

Οργάνωση, νομοθεσία και αδειοδότηση Κλινικής Δοκιμής Φαρμάκων

Ευγενία Φούζα
Φαρμακοποιός
Τέως Αν. Διευθύντρια
Διεύθυνση Φαρμακευτικών Μελετών και Έρευνας - ΕΟΦ

ΠΜΣ "ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ" ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2022

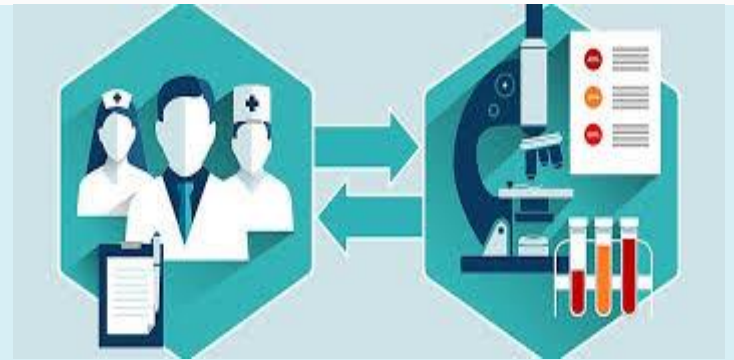
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

- Εισαγωγή στην κλινική έρευνα
- Ορισμοί
- Σχεδιασμός και Οργάνωση κλινικής δοκιμής
- Νομοθετικό πλαίσιο κλινικών δοκιμών στην Ευρωπαϊκή Ένωση και την Ελλάδα
- Η εφαρμογή του Κανονισμού αριθ. 536/2014 της ΕΕ για τις κλινικές δοκιμές
- Σημαντικές αλλαγές και νέες απαιτήσεις
- Σύστημα Πληροφοριών Κλινικών Δοκιμών/Clinical Trials Information System (CTIS)
- Σημαντικά άρθρα του Κανονισμού αριθ. 536/2014 και της Υ.Α. Γ5α/59676/22-12-2016 (ΦΕΚ Β' 4131)
- Εγκριτικές διαδικασίες και Αξιολόγηση ΚΔ

Βασική, κλινική και μεταφραστική έρευνα



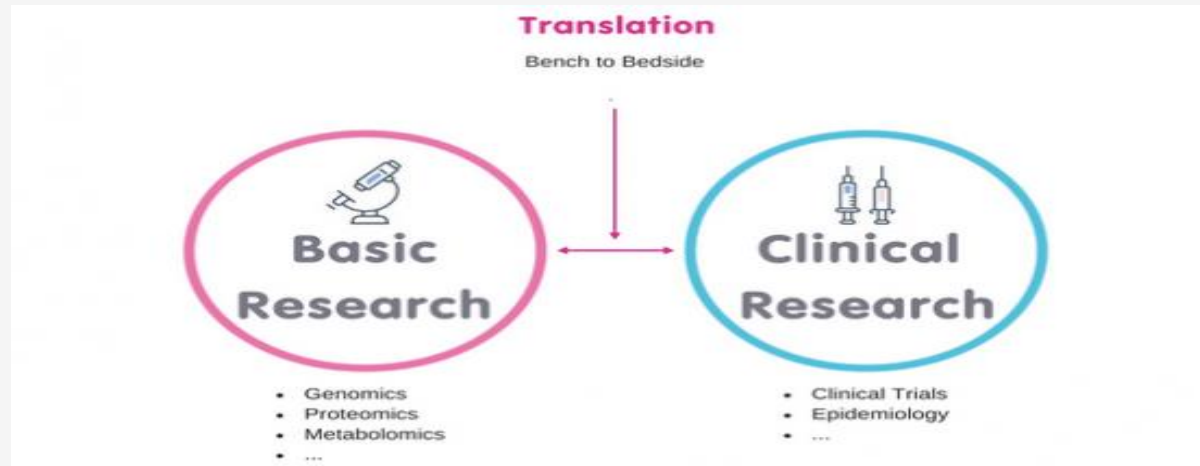
Η βασική έρευνα εξετάζει ερωτήματα που σχετίζονται με το πώς λειτουργεί η φύση. Οι ερευνητές μελετούν τα βασικά δομικά στοιχεία της ζωής - DNA, κύτταρα, πρωτεΐνες, μόρια κλπ. για να απαντήσουν σε θεμελιώδη ερωτήματα σχετικά με τις δομές τους και τον τρόπο λειτουργίας τους π.χ. Πώς λειτουργεί το DNA σε ένα υγιές κύτταρο; Πώς συμβαίνουν οι μεταλλάξεις; Πού κατά μήκος της αλληλουχίας του DNA συμβαίνουν μεταλλάξεις; Και γιατί;



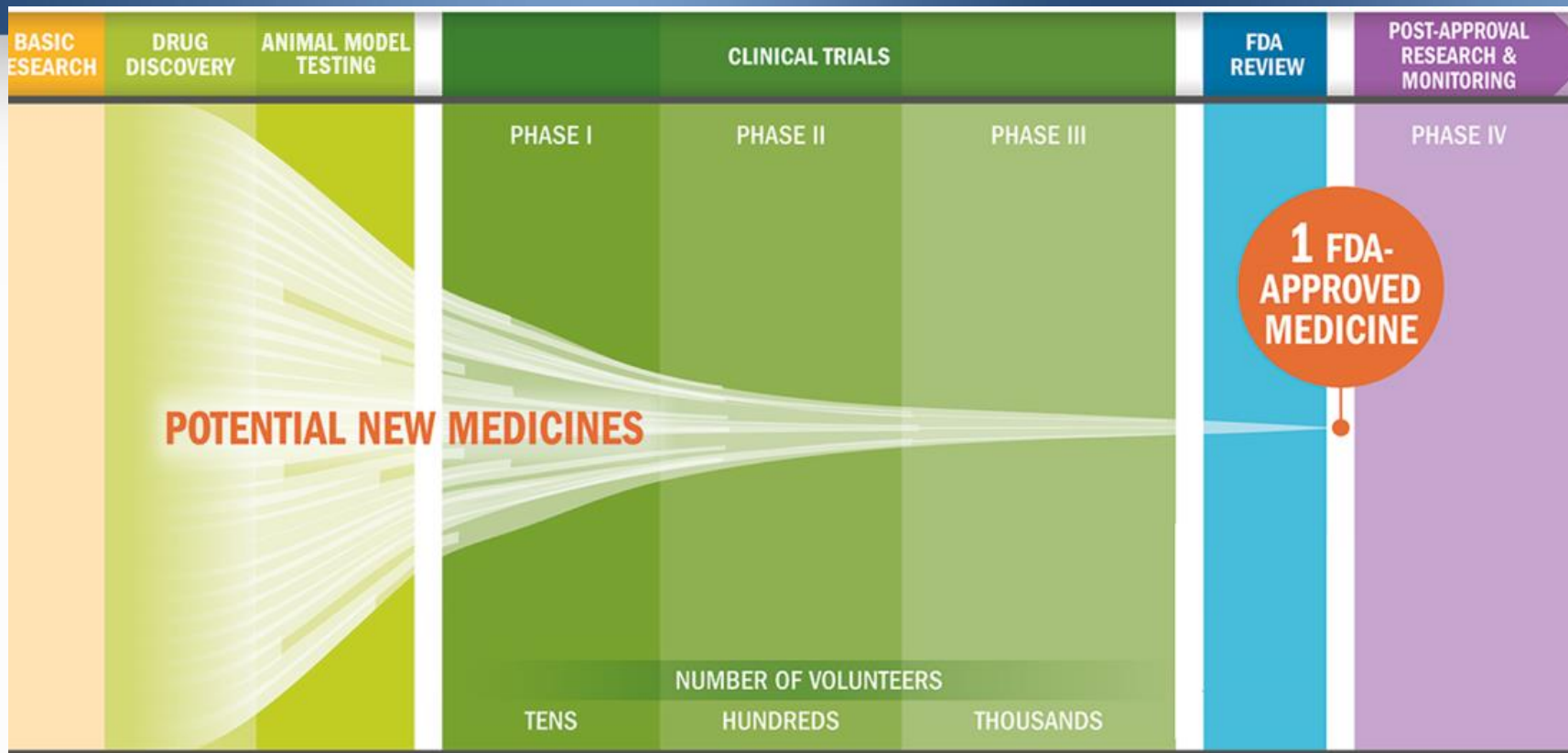
Η μεταφραστική έρευνα στοχεύει να αξιοποιήσει αυτά που έχει μάθει στη βασική έρευνα και να τα εφαρμόσει στην ανάπτυξη λύσεων σε ιατρικά προβλήματα. Γεφυρώνει το χάσμα μεταξύ βασικής και κλινικής έρευνας.

Η μεταφραστική έρευνα είναι αμφίδρομος, επιταχύνει την υιοθέτηση των βέλτιστων πρακτικών στο περιβάλλον της κοινότητας.

Κλινική έρευνα



Η κλινική έρευνα διερευνά εάν οι θεραπείες, με υπό έρευνα φάρμακα είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές στους ασθενείς. Οι ερευνητές χορηγούν νέες θεραπείες σε ασθενείς σε αυστηρά ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, έτσι ώστε να μπορούν να παρακολουθούν με ακρίβεια την πρόοδο των ασθενών και να αξιολογούν την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα της θεραπείας ή το μετρήσιμο όφελος.



The drug development pipeline The process from discovery of a potential drug to its approval is a long and costly one. While numerous candidates start out, many fail along the way as results seen in cells do not translate to results in animal models, and results in animal models do not translate to human safety and efficacy standards (Adapted from PhRMA)

Ο μέσος χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ της ανακάλυψης ενός πιθανού υποψηφίου φαρμάκου έως τη λήψη έγκρισης από τον FDA είναι 14 χρόνια. Η διαδικασία είναι επίσης δαπανηρή: όταν λαμβάνεται υπόψη και το κόστος των αποτυχημένων προσπαθειών, περίπου 2 δισεκατομμύρια δολάρια δαπανώνται για τη διάθεση ενός φαρμάκου στην αγορά! Με εκτιμώμενο ποσοστό αποτυχίας που υπερβαίνει το 95%, είναι εύκολο να δούμε πώς αυτό το κόστος γίνεται γιγαντιαίο.

NOVEL DRUGS

- Average time to develop a drug = 10 to 15 years
- Percentage of drugs entering clinical trials resulting in an approved medicine = less than 12%
- Average cost to develop a drug (including the cost of failures):

2000s–early 2010s = \$2.6 billion

1990s–early 2000s = \$1.0 billion

1980s = \$413 million

1970s = \$179 million

- Direct jobs = about 854,000

Total jobs (including indirect and induced jobs) =
more than 4.4 million




- περίπου 4.000 κλινικές δοκιμές εγκρίνονται κάθε χρόνο στην ΕΕ
- Περίπου 160 κλινικές δοκιμές εγκρίνονται κάθε χρόνο στην Ελλάδα
- Οι κλινικές δοκιμές αντιπροσωπεύουν κατά μέσο όρο το 58,6% του συνολικού κόστους ανάπτυξης ενός προϊόντος

Human medicines

In 2019, EMA adopted recommendations on:

- 66 new medicines
- 30 new active substances



 Human medicines highlights 2019

Veterinary medicines

In 2019, EMA adopted recommendations on:

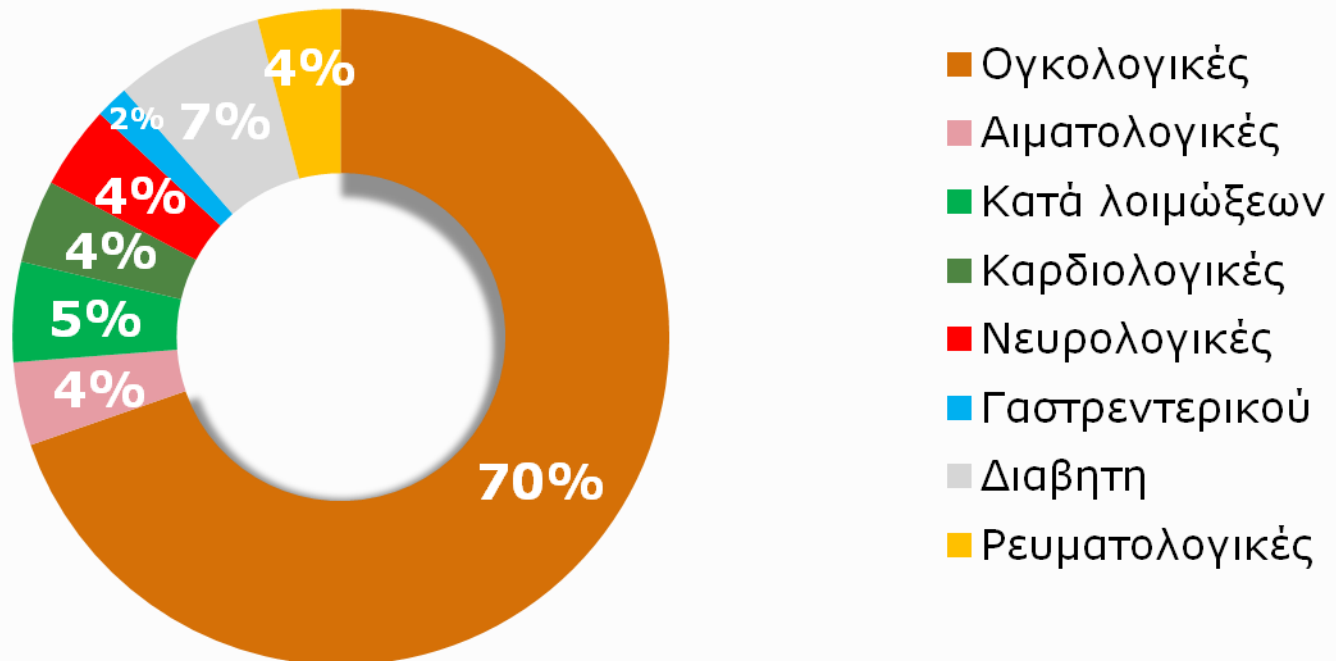
- 15 new medicines
- 5 new active substances



â€œ

 Veterinary medicines highlights 2019

Κατανομή κλινικών δοκιμών ανά θεραπευτική κατηγορία (2015)



Γενική αρχή

Μια κλινική δοκιμή διεξάγεται μόνον αν:

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

και

β) έχει σχεδιαστεί για να παραγάγει αξιόπιστα και έγκυρα δεδομένα.

