

Επιστήμη, Κλινική
Έρευνα, Βιβλιογραφική
Εγκυρότητα και
Ανθρωπισμός

Γεώργιος Π. Χρούσος
Καθηγητής,
Εθνικό και
Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Humanist Religions - Religions that Worship Humanity

**Liberal
humanism**

**Socialist
humanism**

**Evolutionary
humanism**

Homo sapiens has a unique and sacred nature that is fundamentally different from the nature of all other beings and phenomena. The supreme good is the good of humanity.

***“...Give your assistance to all..
for the love of mankind and for
the love of the art...”***

Hippocrates

**«..επιστήμη χωριζομένη αρετής
πανουργία ού σοφία ..»**

*“..science without virtue is
shrewdness, not wisdom...”*

Πλάτων, 5cent BCE

Μενέξενος 247α

The Ancient Core Virtues

- ***Self-discipline***
- ***Courage***
- ***Justice***
- ***Wisdom***

From Plutarch: Moralia, 1st Century CE

•

•

The Modern Core Virtues

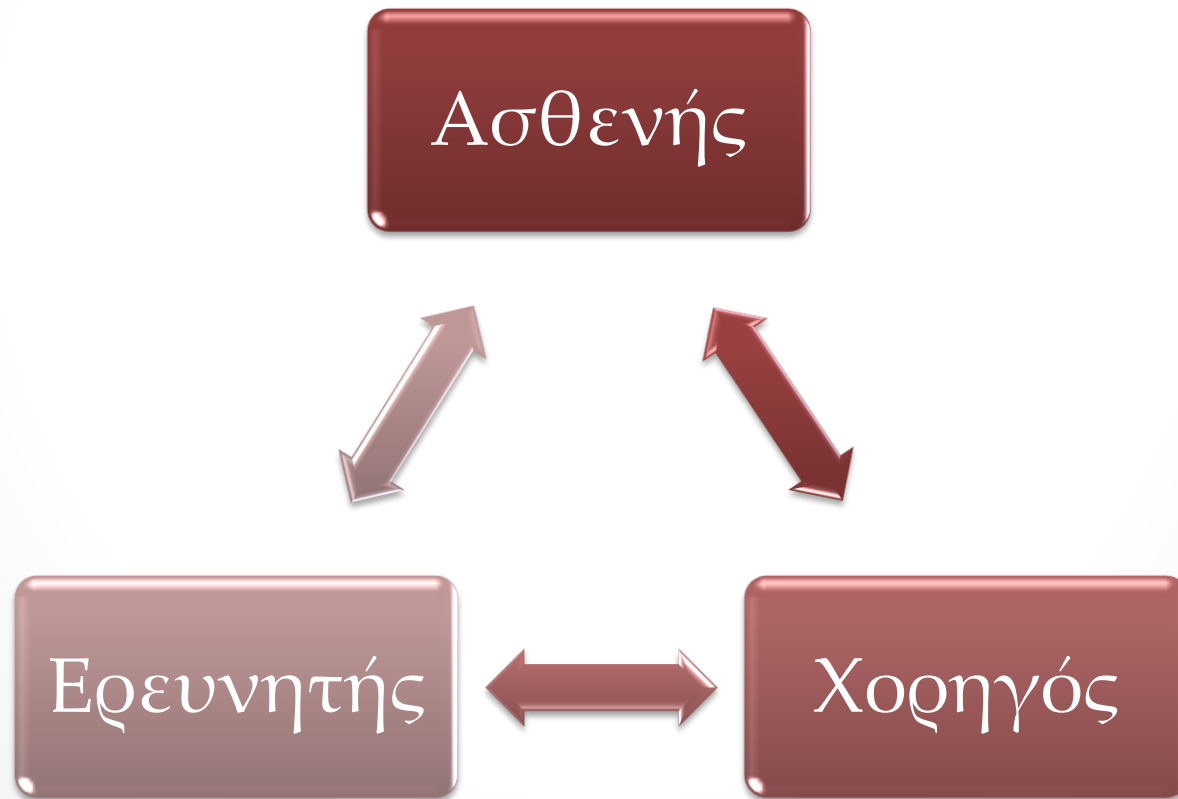
- ***Self-discipline***
- ***Courage***
- ***Justice***
- ***Humanity***
- ***Self-transcendence***
- ***Wisdom***

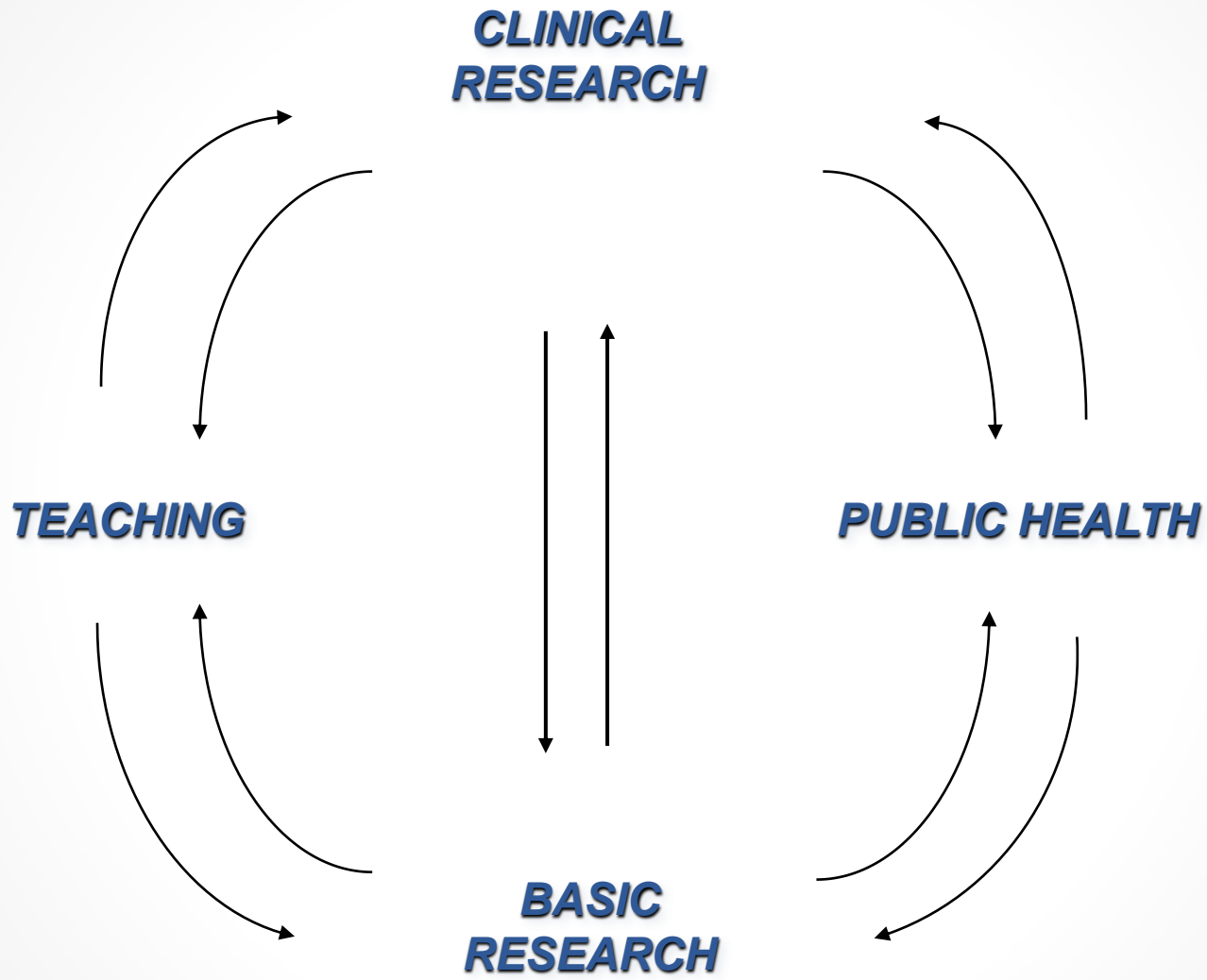
From Peterson and Seligman: 2004

Κλινική Έρευνα:

Μια δυναμική διαδικασία

με επίκεντρο και συμμετόχο τον ασθενή.





RCTs= Randomized, *Placebo* - controlled Clinical Trials

- **First Double Blind Study – Dingel 1918 (Diphtheria antitoxin vs. horse serum)**
 - **First Randomization – Marshall 1948 (Streptomycin effects on tuberculosis)**
-

STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS
A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

The following gives the short-term results of a controlled investigation into the effects of streptomycin on one type of pulmonary tuberculosis. The inquiry was planned and directed by the Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, composed of the following members: Dr. Geoffrey Marshall (chairman), Professor J. W. S. Blacklock, Professor C. Cameron, Professor N. B. Capon, Dr. R. Cruickshank, Professor J. H. Goldiman, Dr. F. R. G. Heat, Professor A. Bradford Hill, Dr. L. E. Houghton, Dr. J. Clifford Hoyle, Professor H. Raistrick, Dr. J. G. Scadding, Professor W. H. Tyler, Professor G. S. Wilson, and Dr. P. D'Arcy Hart (secretary). The centres at which the work was carried out and the specialists in charge of patients and pathological work were as follows:

Brompton Hospital, London—Clinicians: Dr. J. W. Crofton, Streptomycin Registrar (working under the direction of the honorary staff of Brompton Hospital); Pathologists: Dr. J. W. Clegg, Dr. D. A. Mitchison.
Colindale Hospital (L.C.C.), London—Clinicians: Dr. J. V. Hartford, Dr. B. J. Douglas Smith, Dr. W. E. Smeil; Pathologist (Central Public Health Laboratory): Dr. G. B. Forbes, Dr. H. D. Holt.
Harefield Hospital (M.C.C.), Harefield, Middlesex—Clinicians: Dr. R. H. Brent, Dr. L. E. Houghton; Pathologist: Dr. E. Nasson.
Bangor Hospital, Bangor, West Lothian—Clinician: Dr. I. D. Ross; Pathologist: Dr. Isabella Purdie.
Killingbeck Hospital and Sanatorium, Leeds—Clinicians: Dr. W. Stanton Gilmore, Dr. A. M. Revis; Pathologist: Professor J. W. MeLeod.
Northern Hospital (L.C.C.), Wincoburn Hill, London—Clinicians: Dr. P. A. Nash, Dr. P. Shoutman; Pathologists: Dr. J. M. Alston, Dr. A. Mohun.
Solly Hospital, Solly, Glam.—Clinicians: Dr. D. M. E. Thomas, Dr. L. R. West; Pathologist: Professor W. H. Tyler.

The clinicians of the centres met periodically as a working subcommittee under the chairmanship of Dr. Geoffrey Marshall; so also did the pathologists under the chairmanship of Dr. R. Cruickshank. Dr. Marc Daniels of the Council's scientific staff, was responsible for the clinical co-ordination of the trials, and he also prepared the report for the Committee, with assistance from Dr. D. A. Mitchison on the analysis of laboratory results. For the purpose of final analysis the radiological findings were assessed by a panel composed of Dr. L. G. Blair, Dr. Peter Kéřley, and Dr. Geoffrey S. Todd.

Introduction

When a special committee of the Medical Research Council undertook in September, 1946, to plan clinical trials of streptomycin in tuberculosis the main problem faced was that of investigating the effect of the drug in pulmonary tuberculosis. This antibiotic had been discovered two years previously by Waksman (Schatz, Bugie, and Waksman, 1944) in the intervening period its power of inhibiting tubercle bacilli *in vitro*, and the results of treatment in experimental tuberculous infection in guinea-pigs, had been reported: these results were strikingly better than those with any previous chemotherapeutic agent in tuberculosis. Preliminary results of trials in clinical tuberculosis had been published (Hinshaw and Feldman, 1945; Hinshaw, Feldman, and Plante, 1946; Keeter *et al.*, 1946); the clinical results in pulmonary tuberculosis were encouraging but inconclusive.

The natural course of pulmonary tuberculosis is in fact so variable and unpredictable that evidence of improvement or cure following the use of a new drug in a few cases cannot be accepted as proof of the effect of that drug. The history of chemotherapeutic trials in tuberculosis is filled with errors due to empirical evaluation of drugs (Hart, 1946); the exaggerated claims made for gold treatment, persisting over 15 years, provide a spectacular example. It had become obvious that, in future, conclusions regarding the clinical effect of a new chemotherapeutic agent in tuberculosis could be considered valid only

if based on adequately controlled clinical trials (Hinshaw and Feldman, 1944). The one controlled trial of gold treatment (and the only report of an adequately controlled trial in tuberculosis we have been able to find in the literature) reported negative therapeutic results (Amberson, McMahon, and Pinner, 1931). In 1946 no controlled trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis had been undertaken in the U.S.A. The Committee of the Medical Research Council decided then that a part of the small supply of streptomycin allocated to it for research purposes would be best employed in a rigorously planned investigation with concurrent controls.

The many difficulties of planning and conducting a trial of this nature are important enough to warrant a full description here of the methods of the investigation.

Plan and Conduct of the Trial

Type of Case

A first prerequisite was that all patients in the trial should have a similar type of disease. To avoid having to make allowances for the effect of forms of therapy other than bed-rest, the type of disease was to be one not suitable for other forms of therapy. The estimated chances of spontaneous regression must be small. On the other hand, the type of lesion should be such as to offer some prospect of action by an effective chemotherapeutic agent; for this reason old-standing disease, and disease with thick-walled

Η ΠΡΩΤΗ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ πραγματοποιήθηκε το 1948

Dr. J. Geoffrey Marshall, Prof. J.W.S. Blacklock, Prof. C. Cameron *et al.*

➤ Πολλά νέα φάρμακα αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1950, των οποίων η μαζική παραγωγή και η διάθεση πραγματοποιήθηκε από το 1960.

