

Ανάπτυξη Των Φαρμάκων Και Κλινικές Δοκιμές



Διπλωματική εργασία Μεταπτυχιακού προγράμματος Βιοηθικής

Της φοιτήτριας Θεοδωροπούλου Φανής

Επιβλέποντες: Φιλαλήθης Τάσσος, Αστρινάκης Αντώνιος, Θέρμου Κική

Ευχαριστίες:

Ευχαριστώ τους καθηγητές μου στο μεταπτυχιακό για όσα με δίδαξαν, τους επιβλέποντες κ. Αστρινάκη και κα Θέρμου , την οικογένειά μου και τους ανθρώπους στη δουλειά μου που με στήριξαν. Ειδικά ευχαριστώ τον κ .Τάσο Φιλαλήθη για την καθοδήγηση στην εκπόνηση της εργασίας αυτής και τον Στάθη Ευσταθίου για τις πολύτιμες συμβουλές του.

Αφιερώνεται στον αείμνηστο καθηγητή κ. Γαλανόπουλο

Περιεχόμενα

Ανάπτυξη Των Φαρμάκων Και Κλινικές Δοκιμές	1
Ευχαριστίες:.....	2
Περιεχόμενα	3
Περίληψη	4
Εισαγωγή	6
Ιστορική αναδρομή.....	8
Περί φαρμάκων	8
Περί κλινικών μελετών.....	14
Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών	19
Ηθικό πλαίσιο	22
Σεβασμός της αξιοπρέπειας του προσώπου-Ελεύθερη βούληση	23
Αρχή της αγαθοεργίας (beneficence)	24
Δικαιοσύνη (Justice).....	26
Συμμετοχή σε κλινική μελέτη:υποχρέωση ή δικαίωμα;.....	29
Πυρήνας της ηθικής διαμάχης: Εικονικό φάρμακο και συγκατάθεση ασθενούς.....	31
Εικονικό φάρμακο	31
Ενήμερη συγκατάθεση (informed consent).....	34
Κλινικές μελέτες και πολιτισμική διαφοροποίηση.....	39
Στο πεδίο της διαμάχης -Η περίπτωση του AZT.....	43
Προσαρμογή στις αρχές- προσαρμογή στις ανάγκες	47
Κανονιστικό-νομικό πλαίσιο	52
Διεθνείς κώδικες.....	52
Ελληνική νομοθεσία και κανονιστικό πλαίσιο.....	57
Συμπεράσματα	61
Παράρτημα	63
References:	74

Περίληψη

Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν απαραίτητο εργαλείο για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και θεραπειών. Μέσω αυτών εξασφαλίζεται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων σε ανθρώπινα υποκείμενα και εμπλουτίζεται η ιατρική γνώση. Η μεθοδολογία που ακολουθείται σε μια κλινική δοκιμή είναι σαφώς ορισμένη και σχεδιασμένη ώστε να απαντά συγκεκριμένα επιστημονικά ερωτήματα. Ταυτόχρονα η κλινική μελέτη, εφόσον αφορά πειραματισμό σε ανθρώπινα υποκείμενα, ακολουθεί και κανονισμούς ορθού σχεδιασμού που εξασφαλίζουν ότι τα υποκείμενα αντιμετωπίζονται με ηθικό τρόπο. Οι τρεις αρχές που στοιχειοθετούν το κανονιστικό πλαίσιο είναι η αρχή σεβασμού της ανθρώπινης αξιοπρέπειας και αυτονομίας, η αρχή της αγαθοεργίας και η αρχή της δικαιοσύνης. Το κύριο χαρακτηριστικό που οφείλει να τηρεί μια κλινική δοκιμή είναι ο εθελοντικός χαρακτήρας και η εκτίμηση των οφελών και κινδύνων με γνώμονα την προστασία του μετέχοντα. Η εξασφάλιση ενήμερης συγκατάθεσης επικυρώνει την ηθικότητα και εφόσον είναι ουσιαστική συνιστά δικλείδα ασφαλείας για την τήρηση των κανονιστικών αρχών τόσο από τους μετέχοντες όσο και από τους ερευνητές. Η χορήγηση εικονικού φαρμάκου αν και μεθοδολογικά απαραίτητη, πρέπει να εντάσσεται στα πλαίσια της μελέτης μόνο όταν υπάρχει ισχυρή δικαιολόγηση και προασπίζεται η αρχή της μη πρόκλησης βλάβης. Τέλος, η πολιτισμική διαφοροποίηση και το συγκεκριμένο περιβάλλον διεξαγωγής της μελέτης απασχολεί και διχάζει επιστημονική και ηθική κοινότητα καθώς αναδεικνύει προβλήματα και ελλείψεις στα κανονιστικά κείμενα. Η υπόθεση AZT αποτέλεσε την αιχμή του δόρατος για την αναθεώρηση του Κώδικα του Ελσίνκι και συνετέλεσε στο να δοθεί μεγαλύτερο βάρος στο περιεχόμενο του κανονιστικού πλαισίου. Πλήθος τοπικών και διεθνών επιτροπών ασχολούνται με τον έλεγχο των κλινικών δοκιμών. Σταδιακά τα γνωμοδοτικά αυτά όργανα συνέταξαν ρυθμιστικά κείμενα που ενσωματώνονται στις εθνικές νομοθεσίες. Στην Ελλάδα η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας ως ανεξάρτητο γνωμοδοτικό όργανο επικυρώνει την ηθική ορθότητα στο σχεδιασμό και τη διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών.

Summary

Clinical trials constitute an indispensable tool for the development of new drugs and treatments. Through them the safety and efficacy of pharmaceuticals to humans is being secured and the medical knowledge is being enriched. The methodology followed in a clinical trial is explicitly defined and designed so that it can respond to specific scientific queries. Simultaneously, provided that the clinical trial is experimental to humans, it follows regulations of proper design that safeguards that the subjects are treated with an ethical manner. The three principles that compose the regulatory framework are: respect of human dignity and autonomy, beneficence and justice. The most prevalent characteristics of the ethical validity are the voluntary participation and a risk- benefit evaluation that protects the patient's rights. Securing the informed consent ratifies the morality of a trial and given the fact that it is substantial, it constitutes a security valve for the adherence to the regulatory principles as much for the investigators as well as by (and for) the participants. The administration of placebo, although methodologically indispensable, should be adopted only when it is strongly justified and the principle of not causing harm is secured. Finally, the different cultural traditions and the specific environment where the trial takes place, concerns and divides the scientific and ethical community, as it reveals problems in feasibility and inequalities in the regulatory guidelines. The AZT case was the reason for the revision of the Helsinki Code and helped to give more emphasis in the contents of the regulatory framework. A number of local and international committees are involved with the authorization of the clinical trials. Gradually these consulting bodies have formulated regulatory authorities that are embodied in the national legislations. The National Committee of Ethics in Greece, as an independent consulting body, ratifies the ethical appropriateness in the design and conduct of the clinical trials.

Εισαγωγή

Η κλινική έρευνα αποτελεί εδώ και αιώνες την ασφαλή και αποτελεσματική οδό για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και θεραπειών. Βασίζεται σε συγκεκριμένες επιστημονικές μεθόδους προκειμένου να διαπιστωθεί και να εκτιμηθεί σε ανθρώπινα υποκείμενα η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ενός δοκιμαζόμενου φαρμάκου. Εξίσου σημαντική με την μεθοδολογία που χρησιμοποιείται είναι και η υιοθέτηση ορθών πρακτικών ώστε να εξασφαλιστεί η ηθική μεταχείριση των υποκειμένων. Για πολλά χρόνια η δεοντολογία που ακολουθούσαν οι ερευνητές στηριζόταν στη δική τους φρόνηση και ηθική συνείδηση. Η κλινική δοκιμή όμως, ως ερευνητική δραστηριότητα που αποσκοπεί στην προαγωγή της ιατρικής γνώσης και θεραπευτικής, έπρεπε να οριστεί σε ένα κανονιστικό πλαίσιο διαφορετικό από αυτό της ιατρικής φροντίδας ή του επιστημονικού πειραματισμού. Μετά τις βαναυσότητες της Ναζιστικής Γερμανίας και της Ιαπωνίας σε πολίτες και αιχμαλώτους κατά τον II Παγκόσμιο Πόλεμο, η αδήριτος ανάγκη για σύσταση ενός κώδικα παγκόσμιας εμβέλειας οδήγησε στον Κώδικα της Νυρεμβέργης. Το κύριο αίτημα στον Κώδικα ήταν η εξασφάλιση της ενήμερης συγκατάθεσης του μετέχοντα και ο εθελοντικός χαρακτήρας της συμμετοχής. Σταδιακά η ανάγκη για επέκταση των ρυθμιστικών αρχών οδήγησε στη δημιουργία και άλλων κανονιστικών κειμένων και στη σύσταση επιτροπών δεοντολογίας και ελέγχου των κλινικών δοκιμών. Στην παρούσα εργασία επιχειρείται μια ανασκόπηση των τριών κύριων αρχών που οφείλει να διασφαλίσει μια κλινική δοκιμή, το σεβασμό στην ανθρώπινη αξιοπρέπεια, την αρχή της αγαθοεργίας και την αρχή της δικαιοσύνης, όπως αυτές εμφανίζονται σε όλα τα κανονιστικά κείμενα, όπως στη Διακήρυξη του Ελσίνκι, το Belmont Report και τις διεθνείς οδηγίες CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences).. Σταδιακά, τα κανονιστικά κείμενα εντάσσονται στο νομικό πλαίσιο των χωρών και ελέγχονται από θεσμικά όργανα. Η ενήμερη συγκατάθεση ως η βασική δικλείδα ασφαλείας για την κατοχύρωση της ηθικής ορθότητας των κλινικών δοκιμών και η χρήση εικονικού φαρμάκου ως μεθοδολογικό εργαλείο που διχάζει την επιστημονική και ηθική κοινότητα, αποτελούν τον διπολικό πυρήνα της εργασίας. Υπό το δίπολο αυτό θα εξετασθεί η προσαρμογή και η πιθανή σύγκρουση των αρχών, στην περίπτωση που οι κλινικές μελέτες πραγματοποιούνται σε χώρες του Τρίτου Κόσμου όπου το πολιτισμικό και το οικονομικό πλαίσιο διαφοροποιούν τις ανάγκες και τα χαρακτηριστικά των μελετών. Οι δοκιμές αντιρετροϊκών φαρμάκων στην Αφρική με χαρακτηριστικότερη την υπόθεση

του AZT, αποτελούν παράδειγμα ανάδειξης αδυναμιών του υπάρχοντος κανονιστικού πλαισίου και οδήγησαν στην αναθεώρηση της Διακήρυξης του Ελσίνκι το 2000. Η ανάγκη όμως για αναθεώρηση του κανονιστικού πλαισίου και εστίασης στο περιεχόμενο των αρχών είναι μια συνεχής διαδικασία που πλέον, στην εποχή της παγκοσμιοποίησης, οφείλει να εναρμονίζεται στις ανάγκες κάθε πληθυσμού και στους σκοπούς κάθε κλινικής μελέτης που πραγματοποιείται σε αυτόν. Στην τελευταία ενότητα γίνεται μια ανασκόπηση των κανονιστικών και νομικών κειμένων που αφορά τις κλινικές δοκιμές αλλά και του θεσμικού πλαισίου στην Ελλάδα με κύριο φορέα την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας.

Ιστορική αναδρομή

Περί φαρμάκων

Η ανακάλυψη των φαρμάκων αποτέλεσε για την ανθρώπινη ιστορία μια από τις κυριότερες δυνάμεις ώθησης για την ανάπτυξη του πολιτισμού, καθώς άλλαξε το βασικότερο παράγοντα, την ίδια την επιβίωση. Ταυτόχρονα, οδηγήθηκε από τα ανθρώπινα επιτεύγματα και κατακτήσεις. Η ίδια η ιστορία των φαρμάκων και των κλινικών μελετών όπως και η δεοντολογία που αναπτύχθηκε γύρω από την ορθή ανάπτυξη και πρακτική τους, ακολουθεί την ιστορία του ανθρώπινου πολιτισμού, αντανακλώντας όχι μόνο την επιστημονική / τεχνολογική πρόοδο αλλά και τις φιλοσοφικές, κοινωνικές και ηθικές επιταγές ανά τους αιώνες.

Δυο παράγοντες συνετέλεσαν στην ανακάλυψη των πρώτων φαρμάκων που δεν ήταν παρά απλά στοιχεία, όπως φυτικές δρόγες και καθαρό νερό: η τύχη και η παρατήρηση με την έννοια του συσχετισμού γεγονότων. Με τη βοήθεια της λογικής στην απέλπιδα προσπάθεια με κάθε τρόπο να ανατραπεί μια δυσοίωνη κατάσταση όπως η νόσος ή ο τραυματισμός, η εμπειρία και οι αλληπάλληλες δοκιμές καθιέρωσαν τη χρήση των πρώτων φαρμάκων (Oster W).

Αρχικά η πρώτη θεραπευτική ήταν εμπειρική και καθαρά συμπτωματική καθώς δε μπορούσε να αποδοθεί αιτία πέρα από τα προφανή π. χ. τραυματισμός. Ο πρωτόγονος άνθρωπος προσπαθούσε να απαλύνει τον πόνο ενστικτωδώς χρησιμοποιώντας ότι έβρισκε εύκολα: ρίζες, φύλλα, καρπούς, ενώ χάρη στην εμπειρία αναγνώριζε τη θρεπτική αξία των πρωτεϊνών σε καταστάσεις καταπόνησης. Φύλλα δέντρων με λογχοειδές σχήμα ή διάτρητα, συνειρμικά δοκιμάζονταν ως αποτελεσματικά σε πληγές. Αργότερα με την οργάνωση των πρώτων κοινωνιών και την εισαγωγή του θρησκευτικού στοιχείου επικράτησε η ανιμιστική αντίληψη περί θεραπείας καθώς η νόσος ή απομάκρυνση από τη φυσιολογική υγιά κατάσταση θεωρούνταν αποτέλεσμα δαιμονικής επέμβασης. Ακολούθησε η μαγική /θεοκρατική θεραπευτική, ασκούμενη από μάγους/ θεραπευτές που θεμελιώναν σε υπερφυσικές δυνάμεις όχι μόνο την ιδιότητα τους αυτή αλλά και την κοσμική δύναμη που διέθεταν, μιας και συνήθως ήταν οι αρχηγοί της ομάδας. Η γνώση τους για αναγνώριση, συλλογή και εφαρμογή δρογών σε συνδυασμό με δεισιδαιμονίες δικαιολογούσε την κυριαρχική τους θέση στην ομάδα. Πολλές από τις καταστάσεις που χρήζανε θεραπείας χωρίς κάποιο παθολογικό αίτιο αντιμετωπίζονταν με θεραπευτικά τελετουργικά. Η δοκιμή

και το σφάλμα ήταν προφανώς η σκληρή καθημερινότητα των πρώτων θεραπειών (Thompson, 2004). Χωρίς καμιά γνώση παθολογίας και στοιχειώδους ανατομίας, με συχνά παρόμοια και μη βαθμονομούμενα συμπτώματα, μόνο οι επαναλαμβανόμενες δοκιμές μπορούσαν να δώσουν κάποιο αποτέλεσμα. Ακόμα και όταν ένα φυτό είχε αποτελεσματική δράση επί μιας πάθησης, χρησιμοποιούνταν και σε άλλες, λιγότερο ή περισσότερο όμοιες. Καθώς η εμπειρία συσσωρευόταν, κάποιες θεραπείες προσανατολισμένες στο πείραμα και την παρατήρηση- με επίκεντρο τον ασθενή (ο πυρήνας της πρώτης ιατρικής ηθικής) θέσανε τα θεμέλια της επερχόμενης εμπειρικής θεραπευτικής που μεταφερόταν ως τέχνη.

Στην αρχαία Ελλάδα ο Ιπποκράτης (460-377 ή 356 π. Χ. - Ιπποκρατική περίοδο θεωρούμε την περίοδο 5^ο -3^ο αι. π. Χ) έθεσε τα θεμέλια της ιατρικής επιστήμης προσεγγίζοντας την ως τότε τέχνη της ίασης (προ-ιπποκρατική περίοδος 3000 π. Χ. -5ος αι. π. Χ.) με επιστημονική μεθοδολογία, άμεση παρατήρηση και πείραμα. Πριν από αυτόν οι Ασκληπιάδες που ήταν μια κλειστή κάστα ιερέων και μετέδιδαν τις γνώσεις τους από γενιά σε γενιά, ασκούσαν τη θεραπευτική στην πιο επίσημη μορφή της. Ανάλογη δραστηριότητα είχαν οι περιοδευτές (πλανόδιοι θεραπευτές) , οι ιατροσοφιστές (σοφιστές που εξαπατούσαν τους αφελείς) , φαρμακείς ή φαρμακίδες (γυναίκες που συλλέγανε βότανα) , οι μυροπώλες (έμποροι μύρων, αλοιφών, θυμιαμάτων) και οι μαίες (που ασχολούνταν και με εκτρωτικά φάρμακα).

Σύμφωνα με τον Ιπποκράτη η καλύτερη προστασία από τις ασθένειες είναι το μέτρο και ο υγιεινός τρόπος ζωής (δίαιτα). Η φύση εκτροχιάζεται λόγω σωματικών ή ψυχικών διαταραχών και κλειδί για την υγεία είναι το μέτρο (εδώ φαίνεται πως αντανακλώνται οι φιλοσοφικές θεωρήσεις της εποχής του περί μέτρου και ισορροπίας¹) και η αρμονία στον τρόπο ζωής. Η θεραπευτική του αντιμετώπιση στηρίζεται στην πεποίθηση πως όλες οι τροφές ή δρόγες προς βρώση έχουν ιδιότητες και επιδρούν στο σώμα και τη διάθεση. Άλλες ψύχουν (γι' αυτό χρησιμοποιούνται σε εμπύρετες καταστάσεις) , άλλες θερμαίνουν, άλλες καταπραΰνουν (μαλακτικές ιδιότητες) και άλλες δρουν άμεσα (π. χ. καθαρτικά, εμετικά). Ο Ιπποκράτης είναι επίσης ο πρώτος που χρησιμοποιεί ανόργανα συστατικά π. χ. αλάτι και μέταλλα, η χρήση των οποίων θα επανεμφανιστεί έντονα κατά το μεσαίωνα. Καθώς όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για θεραπεία έχουν διαφορετικές ιδιότητες, κάποια από αυτά προτιμώνται σε διαφορετικούς ασθενείς, γίνεται δηλαδή σαφής διαχωρισμός ανάμεσα στην πάθηση και τον ασθενή, ώστε να επιλεγεί η κατάλληλη γι' αυτόν θεραπεία (εξατομικευμένη).

Οι πλέον φαρμακευτικά υποστηριζόμενες προσεγγίσεις του περιέχονται στα έργα "Περί γυναικείας φύσεως" και "Ασθένειες γυναικών", όπου αριθμούνται αρκετές συνταγές σκευασμάτων, ενδεχομένως καταγραφές προφορικών παραδοσιακών πρακτικών από την οικιακή εμπειρία. Τα εμμηναγωγά χορηγούνταν ιδιαίτερα συχνά, καθώς ο έλεγχος των έμμηνων ήταν κυρίας σημασίας (αν για κάποιο λόγο σταματούσε η φυσιολογική ροή θεωρείτο ότι μπορούσε να προκαλέσει υστερικές υστερικές αντιδράσεις) , όπως και τα εκτριωτικά -αν και απαγορεύονταν ρητά στον ιπποκρατικό όρκο.

Συμπερασματικά η ιπποκρατική θεραπεία βασιζόταν σε εμπειρικές παρατηρήσεις χρήσης φυσικών ουσιών (σκευάσματα ή τροφές) για την προαγωγή θεραπείας, που εναρμονίζονταν με τις κρατούσες αντιλήψεις περί σωματικών λειτουργιών και σχέσης αιτιών-συμπτωμάτων σε μια εκλογικευμένη παρά μεταφυσική βάση. Όπως αναφέρει ο ίδιος στα έργα του "όσον αφορά τα φάρμακα που πίνονται ή εφαρμόζονται σε πληγές αξίζει να μάθεις από τον καθένα γιατί οι άνθρωποι τα ανακαλύπτουν με την τύχη παρά με τη λογική και οι ειδήμονες όχι περισσότερο από τους υπολοίπους. Όμως ότι ανακαλύπτεται μέσω λογικής πρέπει να μαθαίνεται από αυτούς που κατέχουν την τέχνη".

Κατά την ιπποκρατική και ελληνιστική περίοδο ήκμασαν και οι λεγόμενοι "ριζοτόμοι" οι οποίοι ασχολούνταν με την εξόρυξη ριζών, τη συλλογή βοτάνων και την καλλιέργεια φαρμακευτικών φυτών. Πολλοί από αυτούς ήταν συγχρόνως γιατροί και συγγραφείς βοτανολογιών ("ριζοτομικά" ή "ριζοτομούμενα"). Κυρίως χρησιμοποιούσαν θεραπευτικά τις ρίζες. Γνωστότερος ριζοτόμος και ιατρός υπήρξε ο Κρατεύας (1^{ος} αι. π. Χ.) , ο οποίος παρασκεύασε κατ'εντολή του βασιλιά Μυθριδάτη το αποκαλούμενο μυθριδάτειο έκλειγμα που περιείχε 54 απλά φάρμακα και αποτελούσε αντίδοτο δηλητηρίων. Το έκλειγμα τροποποιήθηκε αργότερα (1^{ος} αι. μ. Χ.) από τον Ανδρόμαχο κατ' εντολή του Νέρωνα. Ο Ανδρόμαχος αύξησε την ποσότητα του οπίου, το οποίο αποτελούσε το κύριο συστατικό, αφαίρεσε αδρανή συστατικά και προσέθεσε άλλα, ονομάζοντας το νέο έκλειγμα "Γαλήνη" λόγω των θεραπευτικών του ιδιοτήτων. Η επονομαζόμενη "θηριακή" τους μετέπειτα αιώνες αναγραφόταν ως σκεύασμα σε διάφορες ευρωπαϊκές Φαρμακοποιίες και χρησιμοποιείτο μέχρι και τον 18^ο αι. με συνεχώς τροποποιούμενη σύσταση. Από το μεσαίωνα και μετά παρασκευαζόταν κάθε χρόνο από την Εταιρία Φαρμακοποιών. Πολλές φορές τα συστατικά εξετάζαν επίσημες επιτροπές και μετά σφραγίζονταν υπό κρατική επίβλεψη ως μια πρώτη προσπάθεια ελέγχου και πιστοποίησης του σκευάσματος (Σκαλτσά Ε.).

Ο Πεδάνιος Διοσκουρίδης (1^{ος} αι. μ. Χ.) υπήρξε ο γνωστότερος φαρμακογνώστης – φαρμακολόγος της αρχαιότητας. Το έργο του “Περί ιατρικής ύλης” ήταν προϊόν προσωπικών παρατηρήσεων, απαλλαγμένο από προλήψεις και δεισιδαιμονίες. Μέχρι και τον 16^ο αι. ανέτρεχαν σε αυτό οι ασχολούμενοι με τη Φαρμακευτική. Στον πρόλογο αναφέρεται ότι οι λόγοι που οδήγησαν στην εκπόνηση αυτού του έργου ήταν οι ελλειψεις, ανεπαρκείς και αντιφατικές επιστημονικές παρατηρήσεις των προγενέστερών του. Το έργο του διαιρείται σε 5 βιβλία και συνολικά περιγράφονται 600 φυτικά φάρμακα, ζωικής προέλευσης δρόγες, οίνοι, ορυκτά και ανόργανα άλατα. Δρόγες του Ιπποκράτη και του Διοσκουρίδη αναγράφονται στην Ελληνική Φαρμακοποιία (1837) και σε μια ανεπίσημη Φαρμακοποιία που τυπώθηκε τη Σμύρνη το 1835, η εργαστηριακή μελέτη των οποίων επιβεβαίωσε την ορθότητα της επιλογής τους στην τότε θεραπευτική, προκύπτουσα από το πείραμα και την παρατήρηση.

Σπουδαιότερη φυσιολογία της ελληνο-ρωμαϊκής περιόδου υπήρξε ο Γαληνός (131-201 μ. Χ.) , ο οποίος αφού γνώρισε τη θεραπευτική πολλών Σχολών εγκαταστάθηκε στη Ρώμη και λειτούργησε επί της Ιεράς Οδού κατάστημα όπου παρασκεύαζε και πωλούσε ο ίδιος τα φάρμακα (ή αλλιώς το πρώτο φαρμακείο) σε αντίθεση με τους σύγχρονους του που είτε από άγνοια είτε από οκνηρία τα προμηθεύονταν από άλλους και τα χορηγούσαν. Πειραματιζόταν ο ίδιος στον εαυτό του και σε ζώα, ενώ σημαντικό ρόλο απέδιδε στην καθαρότητα των σκευασμάτων, γι’ αυτό πραγματοποιούσε έρευνες για τυχόν νοθεία, οι οποίες αποτέλεσαν τον πρόδρομο των σημερινών μελετών βιο-ισοδυναμίας. Έκανε δοκιμασίες που αφορούσαν τα φυσικά χαρακτηριστικά (χρώμα, οσμή, γεύση) αλλά και τη σύστασή τους. Από τα έργα που του αποδίδονται και αποτελούσαν τη βιβλιοθήκη του φαρμακείου του, γνήσια θεωρούνται τα 83. Σύμφωνα με τη θεωρία του, το ανθρώπινο σώμα σε υγιή κατάσταση έχει σε ισορροπία ανά δυο τα στοιχεία του ψυχρού-θερμού, υγρού-ξηρού (σε αντιστοιχία με τους 4 χυμούς του σώματος κατά την Ιπποκρατική αντίληψη). Τα απλά φάρμακα (δρόγες) έχουν αυτές τις αναλογίες σε διαφορετικές αναλογίες. Κατά τον Γαληνό πρέπει να χρησιμοποιείται ένας συνδυασμός από δρόγες, ο οποίος να αποκαθιστά τη διαταραχθείσα ισορροπία. Με το σκεπτικό αυτό παρασκεύαζε σύνθετα φάρμακα (με πολλές δρόγες) , τα οποία είχαν την επιθυμητή ιδιότητα στον κατάλληλο βαθμό ώστε να επανέλθει το σώμα στην υγιή κατάσταση. Το αποτέλεσμα ήταν να οδηγείται αναπόφευκτα στην πολυφαρμακία (Σκαλτσά Ε).

Μετά το Γαληνό η πρόοδος της θεραπευτικής επιβραδύνεται και σπάνια γίνονται προσθήκες σε παλαιότερα έργα, τα οποία συνήθως μόνο αντιγράφονταν. Οι περισσότερες

προσθήκες έγιναν από Άραβες π. χ. ο μόσχος, ξηραθέν έκκριμα από αδένα άρρενος ζώου, με ισχυρή αντισπασμωδική δράση χάρη σε μια ετεροκυκλική κετόνη που περιέχει. Οι Άραβες επίσης εισήγαγαν στη θεραπευτική τα ιουλάπια (σαν τα σημερινά σιρόπια) - ποτήματα προερχόμενα από διάλυση κόμεος και καλαμοσάκχαρο σε νερό, η χρήση των οποίων διατηρήθηκε ως τον 20^ο αι.

Από τα πρώτα κείμενα σχετικά με φάρμακα ήταν αυτά του λόγιου αυτοκράτορα της αρχαίας Κίνας Shen Nung, το 2735 π. Χ., ο οποίος αναφέρει μια σειρά βοτάνων – πρόδρομος των μεσαιωνικών έργων φαρμακοποιίας (Pharmacopeias). Ανάμεσα σε άλλα αναφέρει ένα βότανο, το Chang Shan, που θεραπεύει τον πυρετό. Μετά από 4700 χρόνια, Κινέζοι χημικοί απομόνωσαν δυο συστατικά από φυτό της οικογένειας και αποδείχτηκε ότι επρόκειτο για ισχυρά αλκαλοειδή, δραστικά στην ελονοσία. Ενώ τα συστατικά χρησιμοποιήθηκαν από τον αμερικανικό στρατό κατά τη διάρκεια του 2^{ου} παγκοσμίου πολέμου για τη θεραπεία των στρατιωτών, η σύγχρονη φαρμακοβιομηχανία δεν κατάφερε να απαλλάξει το εν λόγω σκεύασμα από την παρενέργεια της ναυτίας. Στην πραγματικότητα όλες οι φυτικές δρόγες δύναται να έχουν παρενέργειες ταυτόχρονα με την ευεργετική τους δράση. Η συνθετική ή ημισυνθετική παρασκευή αναλόγων τους ή χημικά συγγενών ουσιών επέτρεψε την ασφαλή χρήση τους σε σύγχρονα σκευάσματα, αποδεκτά από τους οργανισμούς φαρμάκων, χωρίς να σημαίνει ότι εκλείπουν, ακόμα και στον ιατρικό χώρο, οι υπέρμαχοι της παραδοσιακής χρήσης σε ακατέργαστη και μη τιτλοποιημένη μορφή.

