδιας ερευνητικής δράσης με στόχο την συμμετοχή μεγαλύτερου αριθμού ερευνητών. Το μεγαλύτερο δείγμα θα δώσει την ευκαιρία μεγαλύτερου φάσματος στατιστικής μελέτης, αφού θα υπάρχει δυνατότητα δημιουργίας νέων περισσότερων ομάδων προς ανάλυση με σκοπό την εύρεση περισσότερων αποτελεσμάτων. Πιο αναλυτικά, σε ένα δείγμα 200 ερευνητών/ιατρών από όλη την Ελλάδα θα μπορέσουν να αναδειχθούν αποτελέσματα όπως τα εξής: της σχέσης απόψεων των ερευνητών ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή που ζούνε και εργάζονται αλλά και του διαχωρισμού απόψεων ερευνητών οι οποίοι συμμετέχουν σε *παρεμβατικές μελέτες* σε σχέση με εκείνους που συμμετέχουν σε *μη παρεμβατικές μελέτες*. Η πρώτη κατηγορία θα δώσει στοιχεία τα οποία μπορεί να αναδείξουν τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των ερευνητικών κέντρων διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών της Ελλάδος ενώ η δεύτερη κατηγορία αναμένεται να αναδείξει με μεγαλύτερη ακρίβεια τα οφέλη και τις δυσκολίες των παρεμβατικών και μη παρεμβατικών μελετών, καθώς υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ τους, τόσο σε επίπεδο εγκρίσεων όσο και σε επίπεδο διεξαγωγής.

Ενδιαφέρουσα θα ήταν επίσης μια σύγχρονη έρευνα σχετική με την οικονομική αξιολόγηση των κλινικών μελετών στην Ελλάδα εν μέσω πανδημίας αλλά και στην περίοδο εξόδου από αυτήν.

## 5.5 Βιβλιογραφία

### Ελληνική Βιβλιογραφία

Αθανασάκης Κ., Δέτσης Μ., Μπαρούτσου Β. Κυριόπουλος Γ. (2012), Η δραστηριότητα στο πεδίο των κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα: Μια ιστορία χαμένων ευκαιριών, Department of Health Economics, National School of Public Health, Αθήνα, (τελευταία πρόσβαση στις 22/12/2020 <http://mednet.gr/archives/2012-6/pdf/734.pdf>)

Γαλανάκης Ν. (2002), Φαρμακοεπαγρύπνηση. Μύθος ή ανάγκη, Quarterly Journal, Official Journal of Thoracic society (HTS), Volume 15, Issue 2, (τελευταία πρόσβαση 29/11/2020, [http://www.pneumon.org/el\\_GR/may-august-2002-vol-15-issue-2/showfulltext789/1/newsid789/212](http://www.pneumon.org/el_GR/may-august-2002-vol-15-issue-2/showfulltext789/1/newsid789/212))

Γκαράνη Παπαδάτου Τ. (2010), Ηθική και Δεοντολογία στην επιστημονική έρευνα, ΕΚΤ, National Documentation Center, Τεύχος 81, Δεκ. 2010 - Ιαν. 2011, (τελευταία πρόσβαση 22/12/2020, <http://www.ekt.gr/en/node/19073>)

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, (τελευταία πρόσβαση στις 27/11/2020 <https://www.eof.gr/web/guest/clinical/noninterventional>)

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, (τελευταία πρόσβαση 27/11/2020 <https://www.eof.gr/web/guest/clinical/crofreelancer>)

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (2020), (τελευταία πρόσβαση 29/11/2020, <https://www.eof.gr/web/guest/128>)

ΕΟΦ, Γενικές πληροφορίες, Ενημερωτικό άρθρο για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα (τελευταία πρόσβαση στις 29/12/2020, <https://www.eof.gr/web/guest/iatrinfo>)

ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 536/2014 ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΨ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ της 16ης Απριλίου 2014 για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, (τελευταία πρόσβαση 31/12/2020 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/ALL/?uri=CELEX%3A32014R0536>)

Καράκη (2019), ΕΛ.Ε.Φ.Ι., Hacro, Κλινικές Μελέτες: Προοπτικές, Προκλήσεις και Λύσεις Παρεμβατικές Μελέτες, (τελευταία πρόσβαση στις 03/01/2021, [https://www.elefi.gr/wp-content/uploads/2019/07/9\\_KORAKI.pdf](https://www.elefi.gr/wp-content/uploads/2019/07/9_KORAKI.pdf))

