

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

Ο νέος Ευρωπαϊκός Κανονισμός 536/2014 για τις κλινικές δοκιμές

Στην Ευρώπη, από το 1980, έχει δοθεί έμφαση ώστε το νομοθετικό και το κανονιστικό πλαίσιο ανάμεσα στα κράτη-μέλη της Κοινότητας να εναρμονιστεί, με σκοπό τη διευκόλυνση της διεξαγωγής και τη μείωση του κόστους των κλινικών δοκιμών. Σήμερα, προχωρώντας με αυτό το εγχείρημα, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή και το Κοινοβούλιο έχουν εγκρίνει μια νέα νομοθετική πράξη ([ΕΕ] αρ. 536/2014), η οποία εν αναμονή να υιοθετηθεί από τα κράτη-μέλη της ΕΕ έχει ήδη αποτελέσει αντικείμενο προβληματισμού και διαλόγου σε επίπεδο προσδοκιών. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η εξέταση του νέου Κανονισμού (ΕΕ) αρ. 536/2014 για τις κλινικές δοκιμές. Διενεργήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση και 39 άρθρα πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού. Στο 74% εκφράζονται θετικές προσδοκίες ως προς τους στόχους του Κανονισμού για τη διευκόλυνση της διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών και σε αντίστοιχο ποσοστό γίνεται κριτική και εκφράζονται προβληματισμοί, αν και όχι πάνω στα ίδια ζητήματα. Στο 38% διευκρινίζεται ότι τα αναμενόμενα ζητήματα θα αφορούν στη μειωμένη προστασία των ασθενών ή στη μειωμένη και λιγότερο ξεκάθαρη σημασία των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας, ενώ στο 38% γίνεται αναφορά σε ανάπτυξη ενδεχόμενων προβλημάτων σε επίπεδο κρατών-μελών κατά την εφαρμογή του Κανονισμού λόγω ανεπαρκούς προετοιμασίας. Τα μείζονα οφέλη από τον Κανονισμό εμφανίζονται να είναι αυτά της ενίσχυσης της έρευνας και της ανάπτυξης στην ΕΕ μέσω της πλήρους εναρμόνισης της ευρωπαϊκής νομοθεσίας για τις κλινικές δοκιμές, της απλοποίησης και της βελτίωσης του ρυθμιστικού πλαισίου τους και της ενίσχυσης της διαφάνειας των εξαγόμενων δεδομένων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα νέα φαρμακευτικά προϊόντα που εισάγονται στην αγορά είναι κατά γενική ομολογία αποτέλεσμα μιας χρονοβόρας, πολυδάπανης και αυξημένου ρίσκου έρευνας που διεξάγεται κατά κύριο λόγο από τις φαρμακευτικές εταιρείες. Δεδομένου ότι η Ευρώπη σήμερα αντιμετωπίζει τον αυξημένο ανταγωνισμό των αναδυόμενων οικονομιών εκ παραλλήλου με τον ανταγωνισμό καινοτομιών σε παγκόσμιο επίπεδο, είναι ζητούμενο να δοθεί ώθηση στην ανάπτυξη της έρευνας προς εξεύρεση νέων φαρμάκων και θεραπειών για την ενίσχυση της φαρμακοβιομηχανίας.¹

Οι κλινικές δοκιμές, το τελευταίο στάδιο πριν από την εισαγωγή ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά και ως ο μοναδικός τρόπος για την τεκμηρίωση της παραγωγής ενός νέου καινοτόμου φαρμάκου, καθώς διεξάγονται σε ανθρώπους, υπόκεινται σε νομοθεσίες και κανονισμούς προκειμένου να διασφαλιστούν η ασφάλεια και τα δικαιώματα των συμμετεχόντων.

Οι ρυθμίσεις περί έναρξης και διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών μέχρι το 2004 αποτελούσαν εθνική ευθύνη. Με την Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/20/ΕΚ («Οδηγία») του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου δημιουργήθηκε ένα περισσότερο κοινό ρυθμιστικό πλαίσιο για τη ροή των διαδικασιών κατά την έναρξη, τη διεξαγωγή και την περάτωση των κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη, μέσω της εφαρμογής της Καλής Κλινικής Πρακτικής.² Η εν λόγω Οδηγία θα εξυπηρετούσε μια ανάγκη εκλογίκευσης και εναρμόνισης των σχετικών νομοθεσιών προς την κατεύθυνση της μείωσης του κόστους της διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών.³

Σήμερα, προς την ολοκλήρωση του ίδιου αυτού εγχειρήματος, ο επικείμενος Ευρωπαϊκός Κανονισμός (ΕΕ) αρ. 536/2014 («Κανονισμός»)⁴ αναμένεται να ενισχύσει την επιστημονική έρευνα και τη βιομηχανική ανάπτυξη. Θα διευκολύνει τη διακρατική συνεργασία, θα εισάγει απλοποιημένους κανόνες και θα προωθεί την επικοινωνία και τη διεκπεραίωση εργασιών με ηλεκτρονικό τρόπο. Σε κάθε πε-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(1):106-115
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(1):106-115

Ε. Χαλκιαδάκη,¹
Π. Γαλάνης,²
Δ. Λάμνισος¹

¹Τμήμα Επιστημών Υγείας, Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

²Τμήμα Νοσηλευτικής, Εργαστήριο Οργάνωσης και Αξιολόγησης Υπηρεσιών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

The new European Regulation 536/2014 concerning clinical trials: A systematic review

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

2001/20/ΕΕ
(ΕΕ) αρ. 536/2014
Εναρμόνιση
Ευρωπαϊκός κανονισμός
Κλινικές δοκιμές

Υποβλήθηκε 27.5.2019

Εγκρίθηκε 31.5.2019

ρίπτωση, και βάσει της προηγούμενης εμπειρίας, πρόκειται για μια πρόκληση που θα έχει ως σκοπό να συμβάλει στη μεγέθυνση της καινοτομίας στα φαρμακευτικά προϊόντα σε ευρωπαϊκό έδαφος.⁵ Στο μέλλον, η ταχεία διεκπεραίωση των διαδικασιών έγκρισης και η υποχρεωτική επικοινωνία των εμπλεκόμενων φορέων, αντλώντας τις ζητούμενες πληροφορίες από την πύλη της ΕΕ (EU Portal), θα προσέφερε σημαντική διευκόλυνση στους χορηγούς, στους αρμόδιους εθνικούς φορείς και στις Επιτροπές Δεοντολογίας.⁵

Στις 16 Απριλίου του 2014, ο νέος Κανονισμός (ΕΕ) αρ. 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση που καταργεί την Οδηγία 2001/20/ΕΚ υιοθετήθηκε και στη συνέχεια δημοσιεύτηκε στην επίσημη εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ο Κανονισμός των κλινικών δοκιμών στοχεύει στην ενίσχυση ενός ευνοϊκού περιβάλλοντος για τη διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών με γνώμονα την ασφάλεια των ασθενών στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.⁶ Ο Κανονισμός τέθηκε σε ισχύ στις 16 Ιουνίου του 2014, αλλά δεν έχει εφαρμοστεί ακόμη. Στη μεταβατική αυτή περίοδο, οι κλινικές δοκιμές θα διεξάγονται με βάση την ισχύουσα Οδηγία, ενώ η τελευταία θα καταργηθεί την ημέρα που θα εφαρμοστεί ο Κανονισμός, με εξαίρεση μια τριετή περίοδο συνύπαρξης για τις εξής περιπτώσεις: (α) Αιτήσεις κλινικών δοκιμών που υποβλήθηκαν πριν από την εφαρμογή του κανονισμού, (β) αιτήσεις κλινικών δοκιμών που υποβλήθηκαν ένα έτος μετά την εφαρμογή του Κανονισμού, στην περίπτωση κατά την οποία ο χορηγός επέλεξε το παλαιό σύστημα.⁶

Αντίστοιχα, οι συμπληρωματικές οδηγίες αναφορικά με τους κανόνες Καλής Κλινικής Πρακτικής, όπως και οι απαιτήσεις για την εξουσιοδότηση παρασκευής ή εισαγωγής φαρμακευτικών προϊόντων, θα βρίσκουν εφαρμογή για κλινικές δοκιμές που διεξάγονται υπό το κανονιστικό και ρυθμιστικό πλαίσιο της Οδηγίας μέχρι τη λήξη της μεταβατικής περιόδου. Το ίδιο ισχύει και για τις οδηγίες που αφορούν στην Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική.⁶

