

Decentralizirani model kao alat za unaprjeđenje kliničkih ispitivanja

Barać, Maja

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:938598>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Maja Barać

DECENTRALIZIRANI MODEL KAO ALAT ZA UNAPRJEĐENJE KLINIČKIH
ISPITIVANJA

Specijalistički rad

Zagreb, 2023

Poslijediplomski specijalistički studij Kliničke farmacije

Mentor rada: doc. dr. sc. Srećko Marušić, dr. med

Specijalistički rad obranjen je dana 13.10.2023 na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc.Iva Mucalo
2. Prof.dr.sc. Srećko Marušić, dr.med.
3. Izv.prof.dr.sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Rad ima 56 listova

PREDGOVOR

Specijalistički rad prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Srećka Marušića, dr. med. Iskreno zahvaljujem svome mentoru izv. prof. dr. sc. Srećku Marušiću, dr. med na pomoći i uloženom vremenu pri izradi ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na nesebičnoj podršci tijekom studiranja i izrade ovog rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je istražiti utjecaj prilagodbe modela kliničkih ispitivanja s tradicionalnog na decentralizirani/hibridni model s obzirom na regrutaciju ispitanika, potpisivanje informiranog pristanka, opskrbu ispitivanim lijekom, kontrolu i nadzor ispitanika (monitoring), ali i izravan utjecaj takva modela na sponzore (naručitelje ispitivanja), ugovorne istraživačke organizacije koje pomažu sponzorima u provođenju kliničkih ispitivanja te na sigurnost i zaštitu samih ispitanika.

Materijali i metode

U izradi rada koristiti će se pregled stručne literature na temu decentraliziranih kliničkih ispitivanja s posebnim naglaskom na promjenu modela kliničkih ispitivanja tijekom pandemije virusa COVID-19 te rata u Ukrajini, lokalnih pravilnika i EU direktiva, federalnih zakona SAD-a te ICH smjernica.

Rezultati

Istraživanje je prikazalo zastupljenost decentraliziranih kliničkih ispitivanja po terapijskim područjima, sponzorima i ugovornim istraživačkim organizacijama te po zemljama, kao i komparaciju između tradicionalnog i decentraliziranog modela kliničkih ispitivanja s obzirom na financijske aspekte, kvalitetu i robusnost podataka iz kliničkih ispitivanja te zaštitu prava ispitanika (etički aspekti).

Zaključak

Na temelju rezultata istraživanja zaključuje se da je decentralizirani model kliničkih ispitivanja financijski isplativiji za sponzora od tradicionalnog modela, da je više usmjeren ka potrebama ispitanika te da kvaliteta i robusnost podataka iz decentraliziranog kliničkog ispitivanja mogu parirati onima iz tradicionalnog modela kliničkih ispitivanja.

SUMMARY

The aim of the investigation

The aim of this review is to investigate the impact of the adaptation of the clinical trial model from the traditional to the decentralized/hybrid model in regards with recruitment of subjects, signing of informed consent, supply of study drug, control and supervision of subjects (monitoring), but also the direct impact of this model on trial sponsors and contract research organizations that assist sponsors in conducting clinical trials, and the safety and protection of the subjects themselves.

Materials and methods

In the preparation of the paper, a review of the professional literature on the topic of decentralized clinical trials will be used, with a special emphasis on the change in the model of clinical trials during the COVID-19 virus pandemic, local ordinances and EU directives, US federal laws and ICH guidelines.

Results

The research showed the representation of decentralized clinical trials as well as a comparison between traditional and decentralized models of clinical trials with regard to financial aspects, quality and robustness of data from clinical trials, protection of the rights of subjects (ethical aspects).

Conclusion

Based on the results of the research, it is concluded that the decentralized model of clinical trials is financially more profitable for the sponsor than the traditional model, that it is more

focused on the needs of the subjects, and that the quality and robustness of the data from the decentralized clinical trial can match those from the traditional model of clinical trials.

SADRŽAJ

| | |
|--|-----------|
| 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA | 1 |
| 2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA | 5 |
| 3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI..... | 5 |
| 3.1. COVID-19 kao katalizator promjena u kliničkim ispitivanjima..... | 6 |
| 3.2. Usporedba tradicionalnog i decentraliziranog modela kliničkih ispitivanja..... | 8 |
| 3.2.2. Izazovi decentraliziranog modela kliničkih ispitivanja | 13 |
| 3.2.2.1. Digitalizacija | 13 |
| 3.2.2.2. Isporuka ispitivanog lijeka u ispitanikov dom | 14 |
| 3.2.2.3. Uzorkovanje ispitanika | 16 |
| 3.2.2.4. Etički aspekti decentraliziranih kliničkih ispitivanja | 17 |
| 3.2.2.5. Kvaliteta podataka iz decentraliziranog ispitivanja | 18 |
| 3.2.2.6. Socijalna dimenzija ispitanika u DCT-u | 19 |
| 3.2.2.7. Prilagodba sustava kvalitete sponzora i ugovornih istraživačkih organizacija..... | 20 |
| 4. RASPRAVA..... | 21 |
| 4.1 Pregled regulatornih okvira za decentralizirana klinička ispitivanja..... | 21 |
| 4.2. Decentralizacija kliničkih ispitivanja u Ukrajini uslijed ratnih zbivanja..... | 27 |
| 4.3. Zastupljenost decentraliziranog modela kliničkih ispitivanja..... | 34 |
| 4.3.1. Prema terapijskim područjima, s posebnim osvrtom na onkologiju..... | 34 |
| 4.3.2. Zastupljenost po zemljama, sponzorima i CRO-ovima | 38 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4.4. | Financijska vrijednost i isplativost decentraliziranih kliničkih ispitivanja..... | 43 |
| 5. | ZAKLJUČAK..... | 49 |
| 6. | LITERATURA | 50 |
| 7. | ŽIVOTOPIS..... | 55 |

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Klinička su ispitivanja znanstveno-medicinska ispitivanja koja se provode na zdravim ili bolesnim ispitanicima koji su dobrovoljno dali informirani pristanak za sudjelovanje (engl. “*informed consent*”). Kliničkim ispitivanjima prikupljaju se podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova, medicinskih proizvoda, dijagnostičkih metoda, metoda sprečavanja (prevencije) bolesti, medicinskih postupaka (npr. kirurškoga postupka) ili načina liječenja. Ispituju se i novi lijekovi i već odobreni lijekovi koji se mogu ispitivati u dodatnim indikacijama (kod drugih bolesti), u novim oblicima, na posebnim podskupinama bolesnika. Klinička su ispitivanja podijeljena na četiri faze: faza I, faza II, faza III i faza IV kliničkih ispitivanja (1).

Faza 1: 20 - 100 zdravih dobrovoljaca

U ispitivanjima faze 1 obično se ispituje sigurnost terapije za primjenu u ljudi, a ne njezina potencijalna učinkovitost u liječenju određene bolesti. Tijekom faze malom broju ispitanika daje se eksperimentalna terapija uz postupno povećavanje doze da bi ispitivači mogli utvrditi kako organizam odgovara na tu terapiju, kako se ona apsorbira, koliko je dugo prisutna u krvotoku te koje su doze sigurne i podnošljive (1).