Κυράνα Μ. (2018), ΕΛ.Ε.Φ.Ι., Hacro, Κλινικές Μελέτες: Προκλήσεις & λύσεις Μη Παρεμβατικές Κλινικές Μελέτες, (τελευταία πρόσβαση στις 02/01/2021, [https://www.elefi.gr/files/12\\_Non Interventional CTs HACRO Kirana.pdf](https://www.elefi.gr/files/12_Non_Interventional_CT%27s_HACRO_Kirana.pdf))

Κοσμίδη Σ. (2017), Κλινικές Μελέτες: Νομικό Πλαίσιο – Οικονομικές Διαστάσεις της ερευνητικής Δραστηριότητας στην Ελλάδα, Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Οικονομικά & Διοίκηση της Υγείας», Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης, Πανεπιστήμιο Πειραιώς, σελ: 22 – 30, (τελευταία πρόσβαση στις 24/12/2020,

[http://dione.lib.unipi.gr/xmlui/bitstream/handle/unipi/10495/Kosmidi\\_Sofia.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://dione.lib.unipi.gr/xmlui/bitstream/handle/unipi/10495/Kosmidi_Sofia.pdf?sequence=1&isAllowed=y))

Μπαρούτσου Β., (2002), Κλινικές μελέτες, Απαντήσεις σε 9 βασικά ερωτήματα, (τελευταία πρόσβαση στις 29/12/2020 <https://www.rheumatology-uoc.gr/el/> , [https://www.rheumatology-uoc.gr/images/klinikes\\_meletes\\_.pdf](https://www.rheumatology-uoc.gr/images/klinikes_meletes_.pdf) )

Ναφτεμπορική (2020), Οι κλινικές μελέτες δημιουργούν επενδύσεις και νέες θέσεις εργασίας, (τελευταία πρόσβαση στις 23/12/2020, <https://m.naftemporiki.gr/story/1600743> )

Παπασταματίου Μ.Ι. (2017), Ποια είναι τα εμπόδια που υπάρχουν σήμερα στα νοσοκομεία στον τομέα των κλινικών μελετών;, DocMed, (τελευταία πρόσβαση στις 22/12/2020 <http://www.docmed.gr/pia-ine-ta-ebodia-pou-yparchoun-simera-sta-nosokomia-ston-tomea-ton-klinikon-meleton/> )

Πουλημένος Κ. (2015), Κλινικές Μελέτες – Βασικές έννοιες, Ιστότοπος Ποιότητας στην Υγεία, (τελευταία πρόσβαση 21/12/2020, <https://www.qualityinhealth.gr/arthra/katigories-arthrw/ite/144-klinikes-meletes-vasikes-ennoies-konstantinos-poulimenos.html> )

Σαχουλίδου Α. (2013), Καταχρήσεις κατά τη διεξαγωγή κλινικών μελετών και ζητήματα ποινικής ευθύνης: Προσβολές κατά των εννόμων αγαθών της προσωπικής ελευθερίας, της σωματικής ακεραιότητας και της ζωής, Διπλωματική εργασία, Δια τμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Σύγχρονες Ιατρικές Πράξεις: δικαϊκή ρύθμιση και Βιοηθική διάσταση, σελ.32 (τελευταία πρόσβαση 21/12/2020, <http://ikee.lib.auth.gr/record/134852/files/GRI-2014-12861.pdf> )

Σολδάτου Α. (2014), Κλινικές Μελέτες και Οικονομικές Προεκτάσεις στην Ελλάδα, Μεταπτυχιακή Εργασία, Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ», Πανεπιστήμιο Πειραιώς, (τελευταία πρόσβαση στις 23/12/2020, <http://dione.lib.unipi.gr/xmlui/bitstream/handle/unipi/6567/DY1241.pdf?sequence=1&isAllowed=y> )

Στρατηγός Α. (2018), Κλινικές Μελέτες στην Ελλάδα –Ο δρόμος προς την αξιοπιστία από την πλευρά του ερευνητή: Εμπειρίες, προβλήματα και λύσεις, τελευταία πρόσβαση 23/01/2021, <http://www.elefi.gr/wp-content/uploads/2018/05/6.klinikes-meletes-stin-ellada-pleyra-toy-erevniti-a-stratigos.pdf> )

Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος (2012), Οδηγός Καλών Πρακτικών στη Φαρμακοεπαγρύπνηση, Έκδοση ΣΦΕΕ, [www.sfee.gr](http://www.sfee.gr), (τελευταία πρόσβαση 29/11/2020, [https://www.sfee.gr/wp-content/uploads/2014/10/odigos\\_farmakoepagripnisis.pdf](https://www.sfee.gr/wp-content/uploads/2014/10/odigos_farmakoepagripnisis.pdf) )

ΣΦΕΕ (2020), 20 Μαΐου 2020: Παγκόσμια Ημέρα Κλινικών Μελετών, Η Κλινική Έρευνα πολύτιμο «όπλο» στη μάχη και κατά του COVID-19 για ένα καλύτερο αύριο, (τελευταία πρόσβαση στις 23/12/2020, <https://www.sfee.gr/deltio-typou-sfee-p-i-klinikon-meleton/> )

Τζαβέλλα, Φ.Α. (2010), Δεοντολογικά προβλήματα στην κλινική έρευνα. Το Έντυπο Συγκατάθεσης, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Σπάρτη, Archives of hellenic medicine 2010, 27(2):230-238 (τελευταία πρόσβαση στις 26/11/2020, <http://www.mednet.gr/archives/2010-2/pdf/230.pdf> )

Υφαντόπουλος Γ. & Σαρρής Μ. (2001), Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Μεθοδολογία Μέτρησης, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γραφείο Διασφάλισης και Ελέγχου Ποιότητας, ΠΓΝΑ Γ.Γεννηματάς, Αθήνα, Archives of hellenic medicine 2001, 18 (3): 218-229, (τελευταία πρόσβαση στις 29/12/2020, <http://hypatia.lb.teiath.gr/bitstream/11400/8673/1/218.pdf> )

ΦΕΚ Β1973/31-12-2003 (τελευταία πρόσβαση στις 27/11/2020, <https://www.sfee.gr/fek-1973v-31-12-2003-enarmonisi-tis-ellinikis-nomothesias-pros-tin-kinotiki-odigia-200120/> )

ΦΕΚ 2015/Β/3-6-2019, (τελευταία πρόσβαση στις 27/11/2020 <https://www.e-nomothesia.gr/kat-ygeia/farmakeia/koine-upourgike-apophase-arithm-d3a-36809-2019.html> )

ΦΕΚ Β' 4131/22.12.2016, (τελευταία πρόσβαση στις 27/11/2020, <https://sfee.gr/wp-content/uploads/2017/01/22.12.2016-%CE%A6%CE%95%CE%9A-4131-%CE%9A%CE%BB%CE%B9%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%AD%CF%82-%CE%94%CE%BF%CE%BA%CE%B9%CE%BC%CE%AD%CF%82.pdf> )

Φίτσιου Σ. (2011), Η συμβολή της εξέλιξης των επενδύσεων σε κλινικές μελέτες στη δημόσια υγεία, Ελλάδα 2005-2010, Πτυχιακή Εργασία, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας, (τελευταία πρόσβαση 22/12/2020, <http://hypatia.teiath.gr/xmlui/handle/11400/5924> )

Φούζα Ε. (2016), ΕΟΦ, 3ο Συνέδριο ΕΛΕΦΙ «Η Νέα Ευρωπαϊκή Νομοθεσία για τις Κλινικές Μελέτες», Διεύθυνση Φαρμακευτικών Μελετών και Έρευνας Τμήμα Κλινικών Δοκιμών, (τελευταία πρόσβαση στις 28/12/2020, [https://www.elefi.gr/files/11\\_FOUZA.pdf](https://www.elefi.gr/files/11_FOUZA.pdf) )

ekt.gr (2011), Ηθική και Δεοντολογία στην επιστημονική έρευνα, National Documentation Center, Τεύχος 81, Δεκ. 2010-Ιαν. 2011, (τελευταία πρόσβαση στις 29/12/2020, <http://www.ekt.gr/en/node/19073> )

e-nomothesia.gr (2019), Κοινή Υπουργική Απόφαση Αριθμ. Δ3(α) οικ. 36809/2019 - ΦΕΚ 2015/Β/3-6-2019, (τελευταία πρόσβαση στις 28/12/2020 <https://www.e-nomothesia.gr/kat-ygeia/farmakeia/koine-upourgike-apophase-arithm-d3a-36809-2019.html> )