ΟΡΙΣΜΟΙ:

- **Κλινική δοκιμή φαρμάκου:** είναι κάθε έρευνα που διεξάγεται στον άνθρωπο και αποβλέπει:
 - ✓ στην ανακάλυψη ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών και/ή άλλων φαρμακοδυναμικών δράσεων ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και/ή
 - ✓ στον εντοπισμό τυχόν 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.

Κάθε τέτοια δοκιμή έχει στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας και/ή της αποτελεσματικότητας των υπό δοκιμή φαρμάκων.

ΟΡΙΣΜΟΙ:

- πρωτόκολλο: είναι έγγραφο που περιγράφει τους στόχους, το σχεδιασμό, τη μεθοδολογία, τις στατιστικές θεωρήσεις και την οργάνωση μιας δοκιμής.

Το πρωτόκολλο θα πρέπει να προσδιορίζεται από τον τίτλο, τον κωδικό αριθμό πρωτοκόλλου του χορηγού, που είναι συγκεκριμένος για όλες τις εκδόσεις του πρωτοκόλλου, την ημερομηνία και τον αριθμό έκδοσης που θα ενημερωθεί όταν τροποποιηθεί το πρωτόκολλο, καθώς και έναν σύντομο τίτλο ή όνομα που του έχει εκχωρηθεί.

ΟΡΙΣΜΟΙ:

- υπό έρευνα φάρμακο (IMP)

Φαρμακευτική μορφή δραστικής ουσίας ή εικονικό σκεύασμα (placebo) που δοκιμάζεται ή χρησιμοποιείται ως αναφορά κατά τη διεξαγωγή κλινικής μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που έχουν ήδη άδεια κυκλοφορίας αλλά χρησιμοποιούνται ή παρασκευάζονται (μορφή ή συσκευασία) κατά τρόπο διαφορετικό από την εγκεκριμένη μορφή, ή χρησιμοποιούνται για μη εγκεκριμένη ένδειξη ή για τη συλλογή περαιτέρω στοιχείων σχετικά με την εγκεκριμένη μορφή.

- Placebo: ουσία η οποία δεν εμφανίζει θεραπευτική δράση.

ΟΡΙΣΜΟΙ:

- «ερευνητής»: άτομο που έχει την ευθύνη για τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής σε ένα κέντρο διεξαγωγής κλινικών δοκιμών
- «κύριος ερευνητής»: ερευνητής ο οποίος είναι ο υπεύθυνος επικεφαλής της ομάδας ερευνητών που διεξάγουν την κλινική δοκιμή σε ένα κέντρο διεξαγωγής κλινικών δοκιμών
- «συμμετέχων»: άτομο που συμμετέχει σε κλινική δοκιμή, είτε ως λήπτης υπό έρευνα φαρμάκου είτε ως απλός μάρτυρας
- «χορηγός»: άτομο, εταιρεία, ίδρυμα ή Οργανισμός που αναλαμβάνει την ευθύνη για την έναρξη, τη διαχείριση και την οργάνωση της χρηματοδότησης της κλινικής δοκιμής

- ❑ Κέντρο διεξαγωγής κλινικής δοκιμής: Οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται αποκλειστικά σε «νοσηλευτικά ιδρύματα» (δημόσια Νοσοκομεία ή ιδιωτικές κλινικές), τα οποία διαθέτουν τις κτιριακές και υλικοτεχνικές υποδομές για την εξασφάλιση της συμμόρφωσης με τον Κανονισμό (ΕΕ) 536/2014 και της τήρησης των κανόνων Ορθής Κλινικής Πρακτικής.

- ❑ Επιτηρητής: Άτομο το οποίο έχει εκπαίδευση και επιστημονική γνώση στο αντικείμενο των κλινικών δοκιμών και στην παρακολούθηση διεξαγωγής κλινικής δοκιμής σύμφωνα με τους Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής Χρησιμεύει ως σύνδεσμος μεταξύ του χορηγού και του κύριου ερευνητή.

- ❑ Κατ' ανάθεση Οργανισμός Έρευνας» (Contract Research Organization/CRO): Ένα νομικό πρόσωπο στο οποίο έχει ανατεθεί από τον χορηγό η εκτέλεση ορισμένων ή όλων των εργασιών της κλινικής δοκιμής για την οποία φέρει την ευθύνη ο χορηγός, όπως προβλέπεται από την ορθή κλινική πρακτική, αλληλεγγύως και εις ολόκληρον με το CRO.

ΟΡΙΣΜΟΙ:

- **«συγκατάθεση μετά από ενημέρωση»:** η διαδικασία με την οποία ένα άτομο εκδηλώνει ελεύθερα και οικειοθελώς την επιθυμία του να συμμετάσχει σε μια συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, αφού έχει ενημερωθεί για όλες τις πτυχές της κλινικής δοκιμής που είναι σχετικές με την απόφαση του ατόμου να συμμετάσχει ή, στην περίπτωση ανηλίκων και ανίκανων προς δικαιοπραξία συμμετεχόντων η έγκριση ή συμφωνία από τον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπό τους για να ενταχθούν στην κλινική δοκιμή.
- **«επιτροπή δεοντολογίας»:** ανεξάρτητο σώμα εγκατεστημένο σε κράτος μέλος σύμφωνα με τη νομοθεσία του εν λόγω κράτους μέλους και εξουσιοδοτημένο να γνωμοδοτεί, λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις μη ειδικών, ιδιαίτερα των ασθενών ή των οργανώσεων ασθενών.
- **«έκθεση κλινικής δοκιμής»:** έκθεση για την κλινική δοκιμή υπό μορφή που διευκολύνει την αναζήτηση, η οποία έχει συνταχθεί σύμφωνα με το παράρτημα Ι μέρος Ι ενότητα 5 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και η οποία συνοδεύει την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

ΟΡΙΣΜΟΙ:

- **Φάκελος Υπό Έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος (IMPD)**

είναι η συγκέντρωση των πληροφοριών σχετικά με την ποιότητα οποιουδήποτε υπό έρευνα φαρμάκου (δηλ. προϊόν αναφοράς και εικονικό σκεύασμα), την παραγωγή και τον έλεγχο του και δεδομένα από μη κλινικές μελέτες και από την κλινική του χρήση.

- **Εγχειρίδιο του ερευνητή (investigator brochure)**

είναι η συγκέντρωση των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων που αφορούν στο ή στα υπό έρευνα φάρμακα , και τα οποία είναι χρήσιμα για τη μελέτη του εν λόγω προϊόντος ή προϊόντων στον άνθρωπο.

«Μη- εμπορική κλινική δοκιμή»: Κλινική δοκιμή που διενεργείται από ερευνητές χωρίς τη συμμετοχή της φαρμακευτικής βιομηχανίας και έχει όλα τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

α) Ο χορηγός είναι ένα πανεπιστήμιο, νοσηλευτικό ίδρυμα, δημόσιος επιστημονικός φορέας, μη κερδοσκοπική οργάνωση, οργάνωση ασθενών ή μεμονωμένος ανεξάρτητος ερευνητής, που δεν ενεργεί, άμεσα ή έμμεσα, για λογαριασμό φαρμακοβιομηχανίας.

β) Η κυριότητα των δεδομένων της έρευνας ανήκει στον χορηγό από την αρχή της δοκιμής.

γ) Ο σχεδιασμός, η διεξαγωγή, η συλλογή, καταγραφή δεδομένων και τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής καθώς και η επικοινωνία είναι αποκλειστική ευθύνη και υπό τον έλεγχο του χορηγού.

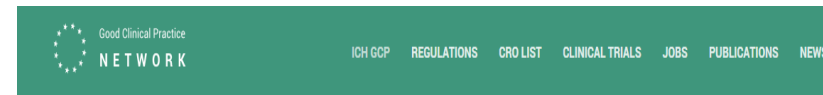
δ) Αυτές οι κλινικές δοκιμές δεν μπορούν να αποτελούν μέρος ενός προγράμματος ανάπτυξης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος (αρχικής έγκρισης, τροποποίησης ή επέκτασης κ.λπ.).

ε) Οποιαδήποτε τυχόν παροχή τρίτου ή συμφωνία, εν γένει, μεταξύ χορηγού / ερευνητή και τρίτου αναφορικά με τη χορήγηση του υπό έρευνα φαρμάκου, την κάλυψη δαπανών εξετάσεων ή οποιεσδήποτε άλλες, δεν εξαρτάται από κανενός είδους αντάλλαγμα, όπως πχ. Δέσμευση μελλοντικής εκχώρησης των αποτελεσμάτων της δοκιμής ή παραχώρησης άδειας χρήσης ή εκμετάλλευσης των απορροεόντων από τη δοκιμή περιουσιακών και εξυπακούεται ηθικών δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας του χορηγού.

ΟΡΙΣΜΟΙ:

- **«Ορθή Κλινική Πρακτική»**

(Good Clinical Practice-GCP) : Σύνολο λεπτομερών ποιοτικών απαιτήσεων δεοντολογικού και επιστημονικού χαρακτήρα, που πρέπει να τηρούνται κατά τον σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την εκτέλεση, την επιτήρηση, τον έλεγχο, την καταγραφή, την ανάλυση και την έκθεση των κλινικών δοκιμών, που διασφαλίζουν ότι προστατεύονται τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των ασθενών και ότι τα δεδομένα που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή είναι αξιόπιστα και ισχυρά.



ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2) ICH Consensus Guideline

International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.

A standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses, and reporting of **clinical trials** that provides assurance that the data and reported results are credible and accurate, and that the rights, integrity, and confidentiality of trial subjects are protected. Ethical and scientific quality standards for designing, conducting, recording and reporting trials that involve participation of human subjects to ensure that the rights, safety and wellbeing of the trial subjects are protected. Ensure the credibility of clinical trial data.

Advertisement

ΟΡΙΣΜΟΙ:

- **«επιθεώρηση»** : ο επίσημος έλεγχος, από αρμόδια αρχή, των εγγράφων, εγκαταστάσεων, μητρώων, μηχανισμών διασφάλισης ποιότητας και οιαδήποτε άλλου στοιχείου σχετιζομένου, κατά τη γνώμη της αρμόδιας αρχής, με την κλινική δοκιμή και το οποίο μπορεί να βρίσκεται στο κέντρο διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής, στις εγκαταστάσεις του χορηγού και/ή του συμβεβλημένου ερευνητικού οργανισμού ή σε οιαδήποτε άλλη εγκατάσταση, που η αρμόδια αρχή κρίνει ότι πρέπει να επιθεωρήσει.



ΟΡΙΣΜΟΙ:

Monitoring / Επιτήρηση

Η διαδικασία της εποπτείας της προόδου μιας κλινικής δοκιμής και της διασφάλισης ότι αυτή διεξάγεται, καταγράφεται και αναφέρεται σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τις τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας (SOPs), την ορθή κλινική πρακτική (GCP) και τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις.

Η επιτήρηση είναι μια λειτουργία ελέγχου ποιότητας όπου η διεξαγωγή της δοκιμής αξιολογείται συστηματικά σε συνεχή βάση σε κάθε στάδιο της δοκιμής.