Faza 2: 100 - 500 bolesnika s određenom bolešću

U ispitivanjima faze 2 u načelu se ocjenjuje učinkovitost eksperimentalne terapije u liječenju određene bolesti ili medicinskog stanja.

Osim toga, prikupljaju se podaci o sigurnosti, nuspojavama i potencijalnim rizicima eksperimentalne terapije. U toj fazi ispitivači nastoje utvrditi najučinkovitiju dozu eksperimentalne terapije i najprikladniji način njezine primjene, primjerice u obliku tableta, kapsula s produljenim oslobađanjem, infuzija ili injekcija. Klinička ispitivanja faze 2 obuhvaćaju veći broj ispitanika (najčešće do nekoliko stotina), koji obično boluju od bolesti za čije je liječenje pokusna terapija namijenjena (1).

Faza 3: 1000 - 5000 bolesnika

U ispitivanjima faze 3 provjeravaju se rezultati prethodnih ispitivanja u mnogo većim skupinama ljudi te se prikupljaju dodatni podaci o učinkovitosti i sigurnosti eksperimentalne terapije.

Ova faza obično obuhvaća od nekoliko stotina do nekoliko tisuća sudionika na više ispitivačkih mjesta. Ta su ispitivanja često nasumična, što znači da su sudionici nasumično određeni za primanje eksperimentalne terapije, placebo ili neke postojeće terapije. Ispitivanja su često „dvostruko slijepa“, što znači da ni ispitivač ni sudionik ne znaju prima li sudionik zaista eksperimentalnu terapiju ili pak placebo ili postojeću terapiju. Ispitivanja faze 3 u načelu su temelj za ocjenu omjera koristi i rizika nove terapije te iz njih proizlazi većina ključnih podataka o toj terapiji, koji se analiziraju radi uključivanja u konačne informacije o lijeku ako terapija dobije odobrenje nadležnog regulatornog tijela. Tijekom ispitivanja faze III, sponzor predaje zahtjev regulatornim tijelima za odobrenjem lijeka (1).

Faza IV:

Ispitivanja faze IV uključuju sigurnosni nadzor (farmakovigilancija) lijeka nakon što dobije odobrenje za stavljanje u promet. Ispitivanja faze IV mogu zahtijevati regulatorna tijela ili ih može pokrenuti sponzor zbog konkurentnosti (pronalaženja novog tržišta za lijek) ili drugih razloga (na primjer, lijek možda nije testiran na interakciju s drugim lijekovima ili na određenim skupinama stanovništva, poput trudnica, za koje je malo vjerojatno da će se podvrgnuti kliničkim ispitivanjima faze II do III). Ispitivanja faze IV nazivaju se i neintervencijska (1).

Smjernice ICH, direktive i uredbe EU-a kao i federalni zakoni SAD-a detaljno definiraju sve procese i potrebne dokumente povezane s kliničkim ispitivanjima. Do prije otprilike 10 godina, klinička ispitivanja širom svijeta provođena su centralnim pristupom (tradicionalni model) što znači da je naglasak bio na ispitivačkom centru kao glavnom mjestu gdje se odvijaju svi procesi nužni za pokretanje, provođenje i dovršetak kliničkih ispitivanja poput regrutacije ispitanika, probira (engl. *screening*), potpisivanja informiranog pristanka, praćenja ispitanika itd. Ispitanik je morao dolaziti u redovitim vremenskim razmacima u centar ispitivanja na preglede i pretrage,

a tako se odvijala i komunikacija s ispitivačem i osobljem iz ispitivanja. Sponzor je pokrивao troškove puta za svakog ispitanika. Novi model kliničkih ispitivanja, takozvani decentralizirani model (engl. *DCT – Decentralized model*) podrazumijeva veći angažman lokalnih zdravstvenih službi u skrbi za ispitanika, primjenu suvremenih digitalnih alata (npr. e-informirani pristanak, e-dnevnik ispitanika) čime nestaje potreba za osobnim dolascima ispitanika u centar (3, 6). Takav pristup posebno je postao zanimljiv i aktualan u doba pandemije virusa COVID-19, no nisu svi sponzori automatski usvojili ovaj model kliničkih ispitivanja.

Prvu kontroliranu kliničku studiju proveo je James Lind (1753.) (10). U to je vrijeme zbog skorbuta umirao znatan broj mornara na dugim plovidbama, ali nije se znao uzrok te bolesti. Lind je dvanaest mornara podijelio u skupine po dvojicu i svaka je skupina dobivala različiti potencijalni lijek, uglavnom kiseline (npr. ocat i razrijeđenu sumpornu kiselinu), jer se smatralo da skorbut uzrokuje neravnoteža tjelesnih tekućina pomaknuta prema lužnatomu. Od šest parova, dvojica koja su dobivala citruse brzo su se oporavila. U 20. stoljeću prve zakonske zahtjeve za dobro kontroliranim znanstvenim pokusima na lijekovima iznosi Savezna uprava za hranu i lijekove (engl. *FDA – Food and Drug Administration*) 1962. godine, dok su za EU-u značajnim za klinička ispitivanja smatra uvođenje direktive 2001/20/EZ. U EU-u su klinička ispitivanja trenutno podrobno definirana uredbom 536/2014, koja je stupila na snagu 31. siječnja 2023. godine. Uredba o kliničkim ispitivanjima lijekova predviđa prijelazno razdoblje od tri godine za sponzore kliničkog ispitivanja. Tijekom prve godine primjene Uredbe o kliničkim ispitivanjima i rada sustava, do 31. siječnja 2023., podnositelji zahtjeva mogu izabrati hoće li zahtjev za odobrenje provođenja kliničkog ispitivanja lijeka podnijeti prema postojećem sustavu (Direktiva o kliničkim ispitivanjima) ili prema Uredbi o kliničkim ispitivanjima. Od 31. siječnja 2023. nadalje podnošenje inicijalnih zahtjeva prema odredbama Uredbe o kliničkim ispitivanjima postaje obvezno, a do 31. siječnja 2025. sva klinička ispitivanja lijekova odobrena prema Direktivi o kliničkim ispitivanjima morat će prijeći na novi regulatorni okvir. Prvotna legislativa,

uredba 2001/20/EZ te smjernice ICH-a opisuju tradicionalni model kliničkih ispitivanja. Za razliku od tradicionalnog modela, decentralizirani pristup kliničkim ispitivanjima znači da se većina postupaka iz kliničkih ispitivanja provodi izvan centara ispitivanja te zahtijeva pojačanu uporabu digitalnih alata. Iskustvo s pandemijom virusa COVID-19 pokazalo je potrebu za ubrzavanjem promjena i inovacija u načinu na koji se klinička ispitivanja osmišljavaju, reguliraju i provode kako bi se povećala njihova učinkovitost i poboljšao pristup bolesnika liječenju te su Europska komisija, Europska agencije za lijekove i Uprava za agencije za lijekove (engl. *HMA - Heads of Medicines Agencies*) izdale su i službene smjernice za provođenje kliničkih ispitivanja za vrijeme pandemije virusom COVID-19 koje uključuju prilagodbe obrasca informiranog pristanka, distribucije ispitivanog lijeka te monitoringa ispitanika (12). Valja naglasiti da su te smjernice predviđene samo za vrijeme trajanja pandemije virusa COVID-19 ali sve veći broj sponzora koji prelaze na decentralizirana klinička ispitivanja govori u prilog tome da će model decentraliziranih kliničkih ispitivanja predstavljati budući smjer razvoja kliničkih ispitivanja. Europska komisija, Europska agencije za lijekove i HMA također su izdale 2022. godine preporuke za lakše provođenje kliničkih ispitivanja (13). Preporuku je sastavila European Medicines Regulatory Network, a koordinirala Skupina za koordinaciju kliničkih ispitivanja (engl. *CTCG – Clinical Trials Coordination Group*). Preporuka je nastala kao rezultat zajedničke Europske inicijative za ubrzanje kliničkih ispitivanja (engl. *ACT EU – Accelerating Clinical Trials in the EU*). U SAD-u su klinička ispitivanja također obavezna kao dio otkrića i razvoja novih lijekova, odobrava ih FDA preko Institutional Review Board (ekvivalent Nezavisnog etičkog povjerenstva) te su obuhvaćeni ICH smjernicama i federalnim zakonima SAD-a (engl. *CFR – Code of federal rules*).