Iatronet.gr (2020), Αύξηση κλινικών μελετών στην Ελλάδα, Στοιχεία για τις κλινικές μελέτες παρουσιάστηκαν την Πέμπτη 3 Δεκεμβρίου, στο 9th Clinical Research Conference, (τελευταία πρόσβαση στις 03/01/2021, <https://www.iatronet.gr/eidiseis-nea/perithalpsi-asfalisi/news/59240/afxisi-klinikwn-meletwn-stin-ellada.html> )

Iatronet.gr (2014), Κλινικές μελέτες στην Ελλάδα: Γιατί δεν επιταχύνουμε;, Η κλινική έρευνα θα δώσει νέα πνοή και ώθηση στη δημόσια υγεία και την ανάπτυξη της χώρας μας, (τελευταία πρόσβαση στις 24/01/2021, <https://www.iatronet.gr/eidiseis-nea/perithalpsi-asfalisi/news/26902/klinik-es-meletes-stin-ellada-giati-den-epitaxynoyme.html> )

[www.cnn.gr](http://www.cnn.gr) (2020), Οι κλινικές μελέτες ανώτερες από τον τουρισμό και με μεγάλη προστιθέμενη αξία, (τελευταία πρόσβαση στις 21/02/2021, <https://www.cnn.gr/ellada/story/242675/oi-klinik-es-meletes-anoter-es-apo-ton-toyrismo-kai-me-megali-prostithemeni-axia> )



## Ξένη Βιβλιογραφία

Albanese, G., Calbimonte, J.P., Schumacher, M., Calvaresi D. (2020), Dynamic consent management for clinical trials via private blockchain technology, Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing, pages 4909–4926, (τελευταία πρόσβαση στις 22/11/2020, <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85079720599&origin=resultlist&sort=plf-f&src=s&st1=clinical+trial&nlo=&nlr=&nls=&sid=95f610525d54802b02635a034e557518&sot=b&sdt=sisr&sl=29&s=TITLE-ABS-KEY%28clinical+trial%29&ref=%28inform+consent+clinical+trial%29&relpos=6&citeCnt=3&searchTerm=>

)

American Society of Clinical Oncology (2019), Toolkit of Resources, The Business of Clinical Trials - Optimizing Clinical Trial Sites and Implementing Best Practices, (τελευταία πρόσβαση στις 23/01/2021, [https://www.ons.org/sites/default/files/2019-12/ASCO\\_OptimizingSites\\_Toolkit\\_v12\\_2019.pdf](https://www.ons.org/sites/default/files/2019-12/ASCO_OptimizingSites_Toolkit_v12_2019.pdf))

Ashley N. K. (2011), Investigator responsibilities for clinical research studies: proper staffing can ensure an investigator is compliant, J Med Pract Manage, Jan-Feb 2011;26(4):245-7, (τελευταία πρόσβαση στις 23/01/2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21506468/>)

Berlin J.A, Glasser S.C., Ellenberg S.S. (2008), Adverse Event Detection in Drug Development: Recommendations and Obligations Beyond Phase 3, August; 98(8): 1366–1371, (τελευταία πρόσβαση 27/11/2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2446471/>)

Boyd M. (2009), Clinical Research in Low- and Middle-Income Countries, AMA Journal of Ethics, 360(8):816-823, (τελευταία πρόσβαση: 30/01/2021, <https://journalofethics.ama-assn.org/article/clinical-research-low-and-middle-income-countries/2009-07>)

Blunt J., Savulescu J., Watson A. J. M. (1998), Meeting the challenges facing research ethics committees: some practical suggestions, the bmj, pages 316:58, (τελευταία πρόσβαση 22/12/2020, <https://www.bmj.com/content/316/7124/58.abstract>)

Chen A. J, Goldman D. P (2018), Productivity Benefits of Medical Care: Evidence from US-Based Randomized Clinical Trials, National Library of Medicine, (8):905-910, (τελευταία πρόσβαση: 31/01/2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30098667/>)

Chittester B. (2014), Medical Device Clinical Trials – How Do They Compare with Drug Trials?, A master control publication, pages 1-3, (τελευταία πρόσβαση 29/11/2020, <https://cdn2.hubspot.net/hub/149400/file-646377456-pdf/docs/mc-n-med-dev-trials-compare-with-drug-trials.pdf> )

CIOMS (2016), International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), Geneva, (τελευταία πρόσβαση στις 03/01/2021, <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf> )

Clinical Research Resource HUB (2017), Clinical Trial Protocol Development, (τελευταία πρόσβαση στις 29/12/2020, <https://hub.ucsf.edu/protocol-development> )