Οι γενικοί στόχοι του νέου Κανονισμού αφορούν στην προστασία, στην ασφάλεια, στην αξιοπρέπεια και στην ευεξία των συμμετεχόντων, αλλά και στην αξιοπιστία και ισχύ των παραγόμενων δεδομένων από τις κλινικές δοκιμές. Εστιάζουν στην προώθηση της καινοτομίας και στην εναρμόνιση και απλοποίηση της αίτησης έγκρισης και αξιολόγησης των κλινικών δοκιμών, ιδίως στις πολυκεντρικές δοκιμές, αλλά και στην επίβλεψη των κλινικών δοκιμών στα κράτη-μέλη. Επιδιώκουν δε να ενδυναμώσουν τη διαφάνεια, διατηρώντας την ισορροπία μεταξύ προστασίας της δημόσιας υγείας και της προώθησης της καινοτομίας στην ιατρική έρευνα, αναγνωρίζοντας το νόμιμο οικονομικό συμφέρον των αιτούντων.^{7,8}

Ο νέος Κανονισμός αποτελεί μια δεσμευτική νομοθετική πράξη, η οποία θα υιοθετηθεί ως έχει από όλα τα κράτη-μέλη και θα είναι άμεσα σε χρήση, όπως ένας νόμος.^{7,9} Θεωρείται ότι είναι σύμφωνος με τα σημαντικότερα διεθνή έγγραφα καθοδήγησης για τις κλινικές δοκιμές, όπως η έκδοση 2008 της Διακήρυξης του Helsinki της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης και οι αρχές Καλής Κλινικής Πρακτικής που εκπορεύονται από τη Διακήρυξη του Helsinki.¹⁰ Ο Κανονισμός, όπως και η ισχύουσα Οδηγία, καλύπτει τις παρεμβατικές κλινικές δοκιμές φαρμακευτικών προϊόντων σε ανθρώπους, ενώ πλέον, υπάρχει και μια προσθήκη που αφορά στις κλινικές δοκιμές χαμηλής παρεμβατικότητας. Τέλος, όπως και με την Οδηγία, δεν καλύπτονται οι μη παρεμβατικές δοκιμές αλλά και οι δοκιμές που δεν αφορούν σε φαρμακευτικά προϊόντα, αλλά σε ιατροτεχνολογικά ή σε χειρουργικές επεμβάσεις. Ακόμη, προβλέπει ότι ο φάκελος κατάθεσης θα είναι επίσης εναρμονισμένος για όλα τα κράτη-μέλη.⁷

Ο νέος Κανονισμός επιφέρει κάποιες βασικές αλλαγές, οι οποίες αναμένεται να απλοποιήσουν σημαντικά το ρυθμιστικό πλαίσιο των κλινικών δοκιμών. Προβλέπει μια μοναδική διαδικασία ηλεκτρονικής υποβολής για έγκριση για τις πολυκεντρικές/πολυεθνικές μελέτες μέσω της πύλης της ΕΕ.¹⁰ Τα δεδομένα και οι πληροφορίες που θα υποβάλλονται μέσω της πύλης της ΕΕ θα αποθηκεύονται στη βάση δεδομένων της ΕΕ. Η εν λόγω βάση θα επιτρέπει τη συνεργασία μεταξύ των αρμόδιων αρχών, των ενδιαφερόμενων κρατών-μελών, στον βαθμό που αυτό είναι αναγκαίο για την εφαρμογή του Κανονισμού και την αναζήτηση ορισμένων κλινικών δοκιμών.¹⁰

Σε όλα τα κράτη-μέλη καθιερώνεται η συνεργασία μεταξύ τους προκειμένου να ολοκληρωθεί η αξιολόγηση, η οποία θα περνά από τη φάση της γενικής και της εθνικής αξιολόγησης. Κατά τη γενική αξιολόγηση, θα γίνεται μια αρχική αξιολόγηση από το αναφέρον κράτος-μέλος, το οποίο θα έχει ρόλο συντονιστή ανάμεσα στα συμμετέχοντα κράτη. Η διαδικασία για την ολοκλήρωση της αρχικής αξιολόγησης θα διαρκεί έως και 45 ημέρες (αντί για 60 ημέρες, όπως ισχύει σήμερα) με δυνατότητα παράτασης έως και 31 ημερών. Η αξιολόγηση για την εν λόγω φάση ισχύει για όλα τα εμπλεκόμενα κράτη-μέλη και συντονίζεται από το αναφέρον κράτος-μέλος.¹⁰

Η εθνική αξιολόγηση, από την άλλη πλευρά, γίνεται από το κάθε ενδιαφερόμενο κράτος-μέλος χωριστά, αλλά ταυτόχρονα με τη γενική αξιολόγηση. Κάθε ενδιαφερόμενο κράτος-μέλος ολοκληρώνει την αξιολόγησή του εντός 45 ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης, με δυνατότητα παράτασης 31 ημερών και υποβάλλει, μέσω της πύλης, την έκθεση αξιολόγησης στον χορηγό.¹⁰

Σκοπός της παρούσας συστηματικής βιβλιογραφικής

ανασκόπησης ήταν η εξέταση του νέου ευρωπαϊκού Κανονισμού (ΕΕ) αρ. 536/2014 για τις κλινικές δοκιμές, ο οποίος θα αφορά στο ρυθμιστικό πλαίσιο των κλινικών δοκιμών.

2. ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

2.1. Στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις εξής ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: ScienceDirect, Academic OneFile, MEDLINE Complete, InfoTrac Health Reference Center Academic, eBook Index, BASE, Expanded Academic ASAP, J-STAGE, Health & Wellness Resource Center, General OneFile, CINAHL Plus with Full Text, Directory of Open Access Journals, British Library Document Supply Centre Inside Serials & Conference Proceedings, HeinOnline, Business Insights: Essentials, Business Insights Global, Food Science Source, SciELO, InfoTrac LegalTrac, General Reference Center Gold, PASCAL Archive, FRANCIS Archive, Westlaw UK, ERIC, eBook Collection (EBSCOhost), Opposing Viewpoints in Context, eBook Academic Collection, (EBSCOhost), SwePub, AGRIS, Student Resources in Context, Science In Context, Small Business Resource Center και Journals@OVID. Η αναζήτηση έλαβε χώρα μεταξύ 1.1.2014 και 1.11.2018, με τον εξής αλγόριθμο (clinical trial* OR EU) AND (2001/20/EU OR 536/2014 OR CTR OR Regulation OR EudraCT OR EU Portal). Κατά τη συγκεκριμένη αναζήτηση δεν εντοπίστηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις σχετικές με το ερευνητικό ερώτημα.

2.2. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών

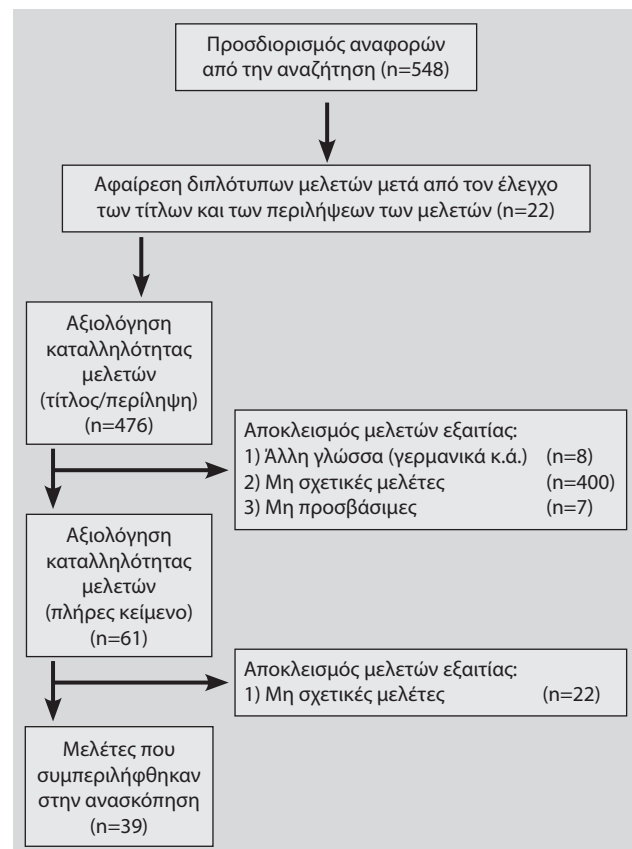
Η αναζήτηση βασίστηκε στα εξής κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού: (α) Γλώσσα: Άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα. (β) Χρόνος: Άρθρα που δημοσιεύτηκαν κατά το χρονικό διάστημα 2014–2018, αφού δηλαδή ανακοινώθηκε επίσημα ο νέος Κανονισμός (ΕΕ) αρ. 536/2014. (γ) Περιεχόμενο άρθρων: Άρθρα που αναλύουν τη σχέση μεταξύ της αναμενόμενης εφαρμογής του νέου Κανονισμού (ΕΕ) αρ. 536/2014 και των ζητημάτων που παραμένουν ή και ανέκυψαν από την εφαρμογή της πρώτης Οδηγίας και προβλέπεται να αντιμετωπιστούν. (δ) Γεωγραφικός περιορισμός: Ευρώπη, αφού τόσο η Οδηγία όσο και ο νέος Κανονισμός έχουν εφαρμογή μόνο στα κράτη-μέλη της ΕΕ. Μόνη εξαίρεση αποτελεί ένα άρθρο το οποίο αναφέρεται σε ΕΕ και Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ).¹⁷