➤ Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται το πρώτο ΡΟ αντισυλληπτικό, η κορτιζόνη, αντιυπερτασικά και καρδιολογικά φάρμακα.



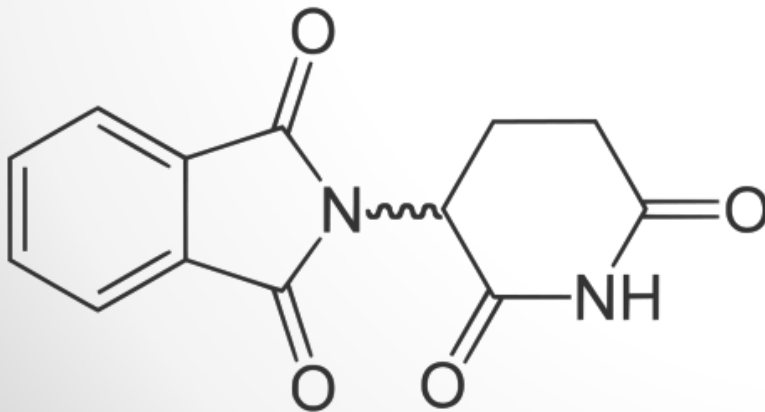
Μαθήματα από το παρελθόν



Θαλιδομίδη

Ένα φάρμακο που είχε ήδη εγκριθεί για χρήση στην Ευρώπη και τον Καναδά (1957-1962) βρέθηκε αργότερα να προκαλεί σοβαρές γενετικές ανωμαλίες στα παιδιά των γυναικών που το έλαβαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αυτό οδήγησε σε αύξηση της ανάγκης για περισσότερη ρύθμιση της φαρμακευτικής βιομηχανίας, εξισορρόπηση μεταξύ προστασίας των ανθρωπίνων δικαιωμάτων του ατόμου που λαμβάνει μέρος σε μία κλινική μελέτη και της κοινωνικής ανάγκης για νέες θεραπείες.



Nuremberg Code

The 10 points of the Nuremberg Code:

1. Required is the voluntary, well-informed, understanding consent of the human subject in a full legal capacity.
2. The experiment should aim at positive results for society that cannot be procured in some other way.
3. It should be based on previous knowledge (like, an expectation derived from animal experiments) that justifies the experiment.
4. The experiment should be set up in a way that avoids unnecessary physical and mental suffering and injuries.
5. It should not be conducted when there is any reason to believe that it implies a risk of death or disabling injury.

Nuremberg Code

6. The risks of the experiment should be in proportion to (that is, not exceed) the expected humanitarian benefits.
7. Preparations and facilities must be provided that adequately protect the subjects against the experiment's risks.
8. The staff who conduct or take part in the experiment must be fully trained and scientifically qualified.
9. The human subjects must be free to immediately quit the experiment at any point when they feel physically or mentally unable to go on.
10. Likewise, the medical staff must stop the experiment at any point when they observe that continuation would be dangerous.

Ρυθμιστικές Οδηγίες - Κατευθυντήριες Γραμμές

- Αυτό διασφαλίζεται με μία σειρά οδηγιών και κατευθυντήριων γραμμών όπως:

- **Διακήρυξη του Ελσίνκι:** “..... η υγεία του ασθενή μου θα είναι η πρώτη μου προτεραιότητα”, παρέχει οδηγίες για τη διεξαγωγή βιοϊατρικής έρευνας σε ανθρώπους, παρέχει σαφή διαχωρισμό του πότε ένας ασθενής μπορεί να ωφεληθεί από ένα πείραμα και πότε κανένα τέτοιο όφελος δεν αναμένεται, δημιουργήθηκε το 1964 και από τότε τροποποιείται τακτικά.

- **ICH (International Conference on Harmonization) –Ορθή Κλινική Πρακτική (GCP):** είναι ένα διεθνές ηθικό και επιστημονικό ποιοτικό πρότυπο που αφορά στο σχεδιασμό, στη διεξαγωγή, στη καταγραφή και στην ανακοίνωση δεδομένων και πειραμάτων σε ανθρώπους.

- **Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCP):** Πρόκειται για μια σειρά εγγράφων και οδηγιών, όπου αναφέρονται οι υποχρεώσεις όλων όσων συμμετέχουν σε κλινική έρευνα.

ema European Medicines Agency

July 2002
CPMP/ICH/135/95

ICH Topic E 6 (R1)
Guideline for Good Clinical Practice

Step 5

NOTE FOR GUIDANCE ON GOOD CLINICAL PRACTICE
(CPMP/ICH/135/95)

| | |
|---|--------------|
| TRANSMISSION TO CPMP | July 1996 |
| FINAL APPROVAL BY CPMP | July 1996 |
| DATE FOR COMING INTO OPERATION | January 1997 |
| POST STEP ERRATA (linguistic minor corrections) | July 2002 |

7 Harewood Court, Canary Wharf, London, E14 4RF, UK
Tel: +44 (0)20 7318 3770 Fax: +44 (0)20 7318 3772
E-mail: med@ema.europa.eu info@ema.europa.eu
© EMA 2006. Reproduction and/or distribution of this document is authorized for non-commercial purposes only provided the EMA is acknowledged.



Νέος Ευρωπαϊκός Κανονισμός

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 (repealing Directive 2001/20/EC)

(11) 'Ethics committee' means an independent body established in a Member State in accordance with the law of that Member State and empowered to give opinions for the purposes of this Regulation, taking into account the views of laypersons, in particular **patients** or **patients' organisations**.

(18) ...When determining the appropriate body or bodies, Member States should ensure the involvement of laypersons, in particular **patients** or **patients' organisations**...

Ο Ασθενής να
έχει λόγο!

Διαρκής Έλεγχος

Υπάρχουν ανεξάρτητες επιτροπές:

- Επιτροπές Ηθικής
- Επιστημονικά Συμβούλια
- Επιτροπές Αξιολόγησης Δεδομένων

που ελέγχουν, αξιολογούν, γνωμοδοτούν επί του σχεδιασμού και κυρίως επί ζητημάτων ασφαλείας από την αρχή και καθ' όλη τη διάρκεια των μελετών.

“Η ασφάλεια του ασθενούς είναι πάντοτε η πιο σημαντική παράμετρος της συμμετοχής του σε μια κλινική μελέτη”

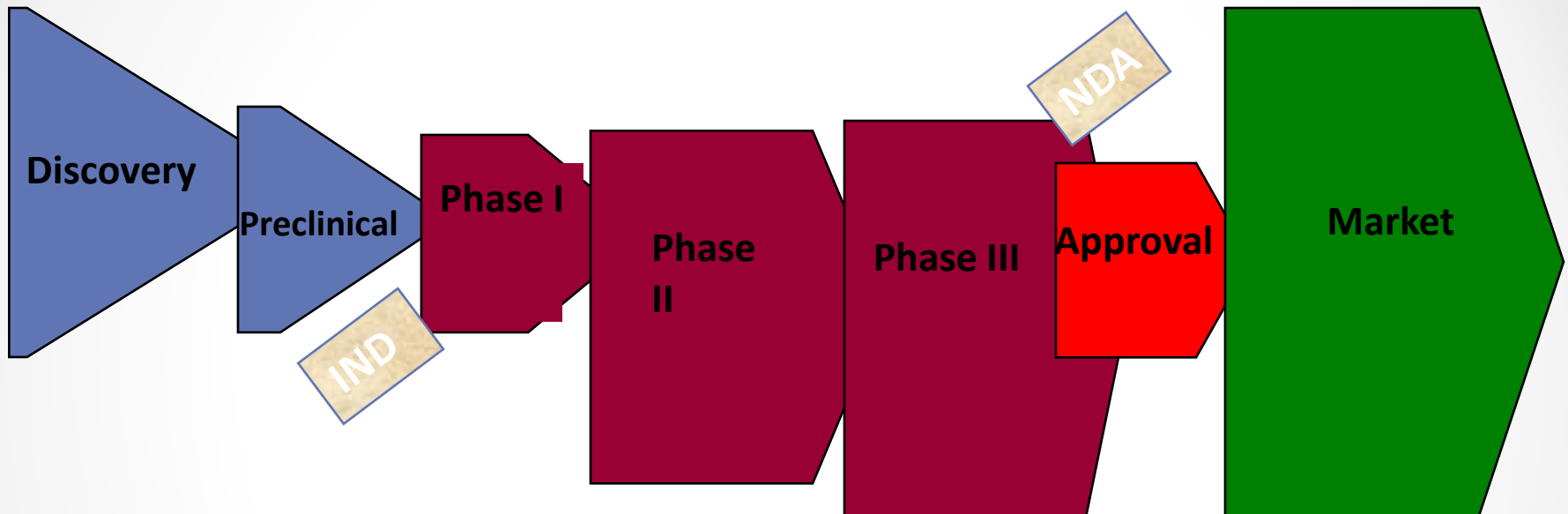
2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP

2.3 The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society.

ICH-GCP Guidelines

Clinical Pharmacology Studies

R&D cost 800M -1.5B/drug



In the 21st Century

- Human Volunteer PK Profiles
- Patient PK Profiles
- PK/PD Models and Simulation
- PopPK Studies (Population Pharmacokinetic)
- IVIVC (*In Vitro In Vivo* Correlation Models)
- Microsomes
- CaCO₂
- Permeability
- Solubility
- Drug Interactions
- Disease States
- Special Pops studies
- BE Studies

Patients' Needs



News Feature

Translational research: Crossing the valley of death

A chasm has opened up between biomedical researchers and the patients who need their discoveries.

The research-based pharmaceutical industry can play a critical role in restoring Europe to growth and ensuring future competitiveness in an advancing global economy.

Published online 11 June 2008 | *Nature* **453**, 840-842
(2008) | doi:10.1038/453840a

Οφέλη των ασθενών από
τη συμμετοχή στις Κλινικές
Μελέτες

Οφέλη των ασθενών από τη συμμετοχή στις Κλινικές Μελέτες

- Η συμμετοχή ενός ασθενούς βοηθά τον ίδιο, αλλά και πολλούς ακόμη με την ίδια πάθηση ή μελλοντικούς ασθενείς.
- Ο ασθενής καλείται να έχει - και έχει - ένα πιο ενεργό / κεντρικό ρόλο στην αντιμετώπιση της πάθησής του.

Οφέλη των ασθενών από τη συμμετοχή στις Κλινικές Μελέτες

- Ο ασθενής έχει τη δυνατότητα πρόσβασης σε νέες / υποσχόμενες θεραπείες, πριν αυτές καταστούν διαθέσιμες.
- Ο ασθενής συμμετέχει σε διαδικασίες / εξετάσεις / διαγνωστικές μεθόδους υψηλής ποιότητας, χωρίς καμία οικονομική επιβάρυνση για τον ίδιο.

Προβληματισμοί σχετικά με τη συμμετοχή των ασθενών στις Κλινικές Μελέτες

Προβληματισμοί σχετικά με τη συμμετοχή των ασθενών στις Κλινικές Μελέτες

- Ο υπό διερεύνηση παράγοντας μπορεί να μην είναι αποτελεσματικός ή η αποτελεσματικότητά του να ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή.
- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενός υποψήφιου θεραπευτικού παράγοντα μπορεί να είναι περισσότερες ή μη αναμενόμενες (ειδικά στις κλινικές μελέτες φάσεων 1 και 2).

Προβληματισμοί σχετικά με τη συμμετοχή των ασθενών στις Κλινικές Μελέτες

- ❖ Πιθανώς να υπάρξουν δυσάρεστα / σοβαρά συμβάματα, σχετιζόμενα με τον υπό διερεύνηση παράγοντα.
- ❖ Ο σχεδιασμός της Μελέτης συνήθως απαιτεί περισσότερο χρόνο, δέσμευση και προσοχή από τον ασθενή.
- ❖ Ο σχεδιασμός της Μελέτης συνήθως απαιτεί λιγότερο ευέλικτα δοσολογικά σχήματα.

Προβληματισμοί σχετικά με τη συμμετοχή των ασθενών στις Κλινικές Μελέτες

☛ Χρήση Εικονικού Φαρμάκου

Υπάρχουν ηθικά διλήμματα / ηθικές ενστάσεις.