Denson & Mahipal (2014), Participation of the elderly population in clinical trials: barriers and solutions, Jul;21(3):209-14., (τελευταία πρόσβαση στις 17/01/2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24955704/> )

Diane C. St Germain, Marjorie J. (2018), Good, in Principles and Practice of Clinical Research (Fourth Edition), (τελευταία πρόσβαση: 31/01/2021, <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/clinical-research-associate> )

European Medicines Agency (EMA), Pharmacovigilance: Overview, [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu), (τελευταία πρόσβαση 29/11/2020, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview> )

Schilling I, Behrens H, Hugenschmidt C, Liedtke J, Schmiemann G, Gerhardus A. (2019), Patient involvement in clinical trials: motivation and expectations differ between patients and researchers involved in a trial on urinary tract infections, Article number: 15, Research Involvement and Engagement, BMC Journals, (τελευταία πρόσβαση: 31/01/2021, <https://researchinvolvement.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40900-019-0145-3> )

FDA U.S Food and Drug Administration, E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1), (τελευταία πρόσβαση 22/12/2020, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated-addendum-ich-e6r1> )

Fiedler B.A., Ferguson M. (2017), Managing Medical Devices Within a Regulatory Framework, Chapter 2 - Overview of Medical Device Clinical Trials, Science Direct, Pages 17-32 (τελευταία πρόσβαση 29/11/2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128041796000022> )

Fisher J. A., McManus L., Wood M. M., Cottingham M. D., Kalbaugh J. M., Monahan T., Walker R. L (2018), Healthy Volunteers' Perceptions of the Benefits of Their Participation in Phase I Clinical Trials, University of North Carolina Chapel Hill, Journal of Empirical Research on Human Research Ethics, Vol 13, Issue 5, (τελευταία πρόσβαση: 30/01/2021, <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1556264618804962> )

Giesler R. B. & Williams S. D (1998), Opportunities and Challenges: Assessing Quality of Life in Clinical Trials, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 90, Issue 20, 21 October 1998, Pages 1498–1499, (τελευταία πρόσβαση στις 06/01/2021, <https://academic.oup.com/jnci/article/90/20/1498/2519238?login=true> )

Ginn (2011), Global clinical trials are burdened by excessive bureaucracy, conference hears, BMJ Journals, ;343:d6322, (τελευταία πρόσβαση: 31/01/2021, <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d6322.full> )

Gribben J., Macintyre E., Sonneveld P., Doorduijn J., Gisselbrecht C., Jäger U., Le Gouill S., Rule S., and Dreyling M. (2020), Reducing Bureaucracy in Clinical Research: A Call for Action, US National Library of Medicine 4(2): e352., (τελευταία πρόσβαση: 06/02/2021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162089/> )

Gyawali B, Bouche G., Crisp N., André N. (2020), Challenges and opportunities for cancer clinical trials in low- and middle-income countries, Nature Cancer, volume 1, pages142–145, (τελευταία πρόσβαση: 30/01/2021, <https://www.nature.com/articles/s43018-020-0030-x> )

Harvard Catalyst, Έρευνα στον τομέα κλινικών μελετών, Τι περιλαμβάνει η ερευνητική μελέτη ενός φαρμάκου, τελευταία πρόσβαση 01/01/2021, [https://catalyst.harvard.edu/pdf/regulatory/DrugResearch\\_Greek\\_LowResolution.pdf](https://catalyst.harvard.edu/pdf/regulatory/DrugResearch_Greek_LowResolution.pdf) )

Harper B. & Neuer A. (2008), Good Site and Sponsor Relationships Pay Off, Both parties benefit from intentional friendships, and nowadays CRAs are key to this cordial effort, Applied Clinical Trials, (τελευταία πρόσβαση: 30/01/2021, <http://clinicalperformancepartners.com/wp-content/uploads/2012/07/Good-Site-And-Sponsor-Relationships-Pay-Off.pdf> )

Hopkinsmedicine.org, The Benefits of Participating in Clinical Research, Neurology and Neurosurgery, (τελευταία πρόσβαση: 31/01/2021, [https://www.hopkinsmedicine.org/neurology\\_neurosurgery/centers\\_clinics/brain\\_tumor/research/clinical\\_trials/benefits-of-participation.html](https://www.hopkinsmedicine.org/neurology_neurosurgery/centers_clinics/brain_tumor/research/clinical_trials/benefits-of-participation.html) )