Πριν την ανακάλυψη της Νέας Γης οι Βραζιλιάνοι Ινδιάνοι χρησιμοποιούσαν τη ρίζα του *ipecacuenha* (*Cephaelis* sp.) για τη διάρροια. Μέχρι το 1875 χρησιμοποιούνταν ευρέως μέχρι που εργαστηριακά αποδόθηκε η δραστικότητά του στα ενεργά αλκαλοειδή συστατικά εμετίνη και σεφαλίνη, παρέχοντας τη δυνατότητα για συνθετική παρασκευή. Στις αναπτυσσόμενες χώρες της Λατινικής Αμερικής ακόμα η ρίζα του φυτού χρησιμοποιείται σε σκόνη από την παραδοσιακή ιατρική για τη θεραπεία της αμοιβάδωσης και της δυσεντερίας που προκαλεί. Σαν ιδιοσκεύασμα το Ipecac χρησιμοποιείται ευρέως στην πρόκληση έμετου σε περιστατικά δηλητηρίασης, γεγονός που απέστρεψε το ενδιαφέρον (της φαρμακοβιομηχανίας) από την επίσης δράση του κατά της ελονοσίας.

Η διδασκαλία του Γαληνού ήταν η κυρίαρχη στο Μεσαίωνα και τη θεραπευτική του ασκούσαν οι μοναχοί, οι οποίοι καλλιεργούσαν φαρμακευτικά φυτά και αντέγραφαν τα ιατρικά συγγράμματα. Πολλοί αιώνες πέρασαν μέχρι να αναζητηθούν νέες θεραπείες. Οι συνεχείς πόλεμοι, η επικράτηση του Ισλαμισμού στα Ανατολικά, ο σκοταδισμός και η

έλλειψη λόγιας δραστηριότητας λειτούργησαν αναχαιτιστικά και στην ανάπτυξη της θεραπευτικής. Όλα όσα ήταν γνωστά ομαδοποιούνταν ως καταγεγραμμένη γνώση σε έργα με τον τίτλο “ *materia medica*”. Τα λατινικά ήταν η γλώσσα των μοναχών, κρατούσε επίσης τους λαϊκούς σε άγνοια και καθιερώθηκε ως η γλώσσα που διαμόρφωσε την ιατρική και φαρμακευτική ορολογία. Από το 1400 και έπειτα, διάφορες Φαρμακοποιίες με τη μεθοδολογία καθαρισμού των υλικών και της προετοιμασίας συνοδευόμενα από περιγραφές δρογών εμφανίζονται στην Ευρώπη: Φλωρεντία (1498) , Νυρεμβέργη (1535) , Βασιλεία (1561) , Αυσμπουργκ (1564) , Λονδίνο (1618). Η αλχημεία και η παραδοσιακή θεραπευτική συνδυάστηκαν στην πρώτη προσπάθεια χημικών μελετών, αν και η μελέτη πάνω στα ανόργανα υλικά έστρεψε το ενδιαφέρον από τα φυτά.

Το 19^ο αιώνα η επικράτηση του καπιταλιστικού καθεστώτος επηρέασε αναπόφευκτα και τη θεραπευτική. Τα “οικιακά γιατροσόφια” αποτέλεσαν την προίκα για νέες εμπορικές συναλλαγές: σωρεία υλικών συνδυάστηκαν προκειμένου να καλύψουν τις ανάγκες αρχικά καθημερινών και απλών περιστατικών όπως η κεφαλαλγία ή η τριχόπτωση προχωρώντας όμως ακόμα και σε σοβαρές ασθένειες όπως καρκίνος ή πνευμονία. Τα ιδιότυπα σκευάσματα αποτελούσαν μια έξυπνη επένδυση γι’ αυτό σύντομα στράφηκαν στις υπηρεσίες της διαφήμισης από τον τύπο. Καθώς οι βιοϊατρικές επιστήμες ήταν στα σπάργανα, ευφάνταστοι ιδιώτες παρείχαν ελεύθερα παραδοσιακές ή αυτοσχέδιες συνταγές. Ειδικά στην οικονομικά ακμάζουσα Αμερική, τα αυτοσχέδια σκευάσματα εξαγόραζαν στήλες εφημερίδων, εξασφαλίζοντας τον Τύπο σύμμαχο στην προπαγάνδα ενάντια σε κάθε προσπάθεια ελέγχου και έννομης διαχείρισης από την Πολιτεία. Το τέλος δόθηκε το 1905 από τον Adams Hopkins με τη δημοσίευση άρθρου με τίτλο “Η μεγάλη αμερικανική απάτη”, στο οποίο αποκάλυπτε μια σειρά από αποδείξεις για ακατάλληλα ή επικίνδυνα συστατικά, όπως κοκαΐνη και μορφίνη, στα εν λόγω σκευάσματα, την έλλειψη χρηματοδότησης για πραγματική έρευνα αλλά και τα οικονομικά κίνητρα πίσω από τις πρόχειρες συνταγές. Στην αποκάλυψη του σκανδάλου συμμετείχαν κυβερνητικοί επιθεωρητές, γυναικείες οργανώσεις, κινήματα πολιτών, η Αμερικανική Ιατρική Εταιρία και Αμερικανική Φαρμακευτική Εταιρία. Για ένα τουλάχιστον χρόνο οι αποκαλύψεις διαδέχονταν η μια την άλλη, οπότε το κράτος αναγκάστηκε να προβεί στη θέσπιση του πρώτου ομοσπονδιακού νόμου με επίσημο όργανο το νεοσύστατο Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) , που θα έλεγχε πλέον τη δραστηριότητα, την ασφάλεια και τη νόμιμη διακίνηση των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Η εμπορική επιτυχία και η ευρεία χρήση κάποιων φαρμάκων παύουν πλέον να αποτελούν επαρκή λόγο για τη χρήση

τους. Αντιθέτως η καταλληλότητά τους καθορίζεται πλέον μόνο από κατάλληλα σχεδιασμένες κλινικές μελέτες (American Chemical Society).

Περί κλινικών μελετών

Από την ιστορική ανασκόπηση της εξέλιξης της φαρμακευτικής έρευνας προκύπτει ότι η δοκιμή και μάλιστα σε ανθρώπινα υποκείμενα αποτελεί την ουσιαστική μέθοδο για την ανάπτυξη και καθιέρωση ασφαλών και αποτελεσματικών θεραπειών. Η θέσπιση των κλινικών μελετών ως απαραίτητη μεθοδολογία για την αποδοχή μιας θεραπευτικής προσέγγισης σταδιακά υπέδειξε και την ανάγκη για καθορισμό των βημάτων, χαρακτηριστικών, προϋποθέσεων και κανόνων που πρέπει να διέπουν κάθε κλινική μελέτη ώστε να γίνεται αποδεκτή από την ιατρική κοινότητα. Ως κλινική δοκιμή (ή κλινική έρευνα) ορίζεται βάση του U. S. National Institute of Health η ερευνητική δραστηριότητα με εθελοντές μετέχοντες προκειμένου να απαντηθούν συγκεκριμένα ιατρικά ζητήματα. Είναι ο ασφαλέστερος και ταχύτερος τρόπος (όταν διεξάγεται υπό ελεγχόμενες συνθήκες και διασφαλίζεται η εύρυθμη διεξαγωγή) προκειμένου να βρεθούν νέες θεραπείες ή να βρεθούν νέες εφαρμογές-ενδείξεις ήδη υπαρχόντων, καθώς και να εξασφαλιστεί η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών (επεμβατικές/interventional). Υπάρχουν και οι λεγόμενες μελέτες παρατήρησης που διεξάγονται προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα επιδημιολογικά ή δημόσιας υγείας σε μεγάλες ομάδες πληθυσμού (observational). Στην παρούσα εργασία θα ασχοληθούμε κατά κανόνα με την πρώτη κατηγορία.

Από τις πρώτες κιόλας απόπειρες εξεύρεσης θεραπειών, οι άνθρωποι διενεργούσαν κλινικές μελέτες (πηγή:HealthandAge.com). Μετά από αλληπάλληλες δοκιμές συνειδητοποιούσαν ότι μια καθαρή και καλυμμένη πληγή επουλώνεται γρηγορότερα από μια ανοιχτή και ακάθαρτη. Ένα εδάφιο στην Παλαιά Διαθήκη (Δανιήλ, κεφ. 1^ο) περιγράφει μια τυχαιοποιημένη μελέτη που σχετίζεται με τη βρώση διαφορετικής τροφής. Ο βασιλιάς Ναβουχοδονόσορ II (605-562 π. Χ.) πραγματοποιεί μια κρυφή δοκιμασία χωρίζοντας δυο ομάδες παιδιών:η μια λάμβανε για 10 χρόνια μόνο κρέας και κρασί και η δεύτερη ενάλλασε κρασί-κρέας και ψωμί-νερό. Εύλογα η δεύτερη ομάδα επέδειξε ταχύτερη ανάπτυξη. Πρόδρομοι μελετών συζητιούνται σε κείμενα των αρχαίων Ελλήνων, Ρωμαίων και σε Αραβικά συγγράμματα.

Το 1537 ο Ambroise Pare δοκιμάζει να επουλώσει πληγές με ένα διαφορετικό από τον καθιερωμένο τρόπο που οριζόταν από επάλειψη με ροδέλαιο. Συμπληρώνει στην πρώτη ύλη νέφτι και ασπράδι αυγού, για να διαπιστώσει ότι η νέα θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική στη φλεγμονή, μειώνοντας τον πόνο (www.healthandage.com).

Το 1747 ο James Lind πραγματοποιεί την πρώτη ελεγχόμενη μελέτη ερευνώντας την επίδραση του χυμού λεμονιού στην πρόληψη του σκορβούτου. Πρόκειται για μια μελέτη όπου παράλληλα με την δοκιμαστική θεραπεία δίνεται και μια εναλλακτική προκειμένου να εξαχθούν συγκριτικά αποτελέσματα(www.healthandage.com) .

Μέχρι το 18^ο αιώνα οι κλινικές μελέτες διεξάγονταν με τους γιατρούς να πειραματίζονται στους εαυτούς τους ή σε συγγενείς τους. Κατά την παρασκευή του εμβολίου της ευλογιάς (με πύον από φλύκταινα) το 1798, ο Edward Jenner το πρωτοδοκίμασε στον μόλις ενός έτους γιο του με την ελπίδα πως μια ήπια μόνο μορφή της νόσου που προσβάλλει τους χοίρους θα εμπόδιζε τη μόλυνση από το στέλεχος που προσβάλλει τον άνθρωπο. Το πείραμα απέτυχε και ο μικρός νόσησε. Μήνες μετά εμβολίασε με το στέλεχος που προσβάλλει τα βοοειδή ένα άλλο παιδί. Αυτή τη φορά το εμβόλιο δούλεψε.

Ο Γάλλος γιατρός Louis Pasteur (1822-1895) αποτέλεσε ένα από τα λαμπρότερα παραδείγματα ηθικής διαχείρισης ανθρώπων στη διεξαγωγή κλινικών μελετών. Αφού δούλεψε για χρόνια για την παρασκευή αντιδότου στη λύσσα, το 1884 είχε καταλήξει στη σύσταση που θεωρούσε ιδιαίτερα αποτελεσματική, χωρίς όμως να μπορεί να το αποδείξει κλινικά καθώς δεν το είχε δοκιμάσει σε ασθενή. Όταν η μητέρα ενός παιδιού τον παρακάλεσε για το μικρό της γιο που μόλις είχε δαγκωθεί από λυσσασμένο σκύλο, συγκάλεσε με άλλους δυο συναδέλφους του ένα έκτακτο ιατρικό συμβούλιο και αφού συμφώνησαν ότι το παιδί δεν είχε ούτως ή άλλως καμία ελπίδα, δοκίμασε το εμβόλιο που απεδείχθη όντως αποτελεσματικό (Health Care Inst. Of N. Jersey, 2006).

Κατά τη διάρκεια του 19^{ου} αιώνα έλαβαν χώρα πιο οργανωμένες προσπάθειες για ορθή διεξαγωγή κλινικών μελετών, τόσο επιστημονικά όσο και ηθικά. Η Άγγλο- Αμερικανική νομοθεσία λαμβάνει υπόψη τη νομική προστασία των μετεχόντων και την εξασφάλιση της συναίνεσής τους. Στην πραγματικότητα η συναίνεση αν και τυπικά απαραίτητη δε δίνεται πάντα αβίαστα και υπό καθεστώς ενήμερης κατάστασης του μετέχοντος. Ο Walter Reed (1851-1902) δουλεύοντας πάνω στον κίτρινο πυρετό στον Παναμά αναζητούσε εθελοντές ανάμεσα στους Αμερικανούς στρατιώτες εκεί, οι οποίοι θα δέχονταν να τους τσιμπήσουν κουνούπια που -όπως ορθά πίστευε ο Reed- ήταν οι φορείς της ασθένειας, με αντάλλαγμα

100\$ σε χρυσό. Όσοι μάλιστα νοσούσαν θα είχαν επιπλέον κέρδος άλλα 100\$. Παραπληροφωρώντας τους στρατιώτες σχετικά με τη σοβαρότητα της ασθένειας είχε μεγάλη συμμετοχή, τυπικά υπό καθήτως αυτονομίας. Απέκρυψε ότι συχνά οι ασθενείς κατέληγαν και πως παρά το γεγονός ότι ο πυρετός είχε λάβει διαστάσεις επιδημίας δεν ήταν βέβαιο ότι αργά ή γρήγορα θα μολύνονταν.

Επίσης κατά τη διάρκεια του 19^{ου} αιώνα καθιερώνεται η χρήση του placebo control group, η χορήγηση δηλαδή εικονικού φαρμάκου (σκόπιμα μη αποτελεσματικού- αδρανούς υλικού) με σκοπό τη δημιουργία σημείου αναφοράς- σύγκρισης της δοκιμαζόμενης θεραπείας¹. Τον επόμενο αιώνα εισάγεται και η έννοια της τυχαιοποιημένης μελέτης κατά την οποία τα υποκείμενα χωρίζονται τυχαία σε ομάδες ίδιου μεγέθους που δέχονται διαφορετικές θεραπείες.

Πριν το Β΄ Παγκόσμιο πόλεμο, ο διακεκριμένος Αμερικανός γιατρός George Stenberg του Γενικού Νοσοκομείου των ΗΠΑ θεωρούσε αποδεκτή τη διεξαγωγή μελετών με υποκείμενα ευάλωτες κοινωνικά (και νομικά) ομάδες όπως ορφανά παιδιά, φυλακισμένοι, διανοητικά ανάπηροι και τρόφιμοι ασύλων, ακόμα κι όταν δεν υπήρχε άμεσα θεραπευτικός στόχος. Πιο ακραίο παράδειγμα υπήρξε η στέρηση χυμών και φρούτων από τα ορφανά παιδιά του Εβραϊκού ασύλου της Νέας Υόρκης, προκειμένου να μελετηθεί η πορεία του σκορβούτου. Η πραγματοποίηση των εν λόγω πειραμάτων αποδεικνύει ότι η ανάπτυξη της δεοντολογίας των κλινικών μελετών ακολούθησε μια μακρά πορεία μέχρι να φτάσει στη σημερινή απόρριψη ανάλογων πρακτικών και ότι όσα επιβάλλονται από το παρόν κανονιστικό πλαίσιο δεν αποτελούσαν πάντα θέσφατα.

Το 1930 στη Μ. Βρετανία ιδρύεται η Επιτροπή Θεραπευτικών Δοκιμών ως οργανωμένη προσπάθεια για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Το 1938 το FDA απαιτεί μετά το θάνατο 107 ατόμων από υπερβολική δόση σουλφαναμιδης τη σύσταση κανόνων ασφαλείας και ορθής χρήσης των φαρμάκων. Το 1941 ο ίδιος οργανισμός απαιτεί αναλυτικές μελέτες για τον καθαρισμό και τη φαρμακοδυναμική ζωικής προέλευσης ινσουλίνης.

Το 1944 εισάγονται οι πολυκεντρικές μελέτες, οι οποίες διεξάγονται σε διαφορετικά κέντρα (στην ίδια ή διαφορετικές χώρες) που βασίζονται μεν σε διαφορετικούς πληθυσμούς αλλά ακολουθούν το ίδιο πρωτόκολλο. Αυτό επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων που αφορούν μεγαλύτερο αριθμό ατόμων ώστε τα αποτελέσματα να έχουν μεγαλύτερη στατιστική ισχύ.

¹placebo στα λατινικά σημαίνει «θα ικανοποιήσω» (Academic Press Dictionary, 1996)

Το 1962 το Αμερικανικό Κογκρέσο με διάταγμα αποφασίζει πως για την άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου απαιτούνται ταυτόχρονα μελέτες που να πιστοποιούν τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την ασφάλειά του.

Το 1966 ο Henry K. Beecher με το άρθρο του “*Ethics and clinical research*” σηματοδοτεί μια νέα εποχή ευαισθητοποίησης της ιατρικής κοινότητας αλλά και της κοινής γνώμης σχετικά με τον πειραματισμό σε ανθρώπους, θέτοντας τα θεμέλια για τη θέσπιση κωδίκων δεοντολογίας και αντιστοίχων επιτροπών. Πρωτοπόρος στην αναγνώριση και ανάδειξη του placebo effect (επίδραση σε βιολογικές παραμέτρους της χορήγησης εικονικού φαρμάκου) αλλά και στην ανάγκη εισαγωγής διπλά τυφλών ελεγχόμενων μελετών για την τεκμηρίωση του προαναφερθέντος φαινομένου, βασίστηκε σε 22 σύγχρονες του κλινικές μελέτες τις οποίες καταδίκασε για ανήθικη μεταχείριση των μετεχόντων υποκειμένων. Το άρθρο του δημοσιεύτηκε στο *New England Journal of Medicine* μετά από αρκετές τροποποιήσεις και αφού είχε απορριφθεί από το *Journal of The American Medical Association*.

Επανεξέταση των κανονισμών για τη φαρμακευτική έρευνα στις Η. Π. Α. το 1987 έχει ως στόχο την επέκταση της δυνατότητας πρόσβασης σε πειραματικά φάρμακα ασθενών με πολύ σοβαρές παθήσεις όπου δεν υπάρχει αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία. Υπό το ίδιο πρίσμα το 2001 το FDA εγκρίνει σε χρόνο ρεκόρ-μόλις 3 μήνες- το Gleevec, ένα πολλά υποσχόμενο φάρμακο για τη χρόνια λευχαιμία μυελού, καθιερώνοντας την επονομαζόμενη “εσπευσμένη έγκριση” (accelerated approval) όταν πρόκειται για θανατηφόρες νόσους και το υπό έγκριση φάρμακο έχει σοβαρές ενδείξεις κλινικού οφέλους² (www.fda.gov,17/10/05).

Το 1991 η ΕΕ καθιερώνει ως υποχρεωτικά κριτήρια για την κυκλοφορία ενός φαρμάκου την αποδεδειγμένα βάση κλινικών μελετών πιστοποίηση α) ποιότητας β) ασφάλειας και γ) αποτελεσματικότητας. Τα δυο τελευταία αποδεικνύονται μόνο βάση κλινικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπινα υποκείμενα. Πανεπιστημιακά και ερευνητικά ιδρύματα, κυβερνητικές υπηρεσίες υγείας αλλά κυρίως φαρμακευτικές εταιρίες αναλαμβάνουν τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών με σκοπό την εύρεση νέων θεραπευτικών, προφυλακτικών ή διαγνωστικών μεθόδων όταν ανάλογες υπάρχουν ή όχι για καθορισμένες νοσολογικές οντότητες. Πέραν του επιστημονικού και ανθρωπιστικού

² compassionate use δηλαδή χορήγηση υπό έγκριση φαρμάκου ασθενείς με μείζονος βαρύτητας πάθηση όταν δεν υπάρχουν ή δεν είναι διαθέσιμες εναλλακτικές. Κρίνεται κατά περίπτωση από αρμόδια όργανα FDA/EMA/ΕΟΦ, υπό τις προϋποθέσεις ότι το εν λόγω φάρμακο έχει αυξημένες πιθανότητες να αποβεί αποτελεσματικό και όταν δε θα θέσει τους ασθενείς σε αδικαιολόγητο ρίσκο δεδομένης της βαρύτητας της κατάστασής τους (clinicaltrials.gov, www.fda.gov last updated 17/10/05)

οφέλους δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι υπάρχει και το εμπορικό όφελος το οποίο κατά πολύ όχι μόνο καθορίζει το πλήθος, το είδος και τα μεθοδολογικά χαρακτηριστικά μιας μελέτης βάσει αντίστοιχα οικονομοτεχνικών μελετών αλλά και την κατεύθυνση της ίδιας της έρευνας πάνω στις διάφορες νόσους και νοσούντες πληθυσμούς.

Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών

Ως κλινική μελέτη ορίζεται οποιαδήποτε έρευνα σε ανθρώπους με σκοπό να ανακαλυφθούν ή να επιβεβαιωθούν οι κλινικές, φαρμακολογικές και/ ή άλλες φαρμακοδυναμικές ενέργειες του (των) υπό έρευνα φαρμακευτικού (ων) προϊόντος (ων) και /ή να διαπιστωθούν οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο (στα) υπό έρευνα φαρμακευτικό (α) προϊόν (τα) , και/ ή να μελετηθεί η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση ενός ή περισσοτέρων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων με αντικείμενο την εξακρίβωση της ασφάλειας και /ή της αποτελεσματικότητας του (τους). (ΦΕΚ 1973/31-12-03, Οδηγία 2001/20/ΕΚ Παράρτημα 13, Ιούλιος 2003). Οι κλινικές μελέτες αποτελούν το κατεξοχήν ερευνητικό πλαίσιο συλλογής, ανάλυσης και αξιολόγησης δεδομένων που αφορούν την ανάπτυξη και τεκμηρίωση κάθε φαρμακευτικής ουσίας που πρόκειται να αποτελέσει τη δραστική σύνθεση κάθε νέου φαρμακευτικού προϊόντος. Οποιαδήποτε θεραπευτική προσέγγιση τεκμηριώνεται επιστημονικά χάρη στα πορίσματα αντίστοιχων κλινικών μελετών. Αυτό δε σημαίνει ότι οι μελέτες δημιουργούν θέσφατα. Αντιθέτως, πλείστες μελέτες έχουν αναθεωρηθεί μετά την αποκάλυψη νέων δεδομένων, τη μακροχρόνια παρατήρηση των επιπτώσεων μιας θεραπείας ή την ανάδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών που δεν είχαν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια των αρχικών μελετών ασφάλειας ενός φαρμάκου.

Εξ ορισμού η κλινική μελέτη ενέχει τον πειραματισμό άρα την αβεβαιότητα, διεξαγόμενη ώστε να απαντηθούν συγκεκριμένα ερωτήματα ή να επιτευχθούν συγκεκριμένα επιθυμητά αποτελέσματα (ανακάλυψη νέων φαρμάκων ή θεραπειών). Από την άλλη, η καθιερωμένη, εγκεκριμένη θεραπευτική αντιμετώπιση δεν είναι ποτέ 100% βέβαιη για όλους τους ασθενείς και με την έννοια αυτή ακόμα και τα κοινά και ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι δυνητικά μη αποτελεσματικά ή μη ασφαλή. Η διαφορά στην περίπτωση κλινικής μελέτης και συνήθους θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι ότι στην πρώτη ο βαθμός κινδύνου και απουσίας θεραπευτικού αποτελέσματος είναι πολλαπλώς μεγαλύτερος. Για τους συμμετέχοντες σε κλινικές μελέτες ενδεχομένως να υπάρχει πρόσθετος κίνδυνος σε σύγκριση με τους ασθενείς, που υποβάλλονται σε θεραπεία με προϊόντα που κυκλοφορούν. Στην παραγωγή των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων η εφαρμογή των GMP (κατευθυντήριες γραμμές των Πρακτικών Καλής Παραγωγής των Φαρμακευτικών Προϊόντων- Good Manufacturing Practice) έχει σκοπό να εξασφαλίζει ότι οι συμμετέχοντες στην μελέτη δεν τίθενται σε κίνδυνο και ότι τα

αποτελέσματα των κλινικών μελετών δεν επηρεάζονται από ανεπαρκή ασφάλεια, ποιότητα ή αποτελεσματικότητα, που προέρχεται από την μη ικανοποιητική παραγωγή. (Οδηγία 2001/20/EK Παράρτημα 13, Ιούλιος 2003). Επίσης πρέπει να δηλώνονται οι συνθήκες για την κάλυψη της ευθύνης του χορηγού και του ερευνητή, με ασφάλιση ή εγγύηση εναντίον ζημίας. Η εξέταση των όρων αυτών μπορεί εναλλακτικά να γίνει από την αρμόδια αρχή, σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία

Προκειμένου να εξασφαλιστεί η διάθεση ενός φαρμάκου απαιτείται η συγκέντρωση πολλών συνήθως κλινικών μελετών που πιστοποιούν τα απαιτούμενα στοιχεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Κάθε μια από αυτές τις μελέτες ανάλογα με τα επιμέρους χαρακτηριστικά της και το πρωτόκολλο που ακολουθεί διακρίνεται σε κλινική μελέτη φάσης I, II, III, IV. Πριν μπει στο στάδιο των κλινικών δοκιμών, εργαστηριακά *in vitro* δεδομένα ή/ και δοκιμές σε πειραματόζωα δικαιολογούν την ανάγκη διεξαγωγής μελετών σε ανθρώπινα υποκείμενα και συνθέτουν τις ενδείξεις για την ενδεχόμενη αποτελεσματικότητά του και τοξικότητα (*pre-clinical phase*). Κάθε μελέτη είναι σχεδιασμένη να απαντήσει συγκεκριμένα ερευνητικά ερωτήματα. Ένα αναλυτικό πλάνο, το πρωτόκολλο, περιγράφει λεπτομερώς το σκοπό, τον τρόπο και τις προϋποθέσεις πραγματοποίησης της μελέτης (*Belmont Report*). Τα υποκείμενα στα οποία θα διεξαχθεί η μελέτη είναι εθελοντές, υγιείς ή ασθενείς, εσωτερικοί (νοσηλευόμενοι) ή περιπατητικοί. Προκειμένου να γίνει αποδεκτή η συμμετοχή τους, εγγράφως συναινούν στους όρους αυτής εφόσον ενημερωθούν επαρκώς και δεσμεύονται να τηρούν τις οδηγίες που τους δίνει το προσωπικό της μελέτης και να παρακολουθείται η εξέλιξη της υγείας τους. Σε οποιαδήποτε φάση έχουν το δικαίωμα να εγκαταλείψουν τη μελέτη, χωρίς κυρώσεις.

Κλινική μελέτη φάσης I: δοκιμασία του υπό έρευνα φαρμάκου/ θεραπείας σε ομάδες 20-80 ατόμων ώστε να εκτιμηθεί η ασφάλεια, η ασφαλής δοσολογία και οι παρενέργειες. Στη φάση αυτή καθορίζεται η μεταβολική οδός και η φαρμακολογική δράση του φαρμάκου στον άνθρωπο. Πραγματοποιείται σε υγιείς ή ασθενείς εθελοντές. Οι κλινικές μελέτες ανάλογα με τα χαρακτηριστικά τους διακρίνονται ως:

- Κλινική μελέτη φάσης II: δοκιμασία σε μεγαλύτερη ομάδα, 100-300 ατόμων, για να εκτιμηθεί πληρέστερα η αποτελεσματικότητα σε συγκεκριμένη ένδειξη και η ασφάλεια σε μεγαλύτερες δόσεις. Επίσης καταγράφονται οι συνήθεις παρενέργειες και οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι. Πρόκειται για ελεγχόμενη μελέτη και πραγματοποιείται σε ασθενείς (στην ανάλογη πάθηση) εθελοντές. Αν τα

αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, το υπό έρευνα φάρμακο (ΥΕΦ) προχωρά στην επόμενη φάση.

- Κλινική μελέτη φάσης III: δοκιμασία σε μεγάλες ομάδες πληθυσμού (1000-30000 άτομα) για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα, να παρατηρηθούν / καταγραφούν οι παρενέργειες, να γίνει σύγκριση με εναλλακτικές /αποδεδειγμένα αποτελεσματικές θεραπείες ή placebo και να συλλεχθούν πληροφορίες για ασφαλή χρήση του και τον τελικό καθορισμό των ενδείξεων/ αντενδείξεων.
- Κλινική μελέτη φάσης IV (post marketing) : γίνεται μετά την κυκλοφορία συμπληρώνοντας δεδομένα γύρω από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, συνοδά οφέλη και τη βέλτιστη χρήση, ενώ πιθανώς ερευνώνται νέες ενδείξεις. Έχει κυρίως στατιστικό χαρακτήρα και προκύπτει από την εμπειρία ευρείας χορήγησης. Συνήθως το εγκεκριμένο πλέον σκεύασμα δοκιμάζεται σε άλλες ομάδες πληθυσμού π. χ. παιδιά.