2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Istraživanje će pokušati odgovoriti na sljedeća pitanja:

1. Je li decentralizirani model kliničkih ispitivanja isplativiji od tradicionalnog modela?
2. Kako decentralizirani model utječe na robusnost i pouzdanost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjima?
3. Koja etička razmatranja treba uzeti u obzir prilikom provođenja decentraliziranih kliničkih ispitivanja?
4. Predstavlja li decentralizirani model kliničkih ispitivanja uistinu buduću, naprednu smjer razvoja kliničkih ispitivanja?
5. Omogućava li decentralizirani model slabije razvijenim zemljama da više sudjeluju u kliničkim ispitivanjima?

3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

U poglavlju Materijali i metode – sustavni pregled saznanja o temi opisana je metodologija korištena prilikom pisanja ovog rada. Pretražena je relevantna znanstvena i stručna literatura prema ključnim riječima od interesa, a na temu decentraliziranih kliničkih ispitivanja s posebnim naglaskom na promjenu modela kliničkih ispitivanja tijekom pandemije virusa COVID-19. Potom, pretraženi su lokalni pravilnici i EU direktiva, federalni zakoni SAD-a te smjernice Međunarodne konferencije o harmonizaciji (engl. *International conference on harmonization – ICH*) i drugi raspoloživi izvori.

U nastavku su prikazani rezultati pregleda literature. Definirana je razlika tradicionalnog i decentraliziranog modela kliničkih ispitivanja, izazovi decentraliziranih kliničkih ispitivanja uključujući etičke aspekte i kvalitetu podataka iz decentraliziranih kliničkih ispitivanja,

socijalnu dimenzija ispitanika u decentraliziranom modelu kliničkih ispitivanja te sustav kvalitete sponzora i ugovornih istraživačkih organizacija u ovakvim modelima kliničkih ispitivanja.

3.1. COVID-19 kao katalizator promjena u kliničkim ispitivanjima

Već i prije pojave pandemije virusa COVID-19 sponzori su počeli s tzv. hibridnim modelom kliničkih ispitivanja koji kombinira elemente decentraliziranog pristupa s tradicionalnim pristupom. Tako je tvrtka Pfizer već 2011. godine provela prvo kliničko ispitivanja s potpuno virtualnim sudjelovanjem ispitanika. Rekrutacija je provedena putem interneta, online upitnici korišteni su kod probira, a elektronski dnevници za prijavljivanje ishoda (3). FDA je podržala ispitivanje odgovarajućim smjernicama, a rezultati su objavljeni 2014. godine. Od tada su provedena mnoga druga klinička ispitivanja s potpunom ili djelomičnom zastupljenosti decentraliziranih elemenata (hibridni modeli). No, prava pokretačka sila za decentralizaciju kliničkih ispitivanja ipak je bila pandemija korona virusa.

Prema ispitivanim indikacijama najveći broj kliničkih ispitivanja odnosi se na onkološke indikacije, a zemlje koje najviše ulažu u klinička ispitivanja su Njemačka, Francuska, SAD, Kina i Kanada, iako broj slabije razvijenih zemalja čije zdravstvene ustanove sve više sudjeluju u kliničkom razvoju velikih sponzora raste iz dana u dan.

S prvim znacima pandemije virusa COVID-19 potkraj 2019. godine i sponzorima i ispitivačima vrlo je brzo postalo jasno da će jedna od najugroženijih skupina bolesnika biti upravo onkološki bolesnici koji su ujedno i ispitanici u velikim, multicentričnim ispitivanjima, ali su zbog narušenog imunološkog sustava upravo i oni bolesnici koji su najosjetljiviji na pandemiju virusa COVID-19. No nisu bila ugrožena samo onkološka klinička ispitivanja već i ispitivanja u ostalim indikacijama jer je pandemija vrlo brzo počela gutati dostupne zdravstvene resurse, a regulatorna tijela izravno su pozivala potencijalne sponzore da prednost u planiranju novih kliničkih ispitivanja daju cjepivima protiv virusa COVID-19. Nadalje, broj ispitanika koji su mogli dolaziti

u posjete ispitivačkim centrima smanjio se za 80 % zbog ograničenja kretanja nametnutog lockdownom. Broj novih kliničkih ispitivanja smanjio se za 50 % od siječnja 2020. do travnja 2020. Na tisuće kliničkih ispitivanja bilo je prekinuto, odgođeno ili je regrutacija ispitanika bila zaustavljena (2, 3, 4).

Dugotrajne posljedice pandemije na zdravstveni sektor općenito nisu u cijelosti poznate, ali logistika tradicionalnog pristupa kliničkim ispitivanjima suočila se s rastućim brojem izazova zbog niza globalnih javnozdravstvenih mjera koje su onemogućile dolaske ispitanika u ispitivačke centre te nesmetani rad kliničkih motritelja. Poseban problem predstavljalo je prikupljanje uzoraka ispitanika te njihov transport u ugovorne te središnje laboratorije s obzirom na to da se transport uzoraka iz kliničkih ispitivanja odvija uglavnom zračnim prijevozom koji je tijekom najintenzivnijih razdoblja pandemije bio uvelike ograničen.

Čak i kod onih ispitivanja koja nisu bila prekinuta, propušteni posjeti ispitanika ispitivačkom centru postali su svakodnevna stvarnost jer je pristup ispitivačkim centrima postao ograničen. Klinički timovi počeli su prijavljivati odstupanja od plana ispitivanja jer su kvaliteta podataka te sigurnost ispitanika često bili ugroženi. Takva odstupanja uvijek treba odobriti Nezavisno etičko povjerenstvo ustanove (engl. *Institutional Review Board*) što podrazumijeva dodatne napore i vremenske zastoje u ispitivanju. Istodobno, mnogi su sponzori preusmjerili svoj interes u kliničkom sektoru na istraživanje virusa COVID-19 kako bi mogli razviti odgovarajuće cjepivo. Bliska i transparentna suradnja između farmaceutskih tvrtki, znanstveno-istraživačkih ustanova i javno-zdravstvenih tijela na globalnoj razini urodila je plodom te je u razdoblju od travnja 2020. naovamo pokrenuto više od 200 kliničkih ispitivanja lijekova/cjepiva protiv infekcije virusom COVID-19 koja su urodila konkretnim terapijskim rješenjima. Brzina razvoja cjepiva protiv virusa COVID-19 bila je uistinu izuzetna usprkos svim poteškoćama i ograničenjima u provođenju kliničkog ispitivanja te su udareni temelji razvoja novih načina provođenja kliničkih

ispitivanja i suradnji između različitih interesnih skupina kakva je prije pandemije bila teško zamisliva (2).