Javier Yanes (2016), James Lind and Scurvy: The First Clinical Trial in History?, Ventana al Conocimiento (Knowledge Window), Scientific journalism, bbvaopenmind, (τελευταία πρόσβαση 21/12/2020, <https://www.bbvaopenmind.com/en/science/leading-figures/james-lind-and-scurvy-the-first-clinical-trial-in-history/> )

Jarmusik N. (2019), The Nuremberg Code and its Impact on Clinical Research, imarch, (τελευταία πρόσβαση 21/12/2020, <https://www.imarcsearch.com/blog/bid/359393/nuremberg-code-1947> )

Mahipal A. & Nguyen D. (2014), Risks and benefits of phase 1 clinical trial participation, National Library of Medicine, Cancer Control, Jul 2014 ;21(3):193-9, (τελευταία πρόσβαση στις 23/01/2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24955702/> )

Markman J. and Markman M, (2007), Running an ethical trial 60 years after the Nuremberg Code, Dec 8;1(2):1139-1146, (τελευταία πρόσβαση: 22/12/2020 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18054883/>)

Metsälä E. & Hynynen J.(2015), Investigators' Experiences in Cooperation with CROs in Clinical Trials in Finland, Applied Clinical Trials, (τελευταία πρόσβαση: 30/01/2021, <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/investigators-experiences-cooperation-cros-clinical-trials-finland>)

Miettinen O. S. (1983), The need for randomization in the study of intended effects, Statistics in Medicine, Wiley Online Library, pages 267-271, (τελευταία πρόσβαση 27/11/2020, [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.4780020222?casa\\_token=uhxPq5udJ8sAAAAA:M5\\_bue4XOv-ssPpKy6ZDI0f4miNTw1TTLH3M5YZ\\_ljoQuFJ9ww1QQqZZO2Kw7LGsCoSI4oW5BKT](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.4780020222?casa_token=uhxPq5udJ8sAAAAA:M5_bue4XOv-ssPpKy6ZDI0f4miNTw1TTLH3M5YZ_ljoQuFJ9ww1QQqZZO2Kw7LGsCoSI4oW5BKT))

National Comprehensive Cancer Network, Patient and Caregiver Resources, Phases of Clinical Trials, (τελευταία πρόσβαση 29/11/2020, [https://www.nccn.org/patients/resources/clinical\\_trials/phases.aspx](https://www.nccn.org/patients/resources/clinical_trials/phases.aspx))

National Cancer Institute (2018), Assessing Clinical Trial Associated Workload, (τελευταία πρόσβαση στις 23/01/2021, [https://www.dcpaquip.com/Documents/Media/Assessing%20Clinical%20Trial%20Workload\\_Full%20Slide%20View.pdf](https://www.dcpaquip.com/Documents/Media/Assessing%20Clinical%20Trial%20Workload_Full%20Slide%20View.pdf))

National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms, Placebo, (τελευταία πρόσβαση: 23/01/2021, <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/placebo>)

O' Rourke M. F (1992), Frederick Akbar Mahomed, Hypertension, Feb;19(2):212-7, (τελευταία πρόσβαση: 31/01/2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1737655/>)

Panchagnula R and Thomas N.S. (2000), Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research, International Journal of Pharmaceutics, May 25;201(2):131-50, (τελευταία πρόσβαση στις 22/11/2020, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10878321/>)

Pardes H., Manton K. G., Lander E. S., Tolley H. D, Ullian A. D., Palmer H. (2019), Effects of Medical Research on Health Care and the Economy, Science 01 Jan 1999:Vol. 283, Issue 5398, pages 36-37, (τελευταία πρόσβαση: 06/02/2021, <https://science.sciencemag.org/content/283/5398/36.summary>)

Raffaella R., De Nys K., Boelaert M., Diro E., Meintjes G., Adoke Y., Tagbor H., and Casteels M. (2015), Sponsorship in non-commercial clinical trials: definitions, challenges and the role of Good Clinical Practices guidelines, BMC Int Health Hum Rights. 2015; 15: 34., τελευταία πρόσβαση στις 29/12/2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4696307/#CR9>)

Rämsch K. D. (1993), Experiences with GCP in the pharmaceutical industry, 15(4):237-40, (τελευταία πρόσβαση 22/12/2020, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8240533/>)