Audit / Έλεγχος

Μια συστηματική και ανεξάρτητη εξέταση των σχετικών με την κλινική δοκιμή δραστηριοτήτων και εγγράφων έτσι ώστε να προσδιοριστεί αν διεξήχθησαν οι σχετικές με την κλινική δοκιμή αξιολογούμενες δραστηριότητες και τα δεδομένα τεκμηριώθηκαν, αναλύθηκαν και αναφέρθηκαν με ακρίβεια σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τις τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας του χορηγού (SOPs), την Ορθή Κλινική Πρακτική (GCP) και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

Monitoring vs Audit

Η επιτήρηση κλινικής δοκιμής αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της GCP και διασφαλίζει ότι μια δοκιμή διεξάγεται σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία, τους διεθνείς κανονισμούς, πρότυπα και κατευθυντήριες γραμμές.

Η επιτήρηση και ο έλεγχος είναι διαφορετικές δραστηριότητες. Περιλαμβάνουν διαφορετικά επίπεδα ελέγχου και για διαφορετικούς σκοπούς. Χρησιμοποιώντας την αναλογία με το δέντρο και το δάσος, ο επιτηρητής εξετάζει λεπτομερώς κάθε φύλλο του δέντρου. Κατά τη διάρκεια μιας επίσκεψης επιτήρησης, ελέγχονται όλες οι πτυχές της δοκιμής σε συγκεκριμένο χώρο σύμφωνα με ένα σχέδιο επιτήρησης, συμπεριλαμβανομένων π.χ. των εγγράφων συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση, των κριτηρίων ένταξης, της συμμόρφωσης με το πρωτόκολλο, της επαλήθευσης των πηγαίων εγγράφων για την ακρίβεια των δεδομένων, της επίλυσης ερωτημάτων (διευκρίνιση ή διόρθωση ανακριβών δεδομένων), της εμφάνισης και αναφοράς ανεπιθύμητων συμβάντων, της τήρησης των βασικών εγγράφων και της εποπτείας του κλινικού ερευνητή και του IRB.

Ο έλεγχος περιλαμβάνει την εξέταση του 'δάσους' στο σύνολό του. Χρησιμοποιώντας εργαλεία όπως π.χ. το εγχειρίδιο οδηγιών του FDA, οι ελεγκτές μπορούν να αξιολογήσουν ένα ευρύτερο δείγμα μιας δοκιμής από ό,τι οι επιτηρητές και μπορούν να συμβάλουν στην αξιολόγηση των τάσεων σε διάφορα επίπεδα, ελέγχοντας ένα ή περισσότερα κέντρα, παρόχους δοκιμών και/ή τον χορηγό. Οι ελεγκτές μπορούν να εξετάσουν το σχεδιασμό της μελέτης, τη διαχείριση του κέντρου/των δεδομένων, τη στατιστική ανάλυση και την έκθεση κλινικής δοκιμής. Σε γενικές γραμμές, οι ελεγκτές αξιολογούν τη συμμόρφωση με αναγνωρισμένα πρότυπα, και τις Τυποποιημένες Διαδικασίες Λειτουργίας (Standard Operating Procedures). Οι έλεγχοι δεν γίνονται συνεχώς με τον τρόπο που γίνεται η επιτήρηση κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής, αλλά αντίθετα αποτελούν χρονικά στιγμιότυπα συμμόρφωσης.

SOURCE DATA/documents

- **Πηγαία Δεδομένα (Source Data):**

Όλες οι πληροφορίες σε πρωτότυπα αρχεία και επικυρωμένα αντίγραφα πρωτότυπων αρχείων που αναφέρονται σε κλινικά ευρήματα, παρατηρήσεις ή άλλες δραστηριότητες σε κλινική δοκιμή οι οποίες είναι απαραίτητες για την ανασύσταση και την αξιολόγηση της δοκιμής.

Τα πηγαία δεδομένα περιέχονται στα πηγαία έγγραφα (πρωτότυπα αρχεία ή επικυρωμένα αντίγραφα τους)

- **Παραδείγματα:**

Αρχεία νοσοκομείων

Γραφήματα

Εργαστηριακές σημειώσεις

Ημερολόγια ασθενών

Αρχεία διανομής φαρμάκων

Φωτογραφικά αρνητικά

Ακτινογραφίες

ΟΡΙΣΜΟΙ:

- Ανεπιθύμητη ενέργεια/ adverse reaction: είναι η απόκριση σε ένα φάρμακο που είναι επιβλαβής και ακούσια. Συχνά, αυτή αναφέρεται ως «παρενέργεια» ή ως «ανεπιθύμητη αντίδραση», ενώ αντιθέτως, ένα **ανεπιθύμητο συμβάν** μπορεί να προκαλείται ή να μην προκαλείται από κάποιο φάρμακο.
- «Εικαζόμενη Ανεπιθύμητη Ενέργεια/Suspected adverse reaction» AR
- «Εικαζόμενη Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια/Suspected Serious Adverse Reaction» SAR
- «Εικαζόμενη απροσδόκητη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια» /Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction» SUSAR: σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή το αποτέλεσμα δεν συμφωνεί με τις πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς.
- «ανεπιθύμητο συμβάν/Adverse event» AE: κάθε επιβλαβής από ιατρική άποψη εκδήλωση σε συμμετέχοντα στον οποίο χορηγείται φάρμακο και η οποία δεν έχει κατ' ανάγκην αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία αυτή.
- «σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν/Serious Adverse Event» SAE: κάθε επιβλαβής από ιατρική άποψη εκδήλωση που, ανεξάρτητα από τη δόση, απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο ή παράταση υφιστάμενης νοσοκομειακής νοσηλείας, προκαλεί εμμένουσα ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, ή αποτελεί συγγενή ανωμαλία ή διαμαρτία, είναι απειλητική για τη ζωή του συμμετέχοντος ή επιφέρει τον θάνατο.

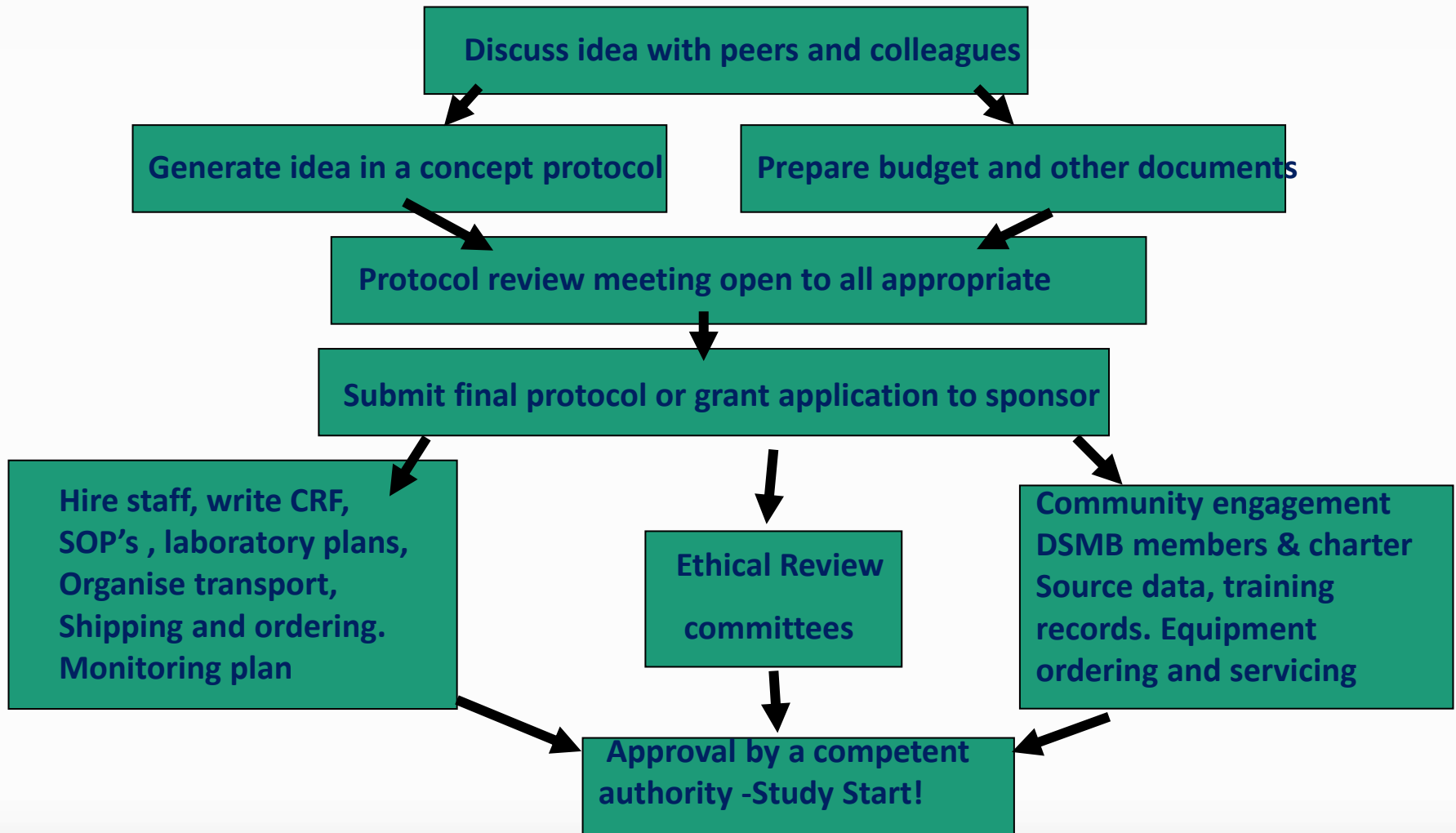
➤ Αναφορές Ασφάλειας (RSI)

Κατά την υποβολή αιτήματος για την έγκριση διεξαγωγής μίας κλινικής δοκιμής η Πηγή Πληροφοριών για τις Αναφορές Ασφάλειας (RSI) θα πρέπει να περιλαμβάνεται, κατά περίπτωση, στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) ή στο Εγχειρίδιο του Ερευνητή (IB).

➤ Επικαιροποιημένη Έκθεση Ασφάλειας υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος (Development Safety Update Report, DSUR):

Ο σκοπός του DSUR είναι να παράσχει μια ολοκληρωμένη ετήσια ανάλυση και αξιολόγηση του προφίλ ασφάλειας ενός ερευνητικού φαρμάκου.

How a trial is started...?



Σχεδιασμός και Οργάνωση κλινικής δοκιμής

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ ΠΡΟΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ:

- ΓΙΑΤΙ?
- ΠΟΙΟΣ?
- ΤΙ?
- ΤΑ ΟΠΟΙΑ?
- ΠΟΤΕ?
- ΠΩΣ?
- ΚΑΙ ΛΟΙΠΟΝ?

ΓΙΑΤΙ; ΚΑΘΟΡΙΖΩ ΤΟΥΣ ΣΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

- Γιατί γίνεται αυτή η κλινική δοκιμή;
- Ποιος είναι ο πρωταρχικός στόχος αυτής της δοκιμής;
(Μικρός αριθμός στόχων. Πολλοί στόχοι θα περιορίσουν την επιτυχία της δοκιμής)
- Ορισμός πρωτευόντων και δευτερευόντων τελικών σημείων.

ΠΟΙΟΣ; ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

- Ποιός πρέπει συμμετέχει στην κλινική δοκιμή;
- Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού: από τους πιο κρίσιμους παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση της κλινικής δοκιμής

Κάθε κριτήριο ένταξης πρέπει να βασίζεται σε ορθή επιστημονική, ιατρική και ηθική λογική

- Είδος ασθένειας
- Προηγούμενη θεραπεία
- Η ηλικία, το φύλο, η λειτουργία των οργάνων και άλλες μεταβλητές
- Η δυνατότητα μετρήσεων και το status της ασθένειας

Η σωστή επιλογή ασθενών είναι το κλειδί για την επιτυχή ολοκλήρωση και τον επιστημονικό αντίκτυπο της κλινικής δοκιμής!

ΤΙ; ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

- Τι θεραπεία/ες;
- Τι δοσολογία και προγραμματισμός;
- Ποιά δοσολογικά σχήματα σχεδιάζονται;
- Ποια θα είναι η διάρκεια της θεραπείας;
- Ποια θα είναι τα συγκεκριμένα βήματα στη χορήγηση φαρμάκων;
- Τι πρέπει να γίνει για την προετοιμασία, τη θεραπεία και την παρακολούθηση του ασθενούς πριν / κατά τη διάρκεια / μετά τη θεραπεία;
- Θα δοθεί η ίδια θεραπεία σε όλους τους ασθενείς;
- Ποιες είναι οι μέθοδοι αξιολόγησης της συμμόρφωσης με τις διαδικασίες που ορίζονται στο πρωτόκολλο;

ΠΟΙΑ; ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΡΙΣΙΜΩΝ ΤΕΛΙΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ

- ΠΟΙΑ:
- Η μεθοδολογία που θα χρησιμοποιηθεί για την επιλογή των ασθενών (Pain score, Performance status...)
- Τα πρότυπα που θα χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της απόκρισης στη θεραπεία
- Ο τρόπος αξιολόγησης της ασφάλειας και της τοξικότητας
- Η μεθοδολογία που πρέπει να εφαρμοστεί για τα στατιστική επεξεργασία των τελικών σημείων.