Συνολικά, εντοπίστηκαν 548 αναφορές από τις δύο αναζητήσεις οι οποίες πραγματοποιήθηκαν ταυτόχρονα σε όλες τις βάσεις δεδομένων που προαναφέρονται, ενώ δεν βρέθηκε κάποια συστηματική ανασκόπηση στο θέμα

των ευρωπαϊκών νομοθεσιών για τις κλινικές δοκιμές. Μετά την αφαίρεση των διπλότυπων αναφορών, 476 αναφορές αξιολογήθηκαν με βάση τον τίτλο ή και τις περιλήψεις. Από τις αναφορές αυτές, 415 στο σύνολο δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου βάσει τίτλου και περιλήψεων και αποκλείστηκαν. Συγκεκριμένα, 8 αναφορές ήταν σε γλώσσα διαφορετική της αγγλικής, κυρίως γερμανική, 7 αναφορές δεν ήταν προσβάσιμες, ενώ 415 κρίθηκαν ως μη σχετικές με το θέμα της αναζήτησης και των επί μέρους ερωτημάτων. Οι υπόλοιπες 61 αναφορές αξιολογήθηκαν για την καταλληλότητά τους με βάση το πλήρες κείμενο. Έπειτα από αξιολόγηση αυτών, 22 αναφορές κρίθηκαν ότι δεν πληρούν τα κριτήρια εισόδου ως μη σχετικές και αποκλείστηκαν, ενώ 39 αναφορές συμπεριλήφθηκαν τελικά στην παρούσα ανασκόπηση. Το διάγραμμα ροής της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης παρουσιάζεται στην εικόνα 1.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα άρθρα που ανευρέθηκαν, είτε αφορούν σε μια γενική παρουσίαση του νέου Κανονισμού, είτε σχολιάζουν



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής της συστηματικής ανασκόπησης.

τον Κανονισμό σε σχέση με την προγενέστερη Οδηγία, τα προβλήματα που αναμένεται να επιλύσει, αλλά εκφράζουν και προβληματισμούς ως προς τις δυνατότητες και τις αδυναμίες του Κανονισμού σε σχέση με τις απαιτήσεις της κλινικής έρευνας στην Ευρώπη.

Έτσι, προβληματισμοί για τις κλινικές δοκιμές στην Ευρώπη εκφράζονται στο 31% επί του συνόλου των άρθρων που εξετάστηκαν. Το 67% των άρθρων αναφέρονται σε παράγοντες που σχετίζονται με την Οδηγία και ευθύνονται για τη χαμηλή ανταγωνιστικότητα της Ευρώπης. Στο 74% των περιπτώσεων εκφράζονται θετικές προσδοκίες από τον Κανονισμό, ενώ στο ίδιο ποσοστό γίνεται κριτική και εκφράζονται προβληματισμοί.

Στο 26% των άρθρων τα σημεία του Κανονισμού που θεωρούνται προβληματικά, αναλύονται ως προς το ενδεχόμενο να επιφέρουν επιπρόσθετα ζητήματα κατά την εφαρμογή του, ενώ στο 38% των άρθρων διευκρινίζεται ότι τα αναμενόμενα ζητήματα θα αφορούν στη μειωμένη προστασία των ασθενών ή στη μειωμένη και προβληματική σημασία των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας. Τέλος, στο 38% των άρθρων γίνεται αναφορά σε ενδεχόμενα προβλήματα που θα αναπτυχθούν σε επίπεδο κρατών-μελών κατά την εφαρμογή του Κανονισμού ή, αντίθετα, σε πρωτοβουλίες οι οποίες έχουν ληφθεί για την ταχεία και ομαλή εφαρμογή του.

Οι αναφορές που έχουν συμπεριληφθεί αφορούν βέβαια στο θέμα του επερχόμενου ευρωπαϊκού Κανονισμού για τις κλινικές δοκιμές, θέτουν όμως διαφορετικούς προβληματισμούς και επιχειρήματα στο ζήτημα της εφαρμογής του και των αναμενόμενων αποτελεσμάτων από αυτή.

Καθώς ο νέος Κανονισμός θα εφαρμοστεί στο σύνολο των ευρωπαϊκών κρατών-μελών, αναζητήθηκαν οι κυρίαρχες απόψεις για τη γενική εικόνα διεξαγωγής κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη. Αναφορικά με τους προβληματισμούς για τις κλινικές δοκιμές στην Ευρώπη, 12 άρθρα συγκλίνουν στο γεγονός ότι έχει παρουσιαστεί μείωση του συνολικού αριθμού των κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη έως και 25% για την περίοδο μετά την εφαρμογή της Οδηγίας,^{5,12-19} ενώ 3 άρθρα αναφέρουν με σαφήνεια ότι σημαντικό ρόλο σε αυτή την εξέλιξη διαδραμάτισε η εφαρμογή της Οδηγίας.²⁰⁻²²

Οι παράγοντες που σχετίζονται με την Οδηγία και ευθύνονται για τη χαμηλή ανταγωνιστικότητα της Ευρώπης στο πεδίο των κλινικών δοκιμών εμφανίζονται συχνότερα, προσεγγίζοντας το 25% για την περίοδο μετά την εφαρμογή της Οδηγίας.^{5,12-15,17,18,22-26}

Ο επόμενος μείζων παράγοντας που απαντάται με σχεδόν ίση συχνότητα είναι οι μεγάλοι χρόνοι αναμονής για την έγκριση μιας αίτησης από τις Επιτροπές Ηθικής

και Δεοντολογίας και τις αρμόδιες εγκριτικές αρχές κάθε κράτους-μέλους. Στο ίδιο πνεύμα, αλλά με ξεχωριστή αναφορά εντοπίζεται και η γραφειοκρατία που διατρέχει το ρυθμιστικό πλαίσιο των κλινικών δοκιμών, όπως και η πολυπλοκότητά του, φαινόμενα τα οποία ασφαλώς διαφοροποιούνται από χώρα σε χώρα.^{5,12-19,20,22-27}

Επί πλέον, ανακύπτει το ζήτημα της ορθής και έγκαιρης καταγραφής των κλινικών δοκιμών και του ζητήματος της διαφάνειας που συνδέεται με αυτές, κατά πόσο δηλαδή δημοσιοποιούνται τα δεδομένα τα οποία προκύπτουν από τη διενέργεια των κλινικών δοκιμών και είναι προσβάσιμα από το ευρύ κοινό. Το θέμα της διαφάνειας ανακύπτει σε 5 άρθρα ως αναγκαιότητα βελτίωσης της καταγραφής των κλινικών δοκιμών και δημοσίευσης των αποτελεσμάτων μέσω της δημιουργίας σαφών οδηγιών και συνδέεται με την έλλειψη εμπιστοσύνης του κοινού αναφορικά με τις κλινικές δοκιμές, αλλά και με τη δυσκολία στρατολόγησης ασθενών για την έναρξη μιας κλινικής δοκιμής λόγω της υπάρχουσας δυσπιστίας και αποκλεισμού του κοινού από την πληροφόρηση.^{11,16,17,28-30}

Σχετικά με το κόστος διεξαγωγής, διευκρινίζεται ότι μπορεί να αφορά στην επέκταση του αναγκαίου προσωπικού για τη διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών αλλά και του αυξημένου χρονικού διαστήματος κατά το οποίο απασχολείται από την αίτηση για την έγκριση έναρξης μιας κλινικής δοκιμής μέχρι την περάτωση της και την έγκριση του υπό δοκιμή φαρμάκου στην αγορά. Ακόμη, μπορεί να αφορά στην αυξημένη εμπλοκή φορέων που σχετίζονται με την παρακολούθηση, τον έλεγχο και την έγκριση των κλινικών δοκιμών.