Ridda I., MacIntyreab C.R., Lindleyc R.I., Tande T.C. (2010) , Difficulties in recruiting older people in clinical trials: An examination of barriers and solutions, Vaccine, Volume 28, Issue 4, 22 January 2010, Pages 901-906, (τελευταία πρόσβαση στις 17/01/2021, [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X09016119?casa\\_token=0wdP5uZ4edkAAAAA:q7e\\_NafDdVUJNpX7buGdAsFmvSdcx3sKIVMICiWGH8ggpHKVI33OgdtwlHVlagOOkN\\_DN1QG](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X09016119?casa_token=0wdP5uZ4edkAAAAA:q7e_NafDdVUJNpX7buGdAsFmvSdcx3sKIVMICiWGH8ggpHKVI33OgdtwlHVlagOOkN_DN1QG))

Schilling I., Behrens H., Hugenschmidt C., Liedtke J., Schmiemann G., Gerhardus A. (2019), Patient involvement in clinical trials: motivation and expectations differ between patients and researchers involved in a trial on urinary tract infections, Article number: 15, Research Involvement and Varmaghani M., Heidari E., Reiner Z. & Sahebkar A. (2020), At a glance: economic impact of industry-sponsored clinical trials of pharmaceutical products, Journal of Medical Economics, Volume 23, 2020 - Issue 10, Pages 1193-1195, (τελευταία πρόσβαση: 06/02/2021, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2020.1787419>)

Sonstein S.A., Seltzer J., Li R., Silva H, Jones C.T., and Daemen E. (2014), Moving From Compliance to Competency: A Harmonized Core, Competency Framework for the Clinical Research Professional, Journal of Clinical Research best practices, pages 2-7 (τελευταία πρόσβαση 27/11/2020, [https://www.researchgate.net/profile/Honorio\\_Silva/publication/262874493\\_Moving\\_from\\_Compliance\\_to\\_Compentency\\_a\\_Harmonized\\_Core\\_competency\\_Framework\\_for\\_the\\_Clinical\\_Research\\_Professional/links/0d eec53909abae41a0000000/Moving-from-Compliance-to-Competency-a-Harmonized-Core-competency-Framework-for-the-Clinical-Research-Professional.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Honorio_Silva/publication/262874493_Moving_from_Compliance_to_Compentency_a_Harmonized_Core_competency_Framework_for_the_Clinical_Research_Professional/links/0d eec53909abae41a0000000/Moving-from-Compliance-to-Competency-a-Harmonized-Core-competency-Framework-for-the-Clinical-Research-Professional.pdf))

Snooks H., Hutchings H., Seagrove A., Stewart-Brown S., Williams J., Russell I. (2012), Bureaucracy stifles medical research in Britain: a tale of three trials, BMC Medical Research Methodology, Article number:122 (2012), (τελευταία πρόσβαση: 31/01/2021, <https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2288-12-122>)

Stewart C. and Hicks J. (1996), Frederick Akbar Mahomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital, Historical Archive Edited by Carl Gottshalk, Kidney International, Vol. 49, pages 1488 - 1506, (τελευταία πρόσβαση 21/12/2020, <https://core.ac.uk/download/pdf/82106173.pdf>)

U.S Food and Drug Administration, Step 3: Clinical Research, (τελευταία πρόσβαση 29/11/2020, <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>)

U.S. National Library of Medicine (NIH), ClinicalTrials.gov, (τελευταία πρόσβαση στις 28/12/2020, <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=&cntry=GR&state=&city=&dist=>)

University of Virginia, What is Clinical Research?, τελευταία πρόσβαση 01/01/2021, <https://research.med.virginia.edu/clinicalresearch/what-is-medical-research/>)

Ulrich C. M. C, Knafl K. A., , Ratcliffe S. J. , Richmond T. S. , Grady C., C. Miller-Davis, Wallen G. R. (2012), Developing a Model of the Benefits and Burdens of Research Participation in Cancer Clinical Trials, AJOB Primary Research, Volume 3, 2012 - Issue 2, pages 10 – 23, (τελευταία πρόσβαση: 30/01/2021, <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21507716.2011.653472>)

Unger J. M., Cook E., Tai E., Bleyer A. (2016), The Role of Clinical Trial Participation in Cancer Research: Barriers, Evidence, and Strategies, Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2016; 35:185-98., (τελευταία πρόσβαση στις 24/01/2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27249699/>)