ΠΟΤΕ; ΤΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ ΤΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

- Πότε θα πραγματοποιηθούν εκτιμήσεις των βασικών, των δευτερευόντων και των τελικών σημείων;
- Είναι το χρονικό σημείο των αξιολογήσεων συμβατό με τα επιλεγμένα τελικά σημεία;
- Οι καθυστερήσεις ή οι τροποποιήσεις δόσεων επηρεάζουν το χρονοδιάγραμμα της επαναξιολόγησης;
- Υπάρχει αρκετός αριθμός ασθενών που παραμένουν στην κλινική δοκιμή για να ληφθούν επαρκείς πληροφορίες;
- Είναι ο επιλεγμένος χρόνος συμβατός με τις ρουτίνες των ιατρών, του νοσηλευτικού προσωπικού, του νοσοκομείου και του ασθενούς;

ΠΩΣ; ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Σε ποιο βαθμό η θεραπεία επηρεάζει την ευημερία των ασθενών;
- Πώς αξιολογείται ;
- Ποιες τροποποιήσεις ενσωματώνονται για να αποφευχθεί ή να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ή η σοβαρότητα της τοξικότητας;
- Μείωση της δόσης
- Καθυστέρηση της δόσης
- Παράλειψη δόσης
- Υποστηρικτική φροντίδα (προφύλαξη, παρέμβαση, δευτερογενής πρόληψη)
- Διακοπή της ατομικής θεραπείας;
- Τερματισμός από τη κλινική δοκιμή (καθορισμός κριτηρίων)

SO WHAT: ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ

- Έχει ακολουθηθεί ο σχεδιασμός της κλινικής δοκιμής;
- Έχει αξιολογηθεί η συμμόρφωση όλων των εμπλεκομένων μερών;
- Το πρωτεύον τελικό σημείο αντικατοπτρίζει την υπό δοκιμή υπόθεση;
- Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αντικατοπτρίζουν τις παραγόμενες υποθέσεις;
- Έχουν χρησιμοποιηθεί τα κατάλληλα στατιστικά εργαλεία;
- Προσοχή στα σποραδικά "σημαντικά" αποτελέσματα που προκύπτουν από πολλαπλές, μη προγραμματισμένες συγκρίσεις
- Προσοχή στις αναδρομικές αναλύσεις υποομάδων

3 σημαντικοί παράμετροι:

- Δεδομένα + αξιόπιστα και ακριβή αποτελέσματα = **quality data**
- Προστασία των δικαιωμάτων, της ακεραιότητας και του απορρήτου για τους συμμετέχοντες = **ethics**
- Quality Data + Ethics = **GCP**

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ:

- παράλληλος, διασταυρούμενος, ελεγχόμενος σχεδιασμός
- Τυχαιοποιημένος (randomized)
- Με τυφλοποίηση (Blinding/single-blind study/double-blind study)
- Σύνθετος Καινοτόμος Σχεδιασμός (CID)

E.7	ΤΥΠΟΣ ΔΟΚΙΜΗΣ²⁷		
E.7.1	Φαρμακολογική δοκιμή σε ανθρώπους (Φάση I)		<input type="checkbox"/>
	Πρόκειται για:		
E.7.1.1	Πρώτη χορήγηση σε ανθρώπους		<input type="checkbox"/>
E.7.1.2	Μελέτη βιοϊσοδυναμίας		<input type="checkbox"/>
E.7.1.3	Άλλο:		<input type="checkbox"/>
E.7.1.3.1	Εάν άλλο, προσδιορίστε:		
E.7.2	Θεραπευτική διερευνητική (Φάση II)		<input type="checkbox"/>
E.7.3	Θεραπευτική επιβεβαίωσης (Φάση III)		<input type="checkbox"/>
E.7.4	Θεραπευτική χρήση (Φάση IV)		<input type="checkbox"/>
E.8	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ		
E.8.1	Ελεγχόμενη	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
	Εάν ναι, προσδιορίστε:		
E.8.1.1	Τυχαιοποιημένη	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.1.2	Ανοιχτή:	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.1.3	Μονή τυφλή:	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.1.4	Διπλή τυφλή:	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.1.5	Παράλληλη ομάδα:	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.1.6	Διασταυρούμενη:	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.1.7	Άλλο:	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.1.7.1	Εάν ναι στο 8.1.7, προσδιορίστε:		
E.8.2	Εάν ελεγχόμενη, προσδιορίστε το φάρμακο σύγκρισης:		
E.8.2.1	Άλλο(α) φάρμακο(α)	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.2.2	Εικονικό φάρμακο	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.2.3	Άλλο	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.2.3.1	Εάν ναι, στο άλλο, προσδιορίστε:		
E.8.2.4	Αριθμός σκελών στην δοκιμή		
E.8.3	Ένα κέντρο στο Ενεχόμενο Κράτος Μέλος (βλέπε επίσης τμήμα Z):	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.4	Πολλά κέντρα στο Ενεχόμενο Κράτος Μέλος (βλέπε επίσης τμήμα Z):	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.4.1	Αναμενόμενος αριθμός κέντρων στο Ενεχόμενο Κράτος Μέλος ()		
E.8.5	Πολλά Κράτη Μέλη:	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.5.1	Αναμενόμενος αριθμός κέντρων στην Κοινότητα ()		
E.8.6	Η δοκιμή αφορά κέντρα εκτός EOX	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.6.1	Η δοκιμή διεξάγεται σε κέντρα εντός και εκτός EOX		
E.8.6.2	Η δοκιμή διεξάγεται σε κέντρα εντελώς εκτός EOX	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>
E.8.6.3	Αν το E.8.6.1 ή το E.8.6.2 είναι ναι, προσδιορίστε τις περιοχές όπου σχεδιάζονται κέντρα(επαναλάβετε αν γροειάζεται.)	ναι <input type="checkbox"/>	όχι <input type="checkbox"/>

Μία φάσης II, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής του σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και με τη σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά ελκώδη κολίτιδα.

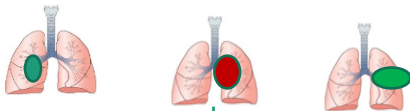
Complex Innovative Designs (CID)

Σύνθετοι Καινοτόμοι Σχεδιασμοί (CID)

Umbrella trials

Για τη μελέτη πολλαπλών στοχευμένων θεραπειών στο πλαίσιο μίας μόνο ασθένειας

1 τύπος καρκίνου
Διαφορετικές γενετικές μεταλλάξεις



Test drug1 Test drug2 Test drug3

Basket trials

Για τη μελέτη μιας ενιαίας στοχευμένης θεραπείας στο πλαίσιο πολλαπλών ασθενειών ή υποτύπων ασθενειών

Πολλαπλοί τύποι καρκίνου
1 κοινή γενετική μετάλλαξη



Test drug

Platform trial

Για τη μελέτη της καλύτερης θεραπείας για μια ασθένεια ή ομάδα ασθενειών με ταυτόχρονη διερεύνηση πολλαπλών θεραπειών.

μπορούν να δοκιμάζονται ταυτόχρονα πολλαπλά IMPs σε πολλαπλές ομάδες ασθενειών



Matrix

Δοκιμές με σχεδιασμό που είναι ένας συνδυασμός δοκιμής Umbrella και Basket

Ευρωπαϊκό Ρυθμιστικό πλαίσιο διεξαγωγής Κλινικών Δοκιμών

❑ Δεκαετία 1980

Προσπάθεια μεταξύ των χωρών της Ε.Ε. για την εναρμόνιση των πρωτοκόλλων κλινικών δοκιμών.

❑ Δεκαετία 1990

Συντονισμός μεταξύ Ε.Ε., Ιαπωνίας και Η.Π.Α. (I.C.H.-International Conference on Harmonization)

1996 Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)

❑ Δεκαετία 2000

2001 Clinical Trials Directive 2001/20/EC

2005 Good Clinical Practice Directive 2005/28/EC

❑ Δεκαετία 2010

EU Regulation 536/2014

Εθνική Νομοθεσία

- Υπουργική Απόφαση Α6/10983/1/1984 (ΦΕΚ Β' 886)
- Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/2003 (ΦΕΚ Β' 1973)
- Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3α/79602/25-01-07 (ΦΕΚ Β' 64)
- Υπουργική Απόφαση Γ5α/59676/22-12-2016 (ΦΕΚ Β' 4131)
- Υπουργική Απόφαση Δ3(α)/οικ. 36809/3-06-2019 (ΦΕΚ Β' 2015)

Κανονισμοί / Regulations:

- Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (Consolidated version : 05/06/2013)
- Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use
- Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products
- Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use
- Και νεότερες συμπληρώσεις



EudraLex - EU Legislation

PAGE CONTENTS

[Body of European Union legislation](#)

[Guidelines](#)

[Latest updates](#)

[Documents](#)

Body of European Union legislation

The body of European Union legislation in the pharmaceutical sector is compiled in Volume 1 and Volume 5 of the publication "The rules governing medicinal products in the European Union":

- [Volume 1 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for human use](#) EN ***
- [Volume 5 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for veterinary use](#) EN ***

Guidelines

The basic legislation is supported by a series of guidelines that are also published in the following volumes of "The rules governing medicinal products in the European Union":

- [Volume 2 - Notice to applicants and regulatory guidelines](#) EN ***
- [Volume 3 - Scientific guidelines for medicinal products for human use](#) EN ***
- [Volume 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for veterinary use](#) EN ***
- [Volume 6 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use](#) EN ***
- [Volume 7 - Scientific guidelines for medicinal products for human use](#) EN ***
- [Volume 8 - Maximum residue limits](#) EN ***
- [Volume 9 - Guidelines for pharmacovigilance for medicinal products for human use](#) EN ***



European Commission

EN English

Search

Public Health

[European Commission](#) > [Public Health](#) > [Medicinal products](#) > [Eudralex](#) > [EudraLex - Volume 10](#)

EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines

PAGE CONTENTS

[Set of documents applicable to clinical trials authorised under Regulation EU No 536/2014](#)

[Set of documents applicable to clinical trials authorised under Directive 2001/20/EC](#)

Volume 10 of the publication "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance documents applying to clinical trials.

A number of documents in Volume 10 are being revised and updated to bring them in line with the changes required by the Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014. Additionally, new documents were prepared to cover new aspects introduced by the same Regulation.

In order to make a distinction between documents applicable to clinical trials authorised under Directive 2001/20/EC (i.e. the current applicable documents) and documents relevant to clinical trials authorised under Regulation (EU) No 536/2014, these documents will be listed in two separate pages on the Eudralex Volume 10 website.

Until the Clinical Trials Regulation becomes applicable sponsors should follow the documents relevant to the Clinical Trials Directive.

During the transitional period, which will last for a period of 3 years starting from when the Regulation becomes applicable, both sets of documents will apply accordingly and should be referred to respectively according to the legislation under which the Clinical trial is conducted.

At the end of the transitional period all clinical trials shall be conducted under the Regulation and should follow only the set of documents applicable to the Regulation.

Although it is not mandatory, stakeholders are encouraged to take already into consideration a number of aspects that are outlined in the new or updated documents published in the page

ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

Το Διεθνές Συμβούλιο για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα Ανθρώπινης Χρήσης (ICH) είναι το μοναδικό Συμβούλιο που συγκεντρώνει τις ρυθμιστικές αρχές και τη φαρμακοβιομηχανία για να συζητούν τις επιστημονικές και τεχνικές παραμέτρους των φαρμακευτικών προϊόντων και να αναπτύσσουν τις κατευθυντήριες γραμμές του ICH. Από την ίδρυσή του το 1990, ο ICH εξελίχθηκε σταδιακά, ώστε να ανταποκρίνεται στις ολοένα και πιο παγκόσμιες εξελίξεις στον φαρμακευτικό τομέα και αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές του ICH εφαρμόζονται από έναν αυξανόμενο αριθμό ρυθμιστικών αρχών.

The screenshot shows the ICH Official Website homepage. At the top, there is a navigation bar with the ICH logo and the tagline "harmonisation for better health". The main content area is titled "Welcome to the ICH Official Website" and includes a paragraph about the organization's mission. Below this, there is a video player titled "Perspectives on ICH" with a play button. To the right, there are three sidebar sections: "ICH Guideline Database" with search tools, "Help to Shape the ICH Guidelines" with a call to action, and "Recent News" with a date and title.

The screenshot shows the "ICH Guidelines" section of the website. It features a navigation bar with the ICH logo and the tagline "harmonisation for better health". The main content area is titled "ICH Guidelines" and includes a paragraph about the organization's mission. Below this, there are four large, colorful letters (Q, S, E, M) representing the four categories of guidelines: Quality Guidelines, Safety Guidelines, Efficacy Guidelines, and Multidisciplinary Guidelines. To the right, there is a "Key Fact" section with a quote and a "Find the ICH Guidelines on the:" section with links to various websites.