Οι μείζονες για τη βιοηθική συζήτηση φάσεις είναι οι II και III καθώς γίνονται σε ασθενείς εθελοντές, είναι υποχρεωτικά μεγάλης κλίμακας, συχνά διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες (ούτε οι γιατροί ούτε οι ασθενείς γνωρίζουν την κατανομή των μετεχόντων στις ομάδες) και είναι συγκριτικές. Η τυχαιοποίηση των ασθενών γίνεται στατιστικά και αποσκοπεί στην ελαχιστοποίηση της μεροληψίας κατά την επιλογή των υποκειμένων που θα στελεχώνουν κάθε ομάδα αλλά και στην εξάλειψη παραποίησης των ερευνητικών αποτελεσμάτων λόγω παραγόντων υποκειμενικών όπως π. χ. συνήθεια, ψυχολογική κατάσταση. Μέσω αυτής εξασφαλίζεται τόσο η ηθική όσο και η επιστημονική εγκυρότητα.

Ηθικό πλαίσιο

Ουσιαστικά φαίνεται ότι οι κλινικές μελέτες σε ανθρώπινα υποκείμενα είναι απαραίτητη οδός για την ιατρική πρόοδο, την κατανόηση της αιτιολογίας και της παθογένειας της νόσου, τη βελτίωση των προληπτικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων και την εύρεση νέων πιο ασφαλών, αποτελεσματικών, ποιοτικών και προσβάσιμων τρόπων θεραπείας. Προάγουν άμεσα την ανθρώπινη ευημερία και το καλώς έχειν γι' αυτό και αναμφίβολα κρίνονται επιθυμητές. Όμως οι περισσότερες από τις προσπάθειες που στηρίζονται στις μελέτες ενέχουν αναπόφευκτα και κινδύνους ή επιβαρύνσεις για τους μετέχοντες. Η δικαιολόγηση της συνειδητής έκθεσης σε μια κλινική δοκιμή βασίζεται στα αναμενόμενα οφέλη που υπερτερούν των πιθανών κινδύνων ή των δυσμενών συνεπειών της ίδιας της νόσου ή της αναποτελεσματικότητας υπαρχόντων θεραπειών. Πώς θα εξασφαλιστεί ότι και κατά τη διάρκεια μιας μελέτης τα ανθρώπινα υποκείμενα θα δέχονται τις υπηρεσίες της ιατρικής και δε θα ζημιώνονται με οποιοδήποτε τρόπο; Με λίγα λόγια πώς καθορίζεται το ηθικό πλαίσιο διεξαγωγής των κλινικών μελετών, ποια ηθικά ερωτήματα τίθενται και πώς το κανονιστικό πλαίσιο εξασφαλίζει τη συμμόρφωση με τις ηθικές επιταγές;

Η ηθική διάσταση είναι αδιάσπαστο κομμάτι στην ανάπτυξη ενός τρόπου θεραπείας και δη ενός φαρμάκου. Το κύριο ηθικό δίλημμα αφορά την εύρεση χρυσής τομής ανάμεσα στις ανάγκες και τα δικαιώματα του μετέχοντος ατόμου στη μελέτη από τη μια και στα οφέλη για το σύνολο από την άλλη. Ο πυρήνας της ηθικής συζήτησης αναφορικά με τις κλινικές μελέτες επικεντρώνεται στα εξής ζητήματα: **το σεβασμό στο ανθρώπινο πρόσωπο, την αρχή της αγαθοεργίας (ή ωφέλειας) και την αρχή της δικαιοσύνης (ή δέουσας μεταχείρισης)**. Οι αρχές αυτές αποτελούν γενικές κρίσεις που δικαιολογούν τις κύριες ηθικές επιταγές και αξιολογήσεις στη πρακτική των κλινικών δοκιμών. Οριοθετούν το κανονιστικό πλαίσιο εντός του οποίου επιλύονται τα ηθικά ζητήματα που απασχολούν την ερευνητική δραστηριότητα σε ανθρώπινα υποκείμενα χωρίς ωστόσο να αποτελούν πανάκεια και να απαντούν πάντα σε συγκεκριμένα ηθικά διλήμματα (Belmont Report, 1979).

Σεβασμός της αξιοπρέπειας του προσώπου-Ελεύθερη βούληση

Πέραν από το ερευνητικό έργο των ιατρών που μετέχουν σε μια μελέτη, πρώτιστο μέλημα είναι το "καλώς έχειν" των μετεχόντων, το ιατρικό δηλαδή καθήκον έναντι σε συγκεκριμένα πρόσωπα-μετέχοντες που προηγείται του επιστημονικού ενδιαφέροντος για την ίδια την ιατρική ή την κοινωνία. Όπως διατυπώνεται στη διακήρυξη του Ελσίνκι (2000) βάση του Διεθνή Κώδικα Ιατρικής Ηθικής "ο γιατρός θα ενεργεί μόνο προς το συμφέρον του ασθενούς του όποτε του παρέχει ιατρική φροντίδα η οποία θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα την εξασθένηση της σωματικής ή πνευματικής κατάστασής του". Η αναντίρρητη αυτή υποχρέωση που στηρίζεται στη θεμελιώδη αρχή για το σεβασμό στο ανθρώπινο ον πηγάζει από την καντιανή διδασκαλία ότι το άτομο δεν πρέπει ποτέ να αντιμετωπίζεται ως μέσο αλλά ως αυτοσκοπός. . Ο σεβασμός στο ανθρώπινο πρόσωπο (που αντιστοιχεί στο σεβασμό προς την ανθρωπότητα) αποτελεί την πρώτη ηθική αρχή

Ο Ιπποκρατικός όρκος αναφέρει δυο σημαντικές ηθικές αρχές κατά την άσκηση της ιατρικής αλλά και διεξαγωγής κλινικής μελέτης (που όπως αναφέρθηκε αποτελούσε καθημερινή σχεδόν πρακτική την εποχή εκείνη καθώς η γνώση ήταν εμπειρική): πρώτον την αρχή της τήρησης του απορρήτου και δεύτερον την αρχή του ωφελείν παρά βλάπτειν, την άσκηση της θεραπευτικής με μόνο μέλημα το καλό του ασθενούς (. . διαιτήμασί τε χρήσομαι επ' ωφελείη καμνόντων κατά δύναμιν και κρίσιν εμήν, επί δηλήσει δέ και αδικίη, είρξομαι.).

Μόνο όμως μετά το 12^ο αιώνα οι περιγραφές αναφέρονται και στις ηθικές προεκτάσεις των ερευνών όταν υποκείμενο είναι ο άνθρωπος. Ο Μωυσής Μαϊμονίδης (1135-1204), Εβραίος ιατρός και φιλόσοφος τονίζει στο έργο του ότι οι νέοι γιατροί οφείλουν να αναζητούν τρόπους θεραπείας χωρίς να χρησιμοποιούν τους ασθενείς ως μέσα εμπλουτισμού των γνώσεών τους με νέα δεδομένα και την κάλυψη της περιέργειας τους, ενέχοντας σε αυτή την προτροπή τον πυρήνα της καντιανής θεωρίας.

Ο Roger Bacon (1214-1294) , Άγγλος επιστήμονας, φιλόσοφος και Φραγκισκανός μοναχός υπενθυμίζει τη δυσκολία που αντιμετωπίζει ο γιατρός στο να διεξάγει πειράματα στο ανθρώπινο σώμα λόγω της ιερότητας που αυτό έχει αλλά και γιατί το χαρακτηριστικό αυτό απαιτεί ότι δε θα γίνει κάποιο λάθος καθώς το σώμα θεραπεύεται. Η υποβολή ανθρώπινων υποκειμένων στην ερευνητική διαδικασία αποτελεί μια άσκηση ηθικής κρίσης όχι μόνο στη φάση εισαγωγής (recruitment) αλλά και καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής. Η κατηγορική προσταγή του Καντ υπενθυμίζει ότι ο άνθρωπος δεν είναι μόνο ικανός να αισθάνεται αλλά και να πραγματοποιεί αποφάσεις για τον εαυτό του και να

ενεργεί βάση αυτών. Ως εγγενείς ικανότητες η κατανόηση σκοπών, η λογική κρίση, η υιοθέτηση αξιών, η τήρηση αρχών και ο καθορισμός πράξεων βάση αυτών είναι μοναδικά χαρακτηριστικά της ανθρώπινης φύσης και λαμβάνονται υπόψη ώστε κάθε υποκείμενο να αντιμετωπίζεται εξ αρχής ως ελεύθερο και αυτόβουλο ον. Αυτό συνεπάγεται ότι η ενήμερη συγκατάθεση είναι απαραίτητη προϋπόθεση εισόδου /αποκλεισμού σε μια κλινική μελέτη ενώ ταυτόχρονα οφείλουμε να διατηρούμε τη συμμετοχή σε μελέτη υπό καθεστώς εθελούσιας προσφοράς (αυτοδιάθεσης) , κρινόμενης από το σύστημα αξιών ελεύθερων όντων.

Αρχή της αγαθοεργίας (beneficence)

Η αρχή της αγαθοεργίας είναι η δεύτερη ηθική αρχή. Εφ' όσον η ευημερία (ή το καλώς έχειν του ασθενούς –υποκειμένου) αντιλαμβανόμενη ως διατήρηση της υγείας, της πνευματικής και σωματικής ακεραιότητας είναι το κύριο μέλημα του ιατρού (ως σύνολο δραστηριοτήτων και αποφάσεων), η αρχή αυτή τοποθετείται στον πυρήνα της ιατρικής ηθικής. Δυο γενικοί κανόνες συνιστούν το πλαίσιο της: πάνω από όλα το μη βλάπτειν (*primum non nocere*) και κατά δεύτερον η μεγιστοποίηση του οφέλους και ελαχιστοποίηση της όποιας ζημίας. Η ωφελμιστική αυτή προσέγγιση απαιτεί όχι μόνο αποχή από οποιαδήποτε πρόκληση φθοράς αλλά και ενεργητική ανάληψη πρωτοβουλίας ώστε να προστατευτούν τα δικαιώματα και να καλυφθούν οι ανάγκες των ασθενών, κατά πολύ βασιζόμενη στην ανακούφιση του πόνου ή της επιβάρυνσης. Ο κώδικας της Νυρεμβέργης (1949, σελ. 181-182) ορίζει ότι "ο βαθμός έκθεσης σε κίνδυνο δεν πρέπει ποτέ να ξεπερνά το αναμενόμενο όφελος από το επιθυμητό αποτέλεσμα της μελέτης". Η διακήρυξη του Ελσίνκι επίσης ορίζει ότι "η έρευνα σε ανθρώπινα υποκείμενα δε μπορεί να νομιμοποιηθεί εκτός αν η σημασία και η αξία του σκοπού πλεονεκτούν σε σχέση με το εγγενές ρίσκο που αναλαμβάνει ο μετέχων" (βασική αρχή Νο. 4, 1989). Η ερευνητική-ιατρική κοινότητα δικαιολογεί την έκθεση ανθρώπινου υποκειμένου σε ρίσκο, δηλαδή το ενδεχόμενο να υποστεί κάποια ζημία, ταλαιπωρία ή δυσανεξία υπό το πρίσμα των αναμενόμενων οφελών για την ίδια την έρευνα και την πρόοδο της ιατρικής. Η εθελούσια συμμετοχή ως προϋπόθεση εξασφαλίζει την αυτόνομη βούληση όμως δεν παύει να αποτελεί ένα είδος προσφοράς του μετέχοντος με πνεύμα αυταπάρνησης καθώς δεν εξασφαλίζεται η περίπτωση της μη βλάβης του υποκειμένου. Μέσω της ενήμερης συγκατάθεσης τα υποκείμενα προβαίνουν σε προσωπική αποτίμηση ωφελημάτων-

κινδύνων και αποφασίζουν βάση του δικού τους συστήματος αξιών και αξιολογήσεων περί αγαθού και ευημερίας, αν είναι διατεθειμένοι να συμμετέχουν.

Τα θεωρητικά θεμέλια για μια ανάλυση κόστους-οφέλους βρίσκονται στην αρχή της αγαθοεργίας, βάση της οποίας τα κίνητρα των πράξεων μας καθορίζονται από την ευημερία και την ευχαρίστηση που θα προσφέρουν, την ενίσχυση του καλώς έχειν αλλά και την αποφυγή πόνου, βλάβης ή παράτασης μιας οδυνηρής κατάστασης. Σύμφωνα με αυτή την ηδονιστική, ωφελμιστική ηθική συμφωνούμε ότι το ηθικό πλαίσιο τεκμηρίωσης μιας μελέτης αφορά την προαγωγή πράξεων, κανόνων και τακτικών που θα αυξάνουν την ευημερία της ανθρωπότητας μέσω της ιατρικής προόδου και θα μειώνουν την οδύνη των νοσούντων, παρόντων και μελλοντικών, μέσω της ανακάλυψης νέων φαρμάκων. Όταν δεν είναι δυνατή η απαλοιφή των όρων οδύνης, τηρείται κατ' ελάχιστο η αρχή του μη βλάπτειν. Ακριβώς όμως λόγω της συμμετοχής ανθρώπινων υποκειμένων σε αυτή τη δραστηριότητα, το κριτήριο προάσπισης και προαγωγής της υγείας, ακεραιότητας και ευημερίας δεν αφορά την ανθρωπότητα κατά τρόπο αόριστο αλλά εμπειρικλείει και τους ίδιους αυτούς μετέχοντες. Αν δεν εξασφαλιστεί ότι η ανάλυση οφέλους –κόστους θα γίνει κατά πρώτο λόγο στα μέτρα και τις ανάγκες των μετεχόντων ώστε η αρχή της αγαθοεργίας να αφορά και αυτούς, είμαστε ασυνεπείς με την ίδια την αρχή. Έτσι καταλήγουμε στην ωφελμιστική προσέγγιση "θυσίας" κάποιων για την ευημερία άλλων που ναι μεν μπορεί να ισχυρίζεται ότι μεγιστοποιεί την ευημερία μεγάλου πληθυσμού, καταρρίπτει όμως ισχυρότερες αρχές όπως η αξία του προσώπου των υποκειμένων και η αρχή της ισότητας απέναντι στο αγαθό της υγείας. Ταυτόχρονα υπονομεύει το ρόλο της ιατρικής στην ανθρώπινη ευημερία καθιστώντας τη λογιστική διαδικασία, υποκείμενη σε αυθαιρεσίες επιλογής και απαξίωσης των δικαιωμάτων ορισμένων προσώπων (των μετεχόντων). Καταλήγουμε λοιπόν στο συμπέρασμα ότι να μεν η ανάλυση κόστους –οφέλους είναι αναγκαία, οφείλει όμως να εστιάζει απαραίτητως σε δυο επίπεδα: πρώτον στον πληθυσμό των μετεχόντων και κατά δεύτερον στο γενικό πληθυσμό στον οποίο συμπεριλαμβάνονται όλοι οι δυνητικοί ασθενείς που θα ωφεληθούν από τη μελέτη. Πρόκειται για μια διαφορετική στη σύλληψη της ανάλυση κόστους –οφέλους, μια εκτίμηση διακινδύνευσης διαφορετική από αυτές που εφαρμόζονται σε άλλες δραστηριότητες που ενέχουν ρίσκο και αβεβαιότητα και αυτό οφείλεται στην ιδιαιτερότητα ότι τα υποκείμενα είναι ανθρώπινα πρόσωπα. Προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι τα κριτήρια και οι όροι διεξαγωγής θα υπακούουν πρωτίστως στη χάρτα δικαιωμάτων του ανθρώπου, η ιατρική και ερευνητική

κοινότητα θέσπισε και ακολουθεί κώδικες για την ορθή διεξαγωγή των κλινικών μελετών, οι οποίοι θα συζητηθούν σε επόμενη ενότητα.

Τίθεται εύλογα το ερώτημα: ποιοι ωφελούνται από τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών; οι επόμενες γενιές; όσοι θα έχουν πρόσβαση στο φάρμακο; οι μετέχοντες; οι μετέχοντες που δεν ανήκουν στο placebo group ; Η απάντηση θεωρητικά θα έπρεπε να περικλείει όλες τις προαναφερθείσες κατηγορίες, εξαρτάται όμως από το είδος της μελέτης, τη διαδικασία που ακολουθείται αλλά και παράγοντες όπως τους όρους των επιτροπών έγκρισης και ελέγχου κλινικών μελετών, τη στρατηγική της κατασκευάστριας εταιρίας, την πολιτική υγείας ή την οικονομική πολιτική. Στην παρούσα εργασία έχουμε απομονώσει το πλαίσιο της ηθικής συζήτησης στα όρια συμμετοχής ενήλικων και πνευματικά ικανών υποκειμένων και ορθής διεξαγωγής μιας μελέτης οπότε θα εστιάσουμε στην παρουσία των μετεχόντων θεωρώντας ότι τα αποτελέσματα ενδεχομένως θα οδηγήσουν σε νέο φάρμακο ή συνδυασμό φαρμάκων, προσβάσιμο στους ιδίους αλλά και σε άλλους ασθενείς.

Οι κλινικές μελέτες χωρίζονται σε θεραπευτικές και μη, ανάλογα με το αναμενόμενο αποτέλεσμα επί των μετεχόντων- σε όλους ή μέρους αυτών. Στην πρώτη κατηγορία αναμένεται ότι το ΥΕΦ θα έχει ευνοϊκή επίδραση (θεραπευτική) από τη δοκιμαστική κιόλας χορήγηση στις ανάλογες ομάδες μετεχόντων. Πρέπει ωστόσο να τονίσουμε ότι ο κατεξοχήν σκοπός κάθε μελέτης είναι ερευνητικός και όχι αμιγώς θεραπευτικός. Η θεραπεία υποκειμένων (ανεξάρτητα από την ομάδα στην οποία ανήκουν) είναι κριτήριο πιστοποίησης αποτελεσματικότητας, ελέγχου της αρχικής δηλαδή υπόθεσης οπότε αντιμετωπίζεται (ορθά για τον αντικειμενικό σκοπό της μελέτης) από τους σχεδιαστές της ως παράπλευρη ωφέλεια.

Δικαιοσύνη (Justice)

Η δικαιοσύνη είναι η τρίτη αρχή, ορίζοντας την δίκαιη και ισότιμη μεταχείριση των υποκειμένων της μελέτης. Αναφέρεται κυρίως στο ζήτημα του ποιος ωφελείται από τα πορίσματα της έρευνας και ποιος υφίσταται τις συνέπειες σε δυο επίπεδα: το ατομικό και το συλλογικό. Σε ατομικό επίπεδο καταδικάζονται οι διακρίσεις προς όφελος συγκεκριμένων ατόμων ανάμεσα στους μετέχοντες και σε συλλογικό, οι διακρίσεις κοινωνικών ή φυλετικών ομάδων από τις οποίες προτιμούνται ή αποκλείονται δυνητικοί μετέχοντες (Belmont Report, 1979). Στηριζόμενοι στην αρχή της ισότητας όλων των

ανθρώπων, οι επιβλέποντες /διαχειριστές μιας μελέτης οφείλουν να αντιμετωπίζουν τους μετέχοντες εξίσου ισότιμα ως προς την (τυχόν) θεραπεία αλλά και ως προς το βάρος των συνεπειών της συμμετοχής, ανεξάρτητα με τα όποια κριτήρια υιοθετούνται για χάρη της μελέτης (π. χ. ομάδες placebo). Αυτό συνεχίζεται και στην περίπτωση που βρεθεί κάποια νέα θεραπεία στην οποία πρόσβαση πρέπει να έχουν όλοι ανεξαιρέτως οι μετέχοντες. Υπάρχουν δυο σκέλη στην ερώτηση για το ποιος πρέπει να σηκώνει το βάρος της συμμετοχής και συμμόρφωσης στους όρους μιας μελέτης και ποιος απολαμβάνει τα οφέλη. Το πρώτο σκέλος αφορά τη στελέχωση μιας μελέτης (recruitment) και το δεύτερο τη διανεμητική δικαιοσύνη δηλαδή τη δίκαιη κατανομή των αναμενόμενων αγαθών. Πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη ότι δεν εξασφαλίζονται πάντα θετικά αποτελέσματα ή μπορεί να περάσουν χρόνια έως ότου αυτά υλοποιηθούν, επομένως τα οφέλη δεν εξασφαλίζονται σε κάθε περίπτωση.

Η στρατολόγηση υποκειμένων ενέχει κινδύνους για παραβίαση της ισονομίας και δίκαιης μεταχείρισης, σε πρώτη φάση όσον αφορά την είσοδο ατόμων από το γενικό πληθυσμό και σε δεύτερη την κατανομή των μετεχόντων στις διάφορες ομάδες. Η κοινωνική, οικονομική ή πολιτισμική ταυτότητα ενδέχεται να είναι παράγοντας αποκλεισμού από κλινική μελέτη καθώς δεν είναι πάντα συμβατή με τις προϋποθέσεις εισόδου όπως αυτές καθορίζονται από τις κανονιστικές αρχές. Σύμφωνα με τις επιταγές για ορθή κλινική πρακτική η έγκυρη και πραγματικά ελεύθερη και αβίαστη συναίνεση είναι απαραίτητη για την είσοδο σε μια μελέτη. Κατηγορίες ατόμων που νομικά και νοητικά είναι ικανά να συναινέσουν, έχουν παρόλα αυτά περιορισμούς στην ελεύθερη και αυτόνομη βούληση εξαιτίας εξωτερικών πιέσεων ή προσωπικών δεσμεύσεων. Η περίπτωση των μελετών για το HIV/AIDS αποτελεί την πιο έκδηλη εμφάνιση του σχετικού προβληματισμού. Πέρα από την νοσολογική του ταυτότητα το HIV/AIDS αποτελεί μια κοινωνική μάστιγα που καταδεικνύει κοινωνικές, πολιτισμικές και οικονομικές ανισότητες. Συγκεκριμένα οι ομάδες που αποκλείονται (ή αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη επιφύλαξη) είναι (D. Du Toit, 1999):

- Άτομα που υπόκεινται σε ποινικές διώξεις, είναι κοινωνικά στιγματισμένα, ή ενδέχεται να εξαναγκάζονται από θεσμικούς ή πολιτειακούς φορείς π. χ. χρήστες ουσιών, ιερόδουλες, ομοφυλόφιλοι.
- Άτομα με περιορισμένα πολιτικά δικαιώματα όπως κρατούμενοι φυλακών

- Άτομα που λόγω θέσης σε ιεραρχικές δομές ενδέχεται να δεχτούν πιέσεις ή ανταλλάγματα μη σχετικά με τη μελέτη π. χ. φοιτητές, εργαζόμενοι, στρατευμένοι.
- Γυναίκες που ζουν σε έντονα ανδροκρατούμενες κοινότητες όπου η αυτονομία τους υπονομεύεται και οι αποφάσεις σχετικά με αυτές λαμβάνονται από άλλους.
- Άτομα πολύ χαμηλών οικονομικά στρωμάτων που αντιμετωπίζουν προβλήματα επιβίωσης και εισέρχονται σε μελέτες για τις οικονομικές απολαβές της νόμιμης αποζημίωσης.

Η απόρριψη των ατόμων που βρίσκονται πραγματικά ή δυνητικά σε σχέση αναγκαιότητας (με αποτέλεσμα τη βεβιασμένη συμμετοχή τους σε μια μελέτη), εξασφαλίζει ότι δε θα υπονομευτεί ο εθελούσιος χαρακτήρας συμμετοχής και ότι τα πρόσωπα που εισάγονται σε αυτή έχουν κατοχυρώσει εξ αρχής την αυτονομία τους με στόχο επίσης να μη διακυβευτεί αυτή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι όποιοι αποκλεισμοί λόγω οικονομικού κινήτρου (ακόμα και όταν η είσοδος σε μελέτη αποτελεί τον μόνο τρόπο εξασφάλισης των προς το ζην) πρέπει να ενταχθούν σε μια άλλη σφαίρα συζήτησης, αυτής των οικονομικών ανισοτήτων και ευκαιριών που δεν εξαντλείται στον περιορισμένο χώρο των κλινικών μελετών. Επειδή επιδοτούμενη συμμετοχή (καταβολή αμοιβής ή αποζημίωσης) είναι πολύ πιθανό -ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες- να λειτουργήσει πειθαναγκαστικά στη είσοδο σε μελέτη, προτείνεται ρητή απαγόρευσή της ως πρακτική προσέλευσης μετεχόντων. Αν δε ληφθούν μέτρα, δεν είναι απίθανο να καταλήξουμε σε "επαγγελματίες" ή "κατά συρροή" μετέχοντες σε πάσης φύσεως κλινικές μελέτες που αφορούν π. χ. χρόνιες νόσους, με απρόβλεπτες για την υγεία τους συνέπειες.

Αυτό που συστήνεται σε ανάλογες περιπτώσεις είναι η δημιουργία ενός σχεδίου συνεχιζόμενης επαγρύπνησης για την ικανότητα συναίνεσης, παρακολούθησης των αναγκών και δικαιωμάτων των μετεχόντων τόσο κατά τη στρατολόγηση των μετεχόντων όσο και κατά την πραγματοποίηση της μελέτης. Πρέπει ταυτόχρονα να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα για την εξασφάλιση αξιόπιστων μέσων εποπτείας, πρόληψης και διαχείρισης για την προστασία των μετεχόντων που ενδεχομένως αποτελούν «ευαίσθητη» ομάδα λόγω ευαλωτότητας σε εξωτερικές της μελέτης συνθήκες. Το προτιμότερο είναι να γίνεται γνωμοδότηση από ανεξάρτητη επιτροπή που αναγνωρίζει τους πιθανούς κινδύνους, το πολιτισμικό, κοινωνικό και πολιτικό πλαίσιο και τις ιδιαιτερότητες στις συνθήκες κάθε μελέτης και είναι σε θέση να διαχειριστεί μια σύγκρουση συμφερόντων προς όφελος των υποκειμένων.

Συμπυκνώνοντας τις απαιτήσεις για μια δίκαιη κατανομή τα αγαθά μοιράζονται "σε κάθε άτομο ένα ίσο μερίδιο, σε κάθε άτομο ανάλογα με τις ανάγκες του, σε κάθε άτομο ανάλογα με τις απαιτήσεις στην ελεύθερη κοινωνία αγοράς, σε κάθε άτομο σύμφωνα με την κοινωνική του προσφορά, σε κάθε άτομο σύμφωνα με την ατομική του προσπάθεια, σε κάθε άτομο σύμφωνα με την αξία του" (Beauchamp and Walters, 1994). Οι προτεραιότητες στη διάθεση που θα προκύψουν ενδεχομένως από μια μελέτη είναι εξίσου σημαντικές με το σχεδιασμό της ίδιας της μελέτης και εξίσου ηθικά κρίσιμες με τις αρχές που υπεραμύνονται οι κανονισμοί ορθής πρακτικής. Όπως λαμβάνονται μέτρα για να μην εκτεθούν σε αδικαιολόγητο κίνδυνο οι μετέχοντες, πρέπει να εξασφαλίζεται ταυτόχρονα με το πρωτόκολλο η δίκαιη κατανομή των ωφελημάτων, πρωτίστως στις πληθυσμιακές ομάδες που εκπροσωπούν οι μετέχοντες.