Walter E., Eichhofer G., Voit M., Baumgartner C., Celedin A., Holzhauser C., Mraz B., Ornauer C., Pleiner-Duxneuner J., Ponner B., Presch I., Pum G., Tieben H., Weingartmann G., Baltic D., Bonitz W., Kaehler S. (2019), PDG41 Economic Impact of Industry-Sponsored Clinical Trials of Medicinal Products on the Pharmaceutical Sector in Austria, Value in Health, Volume 22, Supplement 3, S603, (τελευταία πρόσβαση: 06/02/2021, [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(19\)33433-3/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(19)33433-3/fulltext) )

Waubant E. et. al (2019), Clinical trials of disease-modifying agents in pediatric MS: Opportunities, challenges, and recommendations from the IPMSSG, National Library of Medicine, Neurology, May 2019, 28;92(22):e2538-e2549, (τελευταία πρόσβαση στις 23/01/2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043474/> )

Wegscheider K.(2005), Clinical trials. An overview, National Library of Medicine, May; 48(5):515-23, (τελευταία πρόσβαση στις 23/01/2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15887060/> )

WMA (2018), WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, (τελευταία πρόσβαση 21/12/2020, <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> )

Woodroffe A. A. (2016), Clinical Trials-Related Administrative Workload and the Methods Used to Assess It, Johns Hopkins University Master of Science Degree in Research Administration, Zanvyl Krieger School of Arts and Sciences, Advanced Academic Programs, pages 13 – 16, (τελευταία πρόσβαση: 31/01/2021, <https://jscholarship.library.jhu.edu/bitstream/handle/1774.2/38718/Woodroffe%2C%20Annette%20A..pdf?sequence=1&isAllowed=y> )

World Health Organization, Guidance for Implementation, Handbook for Good Clinical Practice, pages 21 – 115, (τελευταία πρόσβαση στις 24/12/2020, [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/gcp1.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/gcp1.pdf) )

World Medical Journal (2004), Official Journal of the World Medical Association, (τελευταία πρόσβαση στις 29/12/2020, <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/wmj1.pdf> )

World Health Organization (WHO), Technical report series No. 850, annex 3, guidelines for good clinical practices for trials on pharmaceutical products. Geneva, Switzerland: WHO; 1995. 6(64):170-188, (τελευταία πρόσβαση στις 29/12/2020, <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=PAHO&lang=p&nextAction=lnk&expSearch=15734&indexSearch=ID> )

Zannad F., Stough W. G., Piñad L., Mehrane R., Abraham W. T., Anker S. D., De Ferrari G. M., Farbj A., Geller N. L., Kievall R. S., Linde C., Redberg R. F., Stein K., Vincent A., Woehrleq H., Pococks S. J., (2014), Current challenges for clinical trials of cardiovascular medical devices, International Journal of Cardiology, Volume 175, Issue 1, Pages 30-37, Science Direct, (τελευταία πρόσβαση: 13/02/2021, [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527314010043?casa\\_token=j1YWJ\\_sWo7MAAAA\\_A:uLvQvo5ssck1fK6X2T-UMe0YVmOXFeMdViaREmMaHn57KcVA0R7-vk4qKoy6HpUv5aKiYfiU](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527314010043?casa_token=j1YWJ_sWo7MAAAA_A:uLvQvo5ssck1fK6X2T-UMe0YVmOXFeMdViaREmMaHn57KcVA0R7-vk4qKoy6HpUv5aKiYfiU) )



## Εικόνες

Εικόνα 1. Ο αλγόριθμος κλινικών μελετών

(Ημερίδες Ε.Ε.Φ.Α.Μ, Εκπαιδευτική Ημερίδα Ο εξελγμένος ρόλος του Ιατρικού Τμήματος σε ένα true data-driven κόσμο, Ελληνική εταιρεία Φαρμακευτικού Management, τελευταία πρόσβαση στις 03/01/2021, <file:///C:/Users/mvorvolakou/Downloads/Theme%203.pdf> )

Εικόνα 2. Αριθμός ιατρικών ερευνών

(Clinicaltrials.gov, 2021, Χάρτης πλήθους κλινικών ερευνών παγκοσμίως, τελευταία πρόσβαση στις 17 Ιανουαρίου 2021, <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/map/click?map.x=5457&map.y=1952&cntry=GR&mapw=6073> )

Εικόνα 3. Ευρωπαϊκές χώρες και αριθμός κλινικών δοκιμών φάσης II & III το 2012,

(European Federation of Pharmaceuticals Industries and Associations, 2017, <https://www.efpia.eu/> )