Sponzori i ugovorne istraživačke organizacije nisu imali mnogo izbora te da bi spasili tekuća klinička ispitivanja, morali su u vrlo kratkom vremenu usvojiti kritične elemente decentralizacije ispitivanja: virtualne posjete ispitanika, elektronski informirani pristanak te izdavanje ispitivanog lijeka i provođenje uzorkovanja u domovima ispitanika.

Tako nas je COVID-19, nametanjem ograničenja u osobnim interakcijama primorao na još veću navezanost na postojeće digitalne tehnologije i razumljivo je da je i farmaceutska industrija prihvatila taj trend iako se bez pretjerivanja može reći da je ta tranzicija kliničkih ispitivanja koju je pandemija ubrzala tek na početku.

Zaključak je više no jasan: pandemija COVID-19 razotkrila je sve slabosti postojećeg, tradicionalnog modela kliničkih ispitivanja, ali je istovremeno pružila farmaceutskoj industriji i regulatornim tijelima jedinstvenu priliku za temeljitu reformu postojećeg sustava kliničkih ispitivanja na globalnoj razini (2).

3.2. Usporedba tradicionalnog i decentraliziranog modela kliničkih ispitivanja

Tradicionalni model kliničkih ispitivanja u središte interesa više stavlja potrebe i zahtjeve sponzora i zdravstvenih ustanova u kojima rade ispitivači u navedenim ispitivanjima. Te ustanove nakon potpisivanja ugovor o kliničkom ispitivanju te inicijacije postaju ispitivački centri.

Ispitanici koji su uspješno prošli probir potpisuju informirani pristanak te su obavezni dolaziti u ustanovu u određenim vremenskim razdobljima kako bi primili ispitivani lijek ako je to lijek za bolničku primjenu, preuzeti zalihe lijeka ako je to lijek za primjenu kod kuće te na redovite pregled i pretrage (engl. *visits* – posjeti). Prilikom posjeta podaci o ispitaniku (vitalni znaci

bolesnika, podaci o uzimanju ispitivanog lijeka, podaci o štetnim događajima te nalazi laboratorijskih i ostalih pretraga) bilježe se u ispitivačkom centru u kliničku bazu podataka.

Distribucija ispitivanog lijeka (engl. *IMP – investigational medicinal product*) u tradicionalnom modelu odvija se isključivo preko centara ispitivanja – ljekarnici u ljekarni ustanove izdaju lijek ispitniku, vode računa o zalihama te roku valjanosti ispitivanog lijeka, a ispitanik vraća osoblju iz ispitivanja ostatak lijeka koji nije konzumirao (ako se radi o peroralnim preparatima) zajedno s ambalažom konzumiranog lijeka. Tako je rukovanje ispitivanim lijekom strogo kontrolirano, vodi se računa o uvjetima čuvanja lijeka te ostalim elementima dobre distribucijske prakse lijekova.

Sponzor angažira i kliničke motritelje bilo *in-house* bilo preko ugovornih istraživačkih organizacija čija je glavna zadaća aktivnost u inicijaciji centra ispitivanja te *on-site* nadzor ispitivača i osoblja ispitivanja kako bi djelovalo sukladno smjernicama ICH te kako bi se očuvala sigurnost i dobrobit svakog pojedinog ispitanika.

Ispitivač u tradicionalnom modelu zadržava veći stupanj kontrole nad procesima.

Iako je tradicionalni model temeljen na znanstvenim smjernicama ICH skupine te pažljivo reguliran zakonodavstvom većine zemalja već je dulje vrijeme jasno da ne zadovoljava potrebe širokih populacija pacijenata, a i sami sponzori susreću se s mnogobrojnim izazovima.

Glavni nedostaci tradicionalnog modela kliničkih ispitivanja njihova su cijena (računa se da je za klinički razvoj novog lijeka potrebno do 3 mlrd. USD) te činjenica da relativno ograničene populacije ispitanika imaju pristup eksperimentalnim terapijama (3).

U većini slučajeva veliki broj ispitanika ne živi blizu centra ispitivanja (i do 80% ispitanika po ispitivanju) te im treba najmanje 2 sata putovanja kako bi obavili posjet, zato što većina razvijenih zemalja odabire ispitivačke centre u većim urbanim sredinama (23). Troškove putovanja

uglavnom snosi sponzor. U određenim situacijama ispitanik mora prenoćiti nakon obavljenog posjeta u centru te se idući dan vraćati kući što također predstavlja dodatni trošak za sponzora.

Takva organizacija uzrokuje prekid u svakodnevnim aktivnostima ispitanika (odlazak na posao, u školu, na fakultet, obiteljske obaveze) te pridonosi povećanoj stopi napuštanja kliničkog ispitivanja.

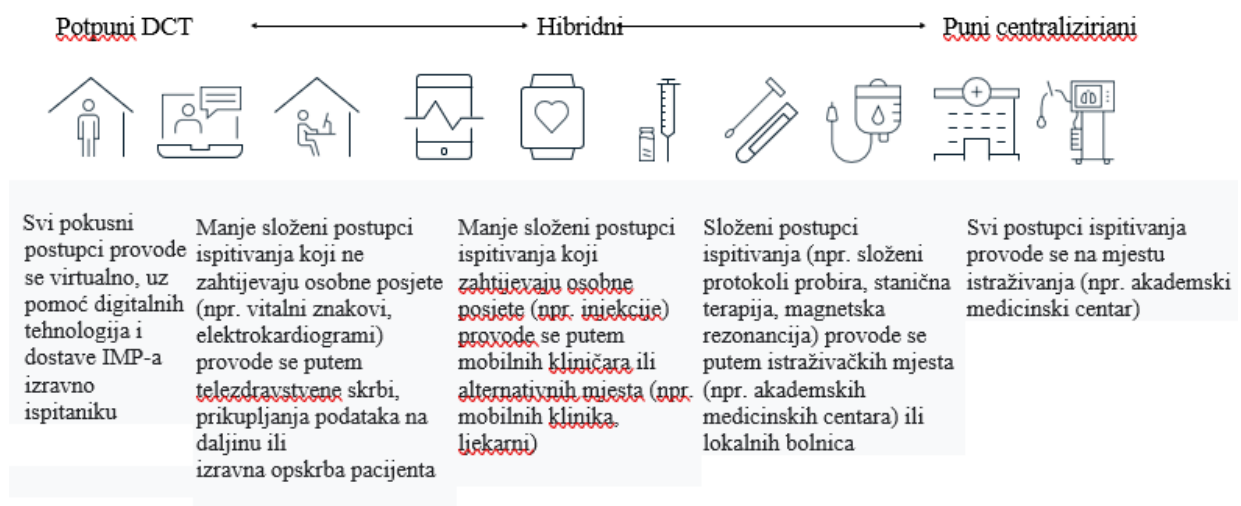
Tradicionalna klinička ispitivanja omogućavaju izravne, osobne interakcije između ispitanika i osoblja iz ispitivanja što pruža određenu psihološku potporu ispitaniku.