Είναι απαραίτητη η χρήση Εικονικού Φαρμάκου;

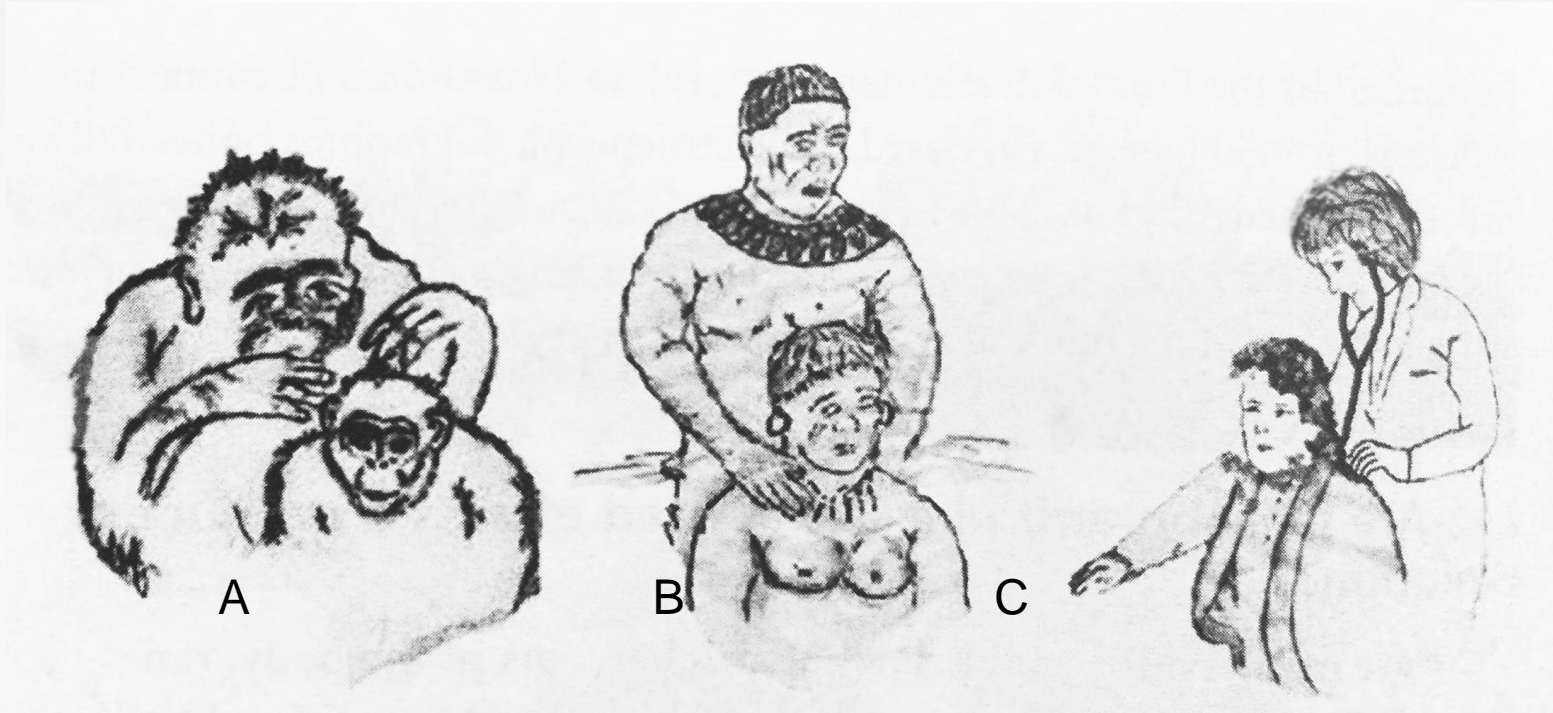
Η χρήση Εικονικού φαρμάκου εκπορεύεται από το ερευνητικό ερώτημα που έχει τεθεί.

Η επικοινωνία με τους ασθενείς

The Powerful Placebo: From Ancient Priest to Modern Physician

Shapiro and Shapiro 1997

“The history of medical treatment is the history of placebo effect, as most medical interventions were nothing but placebos-that is inert”



Any Therapy Depends on:

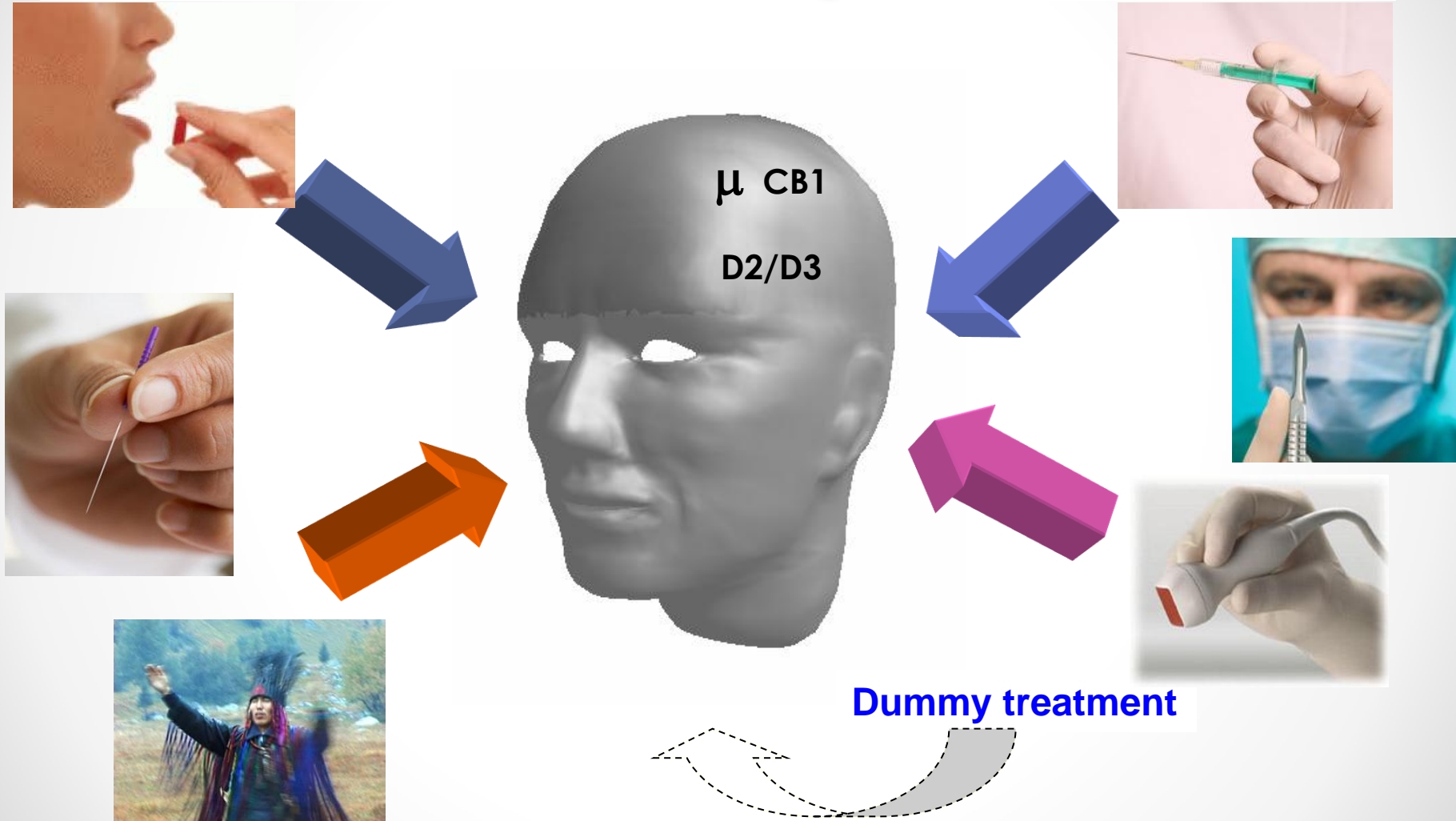
- **The Biologic Tools i.e., *Materia Medica***
 - **The Patient' s Mind –Placebo–related Effects**
-

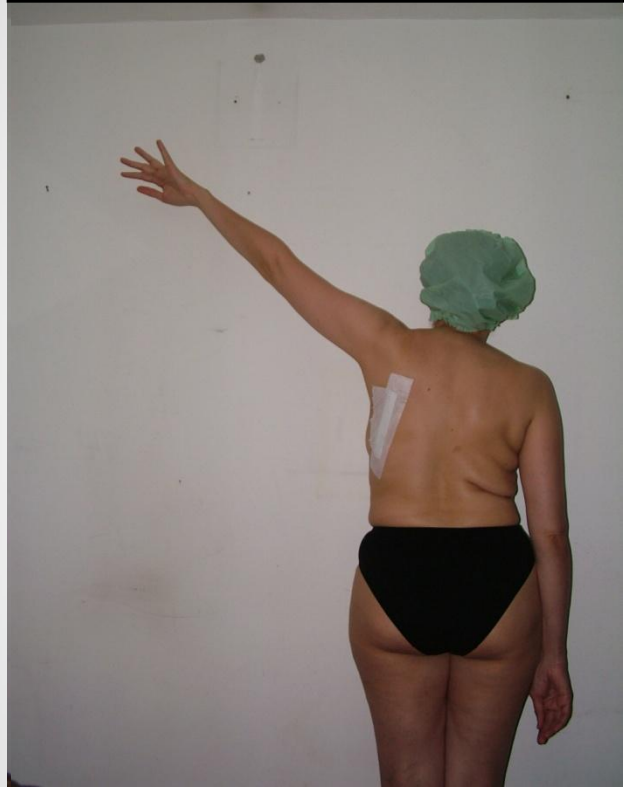
Σχέση Γιατρού- Ασθενούς

- *Δίκτυο Ενσυναίσθησης*
- *Δίκτυο Placebo/Nocebo*
- *Δίκτυο Στρες*
- *Δίκτυο Αμοιβής/Τιμωρίας*

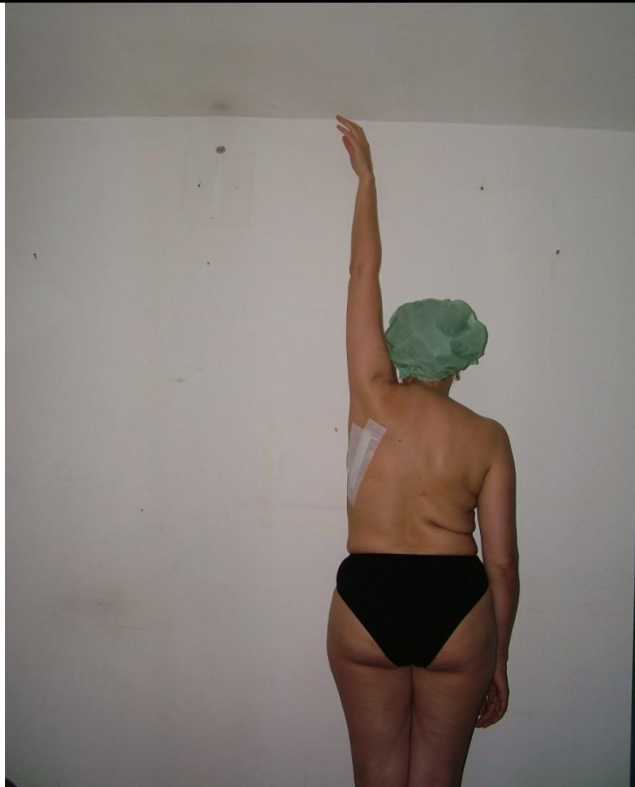
• .

Ritual of therapeutic act





**Range of movement
after thoracotomy**

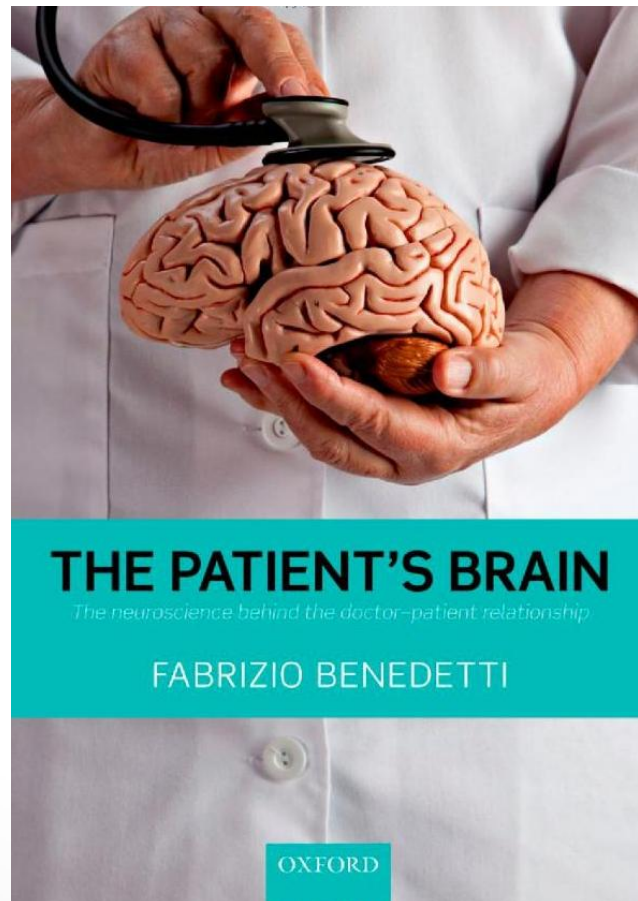


**Placebo
Analgesia**



**Nocebo
Hyperalgesia**

Patient-doctor Relationship= A Strong Predictor of Response to any Therapy



Η επικοινωνία με τους ασθενείς

Ο ασθενής ΠΑΝΤΑ ενημερώνεται ΠΡΙΝ από τη συμμετοχή του

Κανένας υποψήφιος θεραπευτικός παράγοντας δεν προχωρά στον ασθενή αν δεν υπάρχουν ΙΣΧΥΡΕΣ ενδείξεις αποτελεσματικότητας / ασφαλείας

Η επικοινωνία με τους ασθενείς

Μεταφέρεται πάντα η αλήθεια.

Ακριβής και

ισορροπημένη ενημέρωση ως προς το

τι είναι η κλινική μελέτη,

ποιος ο στόχος,

ποια τα οφέλη,

ποιοί οι πιθανοί κίνδυνοι.

Η επικοινωνία με τους ασθενείς

Πιθανές ερωτήσεις ασθενών:

- *Πόσο διαρκεί η μελέτη;*
- *Πού διεξάγεται;*
- *Με ποιες θεραπείες;*
- *Ποιος ο σκοπός της;*
- *Πόσος χρόνος χρειάζεται από μένα;*

Η επικοινωνία με τους ασθενείς

Πιθανές ερωτήσεις ασθενών:

- *Πόσο συχνά θα έρχομαι;*
- *Πώς θα διασφαλίζεται η ασφάλειά μου;*
- *Υπάρχουν κίνδυνοι;*
- *Υπάρχουν οφέλη;*
- *Υπάρχουν εναλλακτικές θεραπείες;*

Η επικοινωνία με τους ασθενείς

Πιθανές ερωτήσεις ασθενών:

- *Χρειάζεται να πληρώσω;*
- *Τι γίνεται στην περίπτωση που πάθω κάτι;*
- *Τι είναι το έντυπο συγκατάθεσης;*
- *Τι γίνεται αν αλλάξω γνώμη;*
- *Τι γίνεται με τα προσωπικά μου δεδομένα;*

Η επικοινωνία με τους ασθενείς

Σημείο - κλειδί:

Η καλή επικοινωνία μεταξύ ιατρού -
ασθενούς

*Έχει καταδειχτεί πως η καλή επικοινωνία ωφελεί και τους δύο,
Προκαλεί μεγαλύτερη ικανοποίηση και στους τους δύο,
ο ασθενής γίνεται πιο υπεύθυνος, και
γίνονται λιγότερα ιατρικά λάθη.*

Ο βαθμός συμμετοχής των ασθενών στις αποφάσεις ποικίλει.