Σημειώνεται ακόμη ότι οι υφιστάμενες διαφοροποιήσεις στη νομοθεσία και στο ρυθμιστικό πλαίσιο διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών, οι μεγάλοι χρόνοι αναμονής μέχρι την έγκρισή τους, η πολυπλοκότητα του ρυθμιστικού πλαισίου του και η γραφειοκρατία που συνεπάγεται αποτελούν επίσης παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν το κόστος των κλινικών δοκιμών. Ακόμη και η καθυστέρηση ή η αδυναμία στρατολόγησης ασθενών ώστε να αρχίσει μια κλινική δοκιμή συνεπάγεται αυξημένο κόστος. Συνεπώς, η μεγέθυνση του κόστους των κλινικών δοκιμών και οι καθυστερήσεις αναδεικνύονται ως οι κυριότεροι αποτρεπτικοί παράγοντες για τις φαρμακευτικές εταιρείες που εξετάζουν την Ευρώπη ως χώρο επένδυσης.

Αναφορικά με τα σημεία-κλειδιά του Κανονισμού, το σημαντικότερο είναι η δημιουργία των EU Portal/EU Database, τα οποία είναι τα πληροφοριακά συστήματα που θα επιτρέψουν την καταγραφή των κλινικών δοκιμών σε μια κοινή βάση δεδομένων σε ευρωπαϊκό επίπεδο, την προσβασιμότητά τους από πολλαπλούς χρήστες με διαφο-

ρετικό επίπεδο κατανόησης και σκοπιμότητες, την άμεση επικοινωνία όλων των εμπλεκομένων, την ηλεκτρονική υποβολή των αιτήσεων κ.ά.^{5,13,15,17,19,20,22,25,29}

Άλλα σημεία του Κανονισμού τα οποία εντοπίζονται με χαμηλή συχνότητα είναι η αλλαγή/απλοποίηση της διαδικασίας αίτησης και έγκρισής της,^{14,17} η δυνατότητα άμεσης υιοθέτησης του Κανονισμού,^{14,17,18} η υποχρεωτική εκπαίδευση των υπευθύνων ιατρών στις αρχές Καλής Κλινικής Πρακτικής³⁷ και η κοινή αξιολόγηση από όλα τα εμπλεκόμενα κράτη-μέλη.^{16,32}

Ως προς τους παράγοντες που εμποδίζουν την ταχεία εφαρμογή του Κανονισμού και το αναμενόμενο έτος εφαρμογής του, βρέθηκε ότι η αρχική ανακοίνωση για την εφαρμογή του Κανονισμού ήταν το 2016, χωρίς όμως να έχει εφαρμοστεί μέχρι σήμερα. Ο βασικός λόγος με τον οποίο συμφωνούν όλες οι αναφορές που θίγουν το θέμα, είναι ότι αναμένεται να αναπτυχθούν και να οριστικοποιηθούν τα πληροφοριακά συστήματα EU Portal/EU Database και μέχρι τότε δεν μπορεί να τεθεί σε εφαρμογή.^{14,16-17,20,22,29-34}

Αναφορικά με τις προσδοκίες των εμπλεκομένων από την εφαρμογή του νέου ευρωπαϊκού Κανονισμού, τα άρθρα παρουσιάζουν μεγαλύτερη ανταπόκριση και ποικιλία στις απόψεις που εκφράζονται και συνολικά θα ορίζαμε 8 βασικά ζητήματα τα οποία εκτείνονται σε μεγάλο εύρος και αφορούν σε γενικές προσδοκίες για τις κλινικές δοκιμές στην Ευρώπη αλλά και σε ειδικά χαρακτηριστικά τους, όπως υποκατηγορίες κλινικών δοκιμών ή τον τρόπο με τον οποίο οι εμπλεκόμενοι (χορηγοί, εγκριτικές αρχές, ασθενείς κ.λπ.) επωφελούνται ή ζημιώνονται.

Έτσι, ως προς το ζήτημα της ενίσχυσης της έρευνας και της ανάπτυξης στην ΕΕ αλλά και της ανταγωνιστικότητας της τελευταίας, αναμένεται ότι ο Κανονισμός θα δώσει ώθηση, λύνοντας και διευθετώντας προβλήματα που προέκυψαν από την εφαρμογή της Οδηγίας.^{5,12-14,17,19,20,24,27,30,31,33-35} Με την ίδια συχνότητα εκφράζεται και η προσδοκία για την πλήρη εναρμόνιση της ευρωπαϊκής νομοθεσίας και του ρυθμιστικού πλαισίου που αφορούν στις κλινικές δοκιμές, ώστε να επαλειφθούν οι εναπομένουσες αποκλίσεις ανάμεσα στα κράτη-μέλη.^{5,12,13,15,18,24,26,27,30,33,36-38}

Ένα πιο ειδικό θέμα, αυτό της διαφάνειας μέσω της δημοσίευσης των εξαγόμενων δεδομένων των κλινικών δοκιμών, αφ' ενός συνδέεται με την αύξηση της εμπιστοσύνης του κοινού και αφ' ετέρου αναμένεται να διευκολύνει την εμπλοκή του και την περαιτέρω κατανόηση σχετικά με τη δράση ενός φαρμάκου. Από την άλλη πλευρά, η έγκαιρη και συστηματική δημοσιοποίηση δεδομένων ανεξάρτητα από την έκβαση μιας δοκιμής θα βελτιώνει την εγκυρότητα συστηματικών αναλύσεων και μετα-ανα-

λύσεων όσον αφορά σε ειδικά θέματα δημόσιας υγείας, που ενδεχομένως σήμερα βασίζονται σε περιορισμένα δεδομένα και συνεπώς ενέχουν μεροληψία. Η ενίσχυση λοιπόν της διαφάνειας και της ενημέρωσης του κοινού αναμένεται να αυξηθεί.^{14,19-22,28,29,33,38-40}

Το τελευταίο μείζον θέμα που αναμένεται να διευθετηθεί από την εφαρμογή του Κανονισμού είναι αυτό της απλοποίησης και της βελτίωσης του ρυθμιστικού πλαισίου για τις κλινικές δοκιμές και ειδικότερα της διαδικασίας έγκρισής τους από τις Επιτροπές Ηθικής και Δεοντολογίας/εγκριτικές αρχές. Σε 15 άρθρα εκφράζεται η προσδοκία για τη βελτίωση του υπάρχοντος περίπλοκου και χρονοβόρου στην τήρησή του ρυθμιστικού πλαισίου.^{5,12-16,18,19,21,22,24,32,33,41}

Κάποιες επί πλέον προσδοκίες που εκφράζονται από τον Κανονισμό, αν και με πολύ μικρότερη συχνότητα, είναι η ανάπτυξη επιστημονικής συνεργασίας εντός των κρατών-μελών της ΕΕ μέσω της έγκαιρης και συστηματικής δημοσίευσης των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών,³³ η ενίσχυση της επιστημονικής αξιολόγησης της αίτησης, έτσι όπως διαμορφώνεται πλέον στο πρώτο μέρος της αξιολόγησης, υπαγόμενο σε κεντρική διαχείριση¹⁶ και η προώθηση των μελετών χαμηλής παρεμβατικότητας μέσω της εναρμόνισης του νομοθετικού πλαισίου.³⁷ Τέλος, παρ' ότι οι περισσότερες από τις εκπεφρασμένες προσδοκίες συνεπάγονται και μείωση του κόστους διεξαγωγής κλινικών δοκιμών, σε δύο άρθρα αναφέρεται συγκεκριμένα και αυτή η παράμετρος.^{13,38}

Οι προσδοκίες από την εφαρμογή του Κανονισμού εκφράζουν τις θετικές αλλαγές που αναμένεται να επιφέρει ο τελευταίος και συνεπώς να δώσει λύση στα μείζονα ζητήματα που ταλανίζουν τους εμπλεκόμενους στις κλινικές δοκιμές. Από την άλλη, εκφράζονται φόβοι και προβληματισμοί ότι ορισμένα ζητήματα ίσως να μην επιλυθούν επαρκώς ή ότι νέα ζητήματα ενδεχομένως να δημιουργηθούν λόγω ελλείψεων και ασαφειών στο κείμενο του Κανονισμού αλλά και εξ αιτίας του προσανατολισμού του.