Συμμετοχή σε κλινική μελέτη:υποχρέωση ή δικαίωμα;

Έχουν όλοι οι ελεύθεροι πολίτες μιας δημοκρατικής κοινωνίας, εφόσον διεκδικούν και απολαμβάνουν το δικαίωμα στην υγεία, την υποχρέωση να συνεισφέρουν στη προαγωγή αυτής συμμετέχοντας σε κλινικές μελέτες; Μια δια των γενεών ηθική υποχρέωση θα απαιτούσε να κληροδοτήσομε στις επερχόμενες γενεές γνώση και θεραπείες κατά αναλογία με την θεραπευτική κληρονομιά που λάβαμε (Mc Dermott, 1967). Η πρόταση αυτή είναι όμως ορθή μόνο στη γενίκευσή της. Ποτέ μέχρι τώρα στην ιστορία δεν υπήρξε καθολική υποχρέωση για συμμετοχή στην προαγωγή της ιατρικής γνώσης, όπως ποτέ δεν ήταν όλα τα φάρμακα διαθέσιμα για όλους. Αν τα νέα φάρμακα που προκύπτουν μέσω μιας μελέτης ήταν αγαθό για όλα τα μέλη της κοινωνίας, δε θα υπάκουαν στους νόμους της αγοράς ως εμπορεύσιμο αγαθό με σαφείς κανόνες διανομής, ευρεσιτεχνιακής κατοχύρωσης και οικονομικής ανταλλαγής. Από αυτή την άποψη στο κόστος ενός φαρμάκου συνυπολογίζεται και η αποζημίωση για τη μη συμμετοχή μας (και τη συμμετοχή άλλων) στη διαδικασία. Τι όμως θα δικαιολογούσε την ίδια απαίτηση αν τα φάρμακα παρέχονταν χωρίς αντίτιμο;

Το κυριότερο επιχείρημα που δικαιολογεί την άρνηση να συμμετέχουμε υποχρεωτικά, είναι η διατήρηση της αυτόνομης βούλησης και η ελευθερία να επιλέξουμε τους τρόπους να συνεισφέρουμε στην προαγωγή της δημόσιας υγείας. Πρέπει να αποδειχθεί ότι το γενικότερο χρέος της τωρινής γενιάς να ανταποδώσει την κληρονομιά επωμίζεται ο καθένας ατομικά, υποχρέωση που μετατίθεται στο καθένα ξεχωριστά. Διατηρώντας τα

ηθικά χαρακτηριστικά της συνεισφοράς και της αλληλεγγύης, είναι ζήτημα προσωπικής επιλογής εάν θα διαθέσει κάποιος εαυτόν στις υπηρεσίες μιας μελέτης ανάλογα με το δικό του σύστημα αξιών περί υγείας, προσφοράς, αυτοδιάθεσης και του τι διατίθεται να υπομείνει στο βωμό αυτών των επιλογών. Με λίγα λόγια αν η συμμετοχή ήταν υποχρεωτική, θα απορρίπταμε την αρχή σεβασμού της αξιοπρέπειας και της αυτονομίας, τον πυρήνα δηλαδή των δικαιωμάτων που επιζητούμε να προασπίσουμε μέσω της ορθής κλινικής πρακτικής. Η ουσιαστική παράμετρος που καθορίζει την ηθικότητα του υποκειμένου που μετέχει ενεργά και του αποδέκτη (μελλοντικός ασθενής) είναι η ελεύθερη και ανιδιοτελής προσφορά του πρώτου που οικειοποιείται τους σκοπούς της μελέτης, και η αποδοχή χωρίς όμως απαίτηση από τον δεύτερο.

Πυρήνας της ηθικής διαμάχης: Εικονικό φάρμακο και συγκατάθεση ασθενούς

Εικονικό φάρμακο

Το εικονικό φάρμακο (placebo) είναι ένα χορηγούμενο αδρανές συστατικό σε μορφή σκευάσματος ίδιου με το ΥΕΦ. Χορηγείται κατά τον ίδιο τρόπο με το ΥΕΦ, σε ομάδα μετεχόντων στην μελέτη που συνιστούν την ομάδα εικονικής χορήγησης (placebo control group). Μέχρι τουλάχιστο ένα προκαθορισμένο εξ αρχής χρονικό σημείο της μελέτης οι μετέχοντες αγνοούν αν ανήκουν ή όχι στην ομάδα εικονικής χορήγησης. Στις συγκριτικές μελέτες αποτελεί ένα μεθοδολογικό εργαλείο για τον ακριβή έλεγχο παραμέτρων που αφορούν την συγκριτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του ΥΕΦ, καθώς και τη στατιστική εκτίμηση της θεραπευτικής απάντησης στο ΥΕΦ. Παρέχει έναν δείκτη της βελτίωσης που παρατηρείται στα υποκείμενα της μελέτης, μη συσχετιζόμενης αιτιολογίας με τη δοκιμαζόμενη θεραπεία. Οι υποστηρικτές της χρήσης placebo το αναφέρουν ως όρο απαραίτητο για μεθοδολογικά ισχυρά αποτελέσματα (ελέγχονται στατιστικά οι αποκλίσεις ανάμεσα στα εξαγόμενα αποτελέσματα) και επαυξάνουν με το επιχείρημα ότι έτσι αντισταθμίζονται στον συνολικό πληθυσμό των μετεχόντων οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του ΥΕΦ, καθώς όσοι λαμβάνουν το εικονικό φάρμακο δεν εκτίθενται σε αυτές της ενεργού θεραπείας. Ειδικά σε περιπτώσεις όπου η μελέτη αφορά μικρό πληθυσμό υποκειμένων (μικρό δείγμα) , χρησιμεύει στην ταχύτερη εξαγωγή αξιόπιστων αποτελεσμάτων, κάτι ιδιαίτερα χρήσιμο σε περιπτώσεις όπου είτε η ασθένεια είναι σχετικά σπάνια είτε απαιτείται επίσπευση των διαδικασιών έγκρισης (π. χ. μια νέα επιδημία).

Επιπλέον, σε περιπτώσεις όπου η ψυχοσωματική κατάσταση του υποκειμένου ενδέχεται να επηρεάζει την πορεία της νόσου, η χορήγηση του εικονικού φαρμάκου δημιουργεί τις συνθήκες που συνιστούν το λεγόμενο placebo effect και αξιολογείται η συμβολή του στην θεραπευτική αγωγή. Ταυτόχρονα αξιολογείται και ελέγχεται στατιστικά η εξέλιξη της νόσου και η δυνατότητα αυτό-ίασης (όπου αυτό είναι δυνατό) χωρίς φαρμακευτική υποστήριξη. Το 1997 ερευνητές από το Ινστιτούτο Εφαρμοσμένης θεωρίας και μεθοδολογίας στην ιατρική φροντίδα της Γερμανίας ερεύνησαν και δημοσίευσαν στο *Journal of Clinical Epidemiology* μια μετά-ανάλυση των αποτελεσμάτων από 15 διαφορετικές μελέτες που είχε χρησιμοποιήσει ο Beecher προκειμένου να επιχειρηματολογήσει για το placebo effect. Βάση αυτών, το 66,7% των περιπτώσεων

βελτίωσης της υγείας των ασθενών που είχε αποδοθεί στο placebo effect οφειλόταν στην πραγματικότητα στη φυσική εξέλιξη της νόσου και την αυθόρμητη ανοσο-απόκριση του οργανισμού (Kienle, 1997).

Η διαφωνία γύρω από το placebo επικεντρώνεται κυρίως στις περιπτώσεις που υπάρχει αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία. Οι κυριότερες κατηγορίες μελετών στις περιπτώσεις αυτές είναι:

A) μελέτες που αφορούν απειλητικές για τη ζωή νόσους (ή στέρηση/ καθυστέρηση θεραπείας προκαλεί μη αντιστρεπτή βλάβη) και η χρήση placebo θεωρείται μη ηθική αφού ο κίνδυνος για τους ασθενείς είναι τέτοιος που δεν εξισορροπείται από οποιοδήποτε επιστημονικό εύρημα. Σε αυτές τις μελέτες η χρήση placebo είναι αποδεκτή όταν το ΥΕΦ είναι συνδυασμός υπαρχόντων φαρμάκων ή προϊόν προσθήκης σε υπάρχουσα θεραπεία και η "placebo" ομάδα λαμβάνει την καθιερωμένη θεραπεία.

B) μελέτες στις οποίες απουσία ή καθυστέρηση φαρμακευτικής αγωγής δεν προκαλεί παρά μικρή και προσωρινή δυσανεξία στον ασθενή. Αφορούν κυρίως μη σοβαρά συμπτώματα και επίσης καταστάσεις που το placebo effect είναι έντονο. Η ενήμερη συγκατάθεση λόγω της μικρής επικινδυνότητας από τη στέρηση αγωγής, είναι επαρκής για να δικαιολογήσει την ορθότητα διεξαγωγής παρά το γεγονός ότι βάση της Διακήρυξης του Ελσίνκι (2000) θεωρούνται μη αποδεκτές (Shorr, 2000). Ωστόσο δεν υπάρχουν ισχυρές ηθικές ενστάσεις αν και πρέπει να καθορίζεται επαρκώς επιστημονικά η μη πρόκληση βλάβης.

Γ) μελέτες όπου η προκαλούμενη δυσανεξία και η πιθανότητα βλάβης από τη στέρηση αγωγής είναι μεγαλύτερη αλλά αντιμετωπίζεται με συνεχή παρακολούθηση. Αφορά χρόνιες παθήσεις όπου η φαρμακευτική αγωγή είναι συμπτωματική ή προληπτική (όχι θεραπευτική). Η χρήση placebo πρέπει να είναι ισχυρά δικαιολογημένη και η ηθικότητα της είναι αμφισβητήσιμη.

Το FDA δείχνει σαφή προτίμηση στις συγκριτικές μελέτες που περιλαμβάνουν και placebo control group (Roche facets, Shorr, 2002). Ναι μεν θεωρείται μη δόκιμη πρακτική σε περιπτώσεις που υπάρχει συγκριτική αποδεδειγμένη θεραπεία και ιδιαίτερα σε απειλητικές για τη ζωή ασθένειες ή μελέτες που συμπεριλαμβάνουν παιδιά ή διανοητικά μη ικανούς μετέχοντες, όμως τόσο το FDA όσο και πολλές ερευνητικές ομάδες θεωρούν ότι είναι μέθοδος επιλογής όταν η εν λόγω νόσος εμφανίζει απόκριση στο placebo effect ή υψηλά ποσοστά ανάρρωσης χωρίς φαρμακευτική αγωγή (οφειλόμενη στη φυσιολογική πορεία της νόσου). Επιπλέον είναι απαραίτητο σε αρχικές φάσεις μελετών προκειμένου να

γίνει καθορισμός των δόσεων (Shorr, 2002). Μέσω του ελέγχου με εικονικό φάρμακο διαπιστώθηκε ότι πολλές από τις πολλά υποσχόμενες φαρμακευτικές ουσίες δεν προσέδιδαν πραγματικά σημαντικό όφελος (π.χ. η Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης στην πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων, η ουσία cetechin στην ηπατική ανεπάρκεια και η βιταμίνη E σε συνδυασμό με khellin στη στηθάγχη). Επίσης διαπιστώθηκε ότι ορισμένες παθήσεις όπως δερματικές, αγχώδεις διαταραχές, στηθάγχη και υψηλή αρτηριακή πίεση όντως αποκρίνονται θετικά στη χορήγηση εικονικών σκευασμάτων. Χωρίς την ομάδα εικονικής αγωγής η εκτίμηση του placebo effect σε μελέτες ισοδυναμίας είναι σχεδόν αδύνατη (Hung HM, Wang SJ, O'Neil R, 2005).

Από την άλλη, οι επικριτές θεωρούν ότι το placebo πρέπει να δίνεται μόνο όταν στην ομάδα έλεγχου (που νοσεί) δε μπορεί να δοθεί εναλλακτική θεραπεία (επειδή δεν υπάρχει ή έχει αποδειχθεί αναποτελεσματική). Διαφορετικά η στέρηση θεραπείας από οποιαδήποτε ομάδα ασθενών για μεθοδολογικούς λόγους κρίνεται μη ηθικά αποδεκτή, ακόμα και στις περιπτώσεις που στέρηση ενεργού αγωγής προκαλεί μικρή μόνο επιβάρυνση ή ενόχληση. Στην περίπτωση που υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία, πρέπει να αποδειχτεί η αναγκαιότητα ύπαρξης ομάδας με εικονική αγωγή και μόνο εφόσον ο κίνδυνος για τους εν λόγω ασθενείς είναι ελάχιστος ή/ και αναστρέψιμος. Η εισαγωγή ομάδας placebo αποτελεί κυρίως ένα « τέχνασμα» των φαρμακευτικών εταιριών προκειμένου να αναδειχθεί η αποτελεσματικότητα του εκάστοτε σκευάσματος γι' αυτό απαιτείται προσοχή όχι μόνο από τις αρμόδιες επιτροπές ως προς τον έλεγχο του προτεινόμενου πρωτοκόλλου αλλά και από την επιστημονική κοινότητα κατά την ανάγνωση των αποτελεσμάτων (Shorr, 2002).

Η χρήση placebo και η αναγκαιότητά της διχάζει την επιστημονική και ηθική κοινότητα. Η καταδίκη της χρήσης του placebo δυσχεραίνει σημαντικά την ορθή μεθοδολογική προσέγγιση αποτελεσμάτων στις κλινικές μελέτες, πρέπει όμως να υπάρχει ισχυρή δικαιολόγηση και να αξιοποιείται όταν είναι κατά περίπτωση αναγκαίο και χωρίς σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή επιπτώσεις στους μετέχοντες.

Το 2002 στην Ουάσινγκτον θα προστεθεί διευκρινιστική υποσημείωση στη Διακήρυξη του Ελσίνκι, σχετικά με την ηθικά αποδεκτή χρήση του placebo ακόμα κι όταν είναι διαθέσιμη αποδεδειγμένη θεραπεία κάτω από τις παρακάτω περιστάσεις:

- Όπου για μεθοδολογικούς λόγους, αναγκαστικούς και επιστημονικώς ισχυρούς, η χρήση του placebo είναι απαραίτητη για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα ή η ασφάλεια μιας προφυλακτικής, διαγνωστικής ή θεραπευτικής μεθόδου ή
- Όπου μια προφυλακτική, διαγνωστική ή θεραπευτική μέθοδος διερευνάται για μια ελάχιστονα κατάσταση και οι ασθενείς που λαμβάνουν placebo δεν θα υπόκεινται σε κανένα επιπρόσθετο κίνδυνο σοβαρής ή μη αναστρέψιμης βλάβης.

Ενήμερη συγκατάθεση (informed consent)

Η ενήμερη συγκατάθεση είναι το θεμελιώδες αίτημα για μια ηθικά αποδεκτή κλινική δοκιμή. Η συγκατάθεση εξασφαλίζει ότι τα υποκείμενα δεν αντιμετωπίζονται ως μέσα κατά την είσοδο τους σε μια μελέτη αλλά ως αυτοσκοποί, όταν πληροί τις βασικές προϋποθέσεις: α) είναι ενήμερη β) είναι κατανοητή και γ) είναι εθελούσια (Belmont Report, 1979). Υπό τους όρους αυτούς το υποκείμενο υιοθετεί τους σκοπούς της έρευνας ως δικούς του και ταυτίζεται με αυτούς (Castro et al). Αν λοιπόν οι μετέχοντες αντιστοιχούν στα εργαλεία της μεθόδου είναι επειδή ο σκοπός της έρευνας είναι κατ' επιλογή και δικός τους. Ο εθελοντικός και ενήμερος χαρακτήρας της συγκατάθεσης όμως δεν εγγυάται τη βέβαιη συμμετοχή του υποκειμένου ή ακόμα δεν εξασφαλίζει ότι η επιλογή έγινε με τα ορθά κριτήρια. Σύμφωνα με στοιχεία του FDA (Harris Poll, 2000) το 76% των μετεχόντων σε κλινικές μελέτες σχετικές με φάρμακα για τον καρκίνο, παρακινήθηκαν από την αναποτελεσματικότητα άλλων θεραπειών. Όπως και σε άλλες περιπτώσεις το ΥΕΦ αποτελεί τη μόνη ελπίδα, περιπτώσεις όπου πλείστες φορές παραβλέπονται οι όποιοι κίνδυνοι. Άλλοι λόγοι είναι η βοήθεια προς τους συνανθρώπους, η εξασφάλιση καλύτερης φροντίδας από τους γιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό, η δωρεάν θεραπεία, ακόμα και η αποζημίωση που δίνεται από το χορηγό της μελέτης στους μετέχοντες. Εφόσον διατηρούμε το δικαίωμα στην ελεύθερη βούληση, δικαιπρακτικά το υποκείμενο αποφασίζει βάση των δικών του αξιολογήσεων. Ωστόσο, στη βάση σχεδιασμού μιας ηθικής πρακτικής, τίθεται το ζήτημα της πραγματικής ελευθερίας του υποκειμένου και αποδέσμευσης από εξωτερικούς παράγοντες (βλ. δικαιοσύνη).

Η έγκυρη ενήμερη συγκατάθεση, αυτή δηλαδή που έχει δοθεί τηρούμενη μια ηθικά και νομικά αποδεκτή διαδικασία ενημέρωσης και συναίνεσης, λαμβάνει υπόψη πέρα από την αυτονομία του προσώπου και άλλα ζητήματα, όπως: διασφαλίζει ότι δε θα προκληθεί αναίτια βλάβη, ότι τα υποκείμενα εν γνώσει τους προβαίνουν σε έκθεση σε κάποιους κινδύνους, ότι οι ερευνητές δεσμεύονται και αυτοπειθαρχούν στο πρωτόκολλο ενώ παράλληλα κατοχυρώνονται έναντι απρόβλεπτων γεγονότων (Downie and Calman, 1987). Ο κώδικας της Νυρεμβέργης ορίζει την εθελούσια συγκατάθεση υπό όρους νομικά κατοχυρωμένης ικανότητας για συναίνεση, εφαρμογής της ελεύθερης βούλησης, απουσίας κάθε στοιχείου πίεσης, απάτης, εξαναγκασμού, ψευδούς ενημέρωσης ή πειθαναγκασμού. Τα επιπλέον στοιχεία που είναι εξίσου σημαντικά, είναι να μπορεί ο δυνητικός μετέχων να προσαρμόζει τη μελλοντική κατάσταση στο δικό του τρόπο ζωής, να αναλογιστεί τις εναλλακτικές, να συγκρίνει το σκοπό και τις διαδικασίες της μελέτης με τις δικές του αξίες και να κατανοήσει τις συνέπειες της όποιας επιλογής. Το ζητούμενο είναι να σχηματιστεί η βούληση εντός των ορίων μιας συγκεκριμένης αντίληψης "εαυτού" (συνείδησης) , συνεπώς με αντιστοιχία ανάμεσα στις προσωπικές αξίες και τους στόχους και όρους της μελέτης, ώστε να διατηρηθεί άθικτος ο πυρήνας αξιών κατά την απόφαση αλλά και κατά τη συμμετοχή στη διαδικασία.

Προβλήματα που δημιουργούνται κατά τη διαδικασία της ενήμερης συγκατάθεσης.

Ο υποψήφιος μετέχων, ως μη ειδικός, συνήθως δε μπορεί να κατανοήσει εύκολα τη γλώσσα του πρωτοκόλλου. Πρέπει σε γλώσσα κατανοητή, προσαρμοσμένη στο κοινωνικό, μορφωτικό και πολιτισμικό του επίπεδο, να γίνει πλήρης ανάλυση του σκοπού της μελέτης, του τρόπου διεξαγωγής, των ωφελημάτων αλλά και των κινδύνων. Τα έντυπα πληροφόρησης που δίδονται στον συμμετέχοντα και/ ή στους γονείς/ νόμιμο εκπρόσωπο πρέπει να είναι σύντομα, σαφή, σχετικά με το θέμα και κατανοητά από ένα κοινό άνθρωπο. Πρέπει να είναι σε γλώσσα που γνωρίζει ο συμμετέχων. (Κοινοτική κατευθυντήρια γραμμή CPMP/ICH/135/95). Η έλλειψη σχετικών γνώσεων δεν δικαιολογεί την απόκρυψη ή παράλειψη αναφοράς δεδομένων με σκοπό να επισπευσθεί ή να εξαναγκαστεί η συγκατάθεση. Ελλοχεύει σε τέτοιες διαδικασίες η πατερναλιστική αντιμετώπιση του μετέχοντος από το γιατρό, ειδικά όταν ο τελευταίος είναι πεπεισμένος για τους ελάσσονος βαρύτητας κινδύνους ή για την αποτελεσματικότητα του ΥΕΦ. Ακόμα και στην περίπτωση τυφλών μελετών με εικονικό φάρμακο πρέπει να αποκαλύπτονται όσα στοιχεία είναι

επαρκή ώστε ο υποψήφιος να κατανοήσει τη διαδικασία και να το ενδεχόμενο εισαγωγής σε μη επιθυμητή ομάδα ελέγχου.

Δεν είναι εύκολο να αποφασισθεί ποιες πληροφορίες και πως θα δοθούν στους μετέχοντες. Ο σεβασμός στην προσωπικότητα και την ελευθερία επιλογής επιβάλλει να παρέχεται όση πληροφόρηση είναι απαραίτητη ή επιθυμητή, πάντα εντός των ορίων της μεθοδολογίας της μελέτης. Ωστόσο δεν είναι εξίσου εύκολο για τα υποκείμενα να αποφασίσουν ποια πληροφορία είναι σχετική ή καθοριστική και σε τι βαθμό θα επηρεάσει τους ίδιους σε πραγματικές συνθήκες. Αναμένεται ότι ο υποψήφιος μετέχων, όντας εθελοντής, θα επιθυμεί περισσότερη πληροφόρηση σχετικά με τους κινδύνους συγκριτικά με έναν ασθενή που επαφίεται στον θεράποντα ιατρό για να λάβει μια συμβατική αγωγή (Belmont Report, 1979). Προτείνεται το μοντέλο "standard of the reasonable volunteer" βάση του οποίου η έκταση και η φύση των πληροφοριών θα είναι τέτοια που ο μετέχων, γνωρίζοντας ότι η συμμετοχή δεν είναι απαραίτητη για την περίθαλψη του αλλά ούτε η διαδικασία της δοκιμής πλήρως κατανοητή για αυτόν(επίσης κάποια στοιχεία δε θα αποκαλυφθούν πριν το πέρας της μελέτης για μεθοδολογικούς λόγους), καλείται να αποφασίσει αν επιθυμεί να λάβει μέρος (Belm. Rep. Part C). Ουσιαστικός γνώμονας για το ποια στοιχεία πρέπει να αποκαλυφθούν είναι η μη απόκρυψη πιθανών κινδύνων. Υπάρχει σαφής διαφορά ανάμεσα σε πληροφορίες που ο μετέχων δεν πρέπει να γνωρίζει ώστε να μην επηρεαστούν τα αποτελέσματα και πληροφορίες των οποίων η αποκάλυψη ενδέχεται να φέρει σε δύσκολη θέση την ερευνητική ομάδα ή να αποθαρρύνει τη συμμετοχή. Οι δυνητικοί μετέχοντες σε μια δοκιμή ενδέχεται να έχουν διαφορετικό βαθμό κατανόησης ή αντίληψης των δοθέντων πληροφοριών ανάλογα με την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο, την κατάσταση της υγείας τους. Παράμετροι που επηρεάζουν την κατανόηση είναι: ο χρόνος που αφιερώνεται στη διαδικασία ενημέρωσης, η δυνατότητα να αλληλεπιδράσουν με τους ερευνητές κατά τη διαδικασία (π.χ. η ευκαιρία να θέσουν οι μετέχοντες ερωτήματα ή να ζητήσουν διευκρινίσεις), το μορφωτικό επίπεδο και τα διαθέσιμα μέσα για κάλυψη των προβλημάτων κατανόησης (π.χ. οπτικοακουστικό υλικό), οι γνώσεις για την ασθένεια και τις επιπλοκές της. Σε μερικές περιπτώσεις θα ήταν χρήσιμο πριν γίνει η επίσημη συγκατάθεση να ελεγχθεί προφορικά ή γραπτά ο βαθμός κατανόησης των παρασχεθέντων πληροφοριών με τη μορφή. Όσο ποιοτικότερα εξασφαλίζονται τα παραπάνω, τόσο αυξάνονται οι πιθανότητες για ουσιαστική συναίνεση (Bhutta, 2004). Η ίδια η διαδικασία ενημέρωσης ενέχει για αμφοτερές πλευρές αβεβαιότητα. Ως ένα ηθικοπρακτικό κριτήριο μπορεί να λειτουργήσει η υποβολή του γιατρού στη θέση του ασθενούς (in the shoes of

others) , ώστε να κρίνει ο ίδιος τι θα επιθυμούσε να γνωρίζει προτού λάβει μια απόφαση. Παρόλα αυτά, κάθε απόφαση-κυρίως η αρνητική- πρέπει να γίνεται άμεσα δεκτή, ακόμα και όταν δε στηρίζεται σε λογικά κριτήρια, καθώς τα κριτήρια αντίληψης και επιλογής είναι υποκειμενικά και ενδέχεται να υπακούουν σε συναισθηματικές, ψυχολογικές ή άλλες ανάγκες.

Δε μπορούμε επίσης να παραβλέψουμε την περίπτωση όπου ο ασθενής συναινεί να μετέχει υπό το βάρος της ψυχολογικής πίεσης από το περιβάλλον του, συναισθηματικής φόρτισης λόγω της κατάστασής του ή και αίσθημα δέσμευσης προς το γιατρό του. Ο πατερναλισμός ανάμεσα σε γιατρό –ασθενή ενδεχομένως να "υποχρεώνει" τον ασθενή να ακολουθεί χωρίς δεύτερη σκέψη τις προτροπές για είσοδο σε μελέτη. Λόγω της κατάστασης της υγείας του ο ασθενής μετέχων γίνεται ευάλωτος και εύκολα χειραγωγείται ή παρασύρεται από σκοπούς άλλων. Στη Διακήρυξη του Ελσίνκι (2003) η οδηγία αναφέρει ότι όταν υπάρχει σχέση εξάρτησης ανάμεσα σε ασθενή και τον γιατρό-ερευνητή που είναι και θεράπων γιατρός, η συγκατάθεση πρέπει να λαμβάνεται από γιατρό μη σχετιζόμενο με τη μελέτη και τον υποψήφιο μετέχοντα. Ο ρόλος του γιατρού εδώ είναι ουσιαστικός και δεν υποκαθίσταται από κάποια επιτροπή. Έχοντας:α) προσωπική επαφή με τον ασθενή, β) την ηθική αλλά και νομική υποχρέωση να ενεργήσει προς όφελος του ασθενούς και μόνο και γ) εμπειριστατωμένη γνώση των οφελών και κινδύνων μιας μελέτης, μπορεί να προσαρμόσει τα δεδομένα στην μοναδική και ιδιαίτερη περίπτωση του κάθε ασθενούς. Αν κρίνει ότι το όφελος υπερτερεί (κατά την επιστημονική του κρίση) και ότι δεν εκμεταλλεύεται την εμπιστοσύνη του ασθενούς, έχει την ηθική υποχρέωση να εγγυηθεί και για την προστασία των θεμελιωδών έννομων αγαθών κατά τη διαδικασία της κλινικής μελέτης.

Η περίπτωση της συγκατάθεσης τερματικών ασθενών είναι επίσης μείζονος σημασίας καθώς πρόκειται για ιδιαίτερα ευάλωτη ομάδα μετεχόντων. Σε ασθένειες όπως το AIDS και ο καρκίνος τα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για να παρατείνουν τη ζωή των ασθενών έχουν σοβαρές παρενέργειες και αναπόφευκτα η συμμετοχή σε μια πειραματική θεραπεία ενέχει πολλούς κινδύνους, ακόμα και την πρόωρη κατάληξη του ασθενούς. Εφόσον δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία και διακυβεύεται η ίδια η επιβίωση, βάση της φιλελεύθερης αντίληψης το υποκείμενο δικαιούται να αποφασίσει αν θα ρισκάρει ή όχι. Η άλλη άποψη, η πατερναλιστική, θεωρεί πως το εν λόγω υποκείμενο, λόγω της απειλητικής για τη ζωή ασθένειας και το φόβο του επικείμενου θανάτου, δεν είναι σε θέση να κάνει σωστή στάθμιση των ενδεχομένων και είναι δεκτικό σε οτιδήποτε

του υποδείξει ο γιατρός. Άρα δεν συναινεί πραγματικά στη διαδικασία (Minogue, 1995). Το ερώτημα είναι αν θα αναμέναμε από τους τερματικούς ασθενείς να δράσουν σε τέτοιο βαθμό αλτρουιστικά ώστε να διακινδυνεύσουν ακόμα και επίσπευση του θανάτου ή αν η απόφαση να συμμετέχουν σε μια μελέτη οφειλόταν μόνο στη ευκαιρία να προσεγγίσουν μια πειραματική (ωστόσο ελπιδοφόρα) θεραπεία (Schuklenk, 1998). Βάση αυτού του επιχειρήματος, προκειμένου να προστατευθούν όσοι πάσχουν από ανίατες και θανατηφόρες νόσους δε θα έπρεπε να συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες, καθώς δε θα μπορούσε ποτέ να εξασφαλιστεί ότι δε συναινούν λόγω συναισθηματικού φόρτου (το ωφελμιστικό επιχείρημα). Επομένως, δε θα μπορούσε ποτέ να διαπιστωθεί στην κλινική πράξη οποιαδήποτε πιθανή φαρμακευτική αγωγή. Κατά δεύτερον, η κλινική μελέτη είναι εξ ορισμού διαδικασία με σχετικό αποτέλεσμα. Αυτό σημαίνει ότι αν η δοκιμαζόμενη θεραπεία ήταν μόνο επιζήμια για το μετέχοντα, σαφώς και ο ίδιος δε θα συναινούσε να μετέχει (το επιχείρημα των φιλελευθέρων). Σαφώς και ανάλογα επίπεδα αυτοθυσίας από πλευράς ασθενών δεν είναι το επιχείρημα που μπορεί να δικαιολογήσει τη συμμετοχή σε μελέτες με υψηλό κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτό που μπορεί να τη δικαιολογήσει είναι η ουσιαστική ενημέρωση των υποκειμένων για όλα τα ενδεχόμενα. Εφόσον αντιλαμβάνονται την κατάσταση της υγείας τους, έχουν τη δυνατότητα να σταθμίσουν τα οφέλη και τους κινδύνους από μια πειραματική μελέτη ή να δεχτούν την τρέχουσα, συμβατική αγωγή (τουλάχιστον αυτό ισχύει όπου επιτρέπεται από το σύστημα υγείας, κατά κανόνα στις αναπτυγμένες χώρες).

