

## ΕΚΠΑ-ΠΜΣ

«ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ:ΕΡΕΥΝΑ, ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΒΑΣΗ»

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗΣ  
ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΜΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Άννα Δεριζιώτη, Φαρμακοποιός

Τριμελής Επιτροπή

Κωνσταντίνος Ν. Συρίγος, Καθηγητής ΕΚΠΑ (επιβλέπων)

Αδάμ Αδαμόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

Ανδριανή Χαρπίδου, Ακαδημαϊκή Υπότροφος ΕΚΠΑ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Μια σωστά σχεδιασμένη και εκτελούμενη κλινική μελέτη είναι η καλύτερη πειραματική τεχνική για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης και τον εντοπισμό πιθανών βλαβών (Friedman et al,2015)
- Οι καλά σχεδιασμένες και μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες είναι η καλύτερη μέθοδος για να καθοριστεί ποιες παρεμβάσεις είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς και έτσι οδηγούν στην βελτίωση της δημόσιας υγείας (Tricoci et al,2009)
- Οι συνέπειες της διενέργειας μη κατάλληλων κλινικών μελετών την κατάλληλη στιγμή μπορεί να είναι και σοβαρή και δαπανηρή (Tricoci et al,2009; Friedman et al,2015)
- Η βελτίωση λοιπόν της **ποιότητας** των κλινικών μελετών αποτελεί μείζονα προτεραιότητα για τη δημόσια υγεία και το ενδιαφέρον για την ποιότητα των κλινικών μελετών αυξήθηκε ραγδαία από το 1970.
- Ωστόσο, ο καθορισμός και η μέτρηση της ποιότητας στο πλαίσιο της κλινικής μελέτης είναι δύσκολος...
- Καμία κλινική μελέτη δεν είναι τέλεια...

(Kleppinger & Ball,2010)

## ΣΚΟΠΟΣ

- Να διερευνηθεί η ανάπτυξη και εφαρμογή των πρωτοκόλλων διασφάλισης ποιότητας και επιτήρησης των κλινικών μελετών.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

- Αναζήτηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων **Google Scholar** και **Pubmed**.
- Χωρίς χρονολογικό περιορισμό.
- Με την χρήση των όρων (μεμονωμένα και σε συνδυασμό) :
  - **“clinical trial, clinical study ”**
  - **“protocols”**
  - **“quality assurance”**
  - **“monitoring”**.

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

## ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (I)

- Ο ορισμός του Διεθνούς Οργανισμού Προτυποποίησης (ISO) δηλώνει ότι η διασφάλιση ποιότητας είναι εκείνες οι προγραμματισμένες και συστηματικές ενέργειες που απαιτούνται για να παρέχουν επαρκή εμπιστοσύνη ότι ένα προϊόν ή μια υπηρεσία θα ικανοποιεί δεδομένες απαιτήσεις ποιότητας (Hoyle, 1994).  
Η διασφάλιση ποιότητας μπορεί να αποκτηθεί είτε δοκιμάζοντας το προϊόν ή την υπηρεσία σύμφωνα με το προβλεπόμενο πρότυπο (δηλαδή ότι πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια ποιότητας) ή αξιολογώντας τον οργανισμό, που προμηθεύει τα προϊόντα με βάση τα πρότυπα (Hoyle, 1994).
- Οι πρακτικές διασφάλισης ποιότητας των κλινικών μελετών επικεντρώνονται στη συνεχή βελτίωση της διαδικασίας σε όλα τα στάδια της κλινικής μελέτης για να εγγυηθεί την ποιότητα (Whitney et al, 1998).
- Ένα σύστημα διασφάλισης ποιότητας ελέγχει όλα τα στάδια της μελέτης να συμμορφώνονται με τα διεθνή και εθνικά πρότυπα και πρωτόκολλα και συμβάλλει στην ελαχιστοποίηση της πιθανότητας συστηματικών αποκλίσεων στη διαχείριση θεραπείας μεταξύ των συμμετεχόντων (Van Tienhoven et al, 1997).

## ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (II)

- Η διασφάλιση ποιότητας αποτελείται από τις δραστηριότητες που έχουν αναληφθεί πριν από τη συλλογή δεδομένων, για να εξασφαλιστεί ότι τα δεδομένα είναι της υψηλότερης δυνατής ποιότητας την ώρα που συλλέγονται.
- Αυτές οι δραστηριότητες περιλαμβάνουν την ανάπτυξη του πρωτοκόλλου της μελέτης, τα συστήματα εισαγωγής και διαχείρισης δεδομένων, την εκπαίδευση και τη πιστοποίηση του προσωπικού συλλογής δεδομένων, και τη πιλοτική δοκιμή των διαδικασιών συλλογής δεδομένων.
- **Το κύριο συστατικό της διασφάλισης ποιότητας είναι η ανάπτυξη του πρωτοκόλλου μελέτης και η δημιουργία οδηγιών που τεκμηριώνουν το πρωτόκολλο, όπως και ο έλεγχος των δεδομένων για την αποφυγή και ελαχιστοποίηση σφαλμάτων.**
- Σκοπός των μεθόδων διασφάλισης ποιότητας είναι η προστασία των δικαιωμάτων και της ασφάλειας των συμμετεχόντων και η μείωση της πιθανότητας ύπαρξης μεροληψίας στα αποτελέσματα της μελέτης (επηρεάζοντας έτσι την ασφάλεια μελλοντικών ασθενών).