Αναφορικά με την κριτική που ασκείται στον Κανονισμό, ανευρέθησαν 14 διαφορετικά ζητήματα που αφορούν στον ρόλο των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας, στις αλλαγές στη διαδικασία έγκρισης των αιτήσεων αδειοδότησης και της υποβολής τους, αρμοδιότητες που παραμένουν εθνική υπόθεση, στις ειδικές κατηγορίες κλινικών δοκιμών, στο ζήτημα της διαφάνειας, όπως και στη δυναμική ανάμεσα στην ενίσχυση της αγοράς των κλινικών δοκιμών και της προώθησης των στόχων της δημόσιας υγείας και της προστασίας των ασθενών.

Πιο συγκεκριμένα, με τη μεγαλύτερη συχνότητα διατυπώνεται το θέμα της μειωμένης βαρύτητας των εθνικών

Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας και της δεοντολογικής αξιολόγησης πρωτοκόλλου.^{12,14,26,41,42} Αναφέρεται ότι οι Επιτροπές Ηθικής και Δεοντολογίας δεν υποχρεούνται πλέον να αξιολογήσουν το πρωτόκολλο, καθώς παρέχεται η δυνατότητα επιλογής για το αν θα γίνει αξιολόγηση από τις Επιτροπές Ηθικής και Δεοντολογίας στο δεύτερο μέρος της συνολικής αξιολόγησης^{34,35} και δεν προβλέπεται επέκταση του χρονικού ορίου για τον σκοπό αυτόν.¹⁵ Η αξιολόγηση των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας περιορίζεται όταν αυτή γίνεται σε εθνικό επίπεδο και τα μειωμένα χρονικά όρια για την έγκριση αίτησης αδειοδότησης θεωρείται ότι μειώνουν τη σημασία τους.²⁴

Εκφράζεται προβληματισμός για τον διαχωρισμό της επιστημονικής και της δεοντολογικής αξιολόγησης της αίτησης έγκρισης (πρώτο και δεύτερο μέρος) και την απουσία πρόβλεψης για την παρεμπόδιση ύπαρξης σύγκρουσης συμφερόντων των εμπλεκόμενων στη λήψη αποφάσεων. Υπογραμμίζεται ακόμη ότι οι Επιτροπές Ηθικής και Δεοντολογίας θα μειωθούν δραματικά,⁴³ ενώ ενδέχεται να παρουσιαστούν ζητήματα αναφορικά με τον τρόπο διαμόρφωσης της «κοινής απόφασης» για την έγκριση της αίτησης και του τρόπου συνεργασίας των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας και των εγκριτικών αρχών, καθώς είναι κάτι που παραμένει εθνική πρωτοβουλία.²² Τέλος, ο Κανονισμός δεν επεξηγεί πλήρως τον ρόλο των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας στο δεύτερο μέρος της αξιολόγησης και κατά πόσο η αξιολόγηση απαιτείται από μια κεντρική Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας ή και από τις περιφερειακές.³² Από μια ανάλογη οπτική, αναφέρεται ότι υπάρχει πρόβλεψη συμμόρφωσης μόνο με τις αρχές της Καλής Κλινικής Πρακτικής, όχι με τις λεπτομερείς οδηγίες Καλής Κλινικής Πρακτικής, όπως προηγουμένως, με αποτέλεσμα να θίγεται η αξιολόγηση των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας.³¹

Παραμένοντας στο ζήτημα της αξιολόγησης και της έκδοσης απόφασης για την αίτηση αδειοδότησης, φαίνεται να υπάρχει μικρό περιθώριο απόρριψης της αξιολόγησης από το συμμετέχον κράτος-μέλος όταν το αναφέρον έχει δώσει θετική γνωμοδότηση. Το γεγονός σχολιάζεται υπό την οπτική του περιορισμού του ρόλου των συμμετεχόντων κρατών-μελών σε σχέση με το αναφέρον. Ακόμη, ενώ το αναφέρον κράτος-μέλος αναμένεται να λάβει υπ' όψη τα σχόλια των συμμετεχόντων κρατών-μελών για την αξιολόγηση, δεν είναι περιορισμένο αυστηρά όπως στην αντίστροφη περίπτωση. Έτσι, η αξιολόγηση από το αναφέρον κράτος-μέλος φαίνεται να υπερισχύει των υπολοίπων και συνεπάγεται επιπτώσεις σε οικονομικό και επιστημονικό επίπεδο.^{15,16,41}

Σε πιο γενικά ζητήματα, εκφράζεται αμφισβήτηση ως

προς τα μελλοντικά αποτελέσματα του Κανονισμού²⁵ και ότι ο Κανονισμός αντανακλά περισσότερο το ενδιαφέρον της ΕΕ για ενίσχυση της αγοράς παρά για την ικανοποίηση των στόχων της δημόσιας υγείας και της διασφάλισης της προστασίας των ασθενών.^{12,21,38} Επίσης, ενδέχεται να αποδειχθεί προβληματική η ταυτόχρονη προσπάθεια διασφάλισης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του υπό δοκιμή φαρμάκου και της συντόμευσης των χρονικών ορίων έγκρισης.¹⁷

Ακόμη, ασκείται κριτική στο γεγονός ότι τα κράτη-μέλη δεν θα μπορούν να νομοθετήσουν πέραν των ορίων του Κανονισμού²⁴ και στο ότι η απόφαση για την επιλογή γλώσσας του φακέλου υποβολής θα γίνεται σε επίπεδο κράτους κι έτσι δεν είναι γνωστό ακόμη πώς θα γίνει η διαχείριση του εν λόγω ζητήματος.³² Ο Κανονισμός φαίνεται να μην παρέχει σαφή απαιτούμενα κατάρτισης του υπεύθυνου ιατρού για μια κλινική δοκιμή, με κίνδυνο ένας ιατρός χωρίς επαρκή εμπειρία να είναι σε θέση να αναλάβει αυτόν τον ρόλο.¹² Επισημαίνεται δε ότι ο Κανονισμός θα πρέπει να θέτει σαφείς κανόνες για τη συμμετοχή ασθενών σε κλινικές δοκιμές ως επείγοντα περιστατικά και να διευθετήσει το ζήτημα της έρευνας σε επείγουσες καταστάσεις, ώστε να διασφαλίζεται η προστασία των ασθενών χωρίς να παρεμποδίζεται η έρευνα.⁴⁴

Σημειώνεται ότι οι μελέτες χαμηλής παρεμβατικότητας προκαλούν ανησυχία, καθώς δεν ορίζεται επακριβώς πότε μια μελέτη εμπίπτει στην κατηγορία των μελετών χαμηλής παρεμβατικότητας.⁵ Αντίστοιχα, δεν υπάρχουν λεπτομερείς οδηγίες για το πλήρες νομικό πλαίσιο και τα απαιτούμενα για τις μη παρεμβατικές μελέτες.⁴⁵ Συνολικά, έχει εκφραστεί η άποψη ότι υπάρχει ανάγκη ενίσχυσης της προστασίας ευάλωτων ομάδων ασθενών¹⁸ και ότι ο Κανονισμός δεν προβλέπει μεταβολή στην ισχύουσα τάση απέναντι στους μη ασφαλισμένους ασθενείς, δηλαδή τον αποκλεισμό τους από τις κλινικές δοκιμές.⁴⁶