Με ένα κατά βάση προστατευτικό πλέγμα απέναντι στα υποκείμενα, οι σχεδιαστές της μελέτης οφείλουν στα πλαίσια ηθικού τρόπου διεξαγωγής αυτής να εξασφαλίζουν συνθήκες αξιόπιστης και έγκυρης συγκατάθεσης, κάλυψη με εξειδικευμένο προσωπικό της διαδικασίας ενημέρωσης αλλά και εποπτείας της μελέτης. Άλλωστε η πραγματική συναίνεση είναι μια συνεχής διαδικασία για όσο διαρκεί η ερευνητική δραστηριότητα. Η ηθική τεκμηρίωση δεν εξασφαλίζεται από το κείμενο συγκατάθεσης αλλά από τη συνολική διαδικασία συναίνεσης των υποκειμένων.

Παρά το γεγονός ότι όλα τα κανονιστικά κείμενα δίνουν έμφαση στη σημασία της ενήμερης συγκατάθεσης και τα πρακτικά ζητήματα που τη νομιμοποιούν, δεν υπάρχουν αρκετές διευκρινίσεις για την ποιοτική προσέγγιση των υποκειμένων, την προσαρμογή στις ανάγκες τους και την εξασφάλιση της πραγματικής κατανόησης της διαδικασίας (Bhutta, 2004). Όπως διευκρινίζει η οδηγία του Nuffield Council On Bioethics το 2002, προτιμάται η έννοια της γνήσιας (genuine) συγκατάθεσης παρά της ενήμερης (informed).

Όσον αφορά την εξειδικευμένη προσέγγιση βάση της κοινωνικής ιεράρχησης σε διαφορετικά πολιτισμικά περιβάλλοντα από το Δυτικό πρότυπο, υπάρχει πρόνοια στα κείμενα των Council for International Organizations of Medical Sciences (2003), Nuffield Council On Bioethics (2002) και European Union Guidelines (2003), ενώ στα δυο τελευταία καθώς και στη Διακήρυξη του Ελσίνκι (2003) αναφέρεται ότι όταν η γραπτή συγκατάθεση είναι μη εφικτή μπορεί να αντικατασταθεί από προφορική.

Κλινικές μελέτες και πολιτισμική διαφοροποίηση

Ένας άλλος παράγοντας που παίζει σημαντικό ρόλο σε μελέτες συνήθως πολυκεντρικές που πραγματοποιούνται σε αναπτυσσόμενες χώρες ή σε πολυ-πολιτισμικούς πληθυσμούς, είναι η πολιτισμική διαφορετικότητα. Οι διαδικασίες που έχουν αναπτυχθεί βάση της δυτικής αντίληψης περί ηθικής διαχείρισης της ενήμερης συγκατάθεσης αδυνατούν να εστιάσουν, και επομένως να φανούν αποτελεσματικές σε άλλο περιβάλλον. Σε πολλές χώρες της Λ. Αμερικής, της Αφρικής ή της Καραϊβικής κάθε άτομο αποτελεί μέρος μιας συλλογικής ταυτότητας, οι όροι αυτονομίας του επισκιάζονται από το χρέος του στην κοινότητα μέσα στην οποία μόνο αντιλαμβάνεται το ρόλο του. Σε αυτές τις περιπτώσεις ανάμεσα στο άτομο και την ομάδα υπάρχει μια "πλαστή" σύγκρουση συμφερόντων (LaVertu and Linares, 1990) βάση της βιωματικής αντίληψης περί ατομικότητας. Κάθε μέλος υποχρεούται (και θεωρεί αυτονόητο) να μετέχει σε κλινικές μελέτες ή σε όποιες άλλες δραστηριότητες εξυπηρετούν τα συμφέροντα της κοινότητας. Η θέση του γιατρού, με τον οποίο δημιουργούνται σχέσεις εξάρτησης, είναι η δεύτερη σε κύρος και αναγνώριση θέση μετά του ηγέτη της κοινότητας. Πώς γίνεται η διαχείριση σε ανάλογες περιπτώσεις, όπου η ατομική βούληση δε δεσμεύεται περιστασιακά από εξωτερικούς παράγοντες αλλά είναι σύμφυτη με τη συλλογική βούληση; Αφενός το ένα ενδεχόμενο είναι η συμμετοχή στη μελέτη να είναι προς όφελος όχι μόνο της κοινότητας αλλά και του μετέχοντος αλλά η τοπική ηγεσία να αντιδρά, αφετέρου ενδέχεται ο ίδιος να διστάζει αλλά τελικά να επιβάλλεται η κοινοτική ανάγκη. Σε καμία από τις περιπτώσεις δε μπορούμε παρά να εικάζουμε αν δε γίνει ουσιαστική ενημέρωση στους ενδιαφερόμενους. Στη σύγκρουση πολιτισμικής ταυτότητας και σεβασμού στην αυτονομία- σαν καθολικό χαρακτηριστικό της ανθρώπινης φύσης ανεξαρτήτως πλαισίου διαβίωσης, η στάση του συντονιστή της μελέτης οφείλει να είναι συνεπής και αφοσιωμένη στην προστασία του προσώπου ως αυτόβουλο ον.

Ο αναλφαβητισμός των μελών της κοινότητας, η πολιτική αστάθεια και έλλειψη εγγυήσεων και η καχυποψία απέναντι σε οποιονδήποτε ζητά την ενυπόγραφη συγκατάθεση (φοβούμενοι ότι αυτό θα οδηγήσει σε απρόβλεπτες υποχρεώσεις) είναι στοιχεία που δυσχεραίνουν τις προσπάθειες των υπευθύνων της μελέτης, σε βαθμό που να απαιτείται η συνεργασία με τον τοπικό εκπρόσωπο, πολιτικό ή θρησκευτικό αρχηγό. Όπως και ο Π. Ο. Υ. σημειώνει, η παρέμβαση του τοπικού ηγέτη είναι απαραίτητη αλλά δε μπορεί να υποκαταστήσει την ιδιωτική ενημέρωση και συναίνεση. Προκειμένου να μην κάνουμε εκπτώσεις στην ηθική απαίτηση για ενήμερη συγκατάθεση, επιπλέον ρυθμίσεις και προσαρμογές πρέπει να γίνονται ώστε να προστατευτεί τόσο το ατομικό συμφέρον όσο και η πολιτισμική ταυτότητα των υποκειμένων. Συνήθως η παρουσία μαρτύρων και ειδικών (ψυχολόγων, κοινωνιολόγων) κρίνεται βοηθητική στη διαδικασία συγκατάθεσης.

Σε πολλές περιπτώσεις ακόμα και μεθοδολογικά χαρακτηριστικά πρέπει να προβλεφθούν ή να αλλάξουν ανάλογα με παραδόσεις και αντιλήψεις του πληθυσμού στον οποίο απευθύνονται. Οι γυναίκες ισλαμικών ή αφρικανικών χωρών σπάνια αποδέχονται σκεύασμα κολπικής χορήγησης. Οι Λατινοαμερικάνοι θεωρούν ότι σε ενέσιμη μορφή η φαρμακευτική δράση ενός φαρμάκου είναι πιο ισχυρή, οι Μεξικανοί και Αϊτινοί φοβούνται την ανάπτυξη εξάρτησης από φαρμακευτικές ουσίες και δεν προσαρμόζονται σε μακροχρόνιες θεραπείες. Οι Βιετναμέζοι σε μεγάλο ποσοστό συνηθίζουν να λαμβάνουν τη μισή δόση (υποδοσολόγηση) ενός χορηγούμενου δισκίου θεωρώντας ότι είναι πολύ ισχυρό (Pavlovich-Danis S., 1999). Όσον αφορά την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών (A. E.) που βιώνουν τα υποκείμενα, από παρατήρηση έχει προκύψει ότι οι Λατινοαμερικάνοι τα υποβαθμίζουν ή δεν τα αναφέρουν είτε από σεβασμό στο γιατρό είτε επειδή διστάζουν να μιλήσουν για προσωπικά δεδομένα (Institute for Safe Medication Practices, 2006). Τα στοιχεία αυτά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ή να υπάρχει πρόβλεψη για παρατήρηση ανάλογων φαινομένων, καθώς επηρεάζουν τη διεξαγωγή και τα αποτελέσματα μιας μελέτης. Τα παραπάνω δεν αφορούν μόνο πολυκεντρικές μελέτες σε πολυεθνικά κέντρα αλλά και μελέτες που διεξάγονται σε χώρες με πολυφυλετικούς πληθυσμούς π. χ. ΗΠΑ. Η ψυχολογική ανταπόκριση και η συμμόρφωση σε μια χορηγούμενη αγωγή κατά τη διάρκεια μιας μελέτης επιδρούν στα δεδομένα αυτής ενώ παράλληλα η ανάγκη για σεβασμό στις συνήθειες, τις θρησκευτικές αντιλήψεις και τις παραδόσεις των υποκειμένων ως μέρος της ταυτότητας τους, υποδεικνύουν ότι στο σχεδιασμό μιας μελέτης πρέπει να γίνεται πρόβλεψη του κατά πόσο η δεδομένη μελέτη ανταποκρίνεται και προσαρμόζεται στις ιδιαιτερότητες των υποκειμένων. Μια σωστή αντιμετώπιση των θεμάτων αυτών εισάγει τις

μελέτες πολιτισμικής καταλληλότητας ή επιτευξιμότητας (;) -cultural feasibility study CFS (Kim, Mi Ja, 2002) που θα εκτιμούν τις πολιτισμικές, κοινωνικές και ειδικές παραμέτρους και θα επιλύουν πρακτικά ζητήματα σε ανάλογες περιπτώσεις (Coreil et al, 1998).

Ένα παράδειγμα που αναφέρεται για να αναδείξει τη χρησιμότητα τέτοιων προβλέψεων, αφορά μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, placebo control μελέτη προκειμένου να ερευνηθεί η αποτελεσματικότητα στην πρόληψη μετάδοσης HIV από μητέρα στο νεογνό (MTCT) μέσω παθητικής ανοσοποίησης ως προληπτική τακτική στις αναπτυσσόμενες χώρες (Coreil, 1998). Σε μια ομάδα νεογνών (με οροθετικές μητέρες) χορηγήθηκε αμέσως μετά τη γέννα και κατά τη διάρκεια θηλασμού έτοιμος ορός αντισωμάτων HIV-immune globulin HIG- (experimental group) ενώ στην ομάδα ελέγχου απλός ορός. Ο ρυθμός μετάδοσης ελέγχθηκε για 18 μήνες. Η περίπτωση αυτή έθεσε το ερώτημα: Τι γίνεται όταν μια μελέτη είναι πολιτισμικά κατάλληλη (προσαρμοσμένη στη συμπεριφορά και την πρακτική των μετεχόντων) και εφικτή αλλά κρίνεται μη ηθική; Σε πολλές κοινότητες σε χώρες της Αφρικής, της Καραϊβικής και της Λ. Αμερικής ο μητρικός θηλασμός επιβάλλεται όχι μόνο πολιτισμικά αλλά στις πλείστες περιπτώσεις λόγω της ανέχειας είναι ο μόνος τρόπος επιβίωσης για τα νεογνά. Η έλλειψη πόσιμου νερού, το απαγορευτικό κόστος άλλων εναλλακτικών και ο κοινωνικός στιγματισμός της μητέρας που δε θηλάζει καθιστούν ανέφικτη την όποια απόπειρα να αποτραπεί. Η μελέτη φιλοδοξούσε να βρει μια νέα θεραπεία μέσω του μητρικού θηλασμού, απολύτως προσαρμοσμένη στις συνήθειες αλλά και στις αντικειμενικές ανάγκες του πληθυσμού. Σε ένα άλλο πολιτισμικό περιβάλλον, η τυχαιοποίηση θα ήταν ανήθικη καθώς τα υποκείμενα μπορεί να επέλεξαν διαφορετικούς τρόπους διατροφής των νεογνών και επιπλέον η μελέτη θα ήταν ανέφικτη καθώς δε θα υπήρχε η δυνατότητα σύγκρισης. Από την άλλη, στο δεδομένο περιβάλλον, η δυνατότητα μη επιλογής του μητρικού θηλασμού είναι όχι μόνο αντικειμενικά ανύπαρκτη αλλά θα απαιτούσε τη σύμφωνη γνώμη του τοπικού ηγέτη. Η διαδικασία της ενημέρης συγκατάθεσης έφερε στο φως τα εξής προβλήματα: έπρεπε αρχικά οι γονείς να κατανοήσουν τον τρόπο μετάδοσης και τις πιθανότητες (~25%) , να συναινέσουν στη συμμετοχή όχι μόνο αυτών αλλά και των επικείμενων νεογνών, να ενημερωθεί και να εκτιμηθεί η στάση ολόκληρης της κοινότητας απέναντι στη μελέτη και να γίνουν πλήρως κατανοητά: η έννοια της διπλά τυφλής και τυχαιοποιημένης μελέτης, ότι δεν υπήρχαν εγγυήσεις ότι η θεραπεία θα ήταν αποτελεσματική αλλά και να διευκρινιστεί ότι ο ορός αφενός δεν περιείχε τον ιό αφετέρου ότι δεν προστάτευε από μελλοντική μόλυνση. Στο δεδομένο περιβάλλον ήταν αμφισβητήσιμο αν η τυπική ενημέρωση θα κάλυπτε τις

ανάγκες των γονιών και θα ήταν ηθικά υπερασπίσιμη. Τα αποτελέσματα της CFS υπέδειξαν ότι έπρεπε να επιτραπεί η διεξαγωγή της μελέτης, με την προϋπόθεση ότι θα υπήρχε σε βάθος προπαρασκευαστική εκπαίδευση των μελλοντικών γονιών που θα συμμετείχαν και θα έφταναν στο επιθυμητό επίπεδο κατανόησης της διαδικασίας και των ενδεχομένων.

Ενδεικτικά επίσης αναφέρεται παράδειγμα από μια εν εξελίξει μελέτη όπου τα πολιτισμικά πρότυπα διαμορφώνουν τα κριτήρια αποκλεισμού υποκειμένων από αυτή. Συγκεκριμένα μια μη ελεγχόμενη, μη τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη φάσης II πραγματοποιήθηκε σε τρεις χώρες με σκοπό να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα έναντι της HIV μόλυνσης, η τοξικότητα και η φαρμακοκινητική δράση της χορήγησης συνδυασμού Tenofovir TDF και Emtricitabin FTC σε οροθετικές εγκύους και νεογνά. Στο πρωτόκολλο συμπεριλαμβάνονταν κέντρα στο Soweto της Ν. Αφρικής, στο Cote d'Ivoire, και στην Καμπότζη. Λαμβάνοντας υπόψη τη συνήθη πρακτική των εγκύων και στις τρεις χώρες: α) οι γυναίκες έπρεπε να υπογράψουν ότι δέχονται να εισαχθούν σε νοσοκομείο για να γίνει ο τοκετός και να παραμείνουν εκεί για 72 ώρες, και β) η συγκατάθεση στην περίπτωση της Ν. Αφρικής επαφιόταν μόνο στη μητέρα ενώ στις άλλες δυο χώρες έπρεπε να συναινέσουν και οι δυο γονείς. (μελέτη με κωδικό N C T00334256, June 2006).

Μια προτεινόμενη πρακτική, προσαρμοσμένη στις ιδιαιτερότητες ενός πληθυσμού, είναι αυτή του ινστιτούτου Malaria Research & Training Center (MRTC) του πανεπιστημίου του Bamako στο Μάλι σε συνεργασία με το NIAID (National Institute of Allergy and Infection Diseases) και το US Centers for Disease Control in Atlanta, GA. Η μελέτη που διεξήγαγε το ινστιτούτο σε ένα χωριό 12,000 κατοίκων (όπου πάνω από το 80% είναι αναλφάβητοι), είχε σκοπό την εκτίμηση των πιθανοτήτων και των παραγόντων μετάδοσης ελονοσίας σε κυοφορούσες γυναίκες, μια ιδιαίτερα ευπαθή ομάδα. Στη μελέτη θα χρησιμοποιούνταν τρία φάρμακα προφύλαξης, εγκεκριμένα από τον Π.Ο.Υ. και τις εθνικές αρχές σε ενήλικες όχι όμως σε εγκύους. Οι ερευνητές, προκειμένου να εξασφαλίσουν τη συγκατάθεση και την εισαγωγή στη δοκιμή μετεχόντων, έλαβαν υπόψη τόσο το ρόλο που παίζει η έγκυος γυναίκα στην αφρικανική κουλτούρα όσο και την ιεράρχηση της κοινωνικής δομής. Πραγματοποίησαν μια σειρά συναντήσεων με το τοπικό συμβούλιο γυναικών, τις οικογένειες των συζύγων των εγκύων (στην αφρικανική κουλτούρα η έγκυος και η φροντίδα της ανήκει στην οικογένεια του συζύγου) και τέλος ατομικά με τις υποψήφιες μετέχουσες. Οι ίδιες υπέδειξαν και συνάντηση των ερευνητών με τους συζύγους. Η ερευνητική ομάδα γνώριζε πως αν προσέγγιζε πρώτα τις υποψήφιες

μετέχουσες χωρίς την έγκριση από τις οικογένειες και το τοπικό συμβούλιο, θα διατάρασσε τις κοινωνικές σχέσεις, κάτι που έκρινε ως μη ηθικό (Doumbo, 2005). Η εξασφάλιση συγκατάθεσης απαιτεί μια ενδελεχή κατανόηση της κοινωνίας στην οποία (και για την οποία) πραγματοποιείται η μελέτη. Αν δεν υπολογιστούν οι ιδιαίτερες συνθήκες, το έγγραφο συναίνεσης χρησιμεύει μόνο στη νομική κάλυψη των ερευνητών και των χορηγών και όχι στην εθελοντική συμμετοχή της κοινότητας.

Εν κατακλείδι, στην περίπτωση που το πολιτισμικό πλαίσιο διαφοροποιεί πρακτικές ή λαμβάνει υπόψη επιπλέον παραμέτρους η δέσμευση στις βασικές ηθικές αρχές πρέπει να μένει συνεχής (να μην ολισθήσουμε σε ηθικό σχετικισμό). Οποιαδήποτε προσαρμογή στις εκάστοτε ιδιαιτερότητες είναι δόκιμη όταν διαφυλάττει τα δικαιώματα των μετεχόντων, διευκολύνει τη λήψη μιας απόφασης και εξυπηρετεί ή στοχεύει στις ανάγκες του συγκεκριμένου πληθυσμού. Η προεπισκόπηση σε αυτές τις περιπτώσεις είναι αναγκαία όχι μόνο για να τηρηθεί με ουσιαστικό τρόπο το τυπικό κανονιστικό πλαίσιο των μελετών αλλά και για να παραμείνει έγκυρη και αξιόπιστη. Άλλωστε "οι ηθικές αρχές δεν περιέχουν αρκετό περιεχόμενο ώστε να χρησιμοποιούνται στις ηθικές κρίσεις, γι' αυτό πρέπει να γίνονται συγκεκριμένες σε ένα πλαίσιο και να λαμβάνουν υπόψη την επιτευξιμότητα και τις πολιτικές διαδικασίες" (Beauchamp and Walters, 1994).

Στο πεδίο της διαμάχης -Η περίπτωση του AZT

Το χαρακτηριστικότερο παράδειγμα της ανάδειξης των προβληματισμών της επιστημονικής και ηθικής κοινότητας αλλά και της αδυναμίας του κανονιστικού πλαισίου να επιβάλει ορθή και ενιαία πολιτική στο σχεδιασμό των κλινικών μελετών είναι η επονομαζόμενη υπόθεση του AZT. Η εν λόγω πολυκεντρική μελέτη στάθηκε και η αφορμή για την 5^η αναθεώρηση της Διακήρυξης του Ελσίνκι το 2000 (Tollman, 2001).

Η μετάδοση του HIV από τη μητέρα στο νεογνό (MTIT) συμβαίνει στην περιγεννητική περίοδο σε ποσοστό περίπου 25%. Κλινικές μελέτες σε Γαλλία και ΗΠΑ το 1994 απέδειξαν ότι η χορήγηση του αντιρετροϊκού AZT τόσο στη μητέρα όσο και στο νεογνό μειώνει την πιθανότητα μετάδοσης στο 8%. Τα αποτελέσματα ήταν τόσο θετικά που οι μελέτες διεκόπησαν νωρίτερα και το 076 (έτσι ονομαζόταν στο πρωτόκολλο το ΥΕΦ) καθιερώθηκε ως η ενδεδειγμένη προληπτική θεραπεία. Στις αναπτυσσόμενες όμως χώρες που πλήγονταν από πανδημία του ιού με το 95% των οροθετικών γυναικών παγκοσμίως

και το 1 στα 4 παιδιά να γεννιέται με HIV, η χορήγησή του ήταν αδύνατη για μια σειρά από λόγους. Το κυριότερο εμπόδιο ήταν το κόστος: σε χώρες όπου η κατά κεφαλή δαπάνη για την υγεία δεν ξεπερνά τα 10\$(όσο κοστίζει σχεδόν μόνο η διάγνωση για τον ιό), τα 800\$ που στοίχιζε η θεραπεία καθιστούσαν την εφαρμογή ουτοπική. Επιπλέον, οι περισσότερες έγκυες δεν προσέρχονταν για ιατρική φροντίδα πριν συμπληρωθεί το 3^ο τρίμηνο κύησης, πολύ αργά για να χορηγηθεί ολόκληρο το 076 (η χορήγηση έπρεπε να ξεκινά τη 12^η εβδομάδα). Η αγωγή περιλάμβανε ενδοφλέβια χορήγηση σε μητέρες και νεογνά για πολλές εβδομάδες πριν και μετά τον τοκετό που δύσκολα μπορούσε να υποστηριχθεί από την ελλιπή υποδομή των χωρών σε ιατροφαρμακευτικό υλικό και προσωπικό. Τέλος, ο μητρικός θηλασμός που αποτελούσε την πάγια πρακτική, μείωνε σημαντικά τα ποσοστά επιτυχίας της αγωγής. Με λίγα λόγια, το πρόγραμμα για το AZT φαινόταν μη πρακτικά εφαρμόσιμο στις αναπτυσσόμενες χώρες (Meda N, Leroy V, Salaman R, 1997). Συν αυτά, οι επιστήμονες ήταν επιφυλακτικοί τόσο για την αποτελεσματικότητα όσο και για την ασφάλεια στους συγκεκριμένους πληθυσμούς λόγω των διαφορών στο ρυθμό μετάδοσης, το ιικό φορτίο αλλά και τις παρενέργειες του φαρμάκου. Οι περισσότερες από τις οροθετικές μητέρες έπασχαν από ελονοσία και δρεπανοκυτταρική αναιμία, μολύνσεις στο γεννητικό και αβιταμίνωση, ενώ η κατεξοχήν παρενέργεια του 076 ήταν αναιμία. Ο Π.Ο.Υ. (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) τον Ιούνιο του 1994 απεφάνθη ότι για όλους τους προαναφερθέντες λόγους το 076 δεν αποτελούσε ικανοποιητική και εφαρμόσιμη λύση για τις χώρες του Τρίτου κόσμου και προέτρεψε τους ερευνητές να βρουν οικονομικότερη και πιο εύκολα εφαρμόσιμη λύση, παρόμοιας αποτελεσματικότητας με το 076, γρήγορα και με επιστημονική εγκυρότητα.

Το αποτέλεσμα ήταν η έγκριση 16 συνολικά κλινικών μελετών σε 12 αναπτυσσόμενες χώρες, από τις οποίες οι 9 χρηματοδοτούνταν από δυο αμερικανικούς οργανισμούς: The National Institutes of Health (NIH) και Centers for Disease Control (CDC). Οι 8 είχαν ως στόχο την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μικρότερων δόσεων του AZT και οι υπόλοιπες την αποτελεσματικότητα απλούστερων παρεμβάσεων όπως χρήση χλωρεξιδίνης κατά τον τοκετό και συμπληρώματα βιταμίνης Α που βάση προκλινικών δεδομένων μείωνε την πιθανότητα μετάδοσης. Σε όλες, πλην μιας που θα λάμβανε χώρα στην Ταϊλάνδη, θα εφαρμοζόταν ο "χρυσός κανόνας" για τις κλινικές μελέτες, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, συγκριτική με εικονικό φάρμακο.

Σύντομα διαπιστώθηκε ότι χορήγηση κατά τον τοκετό μιας δόσης 076 και χορήγηση για μια εβδομάδα μετά στο νεογνό, μείωνε το ρυθμό ΜΤΙΤ κατά 37%. Ακόμη μικρότερη

δόση δεν έδινε σημαντική διαφορά σε σχέση με το placebo. Το σχήμα αυτό έφερνε την πρώτη ρεαλιστική ελπίδα όμως σχεδόν ταυτόχρονα ξεκίνησε και η διαμάχη ανάμεσα σε δυο στρατόπεδα: τους οπαδούς και τους πολέμους της χρήσης placebo όταν υπάρχει αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία. Οι πρώτοι τόνιζαν την αναγκαιότητα του, τόσο για πρακτικούς όσο και για επιστημονικούς λόγους, υπογραμμίζοντας ότι η ενδεδειγμένη θεραπεία (standard of care) ήταν πολυτέλεια των αναπτυγμένων μόνο χωρών που μπορούσαν να ανταποκριθούν σε αυτή.

Η αρχική αντίδραση στη συνέχιση των μελετών ήρθε από τους Drs. Peter Lurie και Sidney Wolf στις 22/4/1997, που με επιστολή στο Health and Human Services (HHS) στο οποίο υπάγονταν αμφότεροι οι NIH και CDC κατέκριναν τις μελέτες διότι παραβίαζαν τους διεθνείς κώδικες (συμπεριλαμβανομένης και της διακήρυξης του Ελσίνκι) όσον αφορά την προστασία όλων των μετεχόντων στις μελέτες και τη μη έκθεση σε κίνδυνο. Εφόσον λοιπόν υπήρχε ενδεδειγμένη θεραπεία, το 076,η ομάδα ελέγχου έπρεπε να λαμβάνει την ενεργό θεραπεία καθώς η νόσος ήταν μη αναστρέψιμη και απειλητική για τη ζωή. Ουσιαστικά κατηγορούσαν τους ιθύνοντες για ηθικό σχετικισμό και τη χρήση δυο μέτρων και σταθμών σε υποκείμενα αναπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών, υπογραμμίζοντας ότι οι αντίστοιχες μελέτες δε θα επιτρέπονταν στις ΗΠΑ. Η διεθνής επιστημονική κοινότητα διχάστηκε σχετικά με το αν ήταν ή όχι ηθικά δικαιολογημένη η διεξαγωγή των εν λόγω μελετών. Τα επιχειρήματα και των δυο πλευρών εντάχθηκαν σε δυο κατηγορίες, τα επιστημονικά και τα ηθικά.

Η επιστημονική υπεράσπιση της χρήσης του placebo βασιζόταν στα δεδομένα που ανέφερε ο ΠΟΥ, ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του 076 είχαν μελετηθεί και διαπιστωθεί σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, διαφορετικούς από τους κατοίκους π.χ. της υπό-Σαχάριας Αφρικής, ότι δεν υπήρχε δεδομένος και σταθερός ρυθμός μετάδοσης ΜΤΙΤ βάση του οποίου θα γινόταν η σύγκριση και ότι ήταν μεθοδολογικά απαραίτητο προκειμένου να εξαχθούν γρήγορα και αξιόπιστα συμπεράσματα. Σε έρευνα του Harvard School of Public Health (Program on Ethical Issues in International Health) τρεις παράμετροι που αλληλεπιδρούν καθόρισαν την επιστημονική επιχειρηματολογία: η φύση του επιστημονικού ερωτήματος της μελέτης, η καταλληλότητα χρήσης αρχείου δεδομένων και ο καθορισμός της μελέτης βάση της ομάδας ελέγχου.