Može se zaključiti sljedeće:

- a) tradicionalni pristup kliničkim ispitivanjima vremenski i organizacijski opterećuje ispitanika te stavlja u prvi plan više potrebe sponzora nego samih ispitanika;
- b) tradicionalni pristup ima geografska ograničenja jer ispitanici moraju živjeti relativno blizu centra ispitivanja, a ruralno stanovništvo uglavnom je isključeno iz mogućnosti sudjelovanja u kliničkom ispitivanju. To utječe na raznolikost regrutirane populacije u ispitivanju, ali i na stupanj zadržavanja ispitanika u ispitivanju;
- c) tradicionalno kliničko ispitivanje podrazumijeva interakcije uživo između ispitanika i osoblja iz ispitivanja što je posebno važno kod ispitivanja kroničnih bolesti ili bolesti s terminalnim ishodom;
- d) distribucija ispitivanog lijeka u tradicionalnim kliničkim ispitivanjima pod strogim je nadzorom te u snažnoj koordinaciji između sponzora, proizvodnog mjesta lijeka te centra ispitivanja i osoblja iz ispitivanja što pogoduje očuvanju hladnog lanca i ostalim zahtjevima dobre distribucijske prakse za humane lijekove s posebnim naglaskom na kontrolu neovlaštenog pristupa lijeku.

Decentralizirana klinička ispitivanja pragmatičan su koncept ispitivanja koji kombinira stavljanje ispitanika u središte fokusa (tzv. *patient-centric approach*) s inovativnim digitalnim

tehnologijama počevši od interneta, pametnih telefona, video-poziva pa sve do uporabe namjenskih, visoko sofisticiranih softvera za potrebe kliničkih ispitivanja kao što su eConsent, elektronska testna lista ispitanika (eCRF), eCOA (engl. *electronic Clinical Outcome Assessments*), eDiary i slično, a kako bi se smanjila ili uklonila potreba za osobnim, fizičkim interakcijama između ispitanika i ispitivača. Svju potrebnu skrb koju ispitanik mora primiti u ispitivanju može dobiti u udobnosti vlastitoga doma uz pomoć mobilnih timova koji pružaju medicinsku skrb u kući, a sastoje se uglavnom od medicinskih sestara i tehničara koji su prošli obuku iz plana ispitivanja (5). Iznimke su posjeti probira te složena radiološka snimanja i kirurški zahvati koji se moraju obaviti u ispitivačkom centru ili nekoj drugoj zdravstvenoj ustanovi. Iz tog razloga čisti decentralizirani pristup moguć je samo u fazi IV kliničkih ispitivanja gdje je sigurnosni profil lijeka već prilično dobro poznat. U svim ostalim slučajevima preporučuje se kombinacija centraliziranih i decentraliziranih elemenata kliničkoga ispitivanja, tzv. hibridni model uz eventualnu prilagodbu krajnjih točaka ispitivanja (slika 1).



Slika 1. Dizajn kliničkih ispitivanja, preuzeto i prilagođeno prema (23).

Bez obzira na to radi li se o čistom decentraliziranom modelu ispitivanja (samo virtualni posjeti, ispitanici ne dolaze u centar) ili kombiniranom, dakle hibridnom modelu ispitivanja (povremeni

dolasci ispitanika u centar ispitivanja), DCT-ovi nude priliku za poboljšanje regrutacije ispitanika te njihovo zadržavanje u ispitivanju, pojačanu uključenost te raznolikost populacije ispitanika kao i za smanjenje ukupnih troškova kliničkih ispitivanja lijekova i medicinskih uređaja.

U nastavku je usporedba tradicionalnog i decentraliziranog modela prema najvažnijim aspektima (tablica 1).

Tablica 1. Usporedba modela kliničkih ispitivanja, preuzeto i prilagođeno iz (3, 4).

| Aspekt kliničkog ispitivanja | Tradicionalni model | Decentralizirani model | Hibridni model |
|---|---|--|---|
| Regrutacija ispitanika | U centru ispitivanja | Usmjereno prema ispitaniku, putem e-mail komunikacije i društvenih mreža | Usmjereno prema ispitaniku, djelomično u centru |
| Informirani pristanak | Napismeno, osobnim dolaskom u centar | Elektronski | Elektronski te djelomično u centru ispitivanja |
| Lokacija posjeta u ispitivanju | U centru ispitivanja | Virtualni posjeti, u ispitanikovom domu | U centru ili u ispitanikovom domu |
| Stupnjevi regrutacije | Niski | Visoki | Visoki |
| Raznolikost zastupljenosti ispitanika | Uska | Široka | Široka |
| Kriteriji podobnosti | Uski, kompleksni | Široki, fleksibilni | Pragmatičan |
| Prikupljanje podataka o uzimanju lijeka, zdravstvenom statusu ispitanika, nuspojavama | Bilježe se u centru ispitivanja, zahtjevno | Prijavljuje ispitanik, pojednostavljeni proces | Bilježe se u centru ispitivanja, integracija višestrukih izvora podataka, prijavljuje ispitanik |
| Prikupljanje uzoraka | U centru, uglavnom venepunkcijom te ostalim invazivnim metodama | Kod kuće uz pomoć mobilnih timova za medicinsku skrb u kući, često preko DBS metode (metoda suhe kapi krvi na filter papiru) | U centru ili u ispitanikovom domu |
| Volumen uzorka | Veliki | Mali | Ovisno o ispitivanoj intervenciji |
| Krajnje točke | Ispitivač sudjeluje u | Prijavljuje ispitanik ili ih | Ispitanik i ispitivač |

| | | | |
|--|---------------------------|--|---|
| | kreiranju krajnjih točaka | snima uređaj za prikupljanje podataka | sudjeluju kod prijavljivanja krajnjih točaka |
| Izvorni dokumenti | U centru ispitivanja | Elektronski | Mješoviti izvori |
| Ispitivani lijek | Izdavanje u centru | Isporuka u dom ispitanika | Isporuka u centru ili isporuka u ispitanikov dom ovisno o ispitivanom lijeku/terapiji |
| Postupci iz ispitivanja | U centru | Virtualni, u domu ispitanika | U centru, virtualni |
| Adjudikacija krajnjih točaka | Napismeno, naporna | Automatska, inovativna | Automatska |
| Snaga statističkih testova | Relativno niska | Velika snaga | Umjerena snaga |
| Monitoring | U centru, zahtjevno | Virtualno, na temelju rizika | Virtualno, na temelju rizika |
| Integracija s rutinskom zdravstvenom skrbi | Nema | Potpuna | Djelomična |
| Uključenost ispitanika | Minimalna | Aktivno prikupljanje i diseminacija podataka, visoka uključenost | Aktivno prikupljanje i diseminacija podataka, visoka uključenost |
| Opterećenje ispitanika | Visoko | Umjereno | Umjereno |
| Kultura sponzora | Fleksibilnost kao slabost | Fleksibilnost kao snaga | Fleksibilnost kao snaga |
| Troškovi | ++++ | ++ | ++ |

3.2.2. Izazovi decentraliziranog modela kliničkih ispitivanja

3.2.2.1. Digitalizacija

Specifični softveri koji se rabe u kliničkim ispitivanjima za potrebe virtualnih posjeta, ishođenja informiranog pristanka te praćenja ispitanika zahtijevaju obuku korisnika (ispitanika te osoblja iz ispitivanja) koja može trajati neko vrijeme. Na primjeru programa eConsent za ishođenje informiranog pristanka vidljivo je kako i naizgled jednostavna rješenja mogu imati određene komplikacije za ispitanika. eConsent uvelike olakšava ishođenje informiranog pristanka, lakše se popunjava od papirnog dokumenta te je eventualna korekcija ili nadopuna podataka

jednostavnija, a i lakše se dijeli među interesnim skupinama. No takvi dokumenti zahtijevaju zakonski validiranu metodu elektronskog potpisivanja, a napredni elektronski potpisi zahtijevaju prethodnu identifikaciju i registraciju korisnika što za neke ispitanike može biti komplicirano.