Ελλιπείς θεωρούνται και οι οδηγίες σύνταξης περίληψης των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών για το ευρύ κοινό. Οι περιορισμένες οδηγίες συγγραφής περίληψης αποτελεσμάτων για το ευρύ κοινό ενδέχεται να οδηγήσουν σε ποικιλία απόψεων ανάμεσα στους χορηγούς (έκταση κειμένου, γλώσσα κ.ά.).^{17,39} Γενικότερα, όσον αφορά στο ζήτημα της διαφάνειας υπογραμμίζεται ότι απαιτείται συστηματική παρακολούθηση για τη διασφάλιση της δημοσίευσης των αποτελεσμάτων και ότι ίσως να μη διασφαλίζεται η διαφάνεια για όλες τις κλινικές δοκιμές αλλά να εξαρτάται από την ημερομηνία έναρξής τους. Το θέμα της διαφάνειας ενδέχεται να θίξει ακόμη η διχογνωμία για το αν τα εξαγόμενα δεδομένα θα έπρεπε να θεωρούνται εμπορικά απόρρητα κατά τις απαιτήσεις της φαρμακοβιομηχανίας και συνεπώς

να προστατεύονται ή να διατίθενται στο ευρύ κοινό μέσω του EU Portal.^{20,29,38,40}

Πέρα από τα καθ' εαυτά μέρη του Κανονισμού που θεωρούνται προβληματικά ή εν δυνάμει προβληματικά, υπάρχουν και ζητήματα που ενδέχεται να εμφανιστούν ως απόρροια της μορφής που έχει ο Κανονισμός μέχρι στιγμής. Έτσι, αναφορικά με τα νέα ζητήματα που αναμένεται να δημιουργήσει ο Κανονισμός προκύπτει μια μεγάλη ποικιλία απόψεων που προσεγγίζουν πολλές διαφορετικές πτυχές των κλινικών δοκιμών.

Αναφέρεται ότι ο Κανονισμός αναμένεται να επιφέρει πρόσθετη πολυπλοκότητα στις κλινικές δοκιμές, δεδομένου ότι η ιχνηλάτηση και η καταγραφή τους επεκτείνεται στα υπό χρήση αλλά και τα μη χρησιμοποιούμενα φάρμακα και βοηθητικά σκευάσματα πλέον.²³ Ένα περίπλοκο κανονιστικό πλαίσιο ίσως δημιουργηθεί και για τις μη παρεμβατικές μελέτες, λόγω του ότι ο Κανονισμός δεν τις περιλαμβάνει πλέον και ενδεχομένως να αποδειχθεί περίπλοκη η εναρμόνιση του κανονιστικού πλαισίου και ειδικά της διαδικασίας έγκρισης αιτήσεων μεταξύ των κρατών-μελών.⁴⁵

Οι ασαφείς αναφορές στις αρχές Καλής Κλινικής Πρακτικής επίσης ενδέχεται να οδηγήσουν σε προβληματική επικοινωνία μεταξύ των εμπλεκόμενων μερών στη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής ως προς τη συμμόρφωσή τους με τις εν λόγω αρχές. Αντίστροφα, η συρρίκνωση των χρονικών ορίων έγκρισης ενδέχεται να προσβάλλει τις αρχές Καλής Κλινικής Πρακτικής.³¹ Τα νέα μικρά χρονικά περιθώρια αναμένεται να αποδειχθούν πρόκληση και θα απαιτήσουν δομικές αλλαγές, ιδίως αν το κράτος-μέλος αποφασίσει να εμπλέξει και τους δύο φορείς για την αξιολόγηση της αίτησης έγκρισης.^{32,41}

Από την πλευρά των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας, εκφράζεται ανησυχία για αύξηση του όγκου εργασίας στην προσπάθεια σωστής παρακολούθησης της δημοσίευσης των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών,²⁹ ενώ ούτε έχουν διασαφηνιστεί οι κανόνες πρόσβασης στα δεδομένα έτσι ώστε να διασφαλίζεται η εμπιστευτικότητά τους μέχρι την τελική έγκριση του φαρμάκου.³² Παραμένοντας στο θέμα της διαφάνειας, φαίνεται ότι η πρώιμη δημοσίευση δεδομένων εμπορικού συμφέροντος συνεπάγεται ενδεχόμενο όφελος για τις αγορές εκτός ΕΕ,²⁸ ενώ τα καθ' εαυτά ζητήματα της διαφάνειας, του εμπορικού ενδιαφέροντος και της ασφάλειας προσωπικών δεδομένων ενδέχεται να αλληλοθιχθούν με τον τρόπο που τα διαχειρίζεται ο Κανονισμός.²¹

Τέλος, ένα σημείο του Κανονισμού που παραμένει προβληματικό κατά την άποψη ενός αρθρογράφου αφορά στις ευάλωτες ομάδες ασθενών και ίσως οδηγήσει σε υπερπρο-

στασία των ασθενών που ανήκουν σε τέτοιες ομάδες και το αντίθετο γι' αυτούς που δεν ανήκουν σε κάποια επίσημα αναγνωρισμένη ευάλωτη ομάδα.¹⁸

Επίσης, εκφράζονται ανησυχίες για ενδεχόμενη παραβίαση προσωπικών δεδομένων ασθενών, καθώς στην περίπτωση κλινικών δοκιμών με μικρό αριθμό συμμετεχόντων ο ανασυνδυασμός δεδομένων από τη δημοσιοποίησή τους στην EU Database θα μπορούσε να αποκαλύψει την ταυτότητα του ασθενούς.²⁸

Η αποδυνάμωση της δεοντολογικής αξιολόγησης και ο ασαφής ρόλος των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας, όπως περιγράφεται παραπάνω, ίσως επιφέρει μειωμένη προστασία των συμμετεχόντων κατά περιπτώσεις. Το ζήτημα του ρόλου των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας συναντάται με αρκετά μεγάλη συχνότητα και προβληματίζει όχι μόνο ως προς τη δυνατότητα καθορισμού του και τον τρόπο με τον οποίο θα επιλυθεί σε κάθε κράτος-μέλος, αλλά και ως προς την επίδραση που θα έχει στους συμμετέχοντες ασθενείς σε μια κλινική δοκιμή. Αναφέρεται ότι ο αποδυναμωμένος ρόλος των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας έρχεται σε αντιπαράθεση με διεθνώς αποδεκτές διακηρύξεις και αρχές πάνω στις οποίες βασίζονται οι αρχές διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών, τις αρχές Καλής Κλινικής Πρακτικής και τη διακήρυξη του Helsinki.^{12,14,24,26,32,34,35,42,43}

Τέλος, ως προς τα νέα ζητήματα που αναμένεται να δημιουργήσει ο Κανονισμός σε επίπεδο κρατών-μελών, βρέθηκε ότι για την ορθή εφαρμογή του Κανονισμού απαιτούνται ανθρωπίνοι πόροι και τεχνολογία στους οποίους ορισμένα κράτη παρουσιάζουν έλλειψη,^{5,29} ενώ τονίζεται ότι απαιτείται προετοιμασία μεγάλου όγκου σε εθνικό επίπεδο για την υιοθέτηση του Κανονισμού ώστε να ξεπεράσουν το υπάρχον εθνικό νομοθετικό πλαίσιο, το οποίο κατά περιπτώσεις συγκρούεται με τον Κανονισμό. Για παράδειγμα, οι διαφοροποιήσεις στους αριθμούς και στη σύνθεση των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας σε εθνικό επίπεδο αποτελούν πρόκληση για την εφαρμογή του Κανονισμού.^{13,27,36,43,47} Πρόκληση αποτελεί και η έλλειψη σαφών οδηγιών σχετικά με τον τρόπο διαμόρφωσης «κοινής απόφασης» και του τρόπου συνεργασίας των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας και των εγκριτικών αρχών και συνεπώς αναμένεται δυσκολία διαχείρισης από τα κράτη-μέλη.²²

Μεταξύ άλλων, και για τους προαναφερθέντες λόγους, ορισμένα κράτη-μέλη θα επιλέξουν αποκλειστικά την περιορισμένη δεοντολογική αξιολόγηση.¹² Στο σημείο αυτό προκύπτει ακόμη ένα σημαντικό ζήτημα, ότι οι χορηγοί δηλαδή ενδέχεται να μην προτιμήσουν κράτη-μέλη με περιορισμένη δυνατότητα αξιολόγησης ή χαμηλότερου επιπέδου επιστημονικό προσωπικό για τον ρόλο του αναφέροντος κράτους-μέλους.¹⁵

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χαμηλή ανταγωνιστικότητα της ΕΕ στο πεδίο της έρευνας και της ανάπτυξης συνδέεται με τις νέες συνθήκες που δημιούργησε η Οδηγία για τις κλινικές δοκιμές, ένα περιβάλλον με αυξημένα κόστη και χρονοβόρες διαδικασίες που ως επί το πλείστον οφείλονται στο πολύπλοκο ρυθμιστικό πλαίσιο το οποίο δημιουργήθηκε αλλά και στις διαφοροποιήσεις στις εθνικές νομοθεσίες που διατηρήθηκαν, σε μια περίοδο όπου οι πολυεθνικές μελέτες ήταν ήδη διαδεδομένες. Ασφαλώς, η Οδηγία συνέβαλε στη σύγκλιση των εθνικών νομοθεσιών. Ωστόσο, δεν κατόρθωσε να εξαλείψει τις πολλαπλές υποβολές αιτήσεων, για παράδειγμα λόγω των διαφοροποιήσεων.