“ΚΑΘΕ κλινική μελέτη, ασχέτως
αποτελέσματος, διευρύνει τη
γνώση”

“Οι συμμετέχοντες παρουσιάζουν
καλύτερη πορεία στην
αντιμετώπιση της πάθησής τους”

Η σχέση εμπιστοσύνης μεταξύ ιατρού -
ερευνητή και ασθενούς είναι μοναδική

Progress In The Last Half-Century:

Breakthroughs In The Prevention And Treatment Of Disease

Fifty years ago, many treatments we take for granted today did not exist. By investing in basic and clinical research, we have made tremendous progress. From 1980–2000, for example, the age-adjusted death rate in the US for coronary heart disease was cut in half.

A recent analysis indicated that although approximately half of this decrease can be attributed to reductions in major risk factors like cholesterol levels, blood pressure, and smoking,

what treatment is best because objective comparison of large numbers of patients is needed to sort out the truth about benefits and risks. This being the case, people should not be reluctant to volunteer for

shows, clinical research is not always devoted to finding the next “blockbuster” drug, but also can contribute invaluable information about the benefits and safety of existing therapies, providing doctors

complications. These diseases would be a danger to America’s children today if it not for clinical trials.

Another example of the societal value of clinical research can be found in a landmark trial of tuberculosis prevention in a remote community of 7,333 Alaskan Eskimos conducted from 1957–59 by the U.S. Health Service. Households were randomized to one year of blinded treatment

A recent analysis indicated that although approximately half of this decrease can be attributed to

“

Participation can offer increased access to health care.”

”

examples, the age-adjusted death rate in basic and clinical research

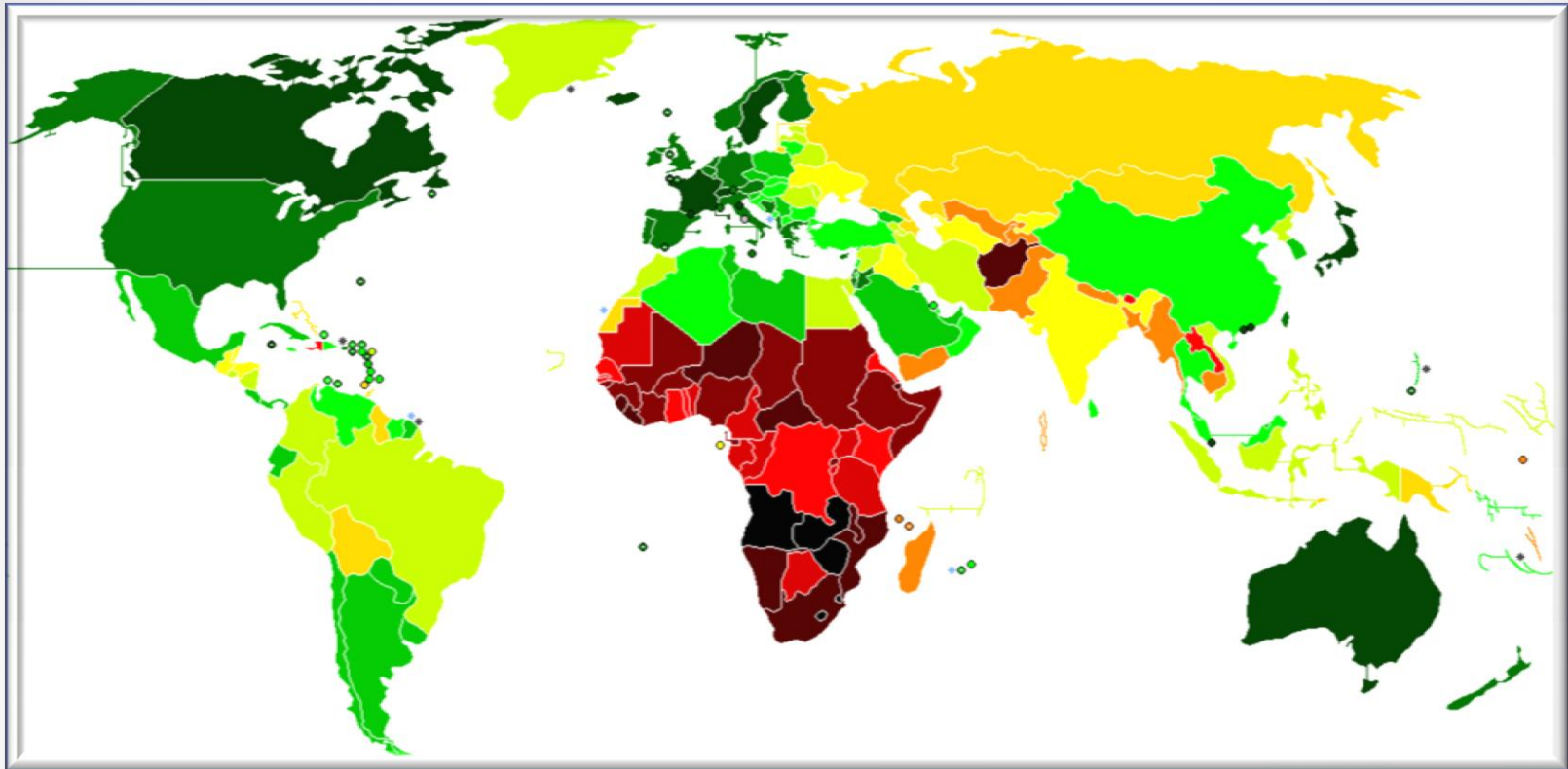
Fifty years ago, many treatments we take for granted today did not exist. By investing

complications. These diseases would be a danger to America’s children today if it not for clinical trials.

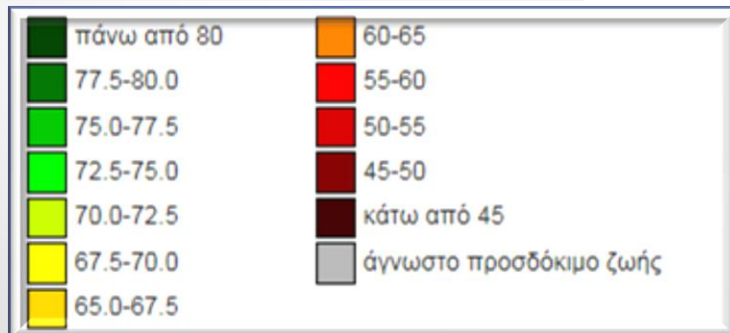
Breakthroughs In The Prevention And Treatment Of Disease

Progress In The Last Half-Century: Breakthroughs In The Prevention And Treatment Of Disease

Προσδόκιμο Ζωής (2007)



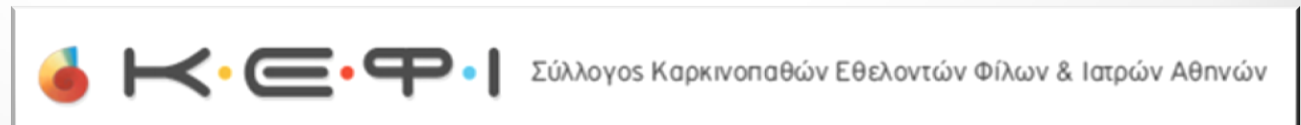
CIA World Factbook (2007)



Κοινότητες Ασθενών



Σύλλογοι Ασθενών



“The improvement of children’s health depends on research, and provision of health care demands a culture that constantly questions and revises”

A. Aynsley-Green, Arch. Dis. Child. 78: 101, 1998

History of Thalidomide

- Thalidomide was first developed by a German pharmaceutical company called Grünenthal in Stolberg near Aachen. The company secured its patent for the drug in 1954, which lasted twenty years.
- Clinical trials started by the company led to the promotion of thalidomide for treating respiratory infections as early as 1956. The drug was marketed under the name Grippex, which contained a combination of thalidomide, vitamin C, acetylsalicylic acid, quinine and phenactin.
- Researchers at Grünenthal also discovered that thalidomide could relieve morning sickness in pregnant women, which the drug was then marketed for in 1957 under the name Contergan.
- In the United Kingdom, the drug was licensed in 1958. However, thalidomide was found to cause deformity in children born to mothers who took the drug and it was withdrawn in the UK during the early 1960s.

History of Thalidomide

- Thalidomide caused birth defects across more than 46 nations and affected over 10,000 babies. These babies were born with missing or abnormal limbs, feet or hands. Other defects included abnormal or absent ears, heart and kidney problems, cleft palate, spinal cord defects and digestive system disorders.
- Thalidomide was the first example of a drug that passed legal specifications and regulations without full evaluation of its safety for use in pregnant and breastfeeding mothers. After 1961, drug regulatory authorities tightened their laws so that any new drug was screened for the potential to cause harm to the unborn baby.
- Although the drug was withdrawn in 1961, it was not until 1968 that a compensation settlement for the UK victims was reached with Distillers Company Limited. At the time, around 460 babies were living with this condition in the UK and in Germany, respectively.

History of Thalidomide

- Due to the immense negative publicity associated with the drug, research into its potential use ceased for a time. However, the therapeutic properties of this drug were still studied in some parts of the world. In 1964, Professor Jacob Sheskin from Hadassah University Hospital used thalidomide to treat a patient with erythema nodosum leprosum (ENL), a complication of leprosy. The treatment led to favorable results and subsequent clinical trials led to the FDA approving the use of thalidomide for the treatment of ENL in 1998.

Demystifying Clinical Trials

Human guinea pigs, unknown side effects, experimental treatments, and endless testing: these are some of the misguided impressions that people have about clinical trial—none of which, incidentally, are grounded in fact. There is a truth that people sometimes fail to consider when it comes to medical research studies: every medicine or medical device—from acetaminophen to pacemakers—has been fully vetted through closely monitored, highly regulated clinical trials in order to insure their safety and effectiveness.

Risks & Rewards

People are reluctant about participating in clinical trials because of the risk of side effects. In reality, people are just as likely to experience side effects while taking approved medication as they would be taking trial compounds.

Η συμμετοχή των ασθενών
στα ερευνητικά προγράμματα
είναι πράγματι ευκαιρία...

Σας ευχαριστώ πολύ
...

Back up slides
...

Why healthcare professionals should engage in research...

The Clinical Research Network is currently working with healthcare professionals all over England who, along with their patients, are actively benefiting from taking part in clinical research.

Ultimately, clinical research means patients get access to new treatments, interventions and medicines, and investment in research means better, more cost-effective patient care.

*NIHR – CRN
Clinical Research Network - National Institute for Health Research*



Why healthcare professionals should engage in research...

1. It benefits patients

Participating in a high-quality clinical research study can provide patients with additional treatment options. In addition, evidence suggests that patients who receive care in research-active institutions have better health outcomes than patients who are treated in a non-research environment.

Benefits that patients derive from participation in clinical research:

- ❖ A better understanding or management of their condition
- ❖ Additional contact and a partnership relationship with their health professionals
- ❖ Altruistically being able to contribute to better treatments

Why healthcare professionals should engage in research...

2. It is a patient priority

A June 2012 poll commissioned by the NIHR Clinical Research Network showed that 82% of the public think that it is important for the NHS to offer opportunities to take part in healthcare research, and in the same survey just 7% said they would never take part in a clinical research study.

It is clear that patients value research because they know that by participating in high quality research they might benefit from access to new treatments, interventions and medicines, or might help others to do so in the future.



Why healthcare professionals should engage in research...

3. It is in the NHS Constitution

The NHS Constitution brings together in one place details of what staff, patients and the public can expect from the National Health Service.

The stated principles of the NHS contained in the Constitution include a “commitment to innovation and to the promotion and conduct of research to improve the current and future health and care of the population.” The Constitution includes a pledge to provide information to support patient choice – including in the area of clinical research. Specifically, it states that: “The NHS will do all it can to ensure that patients, from every part of England, are made aware of research that is of particular relevance to them.”



Why healthcare professionals should engage in research...

As a healthcare professional, you have a role to play in ensuring that the NHS Constitution is “real” for your patients, by upholding these parts of the Constitution in your own practice.

Why healthcare professionals should engage in research...

4. It can generate income for your Trust or practice
Developing a new drug or medical device requires a huge investment, and a massive proportion of this comes from the commercial life-sciences industry. The Association of British Pharmaceutical Industries estimates that it typically costs £1.15 billion to do all the research and development necessary before a new medicine can be licenced for use. Without this investment, NHS patients would not have access to important and effective new treatments.

NHS Trusts charge life-sciences companies, to cover the costs of conducting commercial contract clinical research studies. This provides Trusts with an extra income stream, which can support further innovations and patient care activities.



Why healthcare professionals should engage in research...

5. It can benefit your career

For many health professionals, clinical research provides an enhanced career path that is both intellectually challenging, and highly rewarding. Developing or delivering a well-designed clinical study can not only generate vital new knowledge, it can also have surprisingly widespread benefits for patients, both now and in the future. Many roles in research also provide an extra opportunity to spend more quality-time engaging with patients and the chance to learn new techniques and approaches to treatment.