Decentralizirani alati ne mogu se implementirati u ispitivanje preko noći, posebice ako se radi o kasnim fazama multicentričnih ispitivanja koja uključuju nekoliko tisuća ispitanika.

Činjenica da su digitalni alati i tehnologije (internet, pametni telefoni, prijenosna računala, tableti) rasprostranjeni širom svijeta ne znači da su i svakom dostupni, a ni da ih svatko želi koristiti. Procjenjuje se da oko 20 % kućanstava u SAD-u nema širokopojasnu internetsku vezu te da isto toliko kućanstava ne posjeduje pametne telefone (6).

Općenito, ispitanici nižeg stupnja obrazovanja i slabijih prihoda koji nemaju osobno računalo ili pametni telefon te imaju vrlo nisku razinu informatičke pismenosti na taj način mogu biti zakinuti te im može biti otežan pristup i sudjelovanje u ispitivanju (9).

Sponzor je obavezan provesti i kliničku validaciju svih digitalnih alata te pružati kontinuiranu potporu u njihovu tehničkom održavanju. To zahtijeva dodatne organizacijske i financijske resurse.

Isto tako važna je i pravilna edukacija ispitanika o pravilnoj uporabi uređaja jer inače može doći do nenamjenske primjene uređaja i tada se postavlja pitanje ne služi li zapravo dotični DCT za kliničko ispitivanje samog medicinskog uređaja. To je primjer ispreplitanja regulative za medicinske uređaje i za lijekove (2).

3.2.2.2. Isporuka ispitivanog lijeka u ispitanikov dom

U decentraliziranom modelu ispitivani lijek isporučuje se ispitaniku izravno kod kuće ili mu ga daje medicinska sestra / tehničar iz mobilnih timova za skrb u kući ako se radi npr. o infuziji ispitivanog lijeka ili kakvu drugom parenteralnom obliku lijeka. Takav *direct-to-patient* (u nastavku DTP) pristup sigurno pogoduje ispitaniku, skraćuje vrijeme posjeta centru ispitivanja te smanjuje troškove skladištenja ispitivanog lijeka no postavlja određene logističke zahtjeve

pred sponzora / ugovornu istraživačku organizaciju ali i određena pravna pitanja vezanja uz rukovanje ispitivanim lijekom (7).

Općenito, prilikom provođenja kliničkih ispitivanja sponzor i ispitivač suočavaju se s kompleksnim interakcijama međunarodnih i nacionalnih uredbi i smjernica te zahtjeva lokalnih etičkih povjerenstava (7).

U zemljama EU-a pravni status isporuke ispitivanog lijeka u ispitanikov dom kompleksan je i nejasan jer niti jedna država članica EU-a / EGP-a nema u svojoj legislativi o kliničkim ispitivanjima definiran dom ispitanika kao mjesto provođenja kliničkog ispitivanja (možda zato što smjernica E17 ICH koja obrađuje multiregionalna klinička ispitivanja također ne spominje dom ispitanika), a ni jasne odrednice što se smatra zakonski prihvatljivim, a što ne prilikom isporuke ispitivanog lijeka ispitaniku u njegov dom iako gotovo sve države članice EU-a / EGP-a imaju u svojim nacionalnim legislativama propisane kazne za nepravilnosti u distribuciji lijekova odnosno za odstupanje od Dobre kliničke prakse (engl. *GCP – Good clinical practice*). To je između ostalog i posljedica izostanka ozbiljnih analiza koristi i rizika DTP-a od strane regulatornih tijela država članica. Izuzetak je grčko zakonodavstvo koje je provelo ocjenu rizika DTP-a u fazi I kliničkih ispitivanja 2016. godine (7).

To stavlja i sponzore i ispitivače u nezgodan položaj jer postoji mogućnost kriminalnog prekršaja u pojedinoj državi članici vezano uz uvoz i izravnu distribuciju IMP-a ispitanicima.

Nadalje, postavlja se i važno pitanje: što točno podrazumijeva isporuka lijeka u ispitanikov dom? Je li to izravna dostava lijeka ispitaniku od strane kurira? Može li član obitelji ispitanika preuzeti pošiljku ispitivanog lijeka ili ne? Može li se ispitivani lijek slati poštanskom službom? Zakoni Ujedinjenog Kraljevstva tvrde da je to moguće. Norveška pak legislativa propisuje da kurir dostave uruči ispitivani lijek samo ispitaniku i nikome više te da sponzor ne smije izravno dostavljati lijek ispitaniku. Regulatorna tijela u Ujedinjenom Kraljevstvu čak su i izdala

smjernice za obučavanje ispitanika za samostalnu primjenu ispitivanog lijeka, no Ujedinjeno Kraljevstvo sada je zbog Brexita treća zemlja u odnosu na države članice EU-a / EGP-a.

Stoga poseban izazov predstavlja slanje ispitivanog lijeka iz Ujedinjenog Kraljevstva u države članice EU-a / EGP-a.

Rijetke su zemlje EU / EGP-a poput Švedske, koje imaju reguliranu politiku uvoza IMP-a iz Ujedinjenog Kraljevstva za švedske ispitanike uz koordinaciju i potporu lokalnih ljekarni. No, tu se ne radi o klasičnom DTP-u. već ispitanik mora doći osobno i preuzeti lijek u lokalnoj ljekarni (7).

Od logističkih izazova, svakako valja istaknuti imperitive očuvanja hladnog lanca prilikom distribucije IMP-ova koji zahtijevaju rukovanje na određenim temperaturama, što je dio pravila dobre distribucijske prakse lijekovima.

Iz svih prethodno navedenih problema čini se da je glavni uzrok takve situacije neujednačena implementacija europske direktive 2001/20/EZ po državama članicama.

Stoga je iznimno važno što prije harmonizirati nacionalne zakone o kliničkim ispitivanjima u EU-u / EGP-u (7, 9).

3.2.2.3. Uzorkovanje ispitanika

Uzimanje uzoraka od ispitanika u decentraliziranom modelu odvija se u domu ispitanika, a ne više u ispitivačkom centru. Obučeni timovi za medicinsku skrb u kući preuzimaju te zadatke ali u budućnosti se predviđa i primjena uređaja za samostalno uzorkovanje ispitanika.

Specifičan problem koji se javlja pri svakom kliničkom ispitivanju jeste i uzimanje uzoraka od ispitanika jer se obično radi o velikim količinama uzoraka kojima treba pravodobno i precizno rukovati da bi se od njih dobili valjani rezultati analize.