Οι προσδοκίες από τον Κανονισμό συνωστίζονται γύρω από την επίλυση των προαναφερθέντων εντοπισμένων προβλημάτων και δεν θα πρέπει να παραγνωρίσουμε ότι επί πλέον επιχειρείται η ανάκτηση της εμπιστοσύνης του κοινού μέσω της θέσπισης της υποχρέωσης για δημοσίευση των κλινικών αποτελεσμάτων προς όφελος της έρευνας και της διαφάνειας, αντί του εμπορικού συμφέροντος των φαρμακευτικών εταιρειών.

Στον αντίποδα ωστόσο ορθώνονται κάποιες αρνητικές προβλέψεις, είτε λόγω του περιεχομένου του Κανονισμού, είτε λόγω παραλείψεών του, όπως ισχυρίζονται οι αρθρογράφοι. Αξίζει να σημειώσουμε εδώ ότι, ενώ στις προσδοκίες από τον Κανονισμό οι απόψεις στην αρθρογραφία συγκλίνουν σημαντικά γύρω από τα προαναφερθέντα θέματα, από την άλλη, ως προς την κριτική που του ασκείται, το κύριο θέμα γύρω από το οποίο οι συγγραφείς φαίνεται να συμφωνούν είναι αυτό των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας.

Έτσι, φαίνεται να θυσιάζεται το κεκτημένο του ανελαστικού ηθικού και δεοντολογικού πλαισίου των κλινικών δοκιμών λόγω της υποβίβασης του ρόλου των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας και της δεοντολογικής αξιολόγησης πρωτοκόλλου σε εθνικό επίπεδο. Οι λόγοι για τους οποίους περιορίζεται ο ρόλος των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας είναι πολλοί και ποικίλλουν. Έτσι, τα μειωμένα χρονικά όρια, ο ασαφής και μη επαρκώς ορισμένος ρόλος τους, ο διαχωρισμός της αξιολόγησης σε επιστημονική και

δεοντολογική, η έλλειψη οδηγιών στον τρόπο συνεργασίας των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας και των εγκριτικών αρχών, η διαφοροποίηση στην προσέγγιση των αρχών Καλής Κλινικής Πρακτικής είναι κάποιοι από αυτούς. Η ίδια αυτή πολλαπλότητα προβληματίζει και υποδεικνύει την αναγκαιότητα μιας σε βάθος έρευνας σχετικά με το συγκεκριμένο ζήτημα.

Αναφορικά με άλλα μείζονα θέματα που αναδύονται, χωρίς θετικούς οιωνούς διαφαίνεται και το μέλλον των κρατών-μελών που δεν θα καταφέρουν να ανταποκριθούν πλήρως στα νέα δεδομένα αναφορικά με τον ρόλο τους στις πολυεθνικές μελέτες. Λόγω της σημερινής δυναμικής των κρατών-μελών σε υλικοτεχνικές υποδομές, σε επίπεδο επιστημονικού προσωπικού, σε ανθρώπινο δυναμικό και σε υπάρχουσα εμπειρία στη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών, είναι πολύ πιθανό να μη φανεί η ίδια ανταπόκριση από όλα τα κράτη-μέλη σε όλο το εύρος των απαιτήσεων του Κανονισμού.

Συνολικά, ο Κανονισμός προσανατολίζεται στην ενίσχυση της ευρωπαϊκής αγοράς, που έχει αναδειχθεί άλλωστε και ως το μείζον ζήτημα από την αρθρογραφία. Είναι σαφές ότι για έναν χορηγό αποτελεί καλύτερη προοπτική μια χώρα του μεγέθους της ΕΕ ως σύνολο και όπου δεν θα πρέπει να ελιχθεί ανάμεσα σε 20 και πλέον διαφορετικά ρυθμιστικά πλαίσια.

Από την άλλη πλευρά παρουσιάζεται να κάνει παραχωρήσεις ως προς τους στόχους της δημόσιας υγείας και των ιστορικών κεκτημένων σε επίπεδο ηθικής και δεοντολογίας. Θεωρούμε ότι είναι εξαιρετικό που βρήκαμε μια μεγάλη ποικιλία στις απόψεις αναφορικά με τις προσδοκίες από τον Κανονισμό, με θετικό ή με αρνητικό πρόσημο. Η αναγνώριση των αδυναμιών και των οφελών του Κανονισμού θα μπορούσαν να εισέλθουν σε μια προοπτική είτε ενδεχόμενης αναθεώρησής του, είτε πρόβλεψης δυσχερειών για τις οποίες οι εμπλεκόμενοι θα έχουν γνώση και ρεαλιστικές προσδοκίες. Ο Κανονισμός άλλωστε αποτελεί συνέχεια της Οδηγίας και είναι κομμάτι μιας ευρύτερης προσέγγισης στην Ευρώπη αναφορικά με την εναρμόνιση των εθνικών νομοθεσιών και κανονισμών, όπως έχει φανεί τα τελευταία έτη σε επίπεδο δημόσιας υγείας.

ABSTRACT

The new European Regulation 536/2014 concerning clinical trials: A systematic review

E. CHALKIADAKI,¹ P. GALANIS,² D. LAMNISOS¹¹Department of Health Sciences, European University Cyprus, Nicosia, Cyprus, ²Department of Nursing, Center for Health Services Management and Evaluation, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(1):106–115*

Since the 1980s, attention has been addressed in the European Union (EU) to harmonization of the legislative and regulatory framework in the member states, to facilitate the conduct of clinical trials and reduce their cost. Currently, the EU Commission and Parliament have already approved new legislation, which is pending adoption by the member states and which has already been the subject of extensive reflection and discussion. This review investigates the new EU Regulation no 536/2014 (thereafter referred to as “Regulation”) for clinical trials. A systematic literature review produced 39 articles that met the inclusion and exclusion criteria. Optimistic expectations regarding the objectives of the Regulation to facilitate the conduct of clinical trials were expressed by 74% of the articles; 38% of the articles pointed out potential issues relating to reduced security of patients’ rights and the importance of ethics committees, while 38% mentioned potential concerns for some of the member states which may not be sufficiently prepared for implementation of the Regulation. The greatest benefit of the Regulation will be the promotion of research and development in the EU, as its main goals are directed towards full harmonization of the European legislation for clinical trials, simplification and improvement of the regulatory framework and the enhancement of transparency of exported data.