(Whitney et al, 1998; Baigent et al, 2008; Moher & Chan, 2014)

## ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ (I)

- Η διασφάλιση ποιότητας στις μελέτες δεν γίνεται αυτόματα αλλά με επιτήρηση, συνήθως με εντατική επιτόπια επιτήρηση, με έμφαση στην επαλήθευση των δεδομένων πηγής (source data verification, SDV).
- Οι μελέτες υφίστανται εξωτερικό έλεγχο από ειδική επιτροπή επιτήρησης, από τον σχεδιασμό της μελέτης μέχρι και την δημοσίευση των αποτελεσμάτων.
- Η επιτόπια παρακολούθηση είναι σημαντική για την επίτευξη δεδομένων υψηλής ποιότητας και να εξασφαλίσει τη μέθοδο επαλήθευσης των δεδομένων πηγής, όμως είναι χρονοβόρα και δαπανηρή.
- Για τη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της επιτήρησης, έχει δοθεί έμφαση στους ελέγχους δεδομένων και στη μείωση της επιτόπιας παρακολούθησης και της εφαρμογής κεντρικής στατιστικής παρακολούθησης.
- Ο FDA και ο EMA, υποστηρίζουν την ποικιλία πρακτικών παρακολούθησης, με έμφαση στα δεδομένα.

(Morrison et al,2011;Smith et al,2012)



## ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ (II)

- Η Κεντρική Στατιστική Επιτήρηση (Centralized Statistical Monitoring, CSM) συνδυάζει την Κεντρική Παρακολούθηση με τη Στατιστική Παρακολούθηση.
- Η κεντρική παρακολούθηση είναι όταν τα δεδομένα αξιολογούνται για κινδύνους σε πραγματικό χρόνο από μια μεμονωμένη τοποθεσία εκτός τοποθεσίας (clinical site), αντί να εξετάζονται οι κίνδυνοι απευθείας επί τόπου σε κάθε τοποθεσία διερεύνησης.
- Η στατιστική επιτήρηση (Statistical Monitoring) είναι οι σύνθετοι στατιστικοί αλγόριθμοι για την ανακάλυψη ακραίων στοιχείων και ανωμαλιών δεδομένων, τα αποτελέσματα των οποίων θα οδηγήσουν σε διάφορες ενέργειες παρακολούθησης.
- Ο συνδυασμός αυτών των δύο πρακτικών παρακολούθησης οδηγεί σε CSM που επιτρέπει τον πιθανό εντοπισμό τυχόν λανθασμένων δεδομένων από μια κεντρική τοποθεσία και είναι επιτήρησης βασισμένη στο κίνδυνο (Risk-Based Monitoring, RBM).

(Venet et al,2012)

# ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

- Επιστημονικές ενώσεις έχουν δημοσιεύσει κατευθυντήριες οδηγίες και απαιτήσεις για τη διεξαγωγή καλών και ποιοτικών κλινικών μελετών
- Τα πιο γνωστά ενιαία πρωτόκολλα για την ποιότητα και εποπτεία των κλινικών μελετών είναι

1. Η δήλωση **SPIRIT 2013 (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials)**,
2. Τα Έγγραφα της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση (**International Conference for Harmonization**)

Που ασχολούνται με την ποιότητα των κλινικών μελετών και των χαρακτηριστικών που συμβάλλουν στην υψηλή ποιότητα.

(Chan et al,2013;Moher & Chan,2014;www.ich.org)

## ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

- ΕΚΠΑΙΔΕΥΜΕΝΟ & ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ
- ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΑΛΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ
- ΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ
- ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ (ΑΠΟΡΡΗΤΟ & ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ)
- ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΑΠ'Ο ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ
- ΟΡΘΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ
- ΑΚΕΡΑΙΟΤΗΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ
- ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ
- ΜΕΙΩΣΗ ΣΦΑΛΜΑΤΩΝ, ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΩΝ & ΜΕΡΟΛΗΨΙΑΣ
- ΟΡΘΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΩΣΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ
- ΥΠΑΡΞΗΣ ΓΡΑΠΤΩΝ ΤΥΠΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ (STANDARD OPERATING PROCEDURES, SOPS)
- ΕΡΜΗΝΕΙΑ & ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ
- ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η ικανότητα των προγραμμάτων διασφάλισης ποιότητας να μειώνουν τις διακυμάνσεις στη θεραπεία έχει αποδειχθεί και οδηγεί σε βελτίωση της ποιότητας των κλινικών μελετών.
- Οι διαδικασίες για τη διασφάλιση της ποιότητας των δεδομένων σε κλινικές μελέτες θα συνεχίσει να επεκτείνεται και να ωριμάζει.
- Η ανάπτυξη και χρήση οικονομικά αποδοτικών αυτοματοποιημένων προσεγγίσεων ποιότητας που βασίζονται στην τεχνολογία και ο έλεγχος και η διασφάλιση ποιότητας θα γίνουν ακόμη πιο σημαντικά στοιχεία στην κλινική έρευνα, καθώς το κόστος των μελετών συνεχίζει να αυξάνεται.
- Για να είναι αποτελεσματικά τέτοια προγράμματα διασφάλισης ποιότητας, οι χορηγοί, τα συμμετέχοντα ιδρύματα και όλοι οι ερευνητές θα πρέπει να τα υιοθετήσουν και να τα ενσωματώσουν βέβαια στη κλινική έρευνα.

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ!**