Efficacy Guidelines/ICH

- E1 Clinical Safety for Drugs used in Long-Term Treatment
- E2A - E2F Pharmacovigilance
- E3 Clinical Study Reports
- E4 Dose-Response Studies
- E5 Ethnic Factors
- **E6 Good Clinical Practice**
- E7 Clinical Trials in Geriatric Population
- E8 General Considerations for Clinical Trials
- E9 Statistical Principles for Clinical Trials
- E10 Choice of Control Group in Clinical Trials
- E11 Clinical Trials in Pediatric Population
- E12 Clinical Evaluation by Therapeutic Category
- E14 Clinical Evaluation of QT
- E15 Definitions in Pharmacogenetics / Pharmacogenomics
- E16 Qualification of Genomic Biomarkers
- E17 Multi-Regional Clinical Trials
- E18 Genomic Sampling
- E19 Safety Data Collection
- E20 “Adaptive Clinical Trials”

Ο ρόλος του EMA (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων)

- Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση του EMA (CHMP) είναι υπεύθυνη για τη διενέργεια της αξιολόγησης ενός φαρμάκου ανθρώπινης χρήσης για το οποίο ζητείται άδεια κυκλοφορίας σε επίπεδο ΕΕ .
- Στο πλαίσιο της επιστημονικής της αξιολόγησης, η CHMP εξετάζει τα δεδομένα κλινικών δοκιμών που περιλαμβάνονται στον φάκελο της αίτησης που υποβάλλεται από φαρμακευτικές εταιρείες για άδεια κυκλοφορίας μέσω του Οργανισμού.
- Οι αξιολογήσεις βασίζονται σε καθαρά επιστημονικά κριτήρια και καθορίζουν εάν το φάρμακο πληροί ή όχι τις απαραίτητες απαιτήσεις ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σύμφωνα με τη νομοθεσία της ΕΕ, ιδίως την οδηγία 2001/83 / ΕΚ .
- Επιπλέον, ο EMA διαχειρίζεται δύο βάσεις δεδομένων κλινικών δοκιμών, το EudraCT και το Πληροφοριακό Σύστημα Κλινικών Δοκιμών (CTIS/Clinical Trial Information System).
- Ένα υποσύνολο αυτών των δεδομένων διατίθεται μέσω του Μητρώου Κλινικών Δοκιμών της Ευρωπαϊκής Ένωσης , το οποίο διαχειρίζεται ο EMA εκ μέρους των κρατών μελών της ΕΕ (European Union Clinical Trials Register).



**Υποβολή Φακέλου
Αίτησης προς ΕΟΦ**

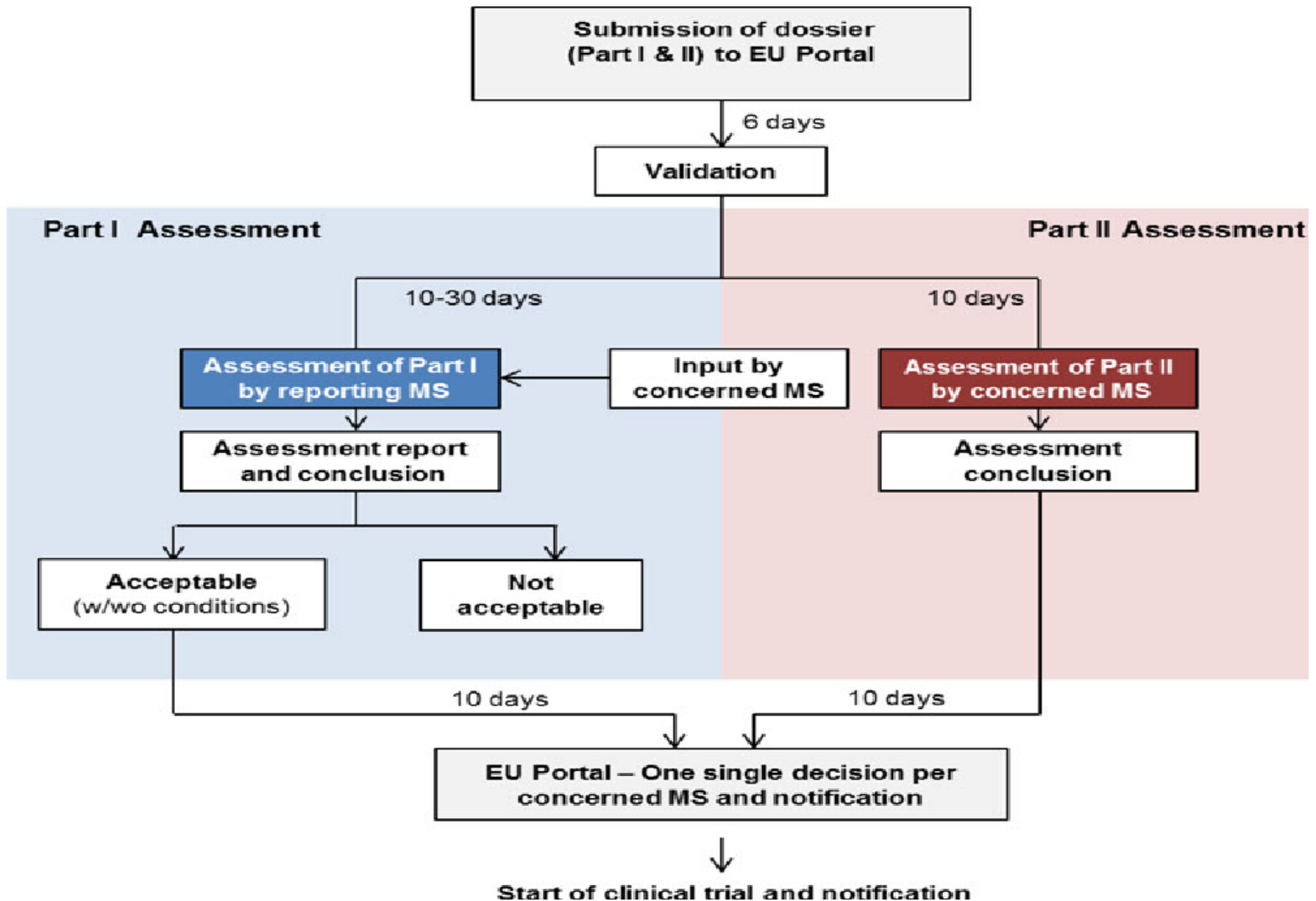
**Έκδοση Απόφασης το αργότερο
εντός 60 ημερολογιακών ημερών**



**Υποβολή Φακέλου
προς ΕΕΔ για
Γνωμοδότηση**

**Έκδοση Γνωμοδότησης εντός 60
ημερολογιακών ημερών**

Διαδικασία Έγκρισης σύμφωνα με τον Κανονισμό 536/2014



Directive 2001/20/EC vs Regulation 536/2014

Directive 2001/20/EC

- Πολλαπλές υποβολές για κάθε δοκιμή (1 υποβολή για κάθε MS)
- Διπλή υποβολή στο κάθε MS: στην NCA και την EC
- Ατομική αξιολόγηση από κάθε MS χωρίς διαθέσιμο εργαλείο συνεργασίας IT
- Καμία κοινή απόφαση στο MS (NCA και EC)
- Περιορισμένη διαθεσιμότητα στο κοινό για τα δεδομένα κάθε CT

Regulation 536/2014 (New)

-Μια απλοποιημένη διαδικασία αίτησης μέσω ενός ενιαίου σημείου εισόδου - πύλης και βάσης δεδομένων της ΕΕ, για όλες τις κλινικές δοκιμές που διεξάγονται στον ΕΟΧ.

-Ένα ενιαίο σύνολο εγγράφων που πρέπει να προετοιμαστεί και να υποβληθεί μαζί με την αίτηση.

-Μια ενιαία διαδικασία αδειοδότησης για όλες τις κλινικές δοκιμές που επιτρέπει την ταχύτερη και ενδεδειγμένη αξιολόγηση μιας αίτησης από όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και διασφαλίζει ένα μόνο αποτέλεσμα αξιολόγησης και έγκρισης ανά κράτος μέλος

-Μια εναρμονισμένη διαδικασία για την αξιολόγηση των αιτήσεων για κλινικές δοκιμές, η οποία χωρίζεται σε δύο μέρη. Το μέρος I αξιολογείται από κοινού από όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Το μέρος II αξιολογείται από κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος χωριστά.

Ενισχυμένη διαφάνεια για τα δεδομένα κλινικών δοκιμών

-Πρόσβαση σε όλες τις πληροφορίες σχετικά με κάθε CT (προστασία δεδομένων)

Η μετάβαση από την Οδηγία 2001/20 στον Κανονισμό 536/2014



Η οδηγία 2001/20 / ΕΚ καταργήθηκε την ημέρα έναρξης εφαρμογής του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014. Εντούτοις, εξακολουθεί να ισχύει τρία έτη από την ημερομηνία αυτή για:

- Αιτήσεις που υποβλήθηκαν πριν από την έναρξη ισχύος του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014
- Αιτήσεις που θα υποβληθούν εντός ενός έτους από την έναρξη εφαρμογής του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014, εάν ο χορηγός επιλέξει το παλαιό σύστημα.

Επομένως:

Οι χορηγοί κλινικών δοκιμών μπορούν να επιλέξουν εάν θα υποβάλουν αίτηση για έναρξη κλινικής δοκιμής μέσω του Πληροφοριακού Συστήματος Κλινικών Δοκιμών ή βάσει της Οδηγίας για τις Κλινικές Δοκιμές έως τις 31 Ιανουαρίου 2023. Από τις 31 Ιανουαρίου 2023 και μετά, οι χορηγοί κλινικών δοκιμών θα πρέπει να υποβάλουν αίτηση για να ξεκινήσουν μια κλινική δοκιμή μέσω του Πληροφοριακού Συστήματος Κλινικών Δοκιμών.

Έως τις 31 Ιανουαρίου 2025, τυχόν τρέχουσες δοκιμές που εγκρίνονται βάσει της Οδηγίας για τις Κλινικές Δοκιμές θα εμπίπτουν στον Κανονισμό και οι πληροφορίες σχετικά με αυτές θα πρέπει να μεταφερθούν στο Πληροφοριακό Σύστημα Κλινικών Δοκιμών.

Σύστημα Πληροφοριών Κλινικών Δοκιμών Clinical Trials Information System (CTIS)

- Το CTIS περιέχει την κεντρική πύλη και τη βάση δεδομένων της ΕΕ για κλινικές δοκιμές που προβλέπονται από τον κανονισμό
- Το CTIS θα είναι το μοναδικό σημείο εισόδου για την υποβολή πληροφοριών κλινικών δοκιμών στην ΕΕ, οι οποίες θα αποθηκεύονται στο σύστημα
- Authority workspace
- Sponsor workspace
- Public website
- Τα κράτη μέλη της ΕΕ και οι χώρες του ΕΟΧ θα αξιολογούν και θα εποπτεύουν τη διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών μέσω του CTIS, ενώ ο EMA θα είναι αρμόδιος για τη δημιουργία και τη συντήρηση του συστήματος CTIS. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή θα διασφαλίζει την ορθή ερμηνεία και εφαρμογή του κανονισμού για τις κλινικές δοκιμές.

EU portal Key specifications

- User registration and authentication
- Security control and levels
- Dependencies on other systems

Workspace



- Dashboard
- Recording and submission to the MPD
- Preparation of submission
- Upload/download
- Validation
- Submission
- Workflow control
- Communication
- Inspection
- Search functionalities
- Reporting features
- Training and help
- Link to referential
- Link to other systems

EU DATABASE

- Document store and database
- Publication of CT
- Public interface
- Search functionality
- Training and help
- Dependencies with other systems



About this website

This website supports the running of clinical trials for human medicines in the European Union (EU) and European Economic Area (EEA).



On this page

[Secure workspaces](#)

[Searching for clinical trials](#)

A clinical trial is a study performed to investigate the safety or efficacy of a medicine. For medicines intended for human use, these studies are carried out in people who volunteer.

Clinical trials in the EU and EEA are governed by the Clinical Trials Regulation (Regulation (EU) No 536/2014) which came into application on 31 January 2022. It is part of a broad initiative to transform the EU/EEA clinical trials environment in support of large clinical trials in multiple European countries, to the benefit of medical



Training

Training and supporting materials are available from the European Medicines Agency (EMA) on how to use the Clinical Trials Information System (CTIS). EMA's training resources are tailored for clinical trial sponsors and staff of the European Union (EU) Member States, European Commission and other organisations who are using the system.