Η φύση του ερωτήματος αφορά το στόχο της μελέτης, έτσι θα μπορούσε να είναι "μπορεί η διάρκεια χορήγησης του AZT να μειωθεί χωρίς να μειωθεί (σημαντικά) η αποτελεσματικότητά του;" που σημαίνει ότι η σύγκριση του ΥΕΦ γίνεται με ενεργό

συστατικό και μάλιστα το εγκεκριμένο 076, πρόκειται δηλαδή για μελέτη ισοδυναμίας (non-inferiority study). Διαφορετικά, το ερώτημα είναι "μπορεί μικρότερη δόση AZT να δείξει υπεροχή έναντι του placebo επί συγκεκριμένου ρυθμού μετάδοσης ενώ ταυτόχρονα να είναι ασφαλής στον υπό μελέτη πληθυσμό;", συγκρίνοντας ουσιαστικά μια εναλλακτική θεραπεία με το καθόλου θεραπεία, η επιτυχία της οποίας θα καθορίσει και το εάν δικαιολογείται το κόστος παρασκευής και διάθεσης του ΥΕΦ (μελέτη υπεροχής - superiority study).

Ο ΠΟΥ αποθαρρύνει τη χρήση ιστορικού παλαιότερων μελετών (historical data) που θεωρητικά μπορούν να αντικαταστήσουν η σύγκριση με placebo (π.χ. εκτιμήσεις για το ρυθμό ΜΤΙΤ ή στοιχεία για διαφορετικά δοσολογικά σχήματα του AZT από προγενέστερες μελέτες), λόγω αλλαγών με το χρόνο στον υπό μελέτη πληθυσμό, το ΜΤΙΤ, τις μεταλλαγές του ιού, αλλαγές στα διαγνωστικά εργαλεία και τις μεθόδους μέτρησης. Χωρίς μια ομάδα ελέγχου μηδενικής αγωγής τα αποτελέσματα θα ήταν αδύνατο να μεταφραστούν (Neal Halsey, J.Hopkins School of Hygiene and Public Health). Η σύγκριση με την ενδεδειγμένη, αποτελεσματική θεραπεία θα μπορούσε να είναι μεθοδολογικά αδύναμη, ειδικά σε μικρές ομάδες μετεχόντων, λόγω μη καταλληλότητας της ίδιας της θεραπείας στην εν λόγω ομάδα (ελλιπή συμμόρφωση, ιδιοπάθεια, χαρακτηριστικά φαρμάκου, συνοδές μολύνσεις κ.α.) αλλά και χαρακτηριστικών της ίδιας της μελέτης (π.χ. σε τι ποσοστό είναι αποτελεσματική η τρέχουσα θεραπεία και τι ποσοστό αναμένεται από το ΥΕΦ), άρα δε θα εξάγονταν αξιόπιστα αποτελέσματα (Simon, 2000). Ακόμα και σε περίπτωση που η ομάδα ελέγχου λάβει την ενεργό θεραπεία πρέπει να υπάρχει μετά-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών αυτής με placebo (προφανώς σε κάποια από τις αρχικές μελέτες σε ΗΠΑ και Γαλλία). Στις περιπτώσεις σύγκρισης του 076 και των μικρότερων δόσεων, μοιραία αγνοείται ο βαθμός αποτελεσματικότητας (και η βεβαιότητα υπεροχής έναντι μη θεραπείας) του ΥΕΦ (Simon, 2000). Η συσχέτιση του ΥΕΦ με την καθιερωμένη θεραπεία και η απόδειξη μη κατωτερότητας του πρώτου, θεωρητικά δεν αποδεικνύει την αποτελεσματικότητά του (Shorr, 2002). Γενικεύοντας, αν το ποσοστό αποτελεσματικότητας του 076 θεωρηθεί αρκετά υψηλό, μεθοδολογικά έχει νόημα να συγκριθεί άμεσα με χαμηλότερες δόσεις. Επειδή όμως στους συγκεκριμένους πληθυσμούς δε μπορούσε να θεωρηθεί δεδομένη, η σύγκριση ΥΕΦ ήταν πιο αξιόπιστη με εικονική αγωγή. Με λίγα λόγια, ακόμα και αν η επιστημονική κοινότητα δεν κατέληξε στην αναγκαιότητα της χρήσης εικονικής αγωγής, δέχεται παρ' αυτά ότι ελλείψει άλλων λόγων αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο εξαγωγής συμπερασμάτων (Temple, 2000).

Το καίριο ερώτημα ήταν και συνεχίζει να είναι, αν η επιστημονική αναγκαιότητα (εφόσον υπάρχει) επαρκεί για να δικαιολογήσει την εξαίρεση από τους καθολικούς, διεθνείς κανόνες ορθής διεξαγωγής των μελετών. Η ηθική επιχειρηματολογία στηρίχθηκε ως επί το πλείστον στο διεθνές κανονιστικό πλαίσιο περί μελετών. Οι πολέμιοι της χρήσης του placebo στο AZT επικαλέστηκαν τη διακήρυξη του Ελσίνκι, σύμφωνα με την οποία όταν υπάρχει αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία, η ομάδα ελέγχου λαμβάνει τη θεραπεία αυτή. Στη διακήρυξη αναφέρεται συγκεκριμένα ο όρος "best current method" που δε μεταφράζεται ως η διαθέσιμη σε τοπικό / εθνικό επίπεδο αλλά η διεθνώς αναγνωρισμένη, εγκεκριμένη, πρότυπος θεραπεία (Marcia, 1997). Επίσης, βάση των αρχών του CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) και συγκεκριμένα της Οδηγίας 15 του *International Ethical Guidelines for Biomedical Research involving human subjects* (CIOMS, 1993), ο χορηγός όφειλε να ακολουθήσει τις αρχές δεοντολογίας της χώρας του, χωρίς διαφορές στη διαδικασία διασφάλισης της υγείας και των δικαιωμάτων των μετεχόντων, ενώ βάση Ομοσπονδιακών κανονισμών δεν επιτρέπονται αποκλίσεις (αποκλίσεις από τους κανονισμούς διεξαγωγής που ισχύουν στις ΗΠΑ) στην τήρηση προστασίας των υποκειμένων σε μελέτες που διεξάγονται σε Τρίτες Χώρες, εκτός και αν οι εθνικοί (της Τρίτης Χώρας) είναι τουλάχιστον ισοδύναμοι με τους Ομοσπονδιακούς (Federal Regulations, Department of Health and Human Services). Αν οι μελέτες πραγματοποιούνταν στις ΗΠΑ, ανεξαρτήτως μεθοδολογικού σχεδιασμού, η ομάδα ελέγχου δε θα έμενε επομένως δίχως θεραπεία. Εφόσον δεσμευόμαστε υπέρ της ισότητας και της ισότιμης μεταχείρισης των υποκειμένων ανεξάρτητα από εθνικότητα, οικονομική κατάσταση κτλ., η συμμόρφωση με την ηθικώς αποδεκτή πρακτική δεν επιτρέπει αποκλίσεις λόγω κοινωνικών, οικονομικών κλπ. περιορισμών. Αυτό σημαίνει ότι προκειμένου να είμαστε συνεπείς στις ηθικές δεσμεύσεις, ανεξάρτητα με το ειδικό πλαίσιο στο οποίο λειτουργούμε, οφείλουμε να ακολουθούμε την ίδια πολιτική. Από την Καντιανή αυτή σκοπιά, οι μελέτες ήταν αυθαίρετες και ανήθικες.

Προσαρμογή στις αρχές- προσαρμογή στις ανάγκες

Στον πυρήνα της ηθικής διαμάχης βρέθηκε η πρότυπος θεραπεία (standard of care) ως αγαθό που έπρεπε να διασφαλιστεί για κάθε ασθενή και σε κάθε μελέτη. Οι κώδικες ρητά ανέφεραν ότι οι ερευνητές όφειλαν να προσφέρουν την πρότυπο θεραπεία στην ομάδα ελέγχου ανεξαρτήτως με το που η μελέτη θα λάμβανε χώρα. Ενώ στη Δύση η βασική θεραπεία με το 076 είναι δεδομένη, στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι πρακτικά αδύνατο

να ακολουθηθεί η ίδια διαδικασία. Στην περίπτωση των συγκεκριμένων μελετών τα υποκείμενα της ομάδας ελέγχου μετατρέπονται σε μέσα για την επίτευξη στόχων της ίδιας τους της κοινότητας. Οι επικριτές των μελετών AZT επέμεναν ότι η πρότυπος θεραπεία καθορίζεται και αναγνωρίζεται παγκοσμίως και όχι εθνικά, ότι ο ερευνητής οφείλει να μην υποχωρεί σε υποκειμενικούς παράγοντες όπως η πρόνοια της εκάστοτε χώρας και οι μειωμένοι πόροι για τη υγεία. Διαφορετικά ολισθαίνουμε σε έναν ηθικό σχετικισμό με αποτέλεσμα οι χώρες του Τρίτου Κόσμου να γίνουν το πειραματικό εργαστήριο των αναπτυγμένων χωρών (Marcia, 1997).

Από την άλλη πλευρά, ο αντίλογος επέμενε για ρεαλιστική αντιμετώπιση και για προσαρμογή στις συνθήκες ενός διαφορετικού κόσμου, όπου η "πρότυπος θεραπεία" δεν είχε και δεν μπορούσε να έχει αντίκρισμα. Με κίνητρο την αρχή της αγαθοεργίας (όπως αναφερόταν στην οδηγία 8 των CIOMS και στο Belmont Report) και γνώμονα τις ανάγκες αλλά και τις δυνατότητες της κοινότητας, η εύρεση εφαρμόσιμων, ρεαλιστικών λύσεων ήταν η μόνη ηθική στάση. Η μεταχείριση των υποκειμένων εντός του πλαισίου στο οποίο ζουν αφενός προστατεύει την πολιτισμικότητά του αφετέρου εστιάζει στις πραγματικές, ιδιαίτερες ανάγκες που αντιμετωπίζει οδηγώντας σε λύσεις αποδοτικές που μπορούν να εφαρμοστούν. Είναι λοιπόν αναγκαίο να λαμβάνεται υπόψη περισσότερο το περιεχόμενο σε θέματα που αφορούν την ηθική δικαιολόγηση (ή απαίτηση) στην εφαρμογή διεθνών αρχών σε συγκεκριμένο περιβάλλον και συνθήκες (Benator SR, Singer PA, 2000).

Επιπλέον, ειδικά στην περίπτωση των αναπτυσσόμενων χωρών που μαστίζονται από "ξεχασμένες" στη Δύση ασθένειες όπως η ελονοσία και η Λεϊσμανίαση, η πρότυπος θεραπεία ακριβώς εξαιτίας της έλλειψης κλινικών μελετών, είναι απαρχαιωμένη και με σοβαρές παρενέργειες. Όπως αναφέρεται σε πρόταση της DNDi (Πρωτοβουλία: Φάρμακα για ξεχασμένες ασθένειες, 2005) προς τη φαρμακευτική βιομηχανία για δραστηριοποίηση σε έρευνα στον Τρίτο Κόσμο, η πρότυπος θεραπεία εδώ και εβδομήντα χρόνια για τη λείσμανίαση είναι το πεντασθενές αντιμόνιο το οποίο είναι οδυνηρό, τοξικό, με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Αντίστοιχα στη νόσο Τσάγκας δυο φάρμακα έχουν εγκριθεί χωρίς ωστόσο να είναι ενδεδειγμένες ουσιαστικά θεραπείες, καθώς εμφανίζουν υψηλό ποσοστό παρενεργειών και επακολούθως: χαμηλή συμμόρφωση ασθενών, χαμηλή αποτελεσματικότητα στη χρόνια φάση της νόσου, διακυμάνσεις στην αποτελεσματικότητα ανά περιοχή λόγω ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών και εξειδικευμένες ανάγκες παρακολούθησης και περίθαλψης που

είναι πρακτικά ανέφικτη. Υπάρχει λοιπόν και η περίπτωση όπου ναι μεν η θεραπεία βάση κόστους είναι διαθέσιμη αλλά δεν αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική λύση για τους ασθενείς.

Το πιο ρηξικέλευθο επιχείρημα ήρθε από τον R. Temple (Director of Medical Policy of FDA). Αν κατά γράμμα εφαρμόζαμε την υποχρεωτική περίθαλψη με την πρότυπο θεραπεία της ομάδας ελέγχου των μελετών, δε θα ήταν δυνατό να διεξαχθεί καμία μελέτη καθώς η ομάδα ελέγχου με το ΥΕΦ δε θα λάμβανε εξίσου την καλύτερη αποδεδειγμένα θεραπεία, κάτι που αναιρούσε τις ηθικές προθέσεις της απαγόρευσης (R. Temple and E. Ellenberg, 2000). Δημιουργείται κατά τον Temple μια αντίφαση που όντως δημιουργεί ερωτηματικά. Στην περίπτωση του AZT θα είχαμε το εξής παράδοξο: σε έναν πληθυσμό όπου κανείς δε λαμβάνει θεραπεία, μια ομάδα οροθετικών (η ομάδα ελέγχου) θα λάμβανε την βέλτιστη θεραπεία, ενώ ήταν εξασφαλισμένη η μη προσβασιμότητά της στο εγγύς μέλλον για το γενικό πληθυσμό, και η κυρίως ερευνητική ομάδα (του ΥΕΦ) θα λάμβανε μια υπό έρευνα θεραπεία, ενδεχομένως μη αποτελεσματική. Πώς εξασφαλίζουμε ότι η παροχή της αγωγής επονομαζόμενης 076 στην ομάδα ελέγχου δεν είναι και έμμεσος εξαναγκασμός(undue influence) συμμετοχής αφού στις δεδομένες συνθήκες αποτελεί τη μοναδική οδό λήψης θεραπείας;

Τίθεται λοιπόν το ερώτημα πώς πρέπει να γίνεται η ανάγνωση των κανονισμών για την ορθή κλινική πρακτική: καθολικά ή ανάλογα με το κοινωνικο-οικονομικό και πολιτισμικό πλαίσιο; Η πρώτη ανάγνωση κινδυνεύει να χαρακτηριστεί ως άκαμπτη, φορμαλιστική και κυρίως χωρίς πρακτικό όφελος για τα εκατομμύρια των ανθρώπων που κινδυνεύουν καθημερινά, ενώ η δεύτερη με συνεχείς εκπτώσεις ενδέχεται να οδηγήσει σε σχετικισμό των ηθικών διακηρύξεων και εκμετάλλευση των συνθηκών προς όφελος της φαρμακοβιομηχανίας και αδρανών κυβερνήσεων.

Η χρυσή τομή όπως πάντα βρίσκεται κάπου ανάμεσα στις δυο θέσεις. Σε άρθρο που δημοσιεύτηκε στους *New York Times* (September 28,1997) οι Danstan Bagenda και Philippa Musaka, βιοστατιστικός και παιδίατρος αντίστοιχα από την Ουγκάντα, κατηγόρησαν όσους μιλούν εξ ονόματος των κατοίκων του 3^{ου} Κόσμου και προασπίζονται τις ηθικές αρχές ισότιμης πρόσβασης στην υγεία, χωρίς να γνωρίζουν ποια είναι η σκληρή, καθημερινή πραγματικότητα και ποιες οι άμεσες ανάγκες. Μίλησαν για ηθικό ιμπεριαλισμό, επιβολή δηλαδή των αρχών αναπτυγμένων χωρών σε χώρες με διαφορετική αξιολόγηση των αναγκών τους. Η απόρριψη των μελετών στερούσε την ελπίδα για μια ρεαλιστική λύση και αναχαίτιζε κάθε ανάλογη προσπάθεια, αποδυναμώνοντας τη

συνεργασία ανάμεσα σε φαρμακευτικές εταιρίες, μηχανισμούς έγκρισης και τον αναπτυσσόμενο κόσμο. Αν η κατάργηση του placebo για λόγους συμμόρφωσης και ενοποίησης των αρχών σήμαινε άχρηστα αποτελέσματα και σπατάλη χρημάτων, τότε δεν προσέφερε παρά μόνο στους επιστήμονες. Μη ηθική στάση, κατά τα λεγόμενα τους, είναι η μη ρεαλιστική στάση της ιατρικής κοινότητας. Η επιλογή της ορθής πρακτικής παλινδρομεί από την αβεβαιότητα στην τήρηση των αρχών στην αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων, προσπαθώντας (η ακαδημαϊκή τουλάχιστον κοινότητα) να μην επιβάλει την καταδυνάστευση της επιστημονικής ορθότητας από τις αρχές (Splawinski J, Kuzniar J, 2004). Πέρα από την επιτευξιμότητα των στόχων, οφείλουμε να παραδεχτούμε ότι αν επιθυμούμε να διατηρήσουμε ως προτεραιότητα την αρχή της αυτονομίας, αν η θέση των προαναφερθέντων αντιπροσώπευε όντως τον πληθυσμό των αναπτυσσόμενων χωρών (πολύ πιθανό αν προσπαθήσουμε να φανταστούμε την ζοφερή πραγματικότητα και το ανύπαρκτο σύστημα υγείας στις χώρες αυτές) το αίτημά τους για άμεσα αποτελέσματα αποτελεί μια επιλογή ανάλογη της ενήμερης συγκατάθεσης. Το κατά πόσο η επιλογή αυτή είναι εξαναγκασμένη ή όχι είναι ζήτημα που αφορά συνολικά το κοινωνικό-οικονομικό χάσμα μεταξύ πλούσιων και φτωχών χωρών και θα ήταν άδικο να το επωμιστεί εξολοκλήρου η ιατρική έρευνα. Στα πλαίσια των αρμοδιοτήτων των μηχανισμών ελέγχου για την ορθή κλινική πρακτική είναι να αξιολογήσουν τόσο τις ανάγκες υπό ρεαλιστικό πρίσμα όσο και να διερευνήσουν τις πραγματικές δυνατότητες και αναγκαιότητες στη μεθοδολογία της μελέτης. Η χωρίς περιεχόμενο ανάγνωση των κωδίκων περί ηθικών αρχών είναι εξίσου επισφαλής με την άκριτη αποδοχή ενός κατατιθέμενου πρωτοκόλλου. Η επίφαση της επιστημονικής αναγκαιότητας (το ισχυρό επιχείρημα) μπορεί να σχετικοποιήσει τις αξιώσεις από έναν ηθικά ορθό σχεδιασμό γι' αυτό χρειάζεται τεράστια προσοχή στην επιλογή και επάνδρωση των επιτροπών που γνωμοδοτούν για την καταλληλότητα των κλινικών δοκιμών.

Πληθώρα οργανισμών, κοινοτικών και ιδιωτικών, εθνικών και διεθνών, επικρίνουν μια απόλυτη διατύπωση απαγόρευσης της χρήσης placebo όταν υπάρχει πρότυπος θεραπεία καθώς ουσιαστικά καταργούνται οι συνθήκες εξεύρεσης βιώσιμων λύσεων (R. K.Lie, E. Emanuel and D. Wendler, 2004). Υπάρχει συναίνεση μεταξύ των οργανισμών αυτών ότι εξαιρέσεις πρέπει να γίνονται όταν:

- διακυβεύεται η εγκυρότητα των συμπερασμάτων: πρέπει να υπάρχουν σοβαροί επιστημονικοί και μεθοδολογικοί λόγοι για την εφαρμογή χαμηλότερου από του προσδοκώμενου επιπέδου φροντίδας σε σχέση με τις προηγμένες χώρες.

- προσδοκείται υψηλό κοινωνικό όφελος: πρέπει να υπάρχει σαφές και ισχυρό κίνητρο για την κοινότητα που μετέχει και ταυτόχρονα η στάθμιση κόστους- οφέλους να κλίνει υπέρ του μετέχοντα.

Όσον αφορά τη στάθμιση κόστους- οφέλους (αναφερόμενοι στις Τρίτες Χώρες) πρακτικά αναφέρεται ότι η ερευνητική ομάδα δε θα αρνηθεί στον ασθενή κάθε ωφέλιμη θεραπεία που κανονικά θα δεχόταν (χωρίς δηλαδή να μετέχει στη μελέτη). Υπό αυτή την έννοια οι μετέχοντες δε θα ζημιωθούν ούτε η υποστούν υποτροπή της κατάστασής τους λόγω συμμετοχής στη μελέτη σε σχέση με το εάν δε συμμετείχαν. Το UNAIDS (United Nations Programme on AIDS/ HIV) επισημαίνει ωστόσο ότι ηθικά απαιτείται η παροχή της ελάχιστης ιατρικής φροντίδας προς όλα τα μέλη της μετέχουσας κοινότητας.

Σε μια μελέτη με χρήση ερωτηματολογίου που δημοσιεύτηκε στο *American Journal of Bioethics* (D. Kent, M. Mwamburi, R. Cash, T. Rabin, M. Bennish, 2003), 604 ερευνητές από 47 χώρες κλήθηκαν να απαντήσουν ως προς το αν θεωρούσαν ηθικά ορθό ένα υποθετικό σενάριο, ανάλογο με την υπόθεση AZT. Στην υποτιθέμενη μελέτη που θα διεξαγόταν σε μια αναπτυσσόμενη χώρα θα δοκιμαζόταν σε οροθετικούς ασθενείς HIV μια νέα θεραπεία, πιθανότατα λιγότερο αποτελεσματική από την HAART (highly active antiretroviral therapy) πρότυπο θεραπεία μη διαθέσιμη στην εν λόγω χώρα. Η νέα θεραπεία θα ήταν οικονομικά προσιτή η μελέτη όμως απαιτούσε όμως να υπάρχει placebo ομάδα ως ομάδα σύγκρισης. Από τους 215 που απάντησαν (το 45% των οποίων προέρχονταν από φτωχές ή μέτριου επιπέδου οικονομικής ανάπτυξης χώρες) το 97% επικρότησε τη δοκιμή του ΥΕΦ χωρίς ταυτόχρονη χρήση HAART και το 86% συμφώνησε με τη χρήση placebo.

Οι υποστηρικτές της προσαρμογής της μεθοδολογίας των μελετών στα τοπικά δεδομένα είχαν υπόψη τους ένα επιτυχές στην κατάληξη παράδειγμα. Η δοκιμή Gadchiroli στην Ινδία ήταν μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη με placebo (Bang et al, 199). Μελετήθηκε σε νεογνά με υποψία σηψαιμίας από του στόματος χορήγηση trimethoprim-sulfamethoxazole και 2 φορές ημερησίως gentamycin (vs. placebo). Η ενδεδειγμένη σε αυτή την περίπτωση θεραπεία ήταν η χορήγηση ενδοφλέβιων αντιβιοτικών και η εντατική παρακολούθηση των βρεφών που ήταν όμως απαγορευτική λόγω κόστους ακόμη και για τον αστικό πληθυσμό της χώρας. Ο σχεδιασμός εγκρίθηκε από την αρμόδια εθνική επιτροπή (the Indian Council for Medical Research) αλλά και από τα μέλη της κοινότητας των μετεχόντων. Τα αποτελέσματα έδειξαν 72% μείωση της θνησιμότητας και έφεραν αλματώδη πρόοδο στο πρόγραμμα νεογνικής φροντίδας στη χώρα αλλά και παγκοσμίως.

Στις CIOMS αναθεωρημένες οδηγίες παρέχεται σαφής κατεύθυνση στις επιστημονικές και επιτροπές δεοντολογίας να αποδέχεται την υποδεέστερη από την διεθνώς αναγνωρισμένη θεραπεία (στην ομάδα ελέγχου) όταν η παροχή της στη συγκεκριμένη μελέτη δε θα επέφερε κανένα επιστημονικά αξιόπιστο και χρήσιμο συμπέρασμα (R. K.Lie, E. Emanuel, D. Wendler, 2004). Ταυτόχρονα επισημαίνεται ότι πρέπει να υπάρχει πρόνοια και εκτενές σχέδιο που να εξασφαλίζει πως το ΥΕΦ θα είναι διαθέσιμο και οικονομικά προσβάσιμο στην κοινότητα εφόσον η μελέτη καρποφορήσει.

Στην υποσημείωση που προστέθηκε το 2004 στο άρθρο 29 της Διακήρυξης του Ελσίνκι, η χρήση placebo επιτρέπεται ακόμα κι όταν υπάρχει αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία διαθέσιμη (χωρίς να διευκρινίζεται αν είναι διαθέσιμη υπό δεδομένες συνθήκες) αφήνοντας το βάρος της δικαιολόγησης α) στην επιστημονική αναγκαιότητα και β) στο όφελος όταν υπάρχει ελάχιστη επίπτωση στην υγεία του ασθενούς (μόνο σε ελάσσονος βαρύτητας καταστάσεις π.χ. πονοκέφαλος). Χωρίς τις διευκρινίσεις αυτές θα ήταν απαγορευμένη η χρήση εικονικής αγωγής σε κλινικές μελέτες με αντιπυρετικά, παυσίπονα, αντικαταθλιπτικά, σκευάσματα όπου η εν λόγω μεθοδολογία κρίνεται απαραίτητη (Temple, 2000).

Στις οδηγίες του κανονιστικού κειμένου του Ευρωπαϊκού Ηθικού Συμβουλίου Δεοντολογίας (The European Group of Ethics) επιτρέπεται εξαίρεση της προτύπου θεραπείας όταν "...πρωταρχικός στόχος είναι η προσπάθεια για απλούστευση ή μείωση του κόστους θεραπείας όταν η πρότυπος θεραπεία δεν είναι διαθέσιμη λόγω απαγορευτικού κόστους). Σαφώς θα ήταν δόκιμο να υπάρχουν σαφείς διευκρινίσεις όσον αφορά τον περιορισμό του κόστους, ανάλογα με τον ποιόν βαρύνει (το χορηγό; την κοινότητα; τις δημόσιες αρχές;) όμως ανάλογες τοποθετήσεις και προσαρμογές πρέπει να ληφθούν υπόψη από όργανα αρμόδια για σύνταξη κανονιστικών κειμένων παγκόσμιας εμβέλειας (όπως ο ΠΟΥ) ώστε να γίνει εναρμόνιση των κανονισμών και να υπάρχει μεγαλύτερη δυνατότητα για έλεγχο και διαφάνεια.

Κανονιστικό-νομικό πλαίσιο

Διεθνείς κώδικες

Οι ηθικές αρχές στις οποίες στηρίζονται οι κανόνες ορθής διεξαγωγής των σύγχρονων κλινικών μελετών διατυπώθηκαν για πρώτη φορά στον Κώδικα της Νυρεμβέργης (1947) ,

ως επιτακτική ανάγκη να αποφευχθεί η επανάληψη των εγκλημάτων κατά της ανθρωπότητας των Ναζί και των "πειραμάτων" τους στα στρατόπεδα συγκέντρωσης.

Στον Κώδικα δίνεται έμφαση στην εθελουσία συμμετοχή, την εξασφάλιση δηλαδή της συναίνεσης των μετεχόντων, την αποφυγή αναίτιου πόνου και την τήρηση της διεξαγωγής σε κάθε στάδιο με αυστηρώς επιστημονικά κριτήρια. Παρά την εισαγωγή όμως του Κώδικα και την καθολικότητα της εφαρμογής του οι ανήθικες πρακτικές συνεχίστηκαν με αντιπροσωπευτικότερο το περίφημο πείραμα της Τασκένδης (Tuskegee case). Στη μελέτη αυτή που ξεκίνησε στην Αλαμπάμα των ΗΠΑ το 1932 προκειμένου να μελετηθεί η πορεία της σύφιλης και οι επιπτώσεις στον ανθρώπινο οργανισμό (natural history clinical study) , 400 νέγροι άρρενες με σύφιλη αφέθηκαν χωρίς θεραπεία ακόμα κι όταν αυτή (πενικιλίνη) ήταν διαθέσιμη από το 1950, χωρίς μάλιστα να ενημερωθούν για την ασθένειά τους. Το πείραμα σταμάτησε μόνο το 1972 όταν τα ΜΜΕ αποκάλυψαν το γεγονός, για να ακολουθήσει η παγκόσμια κατακραυγή.

Στα παραδείγματα που αναφέρθηκαν, με εξαίρεση ίσως το τελευταίο (και αφού μόλις πρόσφατα η Αμερικανική κυβέρνηση ζήτησε επισήμως συγγνώμη από τους μετέχοντες και τις οικογένειές τους) , οι ιθύνοντες δεν κατηγορήθηκαν ή έστω δέχτηκαν κριτική, καθώς κανένα από τα πειράματα δε θεωρήθηκε "μη ηθικό".