Ο ρόλος των κλινικών μελετών στην φαρμακευτική ανάπτυξη

Καθ. Γεώργιος Χρούσος

Modern Era Treatments Shown to Be Equal to *Placebo*

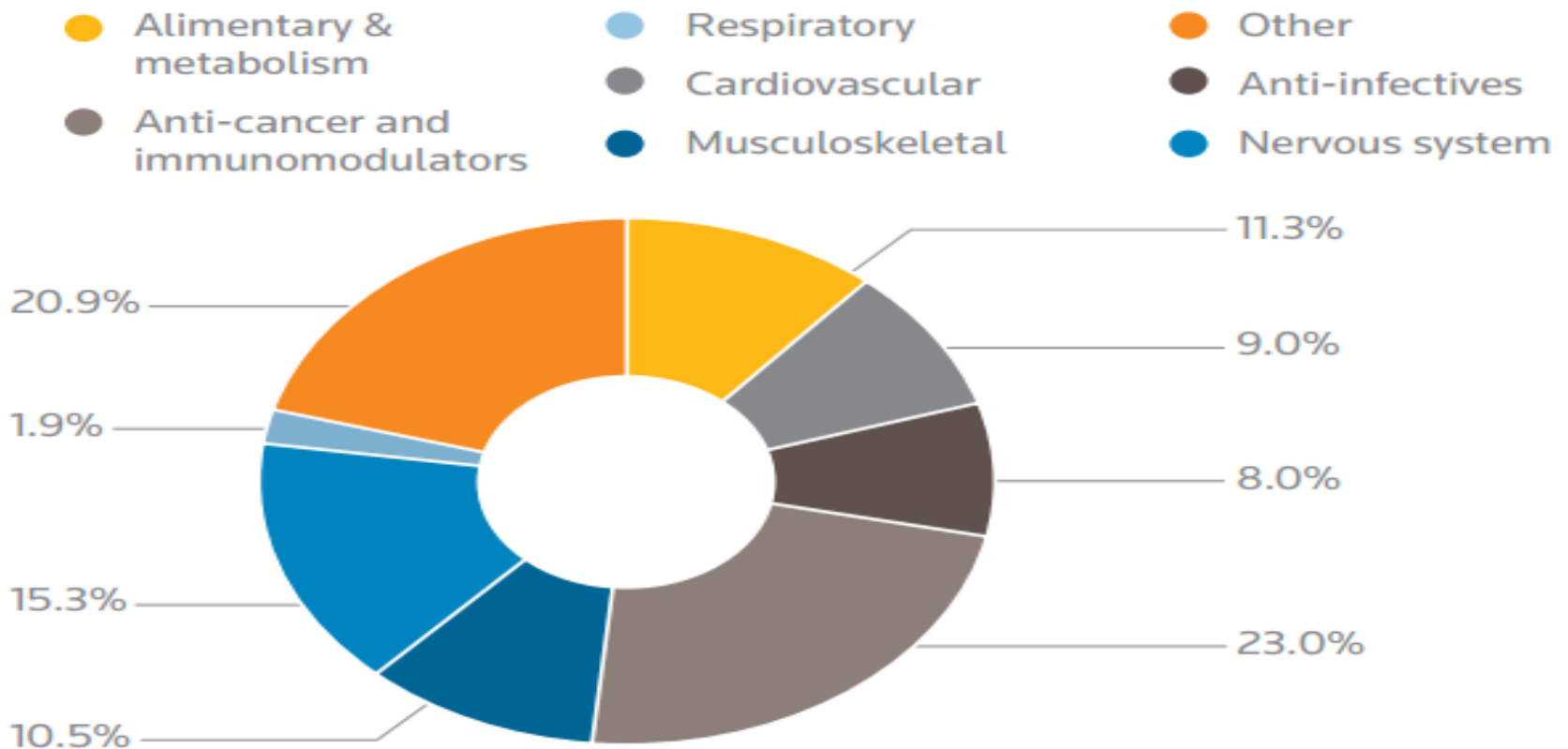
- *Mesmerism* – Commission headed by B. Franklin 1785
 - *Perkinism* - J. Haygarth 1801 (placebo metal rods)
 - *Homeopathy* - Trusseau and Gouraud 1834
-



| | | | | | | |
|----------------|-------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------------|
| <u>AGE 0-4</u> | <u>4-12</u> | <u>12-18</u> | <u>18-24</u> | <u>24-38</u> | <u>38-65</u> | <u>65 —</u> |
| AMOXICILIN | RITALIN | APPETITE SUPPRESSANTS | NO-DOZ | PROZAC | VIAGRA | EVERYTHING ELSE |

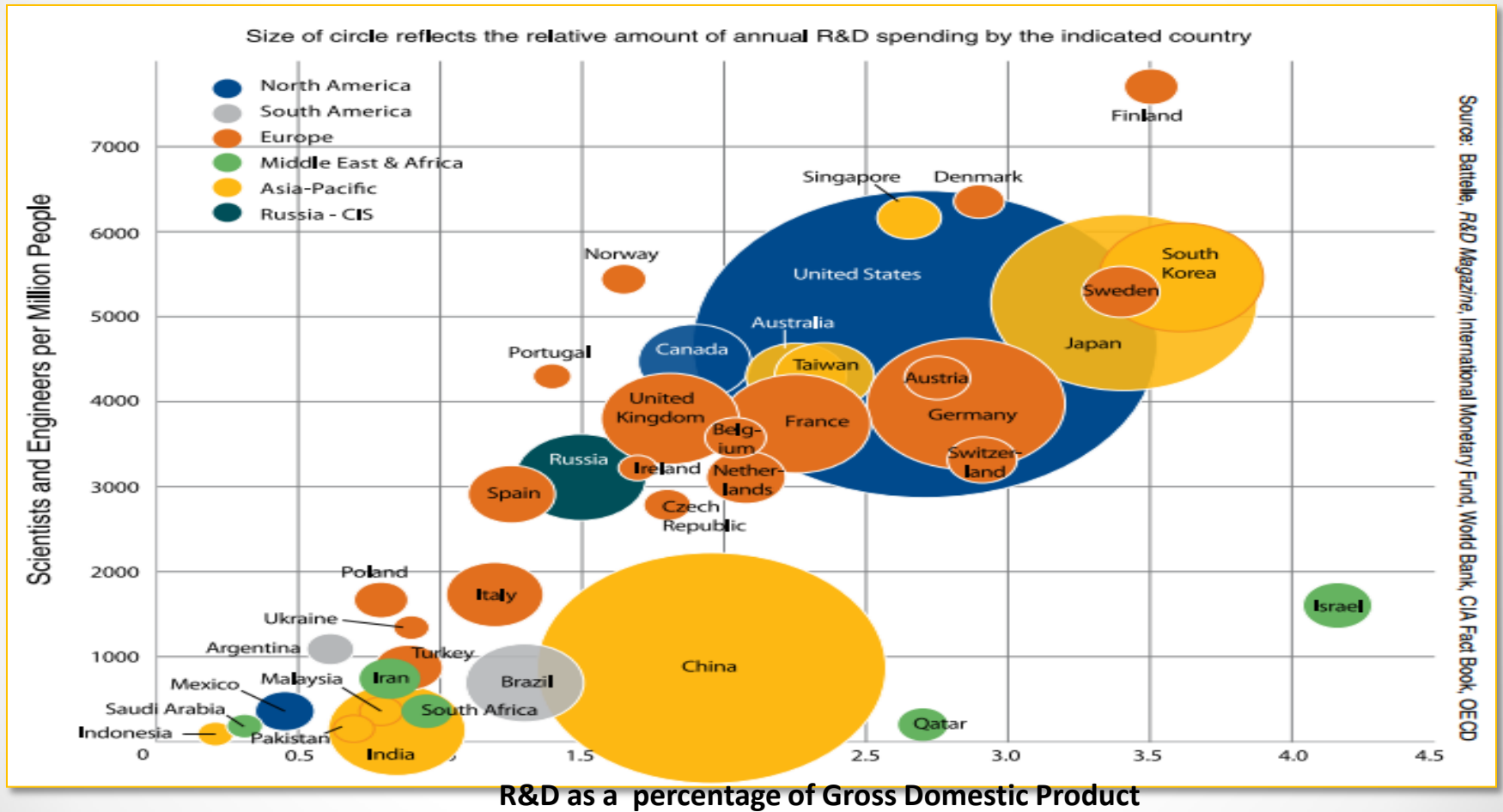


Παγκόσμια Δαπάνη για Φαρμακευτική Ε&Α ανά Θεραπευτική Κατηγορία

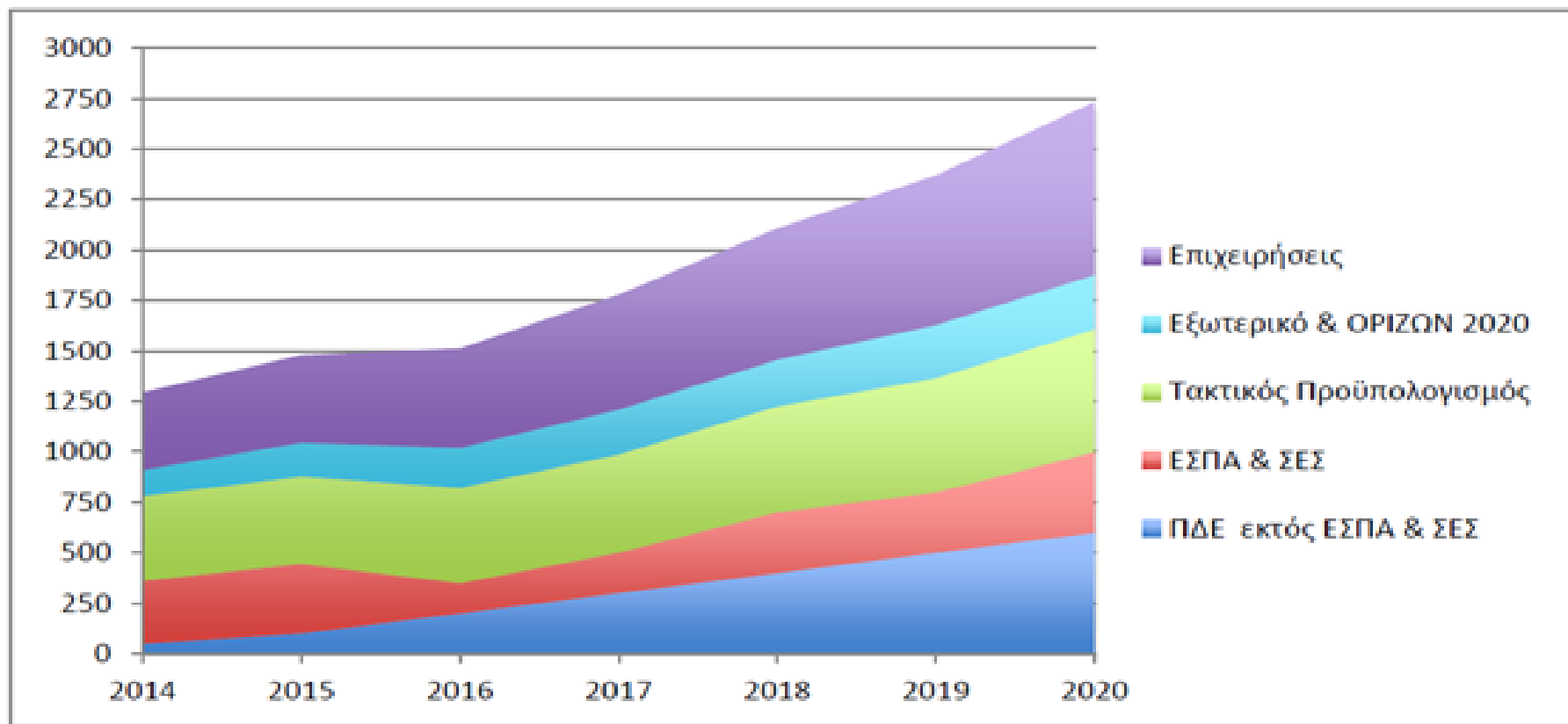


Πηγή: CMR Int. 2011 R&D Factbook, IMS Health

Παγκόσμια Γεωγραφική κατανομή δαπανών για Ε&Α



Στόχος για τη χρηματοδότηση της Έρευνας και Ανάπτυξης την περίοδο 2014-2020



Πηγή: ΓΓΕΤ

✓ Το σύνολο της δημόσιας και ιδιωτικής δαπάνης για την Έρευνα να ανέλθει από το 0,69% του ΑΕΠ το 2012 στο **1,2%** το 2020.

✓ Η εθνική δημόσια χρηματοδότηση από το Πρόγραμμα Δημοσίων Επενδύσεων, εκτός της συγχρηματοδότησης του ΕΣΠΑ και ΣΕΣ, θα ανέλθει κατά την εκκίνηση το 2014 σε περίπου €50 εκ. (0,03% του ΑΕΠ) και σταδιακά θα φτάσει τα €600 εκ. το 2020 (0,27% του ΑΕΠ).