On this page

[Online modular training programme](#)

Online modular training programme

Online training modules cover the various stages of a clinical trial as well as the preparatory steps needed to use CTIS, such as user registrati

Αγγλικά (Ηνωμένου Βασιλείου)
Ηνωμένου Βασιλείου

Ο ΝΕΟΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΣ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τμήμα Κλινικών Δοκιμών

Δ/ση Φαρμακευτικών Μελετών & Έρευνας

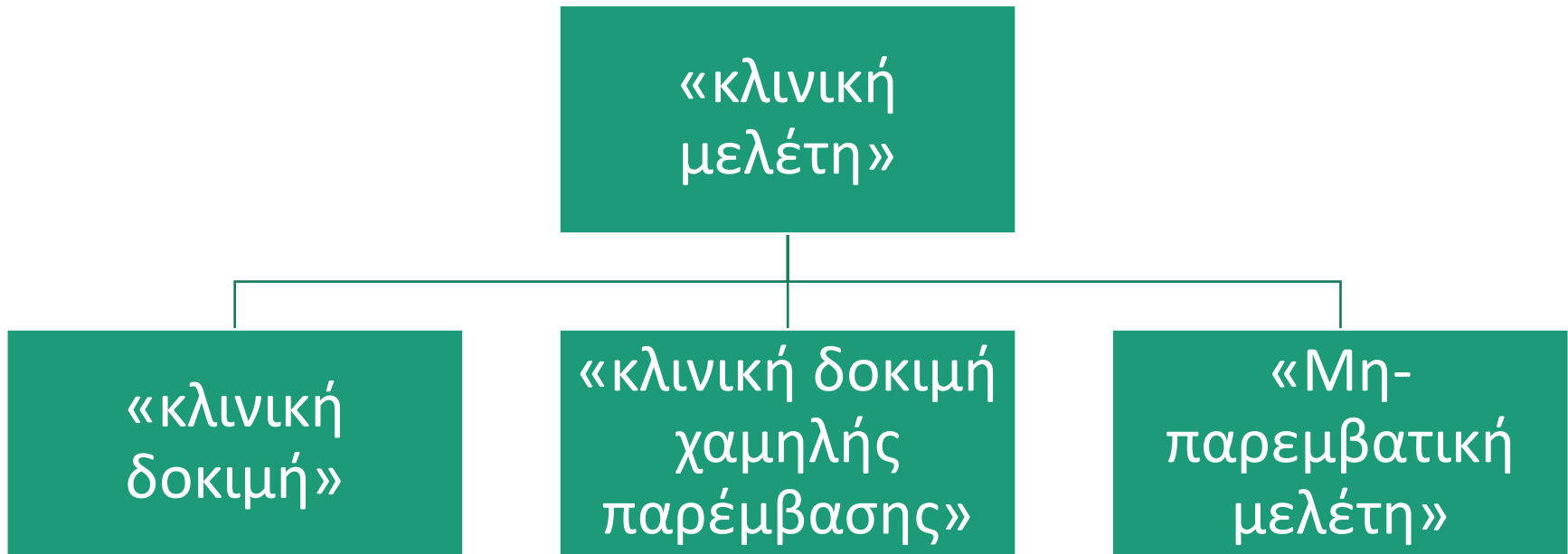


<https://www.eof.gr/web/guest/clinical/neweuregulation>

ΠΟΙΕΣ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ στον Κανονισμό 536/2014

- ✓ Απλοποιημένη διαδικασία έγκρισης
- ✓ Υποβολή της αίτησης αποκλειστικά μέσω της διαδικτυακής πύλης
- ✓ Ένα ενιαίο σύνολο των εγγράφων που πρέπει να προετοιμασθεί και να υποβληθεί για την αίτηση που ορίζεται στο παράρτημα Ι του κανονισμού
- ✓ Αυστηρά καθορισμένες προθεσμίες για την αξιολόγηση της αίτησης κλινικής δοκιμής
- ✓ Δυνατότητα για την Ε. Επιτροπή να διενεργεί ελέγχους στις χώρες της ΕΕ και σε τρίτες χώρες
- ✓ Απλοποιημένες διαδικασίες υποβολής εκθέσεων
- ✓ Διαφάνεια: λεπτομερείς περιλήψεις της μελέτης θα δημοσιεύονται σε ευρωπαϊκή βάση δεδομένων που θα είναι προσβάσιμη στο κοινό
- ✓ Κλινική δοκιμή σε καταστάσεις εκτάκτου ανάγκης
- ✓ Εισαγωγή της έννοιας της «συν-χορηγία»

ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ 536/2014



Ερώτηση: Τι είναι «κλινική δοκιμή»

Απάντηση: Το άρθρο 2 παράγραφος 2 (1 και 2) του κανονισμού για τις κλινικές δοκιμές παρέχει τον ορισμό της «κλινικής μελέτης» καθώς και της «κλινικής δοκιμής»:

«κλινική μελέτη»: κάθε διερεύνηση επί ανθρώπου η οποία αποβλέπει:

- α) στον προσδιορισμό ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών ή άλλων φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων ενός ή περισσότερων φαρμάκων,
- β) στον προσδιορισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών ενός ή περισσότερων φαρμάκων, ή
- γ) στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμάκων, με στόχο τη διακρίβωση της ασφάλειας και/ή της αποτελεσματικότητας των εν λόγω φαρμάκων.

«κλινική δοκιμή»: 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) στους συμμετέχοντες εφαρμόζονται διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης επιπλέον της συνήθους κλινικής πρακτικής.

«κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης»: 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.

«μη παρεμβατική μελέτη»: κλινική μελέτη πλην της κλινικής δοκιμής.

Ερώτηση: Τι μπορεί να θεωρηθεί ως «μη παρεμβατική μελέτη»?

Απάντηση: Η "μη παρεμβατική μελέτη" ορίζεται στο άρθρο 2 παράγραφος 2 σημείο 4 του κανονισμού για τις κλινικές δοκιμές ως "**κλινική μελέτη εκτός από κλινική δοκιμή**".

Επομένως, μια μελέτη είναι μη-παρεμβατική **εάν δεν πληροί** καμία από τις ακόλουθες προϋποθέσεις που ορίζουν μια κλινική δοκιμή (σύμφωνα με το άρθρο 2 παράγραφος 2 σημείο 2 του κανονισμού για τις κλινικές δοκιμές):

α) η ένταξη του συμμετέχοντα σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική έχει αποφασιστεί εκ των προτέρων και δεν εμπίπτει στην κανονική κλινική πρακτική του οικείου κράτους μέλους.

β) η απόφαση συνταγογράφησης των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων λαμβάνεται μαζί με την απόφαση ένταξης του συμμετέχοντα στην κλινική μελέτη.

γ) εφαρμόζονται διαγνωστικές διαδικασίες ή διαδικασίες παρακολούθησης επιπρόσθετα της συνήθους κλινικής πρακτικής.

Ο λόγος της εξαίρεσης αυτών των μελετών από το πεδίο εφαρμογής του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014 είναι ότι αυτές οι μελέτες συνήθως θεωρούνται ότι έχουν χαμηλότερο κίνδυνο.

Επιπλέον, αυτός ο περιορισμός διασφαλίζει ότι οι ιατρικές δραστηριότητες που αποτελούν συνήθη κλινική πρακτική και ως εκ τούτου αποτελούν μέρος της γενικής ιατρικής παρακολούθησης ενός ασθενούς, εξαιρούνται από το πεδίο εφαρμογής του Κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014.

Ερώτηση: Τι δεν θεωρείται "συνήθης κλινική πρακτική";

Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers May 2022

Για την ταξινόμηση ως κλινικής δοκιμής έναντι μη παρεμβατικής μελέτης, η ένταξη σε μία από τις ακόλουθες θεραπευτικές στρατηγικές **ΔΕΝ** θεωρείται "συνήθης κλινική πρακτική", όπως ορίζεται στο άρθρο 2 παράγραφος 6 του κανονισμού (ΕΕ) 536/2014:

- Χορήγηση φαρμάκου χωρίς άδεια κυκλοφορίας στον ΕΟΧ.
- Χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος σε υγιείς εθελοντές ή σε ασθενείς χωρίς κλινική ένδειξη ή ιατρική ανάγκη.
- Άλλες μη αποδεδειγμένες παρεμβάσεις, όπως ορίζονται στο άρθρο 37 της διακήρυξης του Ελσίνκι.
- Τυφλοποίηση ή τυχαιοποίηση της χορήγησης της θεραπείας.
- Πρόσθετες ή πιο συχνές/διευρυμένες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης ή δειγματοληψία που πραγματοποιείται αποκλειστικά για τους σκοπούς της κλινικής μελέτης.
- Οποιοσδήποτε διαδικασίες που δεν θεωρούνται κλινική πρακτική για τον εκάστοτε ασθενή στο πλαίσιο του εθνικού συστήματος υγειονομικής περίθαλψης του κράτους μέλους που αφορά η κλινική μελέτη.

Όσον αφορά την εκτός ενδείξεων χορήγηση φαρμάκων με άδεια κυκλοφορίας στον ΕΟΧ εμπίπτει στην αρμοδιότητα κάθε κράτους μέλους να καθορίζει εάν η καθιερωμένη εκτός ενδείξεων χορήγηση θεωρείται καταρχήν στο πλαίσιο της συνήθους κλινικής πρακτικής και μπορεί να διεξαχθεί ως μη παρεμβατική μελέτη ή όχι.

Συνιστάται στους χορηγούς κατά το στάδιο σχεδιασμού μιας τέτοιας κλινικής μελέτης/κλινικής δοκιμής να ζητούν συμβουλές από όλα τα κράτη μέλη στα οποία πρόκειται να διεξαχθεί η μελέτη/δοκιμή. Στη συνέχεια θα πρέπει να υποβληθεί αίτηση για κλινική δοκιμή σε όλα τα κράτη μέλη όπου δεν είναι δυνατή η διεξαγωγή της ως μη παρεμβατικής μελέτης.

Annex I: Decision tree to establish a whether a study is a “clinical trial”

This algorithm and its endpoints will help you answer the question on whether a given investigation on humans is a clinical trial governed by the Regulation EU No 536/2014. Please start in column A and follow the instructions. Additional information is provided in the notes at the end of the table. If you have doubts about the answer to any of the questions contact the national contact point(s) of the Member State(s) Concerned.

A	B	C	D	E
<p>Is a medicinal product being investigated ? (1)</p> <p>If you answer no to l the question in column A below, the investigation does not fall within the scope of Regulation EU No 536/2014</p> <p>If you answer yes to f the question below go to column B.</p>	<p>What effects of the medicinal product are you looking for?</p> <p>If you answer no to all the questions in column B below, the investigation does not fall within the scope of Regulation EU No 536/2014</p> <p>If you answer yes to any of the questions below go to column C</p>	<p>Why are you looking for those effects?</p> <p>If you answer no to all the questions in column C below, the investigation does not fall within the scope of Regulation EU No 536/2014</p> <p>If you answer yes to any of the questions below go to column D - the investigation is a clinical study as described in article 2(2)(1) of Regulation EU No 536/2014.</p>	<p>How are you looking for those effects?</p> <p>If you answer NO to all the questions in column D below, the clinical study is a non-interventional study that does not fall within the scope of Regulation EU No 536/2014</p> <p>If you answer yes to any of the questions below go to column E – the study is a clinical trial according to Regulation EU No 536/2014</p>	<p>Is your clinical trial a low-intervention clinical trial?</p> <p>If your answer NO to any of the questions below in column E, the trial is a clinical trial within the scope of Regulation EU No 536/2014 but is NOT a low-intervention clinical trial as defined in Regulation EU No 536/2014.</p> <p>If you answer YES to ALL of the questions below, the trial is a low-intervention clinical trial. A specific set of risk-adaptations can be applied.</p>

<p>A. Is the investigated substance or product either presented as a medicinal product or does it function as such, in accordance with point 2 of article 1 of Directive 2001/83/EC ? (2)</p>	<p>B. Is the aim of the investigation on the medicinal product :</p> <p>B.1. To discover or verify/compare its clinical effects?</p> <p>B.2. To discover or verify/compare its pharmacological effects, e.g. pharmacodynamics?</p> <p>B.3. To identify or verify/compare its adverse reactions?</p> <p>B.4. To study or verify/compare its pharmacokinetics, e.g., absorption, distribution, metabolism or excretion?</p>	<p>C. Is the objective of the investigation on a medicinal product :</p> <p>C.1. To ascertain or verify/compare the efficacy of the medicine? (3)(4)</p> <p>C.2. To ascertain or verify/compare the safety of the medicine?</p>	<p>D.1. Is the assignment of any patient involved in the study to a particular therapeutic strategy decided in advance by a clinical trial protocol (5), and does the assignment not fall within normal clinical practice in the Member State(s) Concerned ? (6)</p> <p>D.2. Is the decision to prescribe a particular medicinal product clearly taken together with the decision to include the patient in the study?</p> <p>D.3. Are diagnostic or monitoring procedures applied to the patients included in the study, other than those which are applied in normal clinical practice in any of the Member State(s) concerned? (6)</p>	<p>E.1. Is this a study of one or more medicinal products, which all have a marketing authorisation in the Member State(s) concerned?</p> <p>E.2. Does the protocol of the clinical trial specify that (i) the investigational medicinal products are used in accordance with the terms of the marketing authorisation; or (ii) the use of the investigational medicinal products is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy of those investigational medicinal products in any of the Member States concerned;</p> <p>E.3. Do the additional diagnostic or monitoring procedures not pose more than minimal additional risk or burden to the safety of the subjects compared to normal clinical practice (6) in any Member State concerned?</p>
---	---	---	---	---

				<p>(“Yes” to this answer means that the additional procedures do not pose more than minimal risk or burden; “No” means that the additional procedures do pose more than minimal risk or burden)</p>
--	--	--	--	---

Ένα εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται ως συγκριτικό σε μια κλινική δοκιμή θεωρείται ως υπό έρευνα φάρμακο;

Απάντηση: Ναι, ένα υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν ("IMP") είναι "φάρμακο που υποβάλλεται σε δοκιμή ή χρησιμοποιείται ως αναφορά, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου (placebo), σε κλινική δοκιμή". Τα συγκριτικά φάρμακα είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως αναφορά σε μια κλινική δοκιμή σε σχέση με την υπό δοκιμή φαρμακευτική ουσία.