Zasada je zlatno pravilo da je uzorak tekući krvi ispitanika najveći izvor podataka u kliničkim ispitivanjima – dakle, metoda venepunkcije uporabom *vacutainer* sustava. No, kao što je

prethodno spomenuto, volumeni uzetih uzoraka su veliki, a za stvarne potrebe analize vrlo je često dovoljna tek kap krvi (engl. *DBS – dry blood spot*) jer se limiti detekcije kod mnogih laboratorijskih testova tako povećavaju (2).

Stoga se ovaj izazov odnosi ponajviše na ugovorne istraživačke organizacije koje najčešće pružaju usluge laboratorija za obradu uzoraka jer moraju razmisliti o promjeni matrica uzorkovanja iz makro u mikro uzorkovanje, razvoju novih testova, prilagodbi hodograma rada, ali i o novom formatu uzoraka koji će dobivati. Proizvođači medicinskih uređaja za laboratorijsku i *in-vitro* dijagnostiku moraju razvijati te validirati nove uređaje za mikro uzorkovanje na daljinu koji su dovoljno precizni, ali i *user-friendly* za ispitanike (2).

3.2.2.4. Etički aspekti decentraliziranih kliničkih ispitivanja

Zaštita osobnih podataka ispitanika u decentraliziranom kliničkom ispitivanju veliki je izazov prvenstveno zbog nejednakog stupnja zakonske zaštite podataka pojedinca od države do države. Posebice su problematične pojedine zemlje poput Kine. Kina je izdala zakone o zaštiti osobnih podataka te kibernetičkoj sigurnosti, ali bojazni sponzora o zaštiti podataka ispitanika u decentraliziranom kliničkom ispitivanju i dalje su prisutne jer postoje očite razlike u shvaćanju zaštite podataka u zakonima zapadnih zemalja i onih kineskih.

Iako je barem u EU-u, zaštita osobnih podataka zakonski čvrsto definirana (Općom uredbom o zaštiti podataka – GDPR), decentralizacija kliničkih ispitivanja koja podrazumijeva izmještanje velikog broj postupaka iz ispitivanja izvan centra ispitivanja te primjenu digitalnih alata predstavlja rizik za očuvanje povjerljivosti osobnih podataka ispitanika zbog uključenosti većeg broj trećih, ugovornih strana koje npr. isporučuju IMP u ispitanikov dom, sudjeluju u primjeni IMP-a ispitaniku (mobilni timovi za skrb u kući) te uzorkovanju ispitanika. Sama primjena digitalnih alata također predstavlja rizik od curenja osobnih podataka ispitanika. Sponzori i

ugovorne istraživačke organizacije stoga moraju osigurati politike zaštite osobnih informacija ispitanika, a isto se očekuje i od regulatornih tijela.

Svakako, začuđuje i činjenica da decentralizirana klinička ispitivanja, iako u stalnom porastu, još uvijek nisu predmet dubljih, dobro dokumentiranih rasprava stručnjaka za bioetiku (9).

3.2.2.5. Kvaliteta podataka iz decentraliziranog ispitivanja

Podaci dobiveni iz DCT-a su podaci *real-time* podaci, što znači da su dobiveni u realnom vremenu i okruženju ispitanika te na automatizirani način, putem preciznih i validiranih digitalnih alata (npr. prema kriterijima HIPAA i 21-CFR dio 11) te se čini da je kvaliteta takvih podataka ne samo očuvana nego i unaprjeđena u odnosu na tradicionalna klinička ispitivanja. No, zbog tehničkih kvarova na digitalnim uređajima te njihovim nepravilnim korištenjem može doći do prekida prijenosa podataka te do narušavanja njihove kvalitete. Kao i sa svim elektronskim uređajima, postoji i mogućnost neovlaštenog pristupa podacima i krađe te zloupotrebe podataka.

Planovi ispitivanja većine kliničkih ispitivanja propisuju određene testove ne-laboratorijske prirode koji su ipak standardizirani te se moraju provesti pod određenim uvjetima. Jedan od takvih testova jest šestominutni test hodanja koji se radi u ispitivanjima terapija za periferne arterijske bolesti. Takav test mora se provesti tako da ispitanik hoda na čvrstoj i ravnoj površini, a duljina hoda mora biti točno zabilježena. Upitno je može li svaki pojedini ispitanik može osigurati takve uvjete provođenja testa kod kuće, koliko se god jednostavnima činili.

Tako određeni testovi gube na dosljednosti i pouzdanosti, a kvaliteta podataka koji se dobivaju u takvim testovima postaje upitna. Slična razlika između rezultata dobivenih u kliničkom okruženju centra te kod kuće jest i mjerenje arterijskog tlaka krvi. Iz toga je vidljivo da kvaliteta podataka iz kliničkog ispitivanja ne ovisi samo o kvalitetnoj primjeni digitalnih alata već i o okruženju u kojemu se provede testiranja (9).

Potrebno je svakako posvetiti punu pozornost pravilnoj obuci svih interesnih skupina u primjeni angažiranih digitalnih alata u ispitivanju.

Sama obrada podataka zahtjeva pridržavanje načela ALCOA (engl. *attributable, legible, contemporaenous, original, accurate*) i FAIR (engl. *Findable, accesible, interoperable, reusable*), a podaci moraju biti obrađeni:

- zakonito, korektno i transparentno
- s ograničenom svrhom
- uz nužnu minimizaciju
- točno i ažurno
- uz pravično čuvanje
- s integritetom i povjerljivošću
- odgovorno (9).

3.2.2.6. Socijalna dimenzija ispitanika u DCT-u

S obzirom na to da DCT uvelike reducira ili čak u potpunosti eliminira potrebu za *face-to-face* interakcijama između ispitanika i osoblja iz ispitivanja to može dovesti u pitanje kvalitetu odnosa između ispitanika i ispitivača, posebice ako se radi u dugotrajnijim ispitivanjima koje obuhvaćaju složene, kronične indikacije. Čak i kada su svi posjeti virtualni, sastanci licem u lice između ispitivača i ispitanika uporabom kamere prilikom video-sastanaka nužni su i kao psihološka potpora ispitaniku, što može poboljšati njegov stupanj sukladnosti s postupcima iz ispitivanja te utjecati na njegov ostanak u ispitivanju do kraja (engl. *retention*).

Također, kada ispitanik obavlja posjete virtualno gubi mogućnost susreta s drugim ispitanicima u centru. Na taj način nije negativno opterećen negativnim iskustvima i zdravstvenim problemima drugih sudionika u ispitivanju, ali s druge strane ne može podijeliti s njima ni

pozitivna iskustva. Tako se stvara ozračje svojevrsne izolacije ispitanika koje dugoročno, a ne može biti idealno ni za ispitanika ni za njegovo kvalitetno sudjelovanje u ispitivanju (9).

3.2.2.7. Prilagodba sustava kvalitete sponzora i ugovornih istraživačkih organizacija

Nove metode provođenja kliničkih ispitivanja također zahtijevaju prilagodbu standardnih operativnih procedura sponzora te pripadajućih obrazaca, priručnika i radnih uputa za klinički razvoj lijekova te re-educiranje osoblja sponzora, osoblja centra ispitivanja te po potrebi ugovorne istraživačke organizacije/organizacija koje podupiru provođenje kliničkog ispitivanja. Posebno je važno pravovremeno i kvalitetno provesti i dokumentirati validacije digitalnih alata koji će se koristiti u kliničkim ispitivanjima.