Clinical Investigation



Biopharmaceuticals

50% of pharmaceutical products and 1/5 of new entries in the market comes from biotechnology

Personalized Treatment

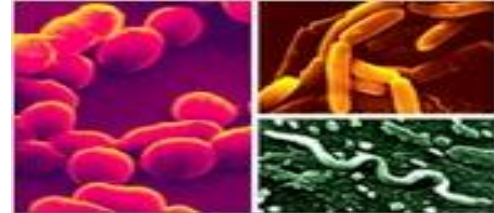
- **Pharmacogenomics**
- **Bioinformatics**
- **Biomarkers**
- **Translational**

- **The Greek R&D system still secures competitive EU funding despite the crisis**
- **University-specific legislation is moving in the right direction**

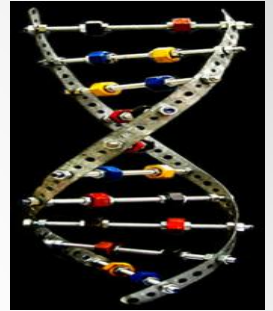
Ανάπτυξη νέων φαρμάκων :

Pre-Clinical Tests

- Η έναρξη των διαδικασιών της έγκρισης ενός φάρμακου
- Προκειμένου να διαπιστωθούν οι πιθανές του υπό έρευνα φάρμακου επιπτώσεις στον άνθρωπο, οι δοκιμές πραγματοποιούνται σε:
 - Απομονωμένους ιστούς
 - Καλλιέργειες κυττάρων
 - Ζώα
- Η εταιρεία αποφασίζει εάν θα θέσει το φάρμακο στην διαδικασία δοκιμής σε ανθρώπους, στηριζόμενη στην εμπορευσιμότητα του προϊόντος και στο σχετικό κόστος E & A.



Κλινικές Μελέτες : Φάση Ι



- **Πρωταρχικός σκοπός :**
 - Εκτίμηση της ασφάλειας
 - Προσδιορισμός ασφαλούς δοσολογικού σχήματος & ανεπιθύμητων ενεργειών
- **Πληθυσμός :** Υγιεις εθελοντές (εκτός απο HIV και καρκινο)
- **Αριθμός εθελοντών :** 20 – 80
- **Εκτιμήσεις :** Απορρόφηση, Κατανομή, Μεταβολισμός, Απέκκριση(φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ)
- **Τελικά σημεία :** Ανεπιθύμητες ενέργειες όσο τα επίπεδα της δόσης αυξάνονται κλιμακωτά, ΜΑΔ , φαρμακοκινητική
- **Διάρκεια :** 1 έως 3 έτη
- Εφόσον το φάρμακο περάσει αυτή τη φάση οι πιθανότητες της εμπορευματοποίησης του προϊόντος θα είναι 30%

Κλινικές Μελέτες : Φάση II



- **Σκοπός:**
 - επιβεβαίωση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων
 - ενδείξεις για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου
 - διερεύνηση του ιδανικού δοσολογικού σχήματος
- **Πληθυσμός:** Ασθενείς
- **Αριθμός ασθενών:** 100 με 300
- **Εκτιμήσεις:** Παρακολούθηση των ασθενών για κλινική ανταπόκριση στο υπό μελέτη φάρμακο και για ανεπιθύμητες ενέργειες
- **Διάρκεια:** 2 - 4 έτη
- Εφόσον το φάρμακο περάσει αυτή τη φάση, οι πιθανότητες της εμπορευματοποίησης του προϊόντος θα είναι 60%

Κλινικές Μελέτες : Φάση III

- **Σκοπός:**
 - Επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας δοσολογικού σχήματος σε στατιστικά σημαντικό αριθμό ασθενών.
 - Σύγκριση της νέας θεραπείας με την υπάρχουσα θεραπεία ή εικονικό φάρμακο στα πλαίσια αποτελεσματικότητας και ασφάλειας
 - Διερεύνηση της δράσης του φαρμάκου σε υποομάδες πληθυσμού (παιδιά, ηλικιωμένοι, ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια κ.α.)
- **Πληθυσμός:** Ασθενείς
- **Αριθμός ασθενών:** 500 με 1000
- **Εκτιμήσεις:** Παρακολουούθηση των ασθενών για κλινική ανταπόκριση στο υπό μελέτη φάρμακο και για ανεπιθύμητες ενέργειες
- **Διάρκεια:** 2 - 4 έτη
- Εφόσον το φάρμακο περάσει αυτή τη φάση οι πιθανότητες της εμπορευματοποίησης του προϊόντος θα είναι 70%

Μελέτες Βιοϊσοδυναμίας



Η μελέτη βιοϊσοδυναμίας περιλαμβάνει τη σύγκριση ίδιων δόσεων των δύο φαρμάκων υπό σταθερές συνθήκες. Η αξιολόγηση των μελετών βιοϊσοδυναμίας γίνεται με τη χρήση πολύ αυστηρών κριτηρίων στα οποία περιλαμβάνονται:

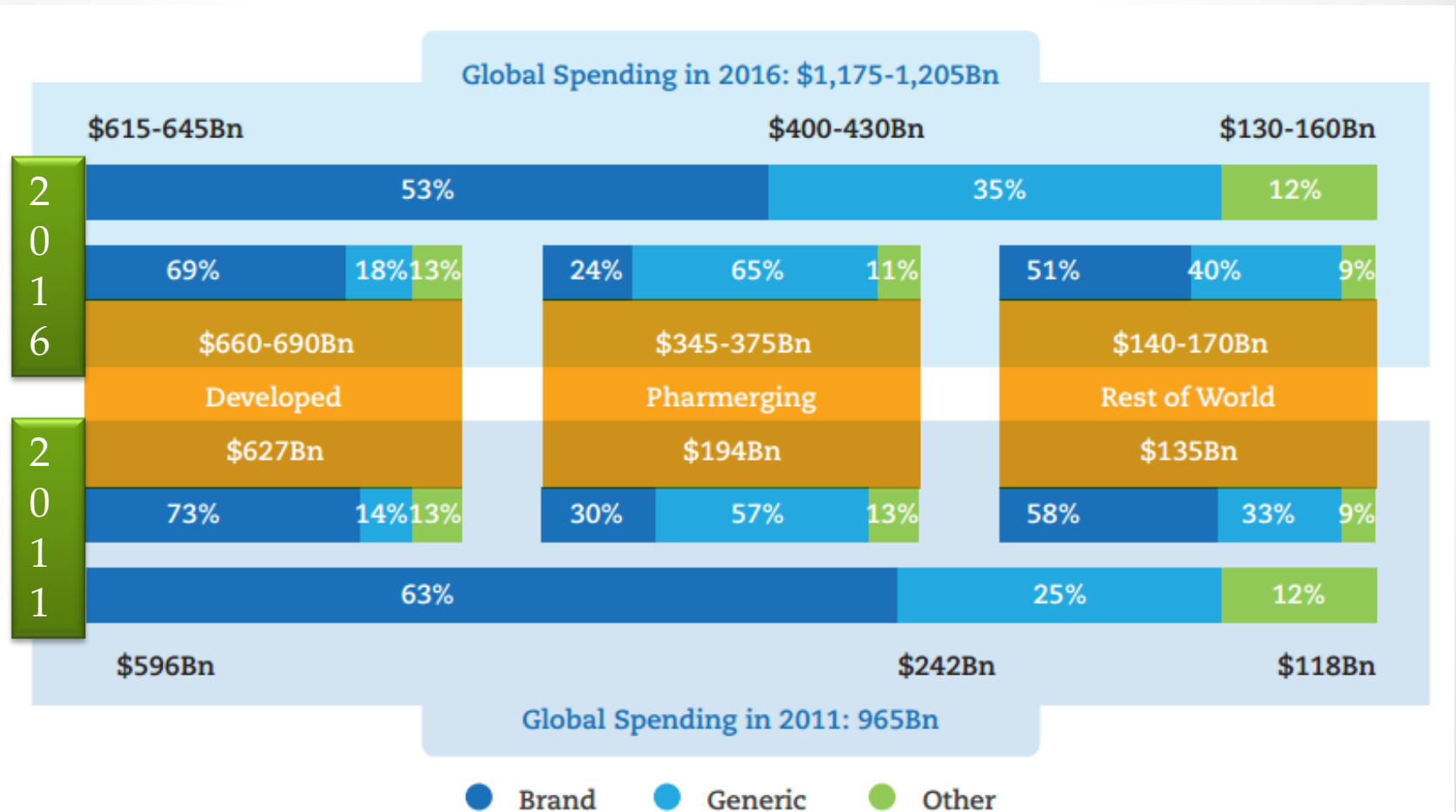
- ✓ Ο αναλυτικός καθορισμός της μεθόδου παρασκευής.
- ✓ Η υποβολή της μελέτης και η έγκρισή της από την Επιτροπή Δεοντολογίας.
- ✓ Η εξασφάλιση επαρκούς αριθμού εθελοντών.
- ✓ Ο λεπτομερής ιατρικός έλεγχος των εθελοντών πριν και μετά τη μελέτη.
- ✓ Ο ορθός σχεδιασμός της μελέτης.
- ✓ Διεξαγωγή της μελέτης σε τυποποιημένες συνθήκες.
- ✓ Επαρκής περίοδος αποδρομής.

Generic Pharma Industry

- ✓ Σύμφωνα με την μελέτη 'Greece: 10 Years ahead' από την McKinsey, η φαρμακευτική βιομηχανία των γενοσήμων είναι ένας από τους βασικούς τομείς που θα ωθήσει την οικονομία της Ελλάδας και θα μεγιστοποιήσει την ανταγωνιστικότητα και την παραγωγικότητά της για τα επόμενα 10 χρόνια.
- ✓ Η μελέτη προβλέπει ότι η Ελληνική φαρμακευτική βιομηχανία γενοσήμων θα μπορούσε να διπλασιαστεί από 1,2 δισ. € σε 2,4 δισ. €, ενώ παράλληλα να δημιουργήσει 4.000 νέες θέσεις εργασίας μέσα σε μια δεκαετία.

Τα γενόσημα θα αποκτήσουν ένα μεγάλο κομμάτι της αγοράς

σε όγκο πωλήσεων και προστιθέμενη αξία



Πηγή IMS Institute for Healthcare Informatics (2012) The global use of medicines: Outlook through 2016. Parsippany, NJ: IMS Institute for Healthcare Informatics.

Διαδικασίες Εγκρίσεων Φαρμάκων:

❖ Κύριες Αρμόδιες Αρχές:

USA Food and Drug Administration (FDA),

European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA),

❖ Αρμόδιες Αρχές στην Ελλάδα

Ε.Ο.Φ → Άδεια κυκλοφορίας

Υπ. Ανάπτυξης (Γ.Γ. Εμπορίου) → Τιμή

Επιτροπή κατάρτισης καταλόγου συνταγογραφούμενων ιδιοσκευασμάτων για αποζημίωση από το Δημόσιο → ένταξη στη 'λίστα'

ICH

The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) is unique in bringing together the regulatory authorities and pharmaceutical industry to discuss scientific and technical aspects of drug registration.

Since its inception in 1990, ICH has gradually evolved to respond to the increasingly global face of drug development, so that the benefits of international harmonisation for better global health can be realised worldwide.

ICH's mission is to achieve greater harmonisation to ensure that safe, effective, and high quality medicines are developed and registered in the most resource-efficient manner.



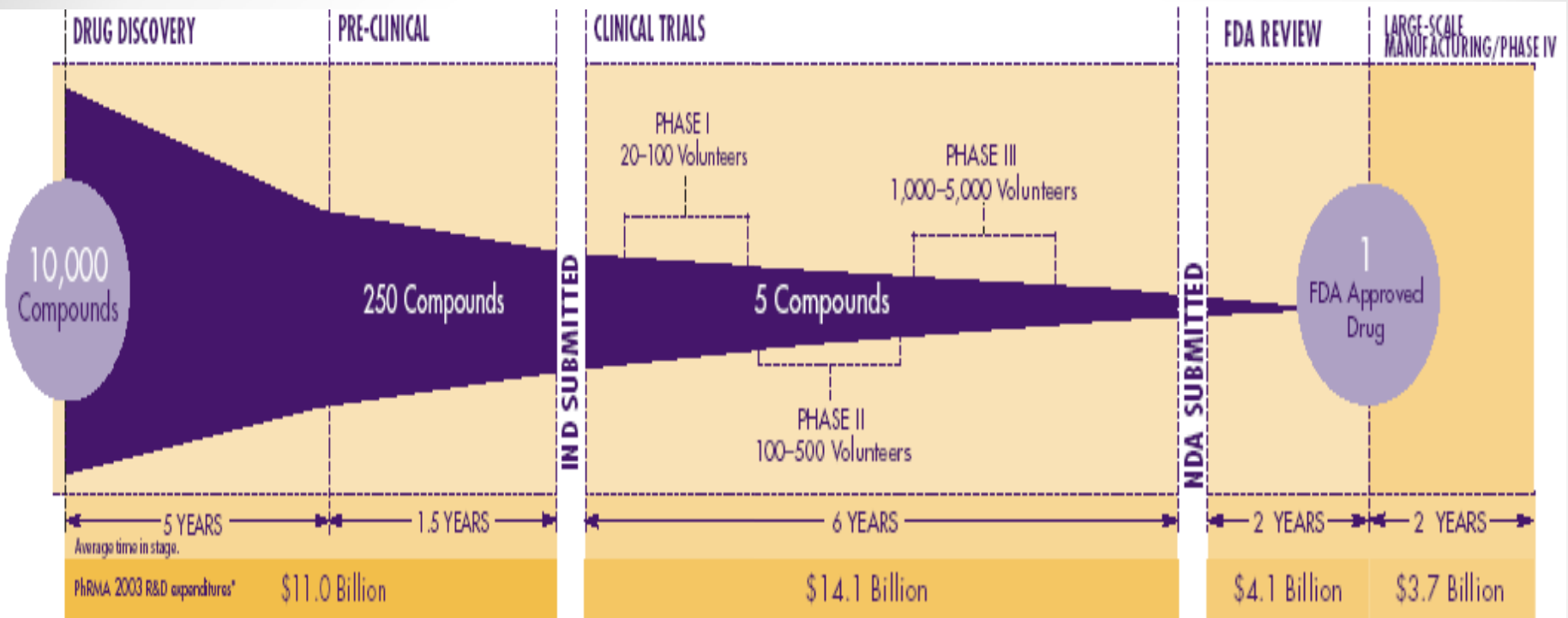
Η διαδικασία έρευνας & ανάπτυξης φαρμάκων:

Πνευματική Ιδιοκτησία, Βασική & Προκλινική Έρευνα



Το Μονοπάτι του Φαρμάκου

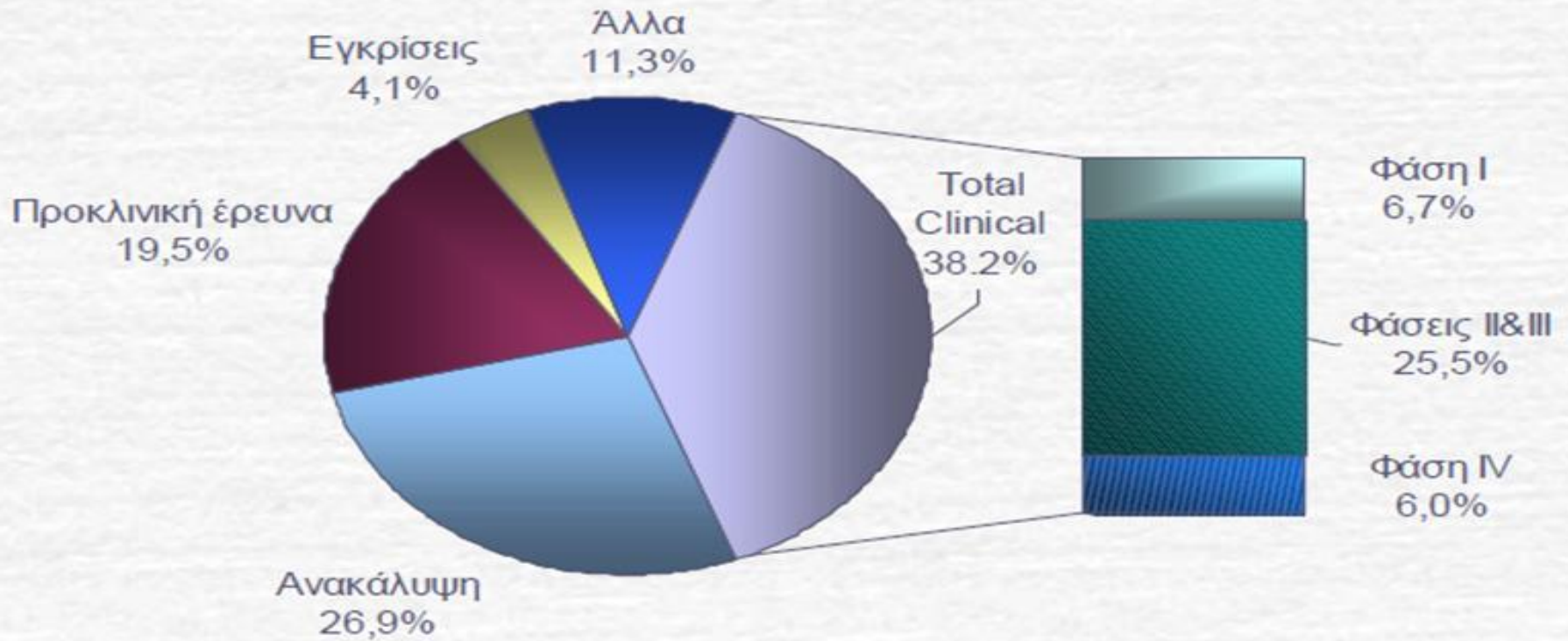
(από το εργαστήριο στον ασθενή)



➤ Μόνο 3 από τις 10 νέες θεραπείες ανακάμπτουν από το κόστος της ανάπτυξης.

Κατανομή συνολικής παγκόσμιας δαπάνης για φαρμακευτική Ε&Α ανά

φάση έρευνας



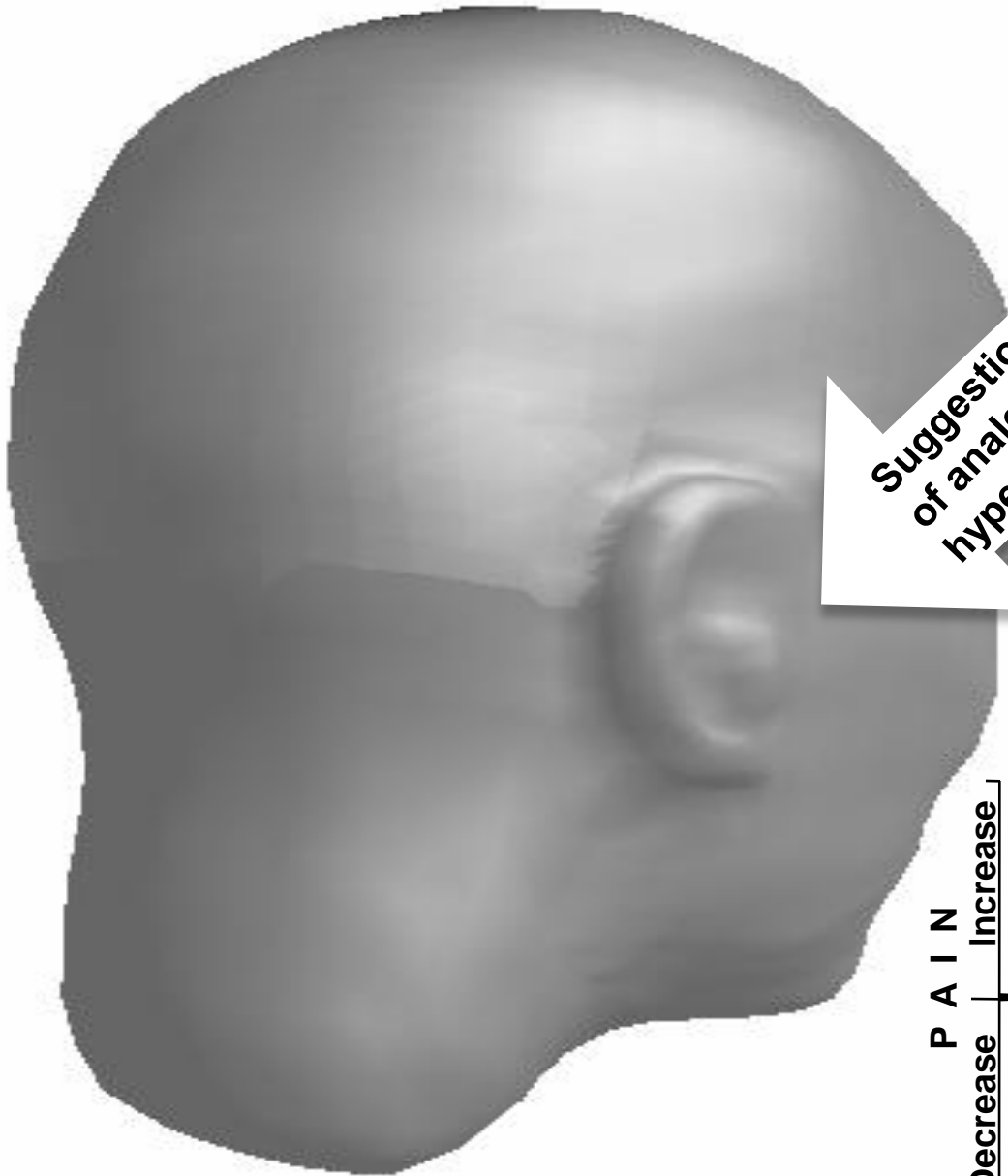
Η επικοινωνία με τους ασθενείς

Σημείο - κλειδί:

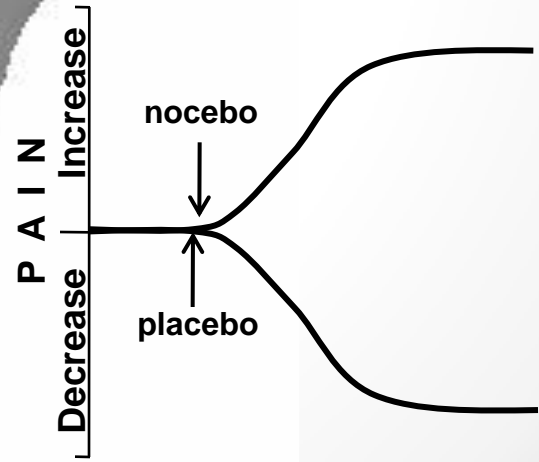
Η καλή επικοινωνία μεταξύ ιατρού -
ασθενούς

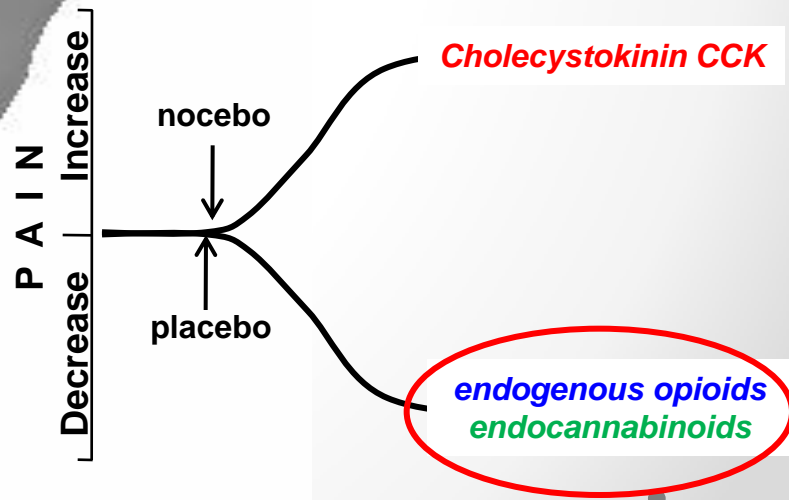
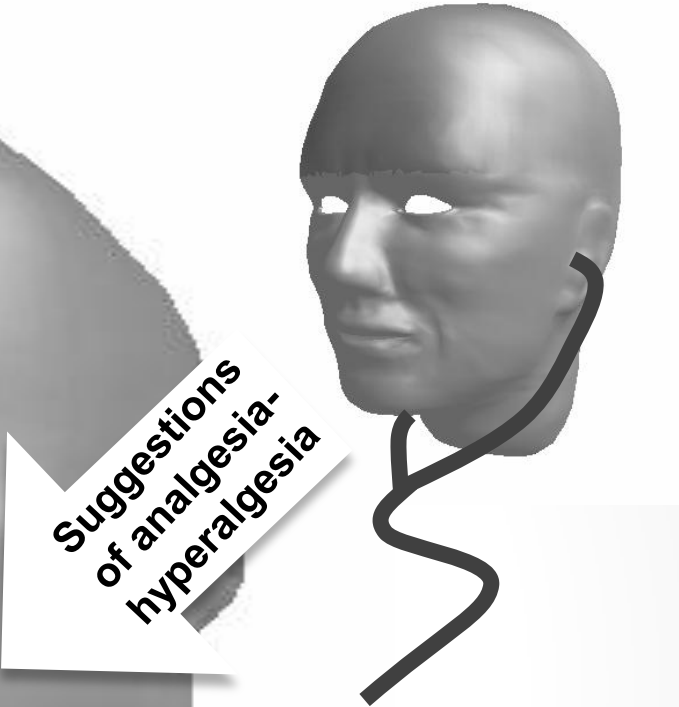
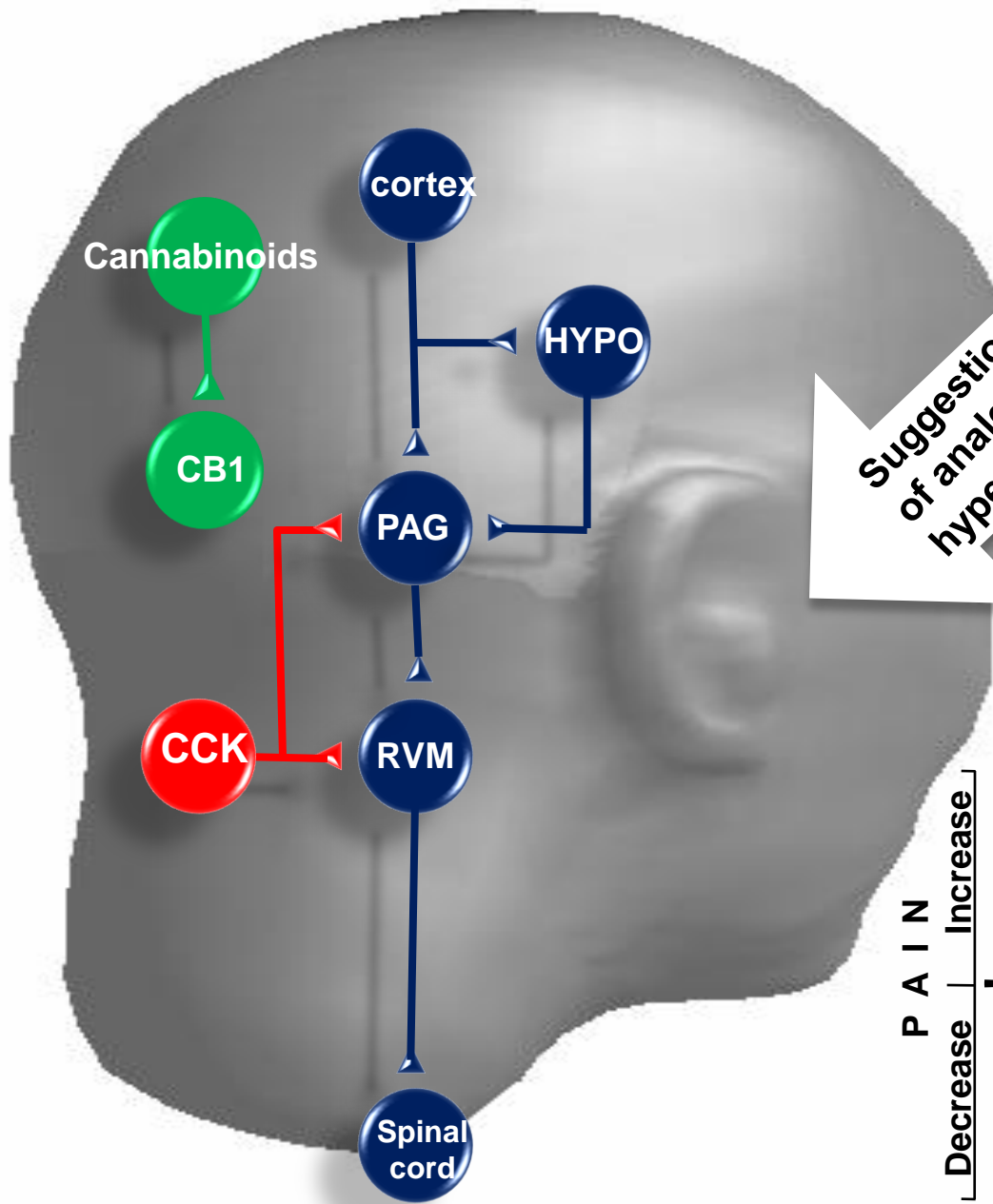
Η καλή επικοινωνία σχετίζεται άμεσα με την αναγνώριση και την αντιμετώπιση των αναγκών των ασθενών.