Μετά το σκάνδαλο του Tuskegee case το 1974 συστάθηκε μια ειδική επιτροπή, The National Research Act (1974) που δημιούργησε με τη σειρά της την National Commission for the protection of human subjects of Biomedical and Behavioral Research, η οποία ανέλαβε τη συγγραφή της ονομαζόμενης Belmont Report το 1979. Στο κείμενο αυτό αναδεικνύονται οι τρεις κύριες ηθικές αρχές : ο σεβασμός στο ανθρώπινο πρόσωπο, η αρχή της αγαθοεργίας και η αρχή της δικαιοσύνης. Πολύ πριν την έκδοση του Belmont Report το 1964 η Παγκόσμια Ιατρική Εταιρία (World Medical Association) συνέταξε τη Διακήρυξη του Ελσίνκι ως οδηγό σε όσους οργανώνουν και μετέχουν σε κλινικές μελέτες με ανθρώπινα υποκείμενα. Η Διακήρυξη έχει ανανεωθεί πέντε φορές (1975, 1983, 1989, 1996, 2000) , με πιο πρόσφατη τον Οκτώβρη του 2000 στο 52^ο Παγκόσμιο Ιατρικό Συνέδριο στο Εδιμβούργο, έχοντας πλέον καθιερωθεί παγκοσμίως ως το πιο καίριο και καθολικεύσιμο κείμενο για την ορθή και ηθική διεξαγωγή μελετών σε άνθρωπο.

Οι τρεις προαναφερθείσες ηθικές αρχές συνεχώς ενσωματώνονται και επαναδιατυπώνονται σε πληθώρα κανονιστικών κειμένων περί Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practice- GCP). Ο FDA στις ΗΠΑ το 1970, ακολουθώντας την παράδοση των κειμένων του National Act- που καθιέρωσε τη σύσταση και λειτουργία ανεξάρτητων

επιτροπών έγκρισης όλων των ομοσπονδιακών κλινικών μελετών, τις επονομαζόμενες IRBs (Institutional Review Boards) –εξήγγειλε το 1981 μια σειρά κανόνων που ενσωματώθηκαν στον ομοσπονδιακό νομικό κώδικα, συγκεκριμένα στις διατάξεις 21 CFR (Code of Federal Regulations) part 50 “Protection of Human Subjects” και 21 CFR part 56 “Institutional Review Boards”. Το παράδειγμα σύστασης των επιτροπών αυτών που αριθμούσαν υποχρεωτικά 2 μέλη της κοινότητας στην οποία θα διεξάγεται η εκάστοτε μελέτη και δε θα έχουν ρόλο στη μελέτη ή ιατρικές γνώσεις υιοθετήθηκε και από άλλες χώρες. Ουσιαστικά έχει τη μορφή τοπικού χαρακτήρα επιτροπών, εστιασμένων σε μια ερευνητική μονάδα π. χ. το νοσοκομείο μιας πόλης και στις οποίες εκπροσωπούνται όλοι (ει δυνατόν) οι εμπλεκόμενοι κλάδοι-ειδικοί και μη. Σε άλλες χώρες δικαιοδοτούνται σε ευρύτερο επίπεδο. Οι επιτροπές αυτές δέχθηκαν επικρίσεις, όπως όταν ασκήθηκε δριμεία κριτική (Vetch, 1975) ότι είναι μη λογική η συνάντηση σε μια επιτροπή ειδικών και μη και όπως αναφέρει ο McNeil (1993) η σύνθεση αυτή αποδυναμώνει τη θέση των μη ειδικών – μελών της κοινότητας, υποσκάπτοντας την ηθική εγκυρότητά της. Το ουσιαστικό ζήτημα στις εν λόγω επιτροπές δεν είναι ποια η σύσταση και σε τι αναλογία κατανέμονται οι ειδικοί και μη αλλά το πώς δημιουργούνται τα κέντρα επιρροής και αν η κάθε θέση υποστηρίζεται ενεργητικά αντί να ακολουθείται μια τυποποιημένη διαδικασία υπερψήφισης/ καταψήφισης. Στη Ν. Ζηλανδία και τη Δανία όπου απαιτείται το 50% των επιτροπών να είναι εκπρόσωποι της κοινότητας και μάλιστα να προεδρεύουν των επιτροπών, αναφέρεται ότι τα μέλη της κοινότητας παίζουν ενεργό ρόλο, δεν εμποδίζουν την έρευνα όπως αρχικά υπονοήθηκε και διατηρούσαν θετική στάση. Σημειώνουμε πως στην Ελλάδα σε επίπεδο ερευνητικών μονάδων βιοιατρικού πειραματισμού δε λειτουργούν θεσμοθετημένα όργανα ελέγχου δεοντολογίας. Τη σύσταση τέτοιων οργάνων προτείνει η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής σε εισήγησή της (συνεδρίαση 21/1/05) με σκοπό την υποστήριξη της εθνικής επιτροπής ελέγχου αλλά και την ενίσχυση της κοινωνικής αποδοχής της κλινικής έρευνας.

Στην Ευρώπη κάθε χώρα ανεξάρτητα κατέληξε στους δικούς της κώδικες όσον αφορά τις κλινικές μελέτες. Το 1940 η ΕΕ δημιούργησε με ειδική επιτροπή (CPMP) για τα ιατρικά ιδιοσκευάσματα, η οποία ανέλαβε να εκδώσει οδηγίες Ορθής Κλινικής Πρακτικής για Δοκιμές σε Ιατρικά Σκευάσματα στην ΕΕ που ήταν και το πρώτο ενοποιητικό κείμενο για όλα τα επιμέρους ζητήματα σχετικά με μια κλινική μελέτη. Το κείμενο αποτέλεσε πρότυπο όλων των μετέπειτα αντίστοιχων εθνικών οδηγιών ακόμα και για μη μέλη της ΕΕ, όπως η Ελβετία.

Στο δρόμο της παγκοσμιοποίησης το 1990, επιχειρήθηκε από τις τρεις πρώτες φαρμακο-παραγωγές χώρες του πλανήτη, Β. Αμερική, Ευρώπη, Ιαπωνία, να εναρμονιστούν οι επιμέρους οδηγίες- κανονιστικά πλαίσια, με αποτέλεσμα να συνταχθεί από κοινού (International Conference on Harmonization, 1996) το Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice, στο οποίο συγκεντρώνονται όλες οι αρχές που επικαλείται η Διακήρυξη του Ελσίνκι. Η έρευνα στις αναπτυσσόμενες χώρες απασχόλησε κυρίως την επιτροπή Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) που σε συνεργασία με τον Π.Ο.Υ. (World Health Organization-WHO) συνέταξαν μια σειρά οδηγιών για κλινικές δοκιμές, εφαρμόσιμες σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι οδηγίες πρωτοδιατυπώθηκαν το 1993 και έκτοτε αναθεωρούνται τακτικά. Εξίσου βοηθητικό ρόλο έπαιξαν δυο εθνικές συμβουλευτικές επιτροπές, η Nuffield Council for Bioethics (UK) και η National Bioethics Advisory Commission (USA) που συνέταξαν αντίστοιχα τα κανονιστικά κείμενα *Ethical issues in Research in Developing Countries*, London 1999 και *Ethical and Policy Issues in International Research*, Washington 2000.

Η νομική ισχύς των ηθικών διακηρύξεων και οδηγιών δεν είναι δεδομένη αλλά σχετική από χώρα σε χώρα. Σε χώρες όπως η Γαλλία, Ισπανία, Ολλανδία και Ιαπωνία έχουν πλήρη νομική ισχύ. Στις ΗΠΑ κάποιες οδηγίες εντάσσονται στο νομικό κώδικα αλλά ο FDA έχει επίσης την αρμοδιότητα να επεμβαίνει ρυθμιστικά, ιδιαίτερα σε όσα ζητήματα αποτελούν “state of the art”, η παράβαση των οποίων αποτελεί κατάφορη επίδειξη αμέλειας. Χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο και Σκανδιναβικές χώρες έχουν ενστερνιστεί το ισχύον κανονιστικό πλαίσιο χωρίς όμως να το έχουν εντάξει πλήρως στο νομικό σύστημα.

Η ΕΕ έχει εισάγει την ICH GCP κατευθυντήρια γραμμή στην Ευρωπαϊκή Κοινοτική Οδηγία (E. U. Clinical trials Directive) επικυρωμένη το 12/2000 από το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο, υποχρεώνοντας όλα τα κράτη μέλη σταδιακά να το εντάξουν στην εθνική νομοθεσία. Η ύπαρξη διαφορετικών εθνικών συστημάτων έγκρισης και ελέγχου όσον αφορά την ορθή (ηθική) κλινική πρακτική διεξαγωγής των μελετών αποτελεί τροχοπέδη στην ταχεία έναρξη της μελέτης αφού γίνει η υποβολή της σχετικής αίτησης (ιδιαίτερα αν η μελέτη είναι πολυκεντρική) , γι’ αυτό οι εθνικοί οργανισμοί και οι φαρμακευτικές εταιρίες πιέζουν για εναρμόνιση σε μια κοινή βάση έγκρισης. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή από την πλευρά της σκοπεύει να συντάξει λεπτομερές κείμενο –οδηγία για την εναρμόνιση των αιτήσεων και προτύπων τεκμηρίωσης στις αντίστοιχες επιτροπές έγκρισης, που βάση κοινοτικής οδηγίας πρέπει να είναι μια σε κάθε χώρα. Συμπερασματικά, η νομιμοποίηση των άλλοτε οδηγιών, η επανα-επικύρωση της Διακήρυξης του Ελσίνκι και η εναρμόνιση

προς ένα ενιαίο σύστημα αξιολόγησης, φανερώνουν πως γίνεται προσπάθεια η “ηθική” να αποτελέσει κύριο μέτωπο στο χώρο των κλινικών μελετών. Όπως αναφέρεται στο Journal Applied Clinical Trials (Jan. 2001): “ethics issues have moved from discussion to action”.

Ελληνική νομοθεσία και κανονιστικό πλαίσιο

Στην Ελλάδα διεξάγεται ετησίως σημαντικός αριθμός κλινικών μελετών. Σύμφωνα με στοιχεία του ΕΟΦ και του φορέα διαχείρισης κονδυλίων για κλινικές μελέτες και έρευνας υπηρεσιών υγείας (Λιαρόπουλος, 2004), δόθηκε το 2004 άδεια διεξαγωγής σε 199 νέες μελέτες, χρηματοδοτούμενες σε ποσοστό 95% από φαρμακευτικές εταιρίες και κατά 5% από επιστημονικές εταιρίες (ογκολογικές, παιδιατρικές κλπ) με κυριότερα κέντρα διεξαγωγής κρατικά νοσοκομεία, Πανεπιστημιακά νοσοκομεία και μεγάλα ιδιωτικά κέντρα. Οι φαρμακευτικές που αιτούνται άδεια διεξαγωγής είναι ως επί το πλείστον πολυεθνικές και συνήθως οι μελέτες βρίσκονται στη φάση III ή IV, σπανιότερα στη φάση II. Οι ελληνικές φαρμακευτικές διεξάγουν και μελέτες φάσης I ή μελέτες βιοϊσοδυναμίας, προκειμένου να πάρουν άδεια κυκλοφορίας ουσιωδώς όμοιων δραστικών ουσιών με κυκλοφορούντα σκευάσματα. Το 90% των μελετών χρηματοδοτείται από τις φαρμακευτικές, το 10% περίπου από την ΕΕ και διάφορες επιστημονικές εταιρίες και σε πολύ μικρό ποσοστό υπάρχει συμμετοχή από κρατικά ιδρύματα. Όσον αφορά τη φαρμακευτική βιομηχανία, περίπου το 10% του συνολικού τζίρου επανεπενδύεται στην έρευνα μέσω κλινικών μελετών.

Το περιεχόμενο και η μορφή του πρωτοκόλλου που αφορά μια κλινική μελέτη, πρέπει να είναι σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία της Κοινότητας για την Ορθή Κλινική Πρακτική (CPMP/ICH/135/95). Η νομική βάση της Κατευθυντήριας Οδηγίας είναι η Ευρωπαϊκή Οδηγία 2001/20/ΕΕ όπως αυτή υιοθετήθηκε από την Ελληνική Νομοθεσία ΔΥΓ3/89292 (Με την υπ' αριθμ. ΔΥΓ3/89292/31-12-03 Υπουργική Απόφαση έγινε εναρμόνιση της Ελληνικής νομοθεσίας για τις κλινικές μελέτες με την υπ' αριθμ. 2001/20/ΕΚ Κοινοτική Οδηγία)³. Ο νόμος 2619/1998 (ΦΕΚ Α'132) κυρώνει τη Σύμβαση του Συμβουλίου της Ευρώπης για την προστασία των ανθρωπίνων δικαιωμάτων και της αξιοπρέπειας του ατόμου σε σχέση με τις εφαρμογές της βιολογίας και της ιατρικής που υπογράφηκε στις 4/4/1997 στο Οβιέδο της Ισπανίας και στο άρθρο 16 αναφέρεται στην έννομη προστασία των προσώπων στα οποία διενεργείται έρευνα επιτρέποντας τη διεξαγωγή αυτής όταν συντρέχουν οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- 1) Δεν υπάρχει εναλλακτική λύση συγκρίσιμης αποτελεσματικότητας έναντι της έρευνας επί ανθρώπων.

³ Η παραπάνω Υπουργική Απόφαση αφορά όλες τις κλινικές μελέτες εκτός των : α) μη παρεμβατικών, β) μη εμπορικών, γ) παρηγορητικής θεραπείας, δ) φαρμακοεπαγρύπνησης και ε) μελετών παρατήρησης (PASS).

- 2) Οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι στους οποίους θα εκτεθεί το πρόσωπο δεν είναι δυσανάλογοι προς τα πιθανά οφέλη από την έρευνα.
- 3) Το ερευνητικό πρόγραμμα έχει εγκριθεί από το αρμόδιο σώμα μετά από ανεξάρτητη αξιολόγηση της επιστημονικής αξίας του, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης της σημασίας του ερευνητικού σκοπού και της μελέτης, από ομάδες ιατρών ποικίλων ειδικοτήτων, του κατά πόσον αυτό είναι ηθικώς παραδεκτό.
- 4) Τα πρόσωπα στα οποία διενεργείται η έρευνα έχουν ενημερωθεί για τα δικαιώματα και τις διασφαλίσεις που ορίζει ο νόμος για την προστασία τους.
- 5) Η αναγκαία συναίνεση (προβλεπόμενη από το άρθρο 5 του ίδιου νόμου) έχει δοθεί ρητά, ειδικά και είναι τεκμηριωμένη. Η συναίνεση αυτή δύναται να ανακληθεί οποτεδήποτε.

Πριν από την έναρξη κλινικής μελέτης, ο χορηγός είναι υποχρεωμένος να υποβάλλει εγγράφως αίτηση και φάκελο της υπό έγκριση μελέτης στην αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ (Τμήμα Κλινικών Μελετών). Επίσης ο χορηγός πρέπει να καταθέσει στον ΕΟΦ ένα κατάλογο με τις άλλες αρμόδιες αρχές στις οποίες έχει ήδη καταθέσει την ίδια αίτηση αναφέροντας λεπτομέρειες για τις αποφάσεις τους καθώς και ένα αντίγραφο της γνωμοδότησης των αντίστοιχων Επιτροπών Δεοντολογίας εφ' όσον είναι διαθέσιμο.

Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας για Κλινικές Μελέτες

Βάση της εναρμόνισης της ελληνικής νομοθεσίας με την Κοινοτική Οδηγία 2001/20/ΕΚ, για την «εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο» (Υ. Α. ΔΥΓ 3/89292/31. 12. 2003) , που έχει ως στόχο την καθιέρωση δεοντολογικού ελέγχου προστασίας των υποκειμένων κλινικών μελετών και την τήρηση των απαιτούμενων προθεσμιών υποβολής για έγκριση⁴ , συστάθηκε ειδικό ανεξάρτητο όργανο η "Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας για Κλινικές Μελέτες" (ΕΕΔ) , που γνωμοδοτεί για την διεξαγωγή κλινικών μελετών σύμφωνα με τις εξής γενικές Αρχές:

- Οι κλινικές μελέτες συμμορφώνονται με τις γενικότερα αποδεκτές δεοντολογικές αρχές και πρότυπα.
- Προστατεύονται τα δεοντολογικά πρότυπα πρακτικής στις κλινικές μελέτες, τα οποία καλείται να εξετάσει, .

⁴ Η ΕΕΔ διαθέτει προθεσμία 60ημερών από την ημερομηνία παραλαβής της νομότυπης αίτησης για να ανακοινώσει την αιτιολογημένη γνώμη της στον αιτούντα καθώς και στον ΕΟΦ

- Προστατεύεται η ψυχική και σωματική υγεία των συμμετεχόντων.
- Προστατεύονται τα ηθικά δικαιώματα των ασθενών που λαμβάνουν μέρος σε κλινικές μελέτες.

Ο έλεγχος δεοντολογίας διενεργείται παράλληλα και ανεξάρτητα προς τον επιστημονικό έλεγχο του πρωτοκόλλου της μελέτης από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων. Κατά συνέπεια μπορεί να ασκήσει veto στην έγκριση μιας μελέτης αν την κρίνει ανεπαρκή ή εκτός κώδικα δεοντολογίας. Αν και προερχόμενοι από ομάδες οι οποίες μπορεί να έχουν ειδικά ενδιαφέροντα ή αρμοδιότητες επί θεμάτων υγείας, τα μέλη της ΕΕΔ πρέπει να λειτουργούν ως ελεύθερα άτομα και σε καμία περίπτωση ως εκπρόσωποι που ακολουθούν οδηγίες από άλλους φορείς ή αναφέρονται σ' αυτούς. Ως εκ τούτου 'άτομα που από την επαγγελματική ή άλλη ιδιότητά τους, ενδέχεται να ακολουθούν οδηγίες από άλλους φορείς ή αναφέρονται σ' αυτούς, δεν επιτρέπεται να είναι μέλη της ΕΕΔ. Τα μέλη τηρούν τις αρχές τις εμπιστευτικότητας και είναι απαλλαγμένα από αντικρουόμενα συμφέροντα.

Για να γνωμοδοτήσει, η ΕΕΔ εξετάζει τα ακόλουθα στοιχεία:

Την καταλληλότητα της κλινικής μελέτης και του σχεδιασμού της
κατά πόσον η αξιολόγηση των προσδοκώμενων ωφελημάτων και κινδύνων είναι
ικανοποιητική και κατά πόσο τα συμπεράσματα είναι αιτιολογημένα,

το πρωτόκολλο,

τον τρόπο επιλογής των συμμετεχόντων,

την επάρκεια του ερευνητή και των συνεργατών του,

την καταλληλότητα των εγκαταστάσεων,

το εγχειρίδιο του ερευνητή,

την ορθότητα και πληρότητα των γραπτών πληροφοριών που παρέχονται στους συμμετέχοντες, τη διαδικασία που εφαρμόζεται για τη λήψη της συγκατάθεσης και την αιτιολόγηση της έρευνας σε άτομα δικαιοπρακτικά ανίκανα να δώσουν την συγκατάθεσή τους σε σχέση με τους συγκεκριμένους περιορισμούς του άρθρου 3,

τα προβλεπόμενα μέτρα για την αποκατάσταση ή την αποζημίωση σε περίπτωση βλάβης της υγείας τους ή θανάτου που αποδίδεται σε κλινική μελέτη

κάθε ασφάλιση ή αποζημίωση που καλύπτει την ευθύνη του ερευνητή και του χορηγού.

Συγκεκριμένα, κατοχυρώνεται εξ αρχής και ενημερώνεται ο υποψήφιος μετέχων σύμβαση ασφαλιστικής κάλυψης ευθύνης του ερευνητή ή του χορηγού. Το ύψος της πρέπει να καλύπτει τις ενδεχόμενες βλάβες ή αναπηρίες που θα προκύψουν από τη συμμετοχή στη μελέτη και σε περίπτωση θανάτου ή διαρκούς ανικανότητας προς εργασία

να ανέρχεται τουλάχιστο σε 200. 000ευρώ. (ΔΥΓ3/89292, αρθ3). Στο άρθρο 6 της διυπουργικής απόφασης αναφέρεται ότι ανάμεσα στα ζητήματα που ελέγχει η ΕΕΔ είναι «το ύψος και τον τρόπο καταβολής κάθε ενδεχόμενης αμοιβής ή αποζημίωσης των ερευνητών και των συμμετεχόντων. . ». Βάση της θέσης που αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα η αποζημίωση των μετεχόντων είναι μια ιδιαίτερα ευαίσθητη διαδικασία που χρήζει μεγαλύτερης προσοχής. Αφενός δικαιολογείται όταν επιβαρύνει το μετέχοντα αδικαιολόγητα π. χ. έξοδα μετακίνησης ή ώρες απουσίας από την εργασία, αφετέρου πρέπει να διατηρείται σε επίπεδο που είναι άκρως απαραίτητο και να μη μετατρέπεται σε αυτούσιο κίνητρο συμμετοχής.

Το γενικό κανονιστικό πλαίσιο με το οποίο λειτουργεί είναι αυτό που έχει αναγνωριστεί διεθνώς και ορίζεται : από τη συνθήκη του Oviedo (αρθρ. 15-17) , την αναθεωρημένη Διακήρυξη του Ελσίνκι και τις Κοινοτικές Οδηγίες για Ορθή Κλινική Πρακτική (CPMP/ICH/135/95). Η ΕΕΔ, σε συνδυασμό με τα αρμόδια περιφερικά όργανα, θα παρακολουθεί την πρόοδο των εγκεκριμένων ερευνητικών προγραμμάτων ως προς την τήρηση των αρχών δεοντολογίας. Κατά την παρακολούθηση αυτή, μπορεί σε οποιαδήποτε στιγμή να ζητήσει ή να συζητήσει με τους ερευνητές πληροφορίες που αφορούν οποιοδήποτε σχετικό θέμα της κλινικής μελέτης. Ο χορηγός μπορεί να προχωρήσει στην υλοποίηση μιας ουσιώδους τροποποίησης εάν η γνωμοδότηση της Επιτροπής Δεοντολογίας είναι θετική και ο ΕΟΦ δεν έχει εγείρει θέμα μη αποδοχής (δεν του έχει κοινοποιήσει αιτιολογημένες αντιρρήσεις). Για τροποποίηση που κατατίθενται είτε μόνο στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας είτε μόνο στον ΕΟΦ, ο χορηγός μπορεί να προχωρήσει στην υλοποίηση της εάν η γνωμοδότηση της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας είναι θετική ή εάν ο ΕΟΦ δεν έχει εγείρει αντίστοιχα θέμα μη-αποδοχής (Αρθ. ΔΥΓ3/89292, αρθ. 6).

Συμπεράσματα

Η κλινική δοκιμή ως ερευνητική δραστηριότητα διαφοροποιείται τόσο στους σκοπούς όσο και στη μεθοδολογία σε σχέση με την ιατρική περίθαλψη. Ως κύριο στόχο έχει να απαντήσει σε ερωτήματα τα οποία θα χρησιμοποιηθούν σε μια συλλογική βάση για αυτό και διεξάγονται με συμμετοχική δράση ερευνητών, τοπικών αρχών και συστημάτων υγείας και του άμεσα εμπλεκόμενου πληθυσμού. Βάση αυτών πρέπει να μένει εστιασμένη στις ανάγκες και τις συνθήκες εφαρμογής των ιατρικών πρακτικών μιας δεδομένης κοινότητας ώστε να εξασφαλίζεται: α) η αποτελεσματικότητα και η επιτευξιμότητα στο δεδομένο πληθυσμό και β) η αποφυγή εκμετάλλευσης ευάλωτων ομάδων πληθυσμού για εξυπηρέτηση συμφερόντων άλλων πληθυσμών.

Η προσαρμογή στην πολιτισμική ταυτότητα και τις ανάγκες μιας κοινότητας εξυπηρετεί στην εξασφάλιση έγκυρης ενήμερης συγκατάθεσης. Επιπλέον η ουσιαστική ενημέρωση προσαρμοσμένη στο κοινωνικό, μορφωτικό και πολιτισμικό επίπεδο του μετέχοντα εξασφαλίζει τον εθελοντικό χαρακτήρα της συμμετοχής που είναι και το ζητούμενο της ηθικής συζήτησης για τις κλινικές δοκιμές. Είναι σημαντικό να τεθούν ζητήματα περίθαλψης, δημόσιας υγείας, έρευνας, ηθικής και κοινοτικών αναγκών υπό κοινό πρίσμα. Αρωγοί σε αυτή την προσπάθεια είναι: η ενίσχυση των τοπικών επιτροπών δεοντολογίας και συστημάτων υγείας, η ενδυνάμωση του ρόλου των τοπικών αρχών και ντόπιων ερευνητών στο σχεδιασμό των μελετών, η εξασφάλιση πρόσβασης στα αποτελέσματα της μελέτης από τους εμπλεκόμενους πληθυσμούς, η εκπαίδευση των ερευνητών σε θέματα ορθής κλινικής πρακτικής και η επάνδρωση των επιτροπών δεοντολογίας με ικανά στελέχη, ανεξάρτητα από συμφέροντα.

Από πλευράς σχεδιασμού των δοκιμών πρέπει να εξασφαλίζεται αφενός η μη πρόκληση βλάβης των υποκειμένων και αφετέρου πως η στάθμιση οφελών κινδύνων δε φέρνει το μετέχοντα σε θέση εκμετάλλευσης ακόμα και για αγαθούς και συλλογικούς σκοπούς. Η χρήση εικονικού φαρμάκου και η μεθοδολογική της αναγκαιότητα πρέπει να κρίνεται κατά περίπτωση από επιστημονικές και ηθικές επιτροπές και ταυτόχρονα να εξασφαλίζεται ότι όλοι οι μετέχοντες κατά τη διάρκεια της μελέτης βρίσκονται υπό ιατρική παρακολούθηση και οι πιθανότητες να αντιμετωπίσουν σοβαρό κίνδυνο ελαχιστοποιούνται.

Η ηθικότητα στην πρακτική μας καθορίζεται τόσο από το σκοπό όσο και από τα χρησιμοποιούμενα μέσα για την επίτευξη του. Όταν υπάρχει περιορισμός και ελλιπής διαθεσιμότητα μέσων, π.χ. ελλείψεις στο σχεδιασμό, τη μεθοδολογική προσέγγιση, τη

χρηματοδότηση ή ιατροφαρμακευτικό δυναμικό, στόχος είναι να προχωράμε στη βέλτιστη και αποδοτικότερη χρήση των πόρων χωρίς εκπτώσεις στην αρχή σεβασμού της αξιοπρέπειας και αυτονομίας και στη μη πρόκληση βλάβης. Οι αρχές είναι καθολικές όμως η στείρα τυπολογία υπονομεύει παρά εξυπηρετεί τους αρχικούς στόχους ωφελιμότητας ευάλωτων πληθυσμών. Αναπόφευκτα, οι αρχές και οι αξίες συγκρούονται σε μια ηθική συζήτηση. Εκεί ακριβώς αναδεικνύεται η αξία της ενήμερης συγκατάθεσης και η ελευθερία εφαρμογής του συστήματος αξιών των συγκεκριμένων υποκειμένων που μετέχουν. Δεν πρόκειται δηλαδή για νίκη της αναγκαιότητας επί των αρχών. Οι αρχές εξασφαλίζουν το πλαίσιο δράσης και τα όρια των εμπλεκόμενων (ρυθμιστικός ρόλος) ενώ η απόδοση περιεχομένου είναι έργο των εμπλεκόμενων πλευρών και λαμβάνει υπόψη τις ιδιαιτερότητες κάθε περίπτωσης.

Η διακήρυξη του Ελσίνκι και οι κατευθυντήριες οδηγίες CIOMS σε συνεργασία με το WHO αποτελούν τα πλέον ευρέως αποδεκτά ρυθμιστικά κείμενα. Το κύριο όμως βάρος ελέγχου αναλαμβάνουν οι εθνικές και τοπικές επιτροπές που γνωμοδοτούν επί συγκεκριμένων μελετών και ο ρόλος τους πρέπει να επεκταθεί και να ενισχυθεί καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης. Η ενημέρωση και η εκπαίδευση των ερευνητών γύρω από θέματα ηθικής διαχείρισης και δεοντολογίας είναι έργο που πρέπει επίσης να λάβουν υπόψη οι αρχές δεοντολογίας. Άλλωστε όπως ο Beecher υπογραμμίζει "...η πιο αξιόπιστη δικλείδα ασφαλείας είναι η παρουσία ενός έξυπνου, ενήμερου, ευσυνείδητου, συμπονετικού και υπεύθυνου ερευνητή..".

Παράρτημα

Ορισμοί

Πηγή :κοινοτική οδηγία 2001/20ΕΚ

Τυφλοποίηση

Η διαδικασία, στην οποία ένα ή περισσότερα μέρη της μελέτης δεν γνωρίζουν την(τις) ανάθεση(εις) της θεραπείας. Η μονή τυφλοποίηση συνήθως αναφέρεται σε άτομο(α) το(τα) οποίο(α) δεν γνωρίζει(ουν) και η διπλή τυφλοποίηση συνήθως αναφέρεται στο(α) άτομο(α), τον(τους) ερευνητή(ες), τον επιθεωρητή και σε μερικές περιπτώσεις τον(τους) αναλυτή(ες) δεδομένων, οι οποίοι δεν γνωρίζουν την(τις) ανάθεση(εις) της θεραπείας. Σχετικά με ένα υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν, η τυφλοποίηση σημαίνει την σκόπιμη απόκρυψη της ταυτότητας του προϊόντος σύμφωνα με τις οδηγίες του χορηγού. Η διακοπή της τυφλοποίησης σημαίνει την αποκάλυψη της ταυτότητας των προϊόντων, που ήταν σε τυφλοποίηση.