Ο λόγος της ένταξης των συγκριτικών φαρμάκων στον ορισμό του ("IMP") είναι ότι διαδραματίζουν ένα πλήρως ισοδύναμο, συμμετρικό ρόλο ως ομολόγα στα «δοκιμαζόμενα προϊόντα» και από την αρχή του πρωτοκόλλου και στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της δοκιμής. Τα συγκριτικά φάρμακα επειδή εντάσσονται στα υπό έρευνα και οι συνθήκες υπό τις οποίες χρησιμοποιούνται (η διανομή, η επισήμανση, η καταγραφή και η καταμέτρηση) θα πρέπει να είναι αυστηρά οι ίδιες με εκείνες του «δοκιμαζόμενου προϊόντος», λαμβανομένου υπόψη του κατά πόσον το υπό έρευνα προϊόν είναι ένα εγκεκριμένο και εάν η κλινική δοκιμή είναι μια δοκιμή χαμηλής επέμβασης.

Ποιο θεωρείται ως επικουρικό φάρμακο;

Τα επικουρικά φάρμακα χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο της κλινικής δοκιμής, όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο για background θεραπείες, ως προκλητικοί παράγοντες, ως φάρμακα διάσωσης ή για την αξιολόγηση των τελικών σημείων.

Κατ' αρχήν, μόνο εγκεκριμένα φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως επικουρικά φάρμακα. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν και μη εγκεκριμένα επικουρικά φάρμακα. Αυτό πρέπει να δικαιολογείται στο πρωτόκολλο. Οι αποδεκτοί λόγοι για την αποδοχή μη εγκεκριμένων επικουρικών φαρμακευτικών προϊόντων θα συνδέονταν με τη διαθεσιμότητα εγκεκριμένων επικουρικών φαρμάκων (π.χ. δεν υπάρχουν στην ΕΕ φάρμακα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας ή οι διαθέσιμες ποσότητες δεν επαρκούν για την ικανοποίηση της ανάγκης για την κλινική δοκιμή). Η χαμηλότερη τιμή του μη εγκεκριμένου επικουρικού φαρμάκου δεν θεωρείται δικαιολογημένη αιτιολόγηση.

Όταν το επικουρικό φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στο οικείο κράτος μέλος, δεν απαιτείται καμία συμπληρωματική πληροφορία εκτός από την ισχύουσα ΠΧΠ.

Ερώτηση: Τι είναι υπο-μελέτη κλινικών δοκιμών;

Απάντηση: Μια υπο-μελέτη είναι μια ξεχωριστή μελέτη που αποτελεί μέρος μιας κλινικής δοκιμής και πρέπει να περιγράφεται στη φόρμα αίτησης και στο πρωτόκολλο. Παραδείγματα περιλαμβάνουν φαρμακοκινητικές ή φαρμακογενετικές υπο-μελέτες. Μια υπο-μελέτη περιλαμβάνει είτε ολόκληρο τον πληθυσμό της δοκιμής είτε μια συγκεκριμένη υποομάδα των ατόμων που λαμβάνουν τα δοκιμαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα (IMPs) όπως ορίζεται στο πρωτόκολλο.

Οι υπο-μελέτες δεν πρέπει να περιλαμβάνουν νέο πληθυσμό διαφορετικό από αυτόν της κύριας δοκιμής.

Για κάθε υπο-μελέτη απαιτείται πρόσθετη συναίνεση. Θα πρέπει να είναι σαφές στους συμμετέχοντες σε κλινική δοκιμή ότι η απόφαση συμμετοχής σε μια υπο-μελέτη είναι προαιρετική και ξεχωριστή από εκείνη της κύριας δοκιμής.

Μια προαιρετική υπο-μελέτη θα πρέπει να αναφέρεται και στο έντυπο κύριας ενημερωμένης συναίνεσης (ICF).

Απαιτήσεις για την διαφάνεια

Ο Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 536/2014 για τις κλινικές δοκιμές σε φάρμακα για ανθρώπινη χρήση παρέχει τη νομική βάση για την απελευθέρωση των αποτελεσμάτων κλινικών δοκιμών που διεξάγονται στην ΕΕ.

Ο Κανονισμός ορίζει ότι οι πληροφορίες που περιέχονται στη βάση δεδομένων κλινικών δοκιμών πρέπει να είναι **στη διάθεση του κοινού**, εκτός εάν υφίστανται μία ή περισσότερες από τις παρακάτω εξαιρέσεις:

- προστασία των προσωπικών δεδομένων
- προστασία των εμπιστευτικών εμπορικών πληροφοριών, λαμβάνοντας ιδίως υπόψη την κατάσταση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος, εκτός εάν υπάρχει δημόσιο συμφέρον που υπερτερεί
- προστασία της εμπιστευτικής επικοινωνίας μεταξύ των κρατών μελών κατά την προετοιμασία της αξιολόγησής τους
- προστασία της εποπτείας των κλινικών δοκιμών από τα κράτη μέλη.

Τι περιμένουμε από τον Κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 536/2014

Συνοπτικά, ο νέος κανονισμός της ΕΕ για τις κλινικές δοκιμές αναμένεται να επιφέρει σημαντικές βελτιώσεις σε σύγκριση με την προηγούμενη οδηγία 2001/20:

- εξορθολογισμός της διαδικασίας έγκρισης για ΚΔ που διεξάγονται σε πολλά κράτη μέλη
 - μια μόνο αίτηση για διεξαγωγή κλινικών δοκιμών σε πολλά κράτη μέλη
- εναρμόνιση του πλαισίου λειτουργίας των κλινικών δοκιμών σε όλα τα κράτη μέλη
- Απλοποίηση των διαδικασιών υποβολής εκθέσεων
- Αύξηση της διαφάνειας στα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών

Ποιοι εμπλέκονται στην διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων στην Ελλάδα;

•ΕΟΦ

•ΕΕΔ

•Χορηγοί-CRO

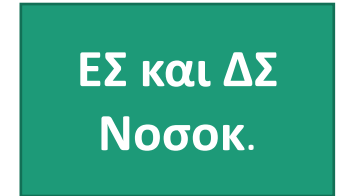
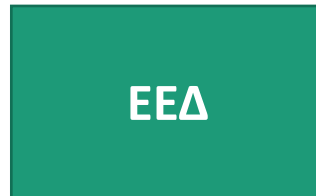
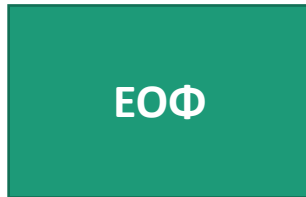
•Νοσοκομεία

•Υγειονομική Περιφέρεια

•Πανεπιστήμια

ΕΝΑΡΞΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

EUDRA-CT



EUDRAVIGILANCE

Για την έναρξη της Κλινικής Δοκιμής απαιτείται η ολοκλήρωση των εγκριτικών διαδικασιών

Τι αξιολογούμε σε κάθε κλινική δοκιμή;

- Ανταποκρίνεται ο **τίτλος** στο περιεχόμενο;
- Η **φάση** της δοκιμής είναι όντως αυτή που δηλώνεται;
- Ανταποκρίνεται στους πρωτεύοντες και δευτερεύοντες **στόχους**;
- Ο **σχεδιασμός** του πρωτοκόλλου είναι σαφής και κατανοητός;
- Το ερευνητικό υπόβαθρο είναι επαρκές;
- Τα **προκλινικά και κλινικά** στοιχεία είναι επαρκή;
- Είναι επαρκή τα **κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού**;
- Πώς γίνεται η **τυχαιοποίηση και η τυφλοποίηση**;

Τι αξιολογούμε σε κάθε κλινική δοκιμή;

- Θα προκύψει επιστημονικό **όφελος**;
- Είναι **ασφαλής**;
- Υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για **δόσεις –οδούς** χορήγησης των ΥΕΦΠ;
- Είναι θεραπευτικά **καλυμμένος** ο ασθενής;
- Ο **πληθυσμός** της δοκιμής είναι επαρκής;
- Οι μέθοδοι **στατιστικής ανάλυσης** εξυπηρετούν το σκοπό της δοκιμής;

Ουσιώδεις Τροποποιήσεις Πρωτοκόλλου

- Αλλαγή του κύριου στόχου
- Αλλαγή πρωτεύοντος ή δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου
- Χρήση μιας νέας μέτρησης για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο
- Νέα τοξικολογικά ή φαρμακολογικά δεδομένα που επηρεάζουν την αξιολόγηση κινδύνου /οφέλους
- Προσθήκη σκέλους δοκιμής ή ομάδας εικονικού σκευάσματος
- Αλλαγή των κριτηρίων ένταξης ή αποκλεισμού όταν επηρεάζουν την ασφάλεια ή την επιστημονική αξία
- Η μείωση των επισκέψεων παρακολούθησης των ασθενών
- Αλλαγή των ΥΕΠΦ ή της δόσης των ΥΕΠΦ
- Αλλαγή τρόπου χορήγησης
- Αλλαγή στο σχεδιασμό ο οποίος επηρεάζει τις στατιστικές αναλύσεις ή την αξιολόγηση κινδύνου/ωφέλειας

Τροποποίηση άλλων αρχικών εγγράφων

- Αλλαγή χορηγού ή του νόμιμου εκπροσώπου του χορηγού
- Αλλαγές στο έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης ασθενών
- Αλλαγές σχετικές με Ερευνητικό Κέντρο/Ερευνητή (Αλλαγή υπευθύνου Ερευνητή, Προσθήκη Ερευνητικού Κέντρου)
- Αλλαγές στο IMPD (ποιότητα, παραγωγή, παρασκευαστής, χαρακτηριστικά, έκδοχο, χρόνος ζωής, αλλαγές συνθηκών φύλαξης κ.λ.π)
- Ετήσια ανανέωση του IB (εγχειρίδιο του ερευνητή) Ουσιώδης ή μη ουσιώδης

Μη ουσιώδης τροποποίηση

- Αλλαγή τίτλου
- Μικρή αύξηση διάρκειας δοκιμής
- Μικρή αύξηση συμμετεχόντων
- Διόρθωση τυπογραφικών λαθών
- Ήσσονος σημασίας διευκρινίσεις στο πρωτόκολλο

Καταγραφή και υποβολή με επόμενη ουσιώδη τροποποίηση

Επείγοντα μέτρα ασφαλείας:

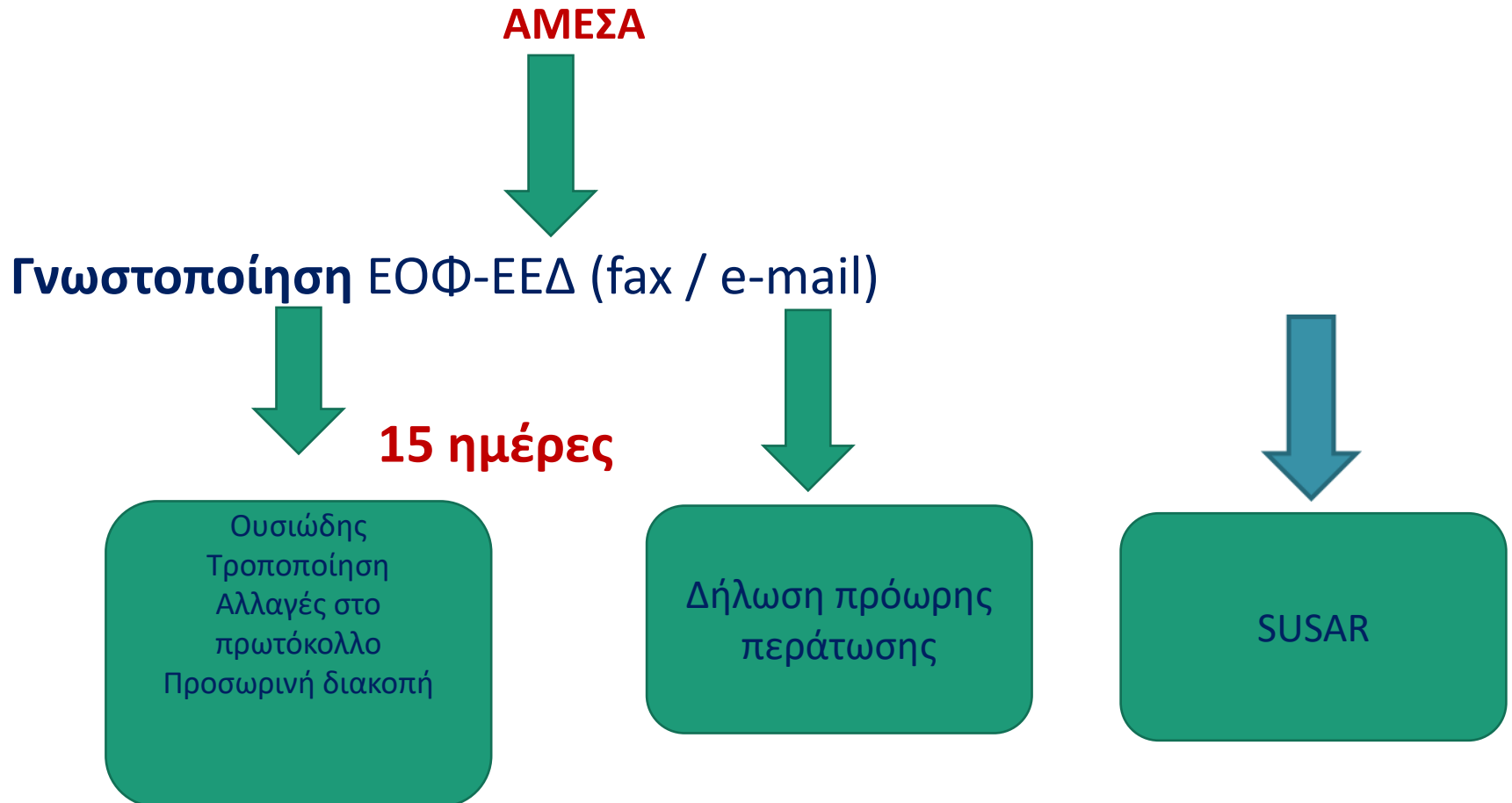
Όταν ένα συμβάν μπορεί να βλάψει την ασφάλεια των συμμετεχόντων

Λαμβάνονται χωρίς να προηγηθεί ενημέρωση των αρμόδιων αρχών

- **Πρόωρος τερματισμός**
- **Προσωρινή διακοπή:**
 - α. διακοπή ένταξης ασθενών
 - β. διακοπή θεραπείας όσων έχουν ενταχθεί
- **Επιπλέον μέτρα επιτήρησης**

Γνωστοποίηση επειγόντων μέτρων ασφαλείας

- Εφαρμογή





Clinical trials for covid-19 AND treatment

The European Union Clinical Trials Register allows you to search for protocol and results information on:

- interventional clinical trials that are conducted in the European Union (EU) and the European Economic Area (EEA);
- clinical trials conducted outside the EU / EEA that are linked to European paediatric-medicine development.

Learn [more about the EU Clinical Trials Register](#) including the source of the information and the legal basis.

The EU Clinical Trials Register currently displays **40667** clinical trials with a EudraCT protocol, of which **6638** are clinical trials conducted with subjects less than 18 years old.

The register also displays information on **18700** older paediatric trials (in scope of Article 45 of the Paediatric Regulation (EC) No 1901/2006).



Examples: Cancer AND drug name. Pneumonia AND sponsor name.

[How to search \[pdf\]](#)

Advanced Search: [Search tools](#)

Trials with a EudraCT protocol (445)

Paediatric studies in scope of Art45 of the Paediatric Regulation (0)

145 result(s) found for: covid-19 AND treatment. Displaying page 1 of 23

Κείμενο Ερωτήσεων-Απαντήσεων που αφορούν την τοπική εφαρμογή του Κανονισμού (ΕΕ) Αρ. 536/2014 (CTR) στην Ελλάδα

ΣΚΟΠΟΣ

Το παρόν κείμενο αποσκοπεί στη παροχή διευκρινίσεων επί ερωτημάτων σχετικά με την εφαρμογή του CTR στην Ελλάδα μέσω του [Πληροφοριακού Συστήματος Κλινικών Δοκιμών \(CTIS\)](#), ειδικά ως προς τις αρμοδιότητες του ΕΟΦ (γενικά θέματα και πτυχές του Μέρους I της αίτησης).

- ο Για διευκρινίσεις σχετικά με τις πτυχές του Μέρους II της αίτησης, παρακαλούμε να συμβουλευέστε την [Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας](#)
- ο Για γενικότερες διευκρινίσεις σχετικά με την εφαρμογή του CTR στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (ΕΟΧ), παρακαλούμε να συμβουλευέστε το κείμενο των Ερωτήσεων-Απαντήσεων και τα υπόλοιπα διευκρινιστικά έγγραφα της Ευρ. Επιτροπής, που είναι διαθέσιμα στο [Eudralex 10](#)
- ο Για θέματα εκπαίδευσης στο CTIS παρακαλούμε να επισκεφθείτε την [ειδική υπο-ενότητα στη σελίδα του EMA](#)

Γενικά Ερωτήματα & ερωτήματα που αφορούν την αξιολόγηση από τον ΕΟΦ (Μέρος I)		
α/α	Ερώτημα	Απάντηση
1	Χρειάζεται να συμπληρωθούν και να εισαχθούν στο CTIS τα τυποποιημένα έντυπα που χρησιμοποιούνταν στις αιτήσεις υπό την Οδηγία 2001/20 (CTD); π.χ.: ΔΦΜΕ-Ε.4200-1 (Αρχική Αίτηση) ΔΦΜΕ-Ε.4200-2 (Συνοδευτική Επιστολή) ΔΦΜΕ-Ε.4200-3 (Αίτηση Τροποποίησης) ΔΦΜΕ-Ε.4200-4 (Δήλωση Περάτωσης)	Όχι. Τα έγγραφα που χρησιμοποιούνται στις αιτήσεις υπό τον CTD, δεν εισάγονται στο CTIS. <ul style="list-style-type: none"> ο Το ίδιο ισχύει και για οποιαδήποτε συνοδευτικά/συμπληρωματικά τμήματα τεκμηρίωσης περιγράφονται σε αυτά τα έγγραφα, εκτός και αν απαιτούνται ειδικά από τον CTR. <p>Σημ.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Για τις κλινικές δοκιμές που μεταβαίνουν ή υποβάλλονται για πρώτη φορά υπό τον CTR, η συμπλήρωση της αίτησης και των στοιχείων του φακέλου γίνεται αποκλειστικά και μόνο ηλεκτρονικά, στο CTIS. 2. Το περιεχόμενο της ηλεκτρονικής αίτησης στο CTIS, τα στοιχεία του φακέλου (δομημένα δεδομένα και συνοδευτικά έγγραφα) περιγράφονται αναλυτικά στον CTR και τα Παραρτήματα του CTR 3. Ο ΕΟΦ αξιολογεί τις πληροφορίες που αφορούν τις πτυχές του Μέρους I (Part I) του φακέλου, είτε πρόκειται για αρχική αίτηση, είτε για ουσιαστική τροποποίηση ή για προσθήκη της Ελλάδος ως Κράτους Μέλους.

CTR Q&A GR, v1.0, 27.05.2022

Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers September 2022

September 2022

The rules governing medicinal products in the European Union
VOLUME 10 - Guidance documents applying to clinical trials

CLINICAL TRIALS REGULATION (EU) NO 536/2014

QUESTIONS & ANSWERS

VERSION 6.2

Submitted for discussion to the Expert Group on Clinical Trials and through written
procedure to the Clinical Trials Coordination and Advisory Group

Document history:	
Date of discussion by the expert group on Clinical Trials	06/07/2022
Date of circulation to the Clinical Trials Coordination and Advisory Group :	05/08/2022 until 26/08/2022
Date of publication:	
Supersedes:	6.1
	NEW 1.24 Updated Q&A 2.6 No. 94 Updated Q&A 3.8. No. 171 Updated Chapter 11

Real-World Data (RWD) and Real-World Evidence (RWE)

Τι είναι τα RWD και από πού προέρχονται;

Τα **δεδομένα του** πραγματικού κόσμου είναι δεδομένα που σχετίζονται με την κατάσταση της υγείας των ασθενών ή / και την παροχή υγειονομικής περίθαλψης, τα οποία συλλέγονται συνήθως από μια ποικιλία πηγών, για παράδειγμα:

Ηλεκτρονικοί φάκελοι υγείας (EHR)

Ιατρικά έγγραφα, δεδομένα τιμολόγησης και στοιχεία ασφάλισης

Δεδομένα από μητρώα φαρμάκων και ασθενειών

Δεδομένα που προέρχονται από τον ασθενή, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που προέρχονται από οικιακή χρήση

Δεδομένα που συλλέγονται από άλλες πηγές που μπορούν να παρέχουν πληροφορίες για την κατάσταση της υγείας, όπως κινητές συσκευές

Τι είναι τα RWE;

Τα **αποδεικτικά στοιχεία** του πραγματικού κόσμου είναι κλινικά στοιχεία σχετικά με τη χρήση και τα πιθανά οφέλη ή τους κινδύνους ενός φαρμακευτικού προϊόντος και τα οποία προκύπτουν από την ανάλυση ή/και τη σύνθεση δεδομένων από τον πραγματικό κόσμο (RWD). Τα RWE μπορεί να προκύψουν από διαφορετικούς σχεδιασμούς μελετών, συμπεριλαμβανομένων ενδεικτικά, τυχαιοποιημένων δοκιμών, μεγάλων απλών δοκιμών, πραγματιστικών δοκιμών (Pragmatic trials) και μελετών παρατήρησης (προοπτικές ή / και αναδρομικές).

Τα αποδεικτικά στοιχεία του πραγματικού κόσμου (RWE):

- Λαμβάνονται από δεδομένα πραγματικού κόσμου (RWD), ως δεδομένα παρατήρησης , εκτός του πλαισίου των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCT) και δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της συνήθους κλινικής πρακτικής.
- Προκειμένου να χρησιμοποιηθούν δεδομένα πραγματικού κόσμου για τη δημιουργία αποδεικτικών στοιχείων, τα δεδομένα πρέπει να είναι επαρκούς ποιότητας. Οι Kahn et al. όρισαν την ποιότητα των δεδομένων ως αποτελούμενη από τρία συστατικά:
 - (1) συμμόρφωση /conformance (οι τιμές δεδομένων συμμορφώνονται με καθορισμένα πρότυπα και μορφές
 - (2) πληρότητα/completeness (υπάρχουν τιμές δεδομένων;) και
 - (3) αληθοφάνεια/plausibility (είναι αξιόπιστες οι τιμές δεδομένων;)
- Για την αξιοποίηση των **RWE** είναι απαραίτητη η δημιουργία Κανονιστικού Πλαισίου, εξειδικευμένων κατευθυντήριων γραμμών, συνεργασίας μεταξύ όλων των εμπλεκόμενων στην ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων.

ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΠΗΓΕΣ RWE

- Μελέτες παρατήρησης (Non- interventional studies)
- PAES (Post-approval efficacy study)
- PASS (Post-approval safety study)
- Δίκτυα π.χ. European Network of Centre's in Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP)
- Ηλεκτρονικοί φάκελλοι ασθενών
- Μητρώα ασθενών και ασθενειών
- Μεταanalύσεις κλινικών δοκιμών

Η χρησιμότητα των RWE;

- Οι μελέτες με αποδεικτικά στοιχεία από τον πραγματικό κόσμο μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμες πριν και μετά την κυκλοφορία ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος.
- Τα RWE μπορεί να καθοδηγήσουν στρατηγικές κλινικής ανάπτυξης νέων φαρμάκων και να βοηθήσουν στην επιλογή του κατάλληλου σχεδιασμού κλινικών δοκιμών.
- Οι μελέτες που προκύπτουν από τα RWE έχουν τη δυνατότητα να διευκολύνουν την έρευνα για σπάνιες νόσους, όπου οι παραδοσιακές κλινικές δοκιμές είναι συχνά ανεπαρκείς.
- Για ορισμένα ορφανά φάρμακα, η αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί με βάση το RWE.
- Τα RWE χρησιμοποιούνται στην αξιολόγηση της ασφάλειας των φαρμάκων μετά την έγκριση και στη φαρμακοεπαγρύπνηση.
- Γενικά τα RWE δεν αντικαθιστούν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT), εκτός εάν υπάρχει σαφής λόγος επειδή η χρήση των RCT δεν είναι εφικτή.

Χρήσιμα links

- www.eof.gr
- <http://www.ema.europa.eu>
- https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials_en
- https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en
- <http://www.ich.org/home.html>
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf



Σας ευχαριστώ πολύ!!