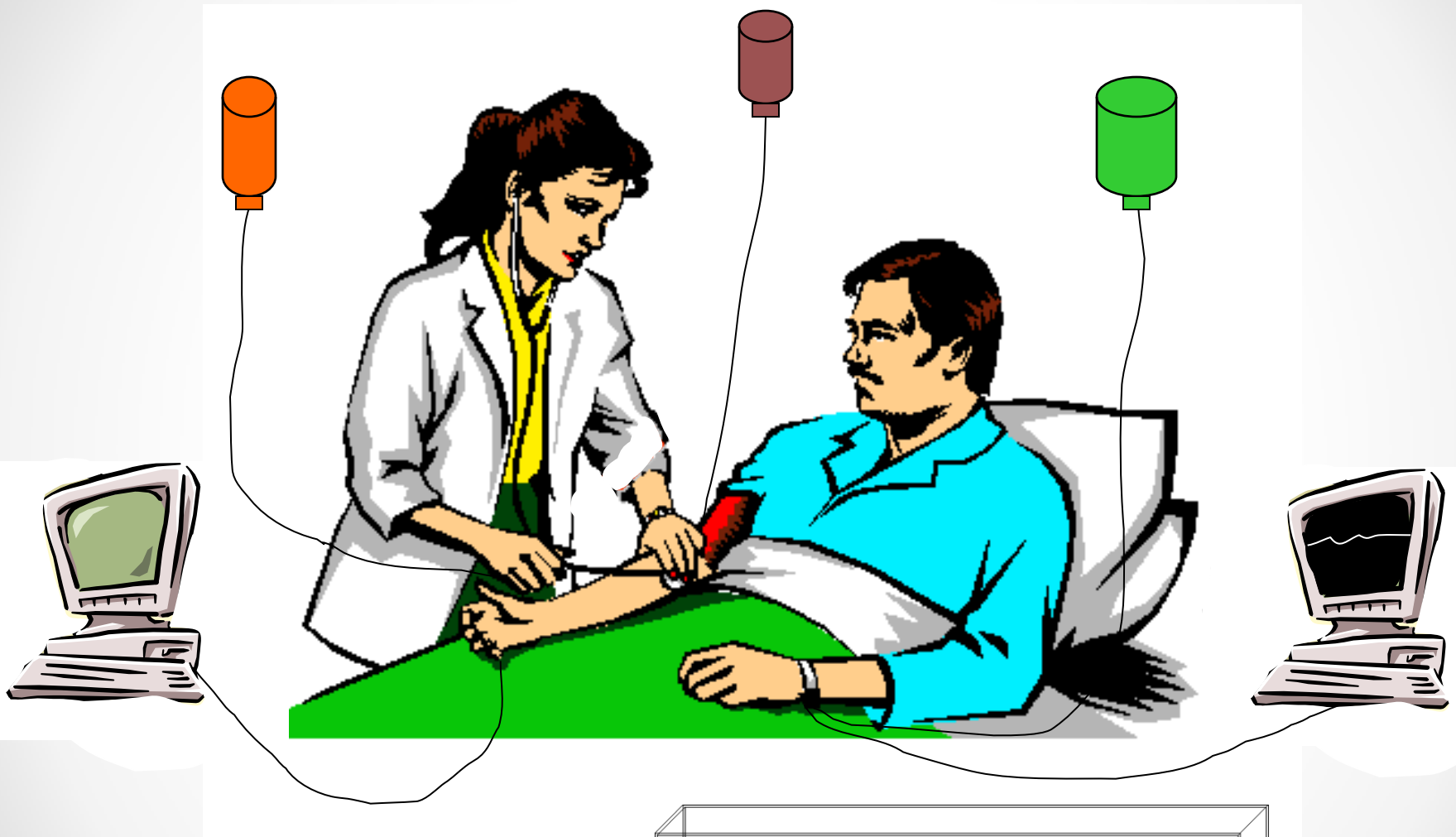
Η ηλικία, το φύλο, η κατάσταση της υγείας, το μορφωτικό επίπεδο παίζουν ρόλο στην επικοινωνία.



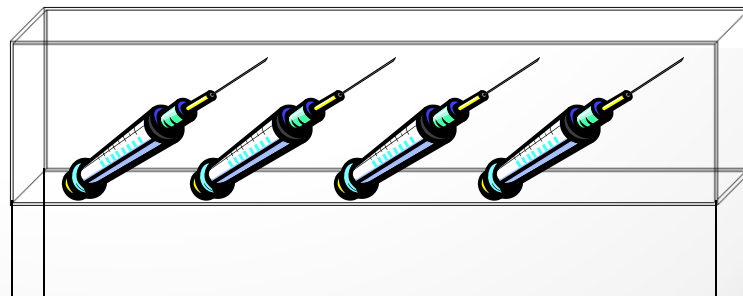
Suggestions
of analgesia-
hyperalgesia







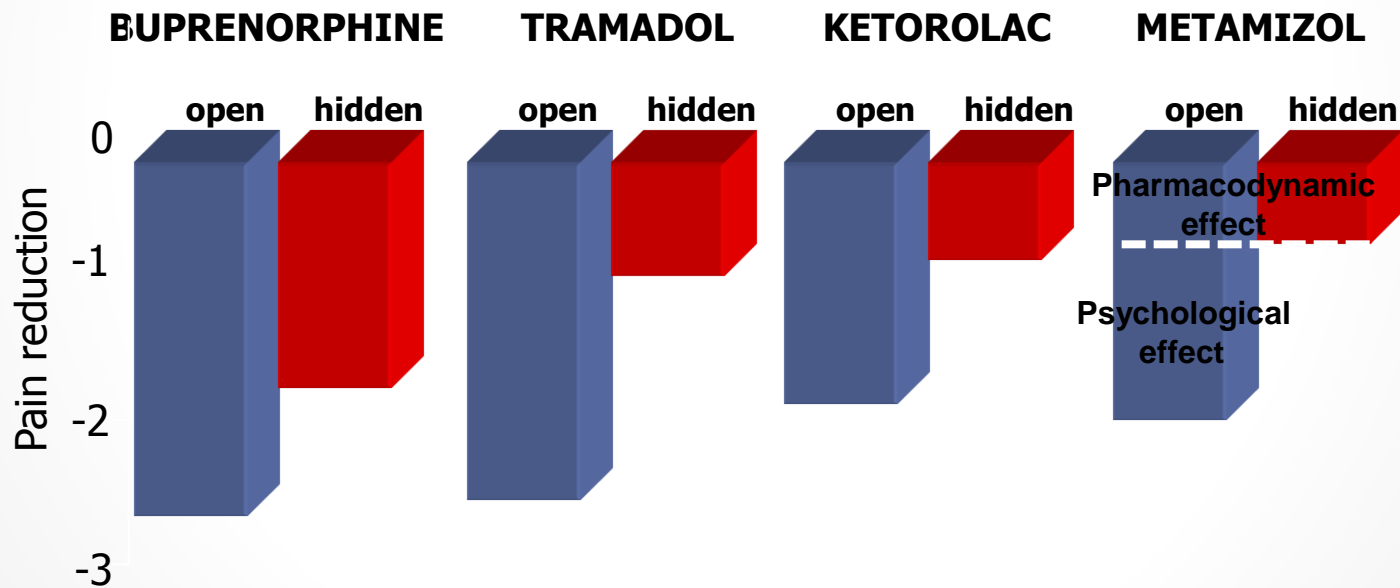
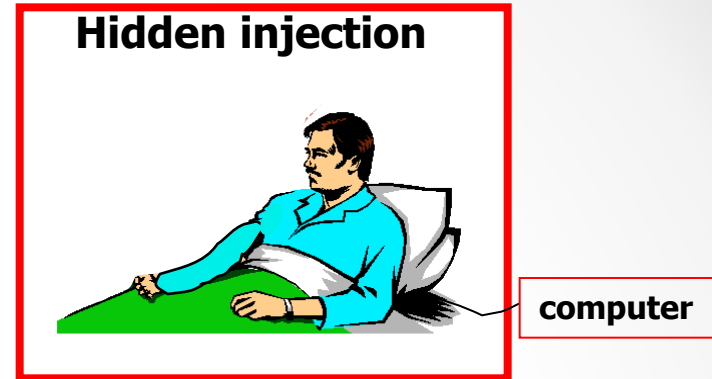
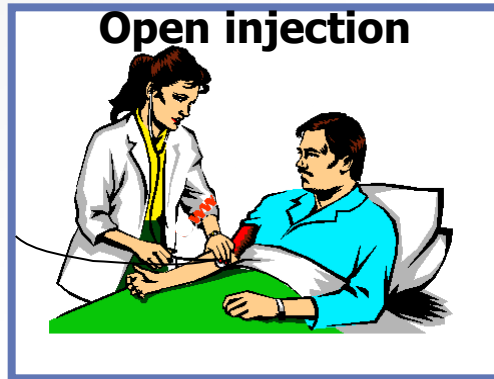
Benedetti et al. (1995) *Lancet* 346: 1231





hidden drug

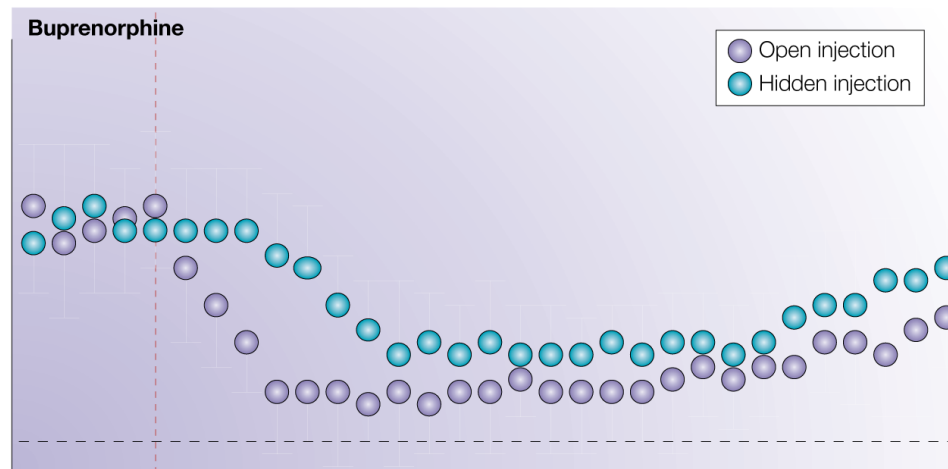
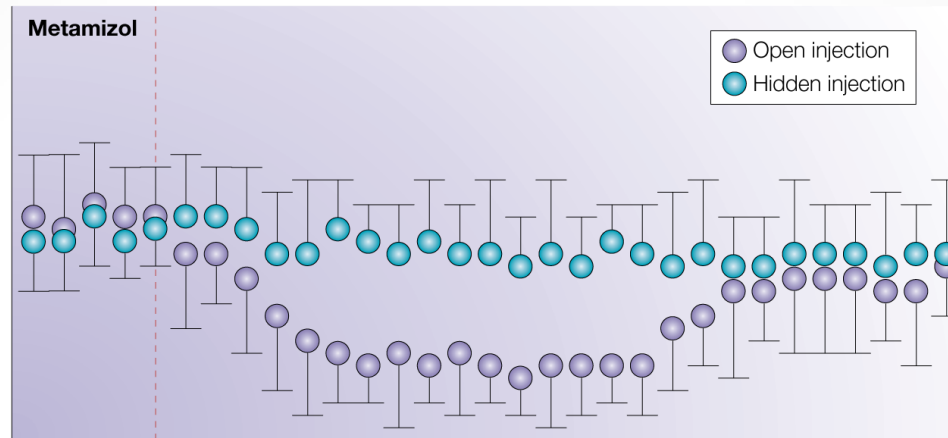
Benedetti et al. (1995) *Lancet* 346: 1231



Amanzio et al (2001) *Pain* 90:205-15

Benedetti et al (1995) *Lancet* 346: 1231
 Colloca et al (2004) *Lancet Neurol.* 3: 679-684

Open Injections Work Better than Hidden Ones



Placebo and Nocebo Effects are Exerted on :

- ◆ **Affect/ anxiety, depression**
- ◆ **Pain/fatigue**