Προϊόν σύγκρισης

Ένα προϊόν υπό έρευνα ή το οποίο κυκλοφορεί στην αγορά (δηλ. ενεργός έλεγχος), ή το εικονικό φάρμακο, που χρησιμοποιείται ως αναφορά σε μια κλινική μελέτη. Σε άτομα τα οποία συμμετέχουν σε μια μελέτη μπορούν να δοθούν προϊόντα άλλα εκτός από το προϊόν ελέγχου, το εικονικό φάρμακο ή το προϊόν σύγκρισης. Τέτοια προϊόντα μπορεί να χρησιμοποιούνται ως φάρμακα υποστήριξης ή διάσωσης για λόγους πρόληψης, διάγνωσης ή θεραπείας και /ή μπορεί να χρειάζονται για να εξασφαλίσουν ότι παρέχεται επαρκής ιατρική φροντίδα για τον συμμετέχοντα. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με το πρωτόκολλο για να προκαλέσουν μια φυσιολογική απάντηση. Τα προϊόντα αυτά δεν περιλαμβάνονται στον ορισμό των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και μπορούν να τα προμηθεύουν ο χορηγός ή ο ερευνητής. Ο χορηγός πρέπει να εξασφαλίζει ότι συμφωνούν με την γνωστοποίηση/ το αίτημα έγκρισης διεξαγωγής της μελέτης και ότι έχουν κατάλληλη ποιότητα για τους σκοπούς της μελέτης λαμβάνοντας υπόψη την πηγή των υλικών, είτε αυτά είναι το αντικείμενο άδειας κυκλοφορίας, είτε έχουν επανασυσκευασθεί. Για την εργασία αυτή συνιστάται η συμβουλή και η εμπλοκή ενός Ειδικευμένου Προσώπου

Υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν

Η φαρμακοτεχνική μορφή μιας δραστικής ουσίας ή του εικονικού φαρμάκου, η οποία εξετάζεται ή χρησιμοποιείται ως αναφορά σε κλινική μελέτη, συμπεριλαμβανομένου

προϊόντος με άδεια κυκλοφορίας, όταν χρησιμοποιείται ή συνδυάζεται (με μορφή ή συσκευασία) με τρόπο διαφορετικό από την εγκεκριμένη μορφή ή όταν χρησιμοποιείται για μη εγκεκριμένη ένδειξη ή όταν χρησιμοποιείται για να αποκτηθούν περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την εγκεκριμένη μορφή.

Ερευνητής

Ένα πρόσωπο υπεύθυνο για τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης σε ένα τόπο μελέτης. Αν η μελέτη διεξάγεται από ομάδα ατόμων σε ένα τόπο μελέτης, ο ερευνητής είναι ο υπεύθυνος ηγέτης της ομάδας και μπορεί να ονομάζεται κύριος ερευνητής.

Παρασκευαστής/ εισαγωγέας των υπό Έρευνα Φαρμακευτικών Προϊόντων

Οποιοσδήποτε κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας/ εισαγωγής, που αναφέρεται στο άρθρο 13.1 της Οδηγίας 2001/20/EK.

Αρχείο Προδιαγραφών του Προϊόντος

Ένα αρχείο αναφοράς, το οποίο περιέχει ή αναφέρεται σε αρχεία, τα οποία περιέχουν όλες τις αναγκαίες πληροφορίες προκειμένου να διατυπωθούν οι λεπτομερείς γραπτές οδηγίες για την εφαρμογή της διαδικασίας, την συσκευασία, τον έλεγχο ποιότητας, την αποδέσμευση παρτίδας και την μεταφορά ενός υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος.

Τυχαιοποίηση

Η διαδικασία κατανομής των συμμετεχόντων στην μελέτη σε ομάδες θεραπείας ή ελέγχου, χρησιμοποιώντας το στοιχείο της τύχης για τον καθορισμό της κατανομής προκειμένου να μειώνεται η στατιστική απόκλιση.

Κώδικας Τυχαιοποίησης

Ένα κατάλογος μέσα στον οποίο αναγνωρίζεται η θεραπεία, στην οποία έχει κατανεμηθεί κάθε συμμετέχων, σύμφωνα με τη διαδικασία τυχαιοποίησης.

Χορηγός

Ένα άτομο, μια εταιρία, ένα ίδρυμα ή ένας οργανισμός, ο οποίος αναλαμβάνει την ευθύνη για την έναρξη, τη διαχείριση και/ ή την χρηματοδότηση μιας κλινικής μελέτης.

Προσωπικά δεδομένα

Τα μέτρα που λαμβάνονται για να διασφαλίσουν την ιδιωτική ζωή του συμμετέχοντος και να προστατεύσουν τα προσωπικά του δεδομένα, πρέπει να περιγράφονται σύμφωνα με τις

απαιτήσεις της Οδηγίας 95/46/ΕΕ. (Directive 95/46/EC of the European parliament and of the council of 24 October 1995)

Εν επιγνώσει συναίνεση (ενήμερη συγκατάθεση)

Απόφαση γραπτή ,με ημερομηνία και υπογραφή ,συμμετοχής σε κλινική δοκιμή ,την οποία λαμβάνει οικειοθελώς , αφού ενημερωθεί λεπτομερώς για τη φύση, τη σημασία τις επιπτώσεις και τους κινδύνους και αφού λάβει τα απαραίτητα έγγραφα , ένα άτομο είναι ικανό να δώσει τη συναίνεσή του ή, εάν πρόκειται για άτομο μη δυνάμενο να το πράξει ,ο νόμιμος εκπρόσωπος του. Εάν ο συμμετέχων δεν είναι εις θέση να γράψει , μπορεί σε εξαιρετικές περιπτώσεις προβλεπόμενες από τη εθνική νομοθεσία να παρέχεται προφορική συναίνεση παρουσία ενός τουλάχιστον μάρτυρα

2.Πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται στον υποψήφιο συμμετέχοντα σε κλινική μελέτη

Οι πληροφορίες βασίζονται στα στοιχεία που παρατίθενται στην Κοινοτική κατευθυντήρια γραμμή CPMP/ICH/135/95. Πρέπει επίσης να περιγράφονται οι διαδικασίες για τη φροντίδα των συμμετεχόντων μετά την λήξη της συμμετοχής τους στη μελέτη, όταν είναι αναγκαία επιπλέον φροντίδα εξ αιτίας της συμμετοχής τους στη μελέτη και εφόσον διαφέρει από το εν γένει αναμενόμενο σύμφωνα με την κατάσταση της υγείας τους.

Το δελτίο πληροφοριών πρέπει με σαφήνεια να αναφέρει την αιτιολόγηση για την μελέτη, την σπουδαιότητα και τον αντικειμενικό σκοπό της και να περιέχει τουλάχιστον όλα τα στοιχεία που παρουσιάζονται στη σχετική παράγραφο της κοινοτικής κατευθυντήριας γραμμής για την Ορθή Κλινική Πρακτική (CPMP/ICH/135/95).

Επιπλέον πρέπει να παρέχονται γραπτές πληροφορίες σχετικά με:

- 1.1 το σημείο επαφής από το οποίο μπορούν να ληφθούν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την μελέτη και σε περίπτωση βλάβης, σύμφωνα με τις εθνικές απαιτήσεις.
- 1.2 Τα ονόματα και τις διευθύνσεις του ερευνητή, την νοσηλεύτρια της μελέτης κλπ. Οι οποίοι είναι υπεύθυνοι να φροντίσουν τα συμμετέχοντα άτομα.
- 1.3 Τις προγραμματισμένες διαδικασίες παρακολούθησης μετά το τέλος της μελέτης (για παράδειγμα για μελέτες που περιλαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα μεταφοράς γονιδίου) και /ή σχέδια για πρόσθετη φροντίδα,
η οποία ενδεχομένως χρειάζεται εξ αιτίας ευρημάτων κατά την παρακολούθηση.
- 1.4 Οποιοδήποτε οικονομικοί ή άλλοι δεσμοί με τον χορηγό καθώς και με θυγατρικά ιδρύματα του ερευνητή καθώς και το όνομα και τη διεύθυνση του χορηγού/ των πόρων χρηματοδότησης
- 1.5 Την θετική γνωμοδότηση της Επιτροπής Δεοντολογίας
- 1.6 Τα δικαιώματα του συμμετέχοντος για ιδιωτική ζωή και τα μέτρα που έχουν ληφθεί προκειμένου να εξασφαλίζεται προστασία των προσωπικών δεδομένων
Αυτό περιλαμβάνει πληροφορίες για:
 - Τις διαδικασίες κωδικοποίησης
 - Την ρύθμιση των κωδικών κλειδιά: το όνομα του υπευθύνου προσώπου για την τήρηση του κλειδιού και το οποίο θα έχει πρόσβαση
 - Σε περίπτωση παρακράτησης δειγμάτων από τον συμμετέχοντα και πληροφοριών για εκείνον
 - Ποιος θα έχει πρόσβαση στα δεδομένα και στα δείγματα
 - Την τοποθεσία και τη διάρκεια της παρακράτησης
 - Το όνομα του προσώπου, το οποίο θα είναι υπεύθυνο να φυλάξει τα δείγματα και τα αποτελέσματα
 - Τη διαδικασία για τον χειρισμό των τυχόν αναγνωρίσιμων δειγμάτων
 - Τα σχέδια προκειμένου να καταστούν ανώνυμα ή να καταστραφούν τα δείγματα μετά την ανάλυση
- 1.7 Καταγράφεται το δικαίωμα του συμμετέχοντος να λάβει πρόσφατες πληροφορίες σχετικά με δεδομένα καθώς και το δικαίωμα να ζητεί διορθώσεις για τα λάθη.
- 1.8 Το δικαίωμα του συμμετέχοντος (ή του γονέα ή του νόμιμου εκπροσώπου του) να αποσύρει την συγκατάθεση να συμμετέχει στην μελέτη

Το γεγονός ότι σε περίπτωση απόσυρσης της συγκατάθεσης να συμμετέχει στην μελέτη, δεν θα προστεθούν νέα δεδομένα στη βάση δεδομένων και ότι σύμφωνα με τις εθνικές διατάξεις ο συμμετέχων (ή ο γονέας ή ο κηδεμόνας ή ο νόμιμος εκπρόσωπος του) μπορεί να ζητήσει όλα τα δείγματα που ελήφθησαν προηγουμένως και είναι δυνατόν να αναγνωρισθούν να καταστραφούν ώστε να εμποδίσει την περαιτέρω ανάλυση

1.9 Το δικαίωμα του συμμετέχοντος (γονέως ή νομίμου εκπροσώπου του) να ενημερώνεται για οποιαδήποτε σχέδια για νέες αναλύσεις σε υλικό που παρακρατήθηκε και μπορεί να αναγνωρισθεί, το οποίο δεν είχε προβλεφθεί όταν ο συμμετέχων συγκατατέθηκε να συμμετέχει στην μελέτη. Ο ερευνητής οφείλει να ζητήσει νέα συγκατάθεση και ο συμμετέχων έχει το δικαίωμα να αρνηθεί περαιτέρω αναλύσεις, σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς.

3.Συνολική αξιολόγηση του κινδύνου/ οφέλους (1^η κατευθυντήρια γραμμή κοινοτική οδηγία ,Απρίλιος 2003)

Οι χορηγοί πρέπει να παρέχουν μια συνολική περίληψη με κριτική ανάλυση των μη-κλινικών και των κλινικών δεδομένων σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της προτεινόμενης μελέτης. Στο κείμενο πρέπει να αναφέρονται οι λόγοι τυχόν πρόωρου τερματισμού μελέτης. Σκοπός των δοκιμασιών μη-κλινικής φαρμακολογίας και τοξικότητας είναι να καταδείξουν τους κύριους κινδύνους ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος. Ο χορηγός πρέπει να χρησιμοποιεί τα αντίστοιχα αποτελέσματα φαρμακολογίας, τοξικολογίας και κινητικής σαν βάση για να επεκτείνει την αξιολόγηση, προκειμένου να καταδείξει πιθανούς κινδύνους σε ανθρώπους. Σαν οδηγό για το τι μπορεί να συμβεί σε ανθρώπους, ο χορηγός πρέπει να ενσωματώσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, να αναλύσει τη φαρμακολογική και τοξική δράση του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος (IMP), και να χρησιμοποιήσει τα αποτελέσματα για να προτείνει πιθανούς μηχανισμούς και τον βαθμό έκθεσης στο φάρμακο που απαιτείται για να παραχθούν. Όπου απαιτείται, ο χορηγός πρέπει να αναφέρει τα περιθώρια ασφάλειας σε σχέση με τη συστηματική έκθεση στο υπό έρευνα φάρμακο, κατά προτίμηση με βάση τα δεδομένα AUC (Area Under the Curve, Περιοχή κάτω από την καμπύλη) και C_{max} (μέγιστη συγκέντρωση) αντί της δόσης που χορηγήθηκε. Πρέπει επίσης να συζητεί την κλινική συσχέτιση τυχόν ευρημάτων κατά τις μη-κλινικές και κλινικές μελέτες μαζί με τυχόν συστάσεις για περαιτέρω παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του φαρμάκου στις κλινικές μελέτες.

4. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΕΓΓΡΑΦΑ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΕΙ Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΝΑ ΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ

Πληροφορίες που απαιτούνται για τις επιτροπές δεοντολογίας.	S	A G	B EN	D N	F R	F E	D R	G T	I RE	I L	H T	P P	S E	S K	U
Πληροφορίες ειδικές για κράτη-μέλη								✓							
Απόδειξη επιβεβαίωσης του αριθμού EUDRACT			✓			✓	✓		✓		✓	✓		✓	✓
Συνοδευτική επιστολή	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Έντυπο αίτησης	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Εγχειρίδιο του ερευνητή	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Κατάλογος των Αρμοδίων Αρχών στις οποίες υποβλήθηκε η αίτηση και λεπτομέρειες για τις αποφάσεις	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Σχετικά με τα άτομα που συμμετέχουν	S	A G	B EN	D N	F R	F E	D R	G T	I RE	I L	H T	P P	S E	S K	U
Έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Φύλλο ενημέρωσης των συμμετεχόντων	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Διαδικασίες επιλογής των συμμετεχόντων	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Σχετικά με το πρωτόκολλο	S	A G	B EN	D N	F R	F E	D R	G T	I RE	I L	H T	P P	S E	S K	U
Περίληψη του πρωτοκόλλου στην εθνική γλώσσα	✗	✓			✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Παράθεση όλων των μελετών που διεξάγονται με το ίδιο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Περίληψη της μελέτης, εάν είναι διαθέσιμη	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✓
Δεοντολογική αξιολόγηση από τον κύριο ερευνητή ή τον συντονιστή ερευνητή	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✗		✗	✗	✓	✗	✓	✓	✓

Σχετικά με το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν	S	A	B	D	F	F	D	G	I	I	H	P	S	S	U
	S	G	EN	N	R	E	R	T	RE	L	T	P	E	K	
Φάκελος του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος (IMPD)		✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Απλουστευμένος φάκελος για γνωστά προϊόντα. Βλ. Πίνακα 1 στην αίτηση προς τις αρμόδ Αρχές		✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (SmPC) για προϊόντα με άδεια κυκλοφορίας στην Ε.Ε.			✗		✗	✗	✓		✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗
Εάν το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν παρασκευάζεται στην Ε.Ε.:															
Άλλες πληροφορίες που απαιτούνται για τις επιτροπές δεοντολογίας	S	A	B	D	F	F	D	G	I	I	H	P	S	S	U
	S	G	EN	N	R	E	R	T	E	L	T	P	E	K	
Αντίγραφο της άδειας παραγωγής που αναφέρεται στο πεδίο εφαρμογής της έγκρισης αυτής (Άρθρο 13.1 της Οδηγίας)			✗		✗	✗	✗		✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Εάν δεν παρασκευάζεται στην Ε.Ε.: Δήλωση του ειδικευμένου προσώπου ότι στον τόπο παραγωγής οι εργασίες ακολουθούν GMP _i τουλάχιστον ισοδύναμη με την GMP της Ε.Ε.			✗		✗	✗	✗		✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Αντίγραφο της άδειας εισαγωγής (Άρθρο 13.1 της Οδηγίας)			✗		✗	✗	✗		✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Πιστοποιητικό Ανάλυσης του υπό έρευνα προϊόντος (test product) σε εξαιρετικές περιπτώσεις:															
όταν οι προσμίξεις δεν αιτιολογούνται από τις			✗	✓	✗	✗	✗		✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗

προδιαγραφές ή ανιχνεύονται μη-αναμενόμενες προσμίξεις (μη καλυπτόμενες από τις προδιαγραφές)																		
Ειδικές απαιτήσεις για να ελεγχθεί ότι πληρούνται οι προδιαγραφές		x	✓	x	x	x			x	✓	x	x	x	x				x
Μελέτες ασφαλείας έναντι ιών	✓	✓	✓	x	x	x			x	✓	x	x	x	x				x
Υπόδειγμα ετικέτας στην εθνική γλώσσα	x	x	✓	x	x	x			x	✓	x	x	x	x				x
Έγκριση για την κάλυψη μελετών ή προϊόντων με ειδικά χαρακτηριστικά (εφ' όσον είναι διαθέσιμες) π.χ. GMO's, ραδιοφάρμακα	x	x	✓	x	x	x			x	✓	x	x	x	x				x
Πιστοποιητικό έναντι σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας των βοοειδών, όπου χρειάζεται		x		x	x	x			x	✓	x	x	x	x				x
Δήλωση για το καθεστώς της GMP του δραστικού βιολογικού συστατικού		x		x	x	x			x	✓	x	x	x	x				x

Εγκαταστάσεις και σχετικό προσωπικό	S	A	B	D	N	I	I	I	C	I	IR	H	P	S	S	U
		G	EN	N	R	E	R	T	E	L	T	P	E	K		
Εγκαταστάσεις για τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης	✓	x	x							✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Βιογραφικό του συντονιστή ερευνητή	✓	✓	✓							✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Βιογραφικό κάθε κύριου ερευνητή	✓	✓	✓							✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Όνομα & διεύθυνση κάθε ερευνητή	✓	✓	✓							✓	✓	✓	✓	x	x	✓
Βιογραφικό κάθε ερευνητή		✓								x		x	x			
Πληροφορίες για το βοηθητικό προσωπικό	✓	x	x							✓	✓	✓	✓	x	x	✓

Οικονομικά θέματα	S	A	B	D	N	I	I	I	C	I	IR	H	P	S	S	U
		G	EN	N	R	E	R	T	E	L	T	P	E	K		
Πρόβλεψη για παροχή εγγύησης έναντι ζημίας αποζημίωσης σε	✓	✓	✓							✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

περίπτωση πρόκλησης βλάβης ή θανάτου που αποδίδεται στην κλινική μελέτη															
Τυχόν ασφάλιση ή εγγύηση έναντι ζημίας που θα καλύψει την ευθύνη του χορηγού ή του ερευνητή	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Αποζημίωση των ερευνητών και των συμμετεχόντων	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Συμφωνία μεταξύ του χορηγού και του κέντρου	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Συμφωνία μεταξύ των ερευνητών και των κέντρων		✓		✓	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✗			
Πιστοποίηση της συμφωνίας μεταξύ του χορηγού και του ερευνητή εφ' όσον δεν υπάρχει στο πρωτόκολλο	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✗			

5.Εφαρμογή της υπ' αριθμ. ΔΥΓ3/89292/31-12-03 Υπουργικής Απόφασης για τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο.

Τα δικαιολογητικά που απαιτούνται για την έγκριση μιας κλινικής μελέτης από τον ΕΟΦ είναι τα εξής:

A) ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΗ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

1. Συνοδευτική επιστολή του χορηγού.
2. Συμπληρωμένο το ΕΛΛΗΝΙΚΟ έντυπο της αίτησης για την κλινική μελέτη.
3. Πρωτόκολλο στην Ελληνική ή Αγγλική και περίληψη στην Ελληνική γλώσσα.
Μεταξύ των στοιχείων του πρωτοκόλλου περιλαμβάνονται: α) το έντυπο πληροφόρησης και συγκατάθεσης ασθενούς και ο τρόπος επιλογής τους , β) επιγραμματική αναφορά όλων των εν εξελίξει κλινικών μελετών με το ίδιο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν (εφόσον είναι εφικτό) και γ) συμφωνία ερευνητή και χορηγού.
4. Εγχειρίδιο του ερευνητή
5. Ασφαλιστήριο συμβόλαιο

6. Εξουσιοδότηση του χορηγού προς τον αιτούντα για την υποβολή της αίτησης (αν υπάρχει).
7. Βιογραφικά σημειώματα ερευνητού και συνεργυνητών.
8. Κατάθεση προϋπολογισμού μελέτης (Αναλυτικά στοιχεία κόστους εργαστηριακών συμμετασχόντων ερευνητών, νοσηλευτικού προσωπικού, κλπ.).
9. Παράβολο υπέρ του ΕΟΦ (ανά κέντρο).
10. Επιβεβαίωση παραλαβής του Αριθμού EudraCT
11. Δισκέτα με XML αρχείο για το EudraCT
12. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SPC)
13. Απλουστευμένος φάκελος.
14. Απόφαση Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου.

B) ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κατατίθενται όλα τα στοιχεία της περίπτωσης Α (εκτός των δικαιολογητικών 12 και 13) και επιπλέον ο πλήρης ΦΥΕΦΠ (IMPD).

- Επιπλέον απαιτούνται τα παρακάτω δικαιολογητικά σε περίπτωση που κατά την αρχική κατάθεση δηλώνονται περισσότερα από ένα ερευνητικά κέντρα:

1. Συμπληρωμένο το ΕΛΛΗΝΙΚΟ έντυπο της αίτησης
2. Βιογραφικά ερευνητών-συνεργυνητών
3. Παράβολο υπέρ του ΕΟΦ για κάθε κέντρο
4. Προϋπολογισμό μελέτης
5. Συμφωνία ερευνητού-χορηγού
6. Δισκέτα με XML αρχεία

References:

1. Brower, V 2001, Science vs. Ethics: New Ethical Guidelines regarding the use of placebo in clinical trials have sharpened the conflict between public health and patients rights, *EMBO*, 2(5):365-367
2. Belmont Report, Ethical Principles And Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, April 18, 1979
3. Bhutta, A. Z 2004, Bridging the Know-Do Gap in Global Health, *Bulletin of the WHO*, vol. 82, no 10
4. Bhutta, A. Z 2002, Ethics in International Health Research: a perspective from the developing world, *Bulletin of the WHO*, vol. 80, no 2
5. Castro D. L, Ethical Issues in human experimentation, *A Companion to Bioethics*, edit. Helga Kuhse and Peter Singer, Blackwell pub.
6. Cultural diversity and medication safety 2003, issue September 4, Institute for safe medication practices, viewed at 8/6/06
7. Coreil 1998, Cultural Feasibility Studies in Preparation for Clinical Trials to Reduce Mother to Child HIV Transmission in Haiti, *AIDS Education and Prevention*, 10(1), 4662
8. Declaration of Helsinki, World Medical Association, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, Washington 2002
9. Doumbo, K. Ogoba 2005, It takes a village: medical research and ethics in Mali, *Global voices of science*, *Science*, 4/2/2005, vol. 307
10. Εμμανουήλ, Ε. 1948, "Ιστορία της Φαρμακευτικής", Πυρσός, Αθήνα
11. Εμμανουήλ, Ε. 1924 "Έλληνες αριστείς της φαρμακευτικής", εκδ. Μπλαγουδάκης, Αθήνα
12. From test tube to patient, inside clinical trials: testing medical products in people, *FDA consumer magazine*, viewed at [www. US FDA.GOV](http://www.USFDA.GOV), last updated 18/11/06
13. Guideline for Industry Clinical Safety Data Management: definitions and Standards for Expedited Reporting, ICH –E2A, March 1995

14. Harkness J, Lederer S, Wikler D 2001, Public Health Classics, Bulletin of the WHO,79(4) viewed at www.rwj.harvard.edu/papers
15. History of pharmaceuticals, 2006, Healthcare institute of N. Jersey, NJ 08807
16. History of Clinical Trials: How it all began, viewed at www.healthandage.com
17. History of Medicine viewed at: www.ancienthistory.aout.com/library
18. Λιαρόπουλος Λυκούργος, Φορέας Διαχείρισης Κονδυλίων Κλινικών μελετών και Ερευνών Υπηρεσιών Υγείας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Αθήνα, 2004
19. Koo, C. Linda 1989, A Journey into the Cultural Aspects of Health and Ill Health in Chinese Society, vol 11 no 2, University of Hong -Kong
20. McNeil M. P, Experimentation on human beings, A Companion to Bioethics, edit. Helga Kuhse and Peter Singer, Blackwell pub.
21. Σκαλτσά Ε, Τα φάρμακα στην αρχαία Ελλάδα, Τομέας Φαρμακογνωσίας, Τμήμα Φαρμακευτικής
22. Κατευθυντήρια Οδηγία της Κοινότητας για την Ορθή Κλινική Πρακτική (CPMP/ICH/135/95)
23. Kent D, Mwamburi Mc, Cash R, Rabin T, Bennish M 2003, Testing Therapies Less Effective than the Best Current Standard: Ethical Beliefs in an International Sample of Researchers, The American Journal of Bioethics 3(2):W 28-W33
24. Kienle G.S. et al, The powerful placebo effect: fact or fiction? *J. Clin. Epid.* 1997, 50:1311-8
25. Kim, Mi Ja 2002, Ethics and Clinical Trials in Multicultural society, *Chart*, May-June viewed at www.findarticles.com at 25/8/06
26. Lesney, S. Mark 2006, Patents & Potions, entering the pharmaceutical century, American Chemical Society, ACS Pub.
27. Available at: <http://www.pubs.acs.org/journals/pharmcent/index.html>
28. Lie R. K, Emanuel E, C Grady, Wendler D, The standard of care debate: The declaration of Helsinki versus international consensus opinion, *J Med Ethics* 2004, 30:190-193
29. Lilford, J. R 2003, Ethics of Clinical Trials from a Bayesian and Decision Analytic Perspective whose Equipoise is it Anyway? *BMJ*, 326:980-1
30. Marcia A 1997, The New England Journal of Medicine, editorial, September 18
31. Meda N, Leroy V, Salomon R 1997, The Reduction of Mother to Child Of HIV in Developing Countries; Potential Intervention Strategies, Obstacles to Implementation and Perspectives, *Sante*, Mar-Apr 7(2):115-25

32. Oster, Sir William, The evolution of Modern Medicine, University of Virginia Library viewed at www.mic.kise
33. Robert Finn, *Cancer Clinical Trials: Experimental Treatments & How They Can Help You*, Chapter 3, pub. O'Reilly & Associates, 1999
34. The debate over clinical trials of AZT to prevent MTIT of HIV in Developing Nations, Program on Ethical issues in International Health: Research at the Harvard School of Public Health Viewed at: <http://europa.eu.int>
35. Sakoula, A. 1984, In research of Hippocrates: a visit to Kos, *JR Soc Med*, 77(8):682-8
36. Simon R 2000, Are Placebo- Controlled Clinical Trials Ethical or Needed When Alternative Treatment Exists?, *Annual Intern Med*, editorial 2000;133:474-5
37. Shorr A, Miller F. 2002, Unnecessary Use of Placebo Controls, *Arch Intern Med*, vol. 162, 12/26:1673-7
38. Splawinski J, Kuzniar J 2004, Clinical trials: Active Control vs. Placebo. What is Ethical?, *Sci Eng Ethics*, Jan;10(1):73-9
39. Schuklenk U, AIDS: Individual and public interests, *A Companion to Bioethics*, edit. Helga Kuhse and Peter Singer, Blackwell pub.
40. Thomson M. D, Grant W. 2004, *Guide to Randomized Clinical Trials*, University of Ontario, Canada, viewed at www.giresearch.org
41. Tollman M. S 2001, What Are The Effects of the 5th Revision of the Declaration Of Helsinki? *BMJ*, 323(7326):1417-1423
42. Tolt D. du 1999, Ethics in health research, S. Africa, viewed at www.SAHealth.info; last updated 9/2/06
43. 2001/20/EK Κοινοτική Οδηγία(Επίσημη Εφημερίδα αριθ.L 121 της 1^{ης}.5.2001,σ.0034-0044)
44. Υ.Α.ΔΥΤ3/89292/31.12.2003 (ΦΕΚ Β' 1973/31.12.2003)