Key words: Clinical trials, 2001/20/EU, (EU) no 536/2014, European Regulation

Βιβλιογραφία

1. EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS. 2018: The pharmaceutical industry in figures. Key data. EFPIA publications, Brussels, 2018. Available at: <https://efpia.eu/publications/downloads/efpia/2018-the-pharmaceutical-industry-in-figures/>
2. EUROPEAN COMMISSION. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Union, 2001. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf
3. ΜΑΝΟΥΣΟΠΟΥΛΟΥ Ι. Κλινικές δοκιμές στην Ελλάδα – Διαδικασίες εναρμόνισης του νομοθετικού και κανονιστικού πλαισίου με την Ευρωπαϊκή Οδηγία. Διπλωματική εργασία, Τμήμα Κοινωνικής Διοίκησης, Εθνική Σχολή Δημόσιας Διοίκησης, Αθήνα, 2003
4. EUROPEAN COMMISSION. Regulation (EU) no 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Official Journal of the European Union, 2014. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf
5. TENTI E, SIMONETTI G, BOCHICCHIO MT, MARTINELLI G. Main changes in European Clinical Trials Regulation (no 536/2014). *Contemp Clin Trials Commun* 2018, 11:99–101
6. EUROPEAN COMMISSION. Clinical trials – General information. EC, 2018. Available at: https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/information_en
7. PIOPPOL. Clinical trials regulation (EC) no 536/2014. European Medicines Agency, Compliance and non-clinical Compliance, 2017. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-key-features-objectives-regulation-eu-no-536/2014-laura-pioppo_en.pdf
8. KACHA R, BOREN J, FITZGERALD L. The journey towards implementation of the new EU clinical trial regulation. *Regulatory Rapporteur* 2017, 14:4–8
9. INTERNATIONAL COUNCIL HARMONIZATION. ICH harmonization for better health. ICH, 2018. Available at: <https://www.ich.org/home.html>
10. ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ. Ο νέος ευρωπαϊκός κανονισμός για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων. Τμήμα Κλινικών Δοκιμών, Διεύθυνση Φαρμακευτικών Μελετών και Έρευνας, ΕΟΦ, Αθήνα, 2014. Διαθέσιμο στο: http://www.eof.gr/assets/Kanonismos536_2014_EOF_booklet.pdf
11. VAN NORMAN GA. Drugs and devices: Comparison of European and US approval processes. *JACC Basic Transl Sci* 2016, 1:399–412
12. GEFENAS E, CEKANAUŠKAITE A, LEKSTUTIENE J, LUKASEVICIENE V. Application challenges of the new EU Clinical Trials Regulation. *Eur J Clin Pharmacol* 2017, 73:795–798
13. AMATO A, ARINGHERI E, BOCCIA S, BUCCELLA F, GORINI B, GRAMAGLIA D ET AL. A harmonized and efficient clinical research environ-

- ment would benefit patients and enhance European competitiveness. Commentary. *Ann Ist Super Sanita* 2017, 53:104–107
14. CAGNAZZO C, CAMPORA S, FERRETTI E, ARIZIO F, MARCHESI E. New European Clinical Trial Regulation: Perception and expectations in Italy. *Ann Oncol* 2017, 28:1648–1654
 15. LABUDE MK, LEE TL. Competencies of Member States concerned and of Ethics Committees to assess trial applications under the new EU Clinical Trials Regulation. *Eur J Risk Regul* 2017, 8:178–185
 16. MARTIN JIMENEZ M, CALVO FERRANDIZ A, APARICIO URTASUN J, GARCIA-CAMPELO R, GONZALEZ-FLORES E, LAZARO QUINTELA M ET AL. New clinical trials regulation in Spain: Analysis of royal decree 1090/2015. *Clin Transl Oncol* 2016, 19:291–300
 17. BRAUBURGER K, SROKA-SAIDIK, SCHINDLERTM. New European clinical trial regulation: The requirement for lay summaries and its impact on medical communicators. *AMWA* 2015, 30:60–86
 18. GENNET É, ANDORNO R, ELGER B. Does the new EU regulation on clinical trials adequately protect vulnerable research participants? *Health Policy* 2015, 119:925–931
 19. PANDOLFINI C, GARATTINI S, BONATI M. More is needed by all for transparency in clinical research. *Public Health* 2015, 129:1488–1490
 20. DITTRICH C, NEGROUK A, CASALI PG; EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO) SWITZERLAND, AND THE EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC), BELGIUM. An ESMO-EORTC position paper on the EU clinical trials regulation and EMA's transparency policy: Making European research more competitive again. *Ann Oncol* 2015, 26:829–832
 21. NEGROUK A, HORGAN D, GORINI A, CUTICA I, LEYENS L, SCHEE GENANNT HALFMANN S ET AL. Clinical trials, data protection and patient empowerment in the era of the new EU regulations. *Public Health Genomics* 2015, 18:386–395
 22. PETRINI C. What is the role of ethics committees after regulation (EU) 536/2014? *J Med Ethics* 2016, 42:186–188
 23. SHANLEY A. Clinical manufacturing: Clearing higher hurdles. *Pharm Technol* 2018, 30:40–42
 24. MARINELLI E, BUSARDÒ FP. The role of the Ethics Committees in the application of the European Regulation no 536/2014. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016, 20:789–791
 25. HENDERSON L. New EU CT Reg: Headway, concerns. *App Clin Trials* 2015, 24:10
 26. McBLANE JW. Regulatory landscape for cell therapy – EU view. *Biologicals* 2015, 43:433–436
 27. VAN OIJEN JCF, GRIT KJ, VAN DE BOVENKAMP HM, BAL RA. Effects of EU harmonization policies on national public supervision of clinical trials: A dynamic cycle of institutional change and institutional work. *Health Policy* 2017, 121:971–977
 28. FORTUNATO A, GRAINGER DW, ABOU-EL-ENEIN M. Enhancing patient-level clinical data access to promote evidence-based practice and incentivize therapeutic innovation. *Adv Drug Deliv Rev* 2018, 136-137:97–104
 29. STRECH D, LITTMANN J. The contribution and attitudes of research ethics committees to complete registration and non-selective reporting of clinical trials: A European survey. *Research Ethics* 2016, 12:1–14
 30. BORÁŇT, MENEZES-FERREIRA M, REISCHL I, CELLIS P, FERRY N, GÄNSBACHER B ET AL. Clinical development and commercialization of advanced therapy medicinal products in the European Union: How are the product pipeline and regulatory framework evolving? *Hum Gene Ther Clin Dev* 2017, 28:126–135
 31. FILIBECK U, SANZIE E. GCP and quality in “Regulation (EU) 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use and repealing Directive 2001/20/EU”. *Microchem J* 2017, 136:40–42
 32. PETRINI C. Regulation (EU) no 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use: An overview. *Ann Ist Super Sanita* 2014, 50:317–321
 33. WARD P. Europe's new clinical trials landscape looms large. *Appl Clin Trials* 2016, 25:16
 34. HASFORD J. Research ethics committees: Adaptation to the new European Regulation of clinical trials – a viewpoint from Germany. *Clin Ther* 2015, 37(Suppl):e164
 35. SINGER EA. Ethics under the clinical trials regulation. *Appl Clin Trials* 2017, 26:4
 36. BORMANS G, BUCK A, CHITI A, COOPER M, CROASDALE J, DESRUET M ET AL. Position statement on radiopharmaceutical production for clinical trials. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2017, 2:12
 37. MENTZELOPOULOS SD, MANTZANAS M, VAN BELLE G, NICHOL G. Evolution of European Union legislation on emergency research. *Resuscitation* 2015, 91:84–91
 38. PAVLOU A, SAURAT E. Clinical trials regulation: A further step towards increased medical innovation in the EU. *Eur J Risk Regul* 2015, 6:646–648
 39. ZANINELLI M, ORNAGO E, SALA E, FERRARI A. Considerations on layperson trial summaries in the EU. *Appl Clin Trials* 2017, 26:8
 40. CORRADO ME. Switzerland guides innovation in clinical trial regulations. *Appl Clin Trials* 2014, 10:18
 41. STAHL E. Clinical trials – EU Regulation; 536/2014. View of the National Competent Authority (NCA). 16. Jahreskongress für klinische Pharmakologie, Köln, 2014, Abstract 14vklipha 42
 42. GLASA J, GLASOVÁ H. Ensuring an appropriate ethics oversight under the new EU clinical trial regulation: challenges and practicalities. *Clin Ther* 2017, 39(Suppl):e97
 43. PETRINI C, GARATTINI S. Trials, regulation and tribulations. *Eur J Clin Pharmacol* 2016, 72:503–505
 44. ZAMPERETTI N, PICCINNI M, BELLOMO R, CITERIO G, MISTRALETTI G, GRISTINA G ET AL. How to protect incompetent clinical research subjects involved in critical care or emergency settings. *Minerva Anesthesiol* 2015, 82:479–485
 45. RAMIREZ I. Navigating the maze of requirements for obtaining approval of non-interventional studies (NIS) in the European Union. *Ger Med Sci* 2015, 13:21
 46. DAL-RÉ R, WENDLER D. Is the French clinical trials regulation discriminatory? *Eur J Intern Med* 2016, 34:e35–e36
 47. FERNÁNDEZ S, RIBA N, ARNAIZ JA, GÓMEZ B, BERNAL A, CALVO G. How to deal with Regulation EU 536/2014 on clinical trials? A view from the hospital Clínic Barcelona Research Ethics Committee. *Clin Ther* 2017, 39(Suppl):e58–e59
- Corresponding author:
P. Galanis, 67 Mikras Asias street, 115 27 Athens, Greece
e-mail: pegalan@nurs.uoa.gr