S obzirom na porast sudjelovanja trećih strana u kliničkim ispitivanjima (dobavljači digitalnih rješenja, mobilni medicinski timovi za njegu u kući, osiguravatelji logističkih rješenja za isporuku ispitivanog lijeka, lokalne zdravstvene ustanove koje preuzimaju pojedine aktivnosti od centara ispitivanja i sl.), potrebno je također provesti pravovremenu kvalifikaciju istih te procjenu rizika poslovanja s istima i jasno definirati suradnju pismenim ugovorima.

To su procesi koji uključuju više od jednoga odjela sponzora, a moraju se interno regulirati metodama osiguranja kvalitete kako bi sponzor bio sukladan zahtjevima dobrih poslovnih praksi u farmaceutskoj industriji što zahtijeva određeno vrijeme i resurse (2, 9).

4. RASPRAVA

U ovom je radu prikazani razvojni put decentraliziranih kliničkih ispitivanja koji je ubrzan pandemijom virusa COVID-19 te ratom u Ukrajini, njihove prednosti i nedostaci te njihova zastupljenost i financijska isplativost.

4.1 Pregled regulatornih okvira za decentralizirana klinička ispitivanja

Nakon proljeća 2020. regulatornim tijelima u EU-u i SAD-u postalo je jasno da će se paradigma “novo normalno” koja se uvriježila pri pandemiji virusa COVID-19 virusa morati primjenjivati ne samo na tekuća klinička ispitivanja već i na buduća te da su potrebne hitne, ali i jasne regulatorne smjernice i preporuke za prilagodbu modela kliničkih ispitivanja uslijed pandemije. U tome su prednjačila regulatorna tijela EU i SAD-a (EMA te FDA), dok su Health Canada i kineski FDA navedene smjernice objavili tijekom 2021. i 2022. godine (13, 14,15).

Bitno je napomenuti da su te smjernice donesene kao privremene preporuke tijekom trajanja pandemije virusa COVID-19, ali mnogi sponzori kao i regulatorna tijela shvaćaju da se model kliničkih ispitivanja značajno mijenja te da će te smjernice biti važeće i nakon pandemije.

Tim više što alati decentraliziranja kliničkih ispitivanja postoje već godinama, a njihova primjena nije precizno regulirana u sklopu dobre kliničke prakse niti postojećih nacionalnih legislativa kako u EU-u tako i u ostatku svijeta. Izuzetak je danska agencija za lijekove koja je izdala smjernice za primjenu decentraliziranih elemenata u kliničkim ispitivanjima kao nacrt budućeg nacionalnog zakona o decentraliziranom ispitivanju ali također referirajući se na smjernice o ponašanju tijekom pandemije virusa COVID-19 te najavljujući razvoj daljnjeg zakonskog okvira po tom pitanju. Tu je jasno podržala decentralizirana ispitivanja, ali ne na uštrb prava i sigurnosti ispitanika, integriteta podataka iz ispitivanja te opterećenja centara ispitivanja.

Smjernice regulatornih tijela predstavile su općenito potporu za spašavanje postojećih kliničkih ispitivanja, ali nisu dala konkretne odgovore kako će sponzori riješiti problem propuštenih kliničkih posjeta te podataka koji nedostaju, a jasno su se ogradila i od savjetovanja u izboru digitalnih krajnjih točaka ispitivanja.

FDA je u ožujku 2020. izdala smjernicu *Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency* za sponzore, ispitivače i etička povjerenstva koja propisuje sljedeće mjere decentralizacije kliničkog ispitivanja uslijed pandemije (14):

- 1) Zaštitu prava ispitanika kao primarnu zadaću sponzora i etičkih povjerenstava.
- 2) Prilagodbu sadržaja planova ispitivanja (posebice vezano uz prikupljanje podataka o krajnjim točkama učinkovitosti ispitivanja), obrazaca informiranog pristanka, uputa za ispitivača te standardnih operativnih procedura, kao i pripremu sponzora na odstupanja od plana ispitivanja, kako bi iste odobrila etička povjerenstva što je prije moguće.
- 3) Ishođenje informiranih pristanaka te upravljanje ostalim dokumentima iz ispitivanja putem digitalnih alata koje treba validirati i održavati, a ispitanike obučiti o njihovoj primjeni.
- 4) Organizacija podjele ispitivanog lijeka ispitanicima putem metoda sigurne dostave, u domove ispitanika.
- 5) Organizacija posjeta ispitanika ispitivačkim centrima – prelazak na virtualne odnosno kućne posjete ispitanicima ovlaštenog osoblja iz ispitivanja u svrhu pregleda, testiranja i komunikacije s ispitanicima.
- 6) Točno bilježenje informacija iz ispitivanja koje nedostaju na testnim listama ispitanika.
- 7) Organizaciju središnjeg i monitoringa kliničkog ispitivanja na daljinu umjesto monitoringa u samom centru.

Dugoročno gledano, takve preporuke FDA-e u biti su podržale inicijative za poboljšano uključivanje slabo zastupljenih dijelova američke populacije u klinička ispitivanja (*Project Equity* inicijativa Centra za onkologiju FDA-e za demografski podjednako uključivanje ispitanika u ispitivanja onkoloških lijekova kako bi populacija kojoj je ispitivani lijek namijenjen bila ravnomjerno zastupljena u ispitivanju te *Project Silver* za intenzivnije uključivanje osoba starijih od 65 godina u klinička ispitivanja).

Europska agencije za lijekove, kao što je prethodno spomenuto, u suradnji s HMA-om te Europskom komisijom izdala je Preporuke za decentralizirane elemente u kliničkim ispitivanjima u prosincu 2022. kojima su prethodile Smjernice za provođenje kliničkih ispitivanja tijekom pandemije virusa COVID-19 iz 2020. godine (11).

Preporuka, u skladu s ICH smjernicama o dobroj kliničkoj praksi te Uredbom 536/2014 naglašava potrebu za utvrđivanjem je li decentralizirani element kritičan za sigurnost ispitanika, integritet ispitivanja, kvalitetu podataka i usvajanje pristupa proporcionalnog riziku (11).

Prvi dio Preporuke navodi detaljne smjernice o najvažnijim elementima decentraliziranog ispitivanja: pružanje informacija ispitanicima na daljinu, elektronski informirani pristanak, izdavanje i primjena ispitivanog lijeka te monitoring ispitivanja na daljinu. U drugom se dijelu navode regulatorne uredbe o decentraliziranim elementima kliničkog ispitivanja po zemljama članicama EU/EEA koje nisu harmonizirane. Te se uredbe ipak ne mogu tumačiti kao zakonski akti, no jako su bitne za sponzora te ugovorne istraživačke organizacije prilikom planiranja DCT-a jer ne podržavaju sva regulatorna tijela u EU-a/ EGP-a sve decentralizirane elemente kliničkih ispitivanja (11, 12, 13).

Ostatak Preporuke jasno definira potrebu da se uloga sponzora, ispitivača i ostalih interesnih skupina u takvu ispitivanju mora jasno definirati u planu ispitivanju kao i svi delegirani zadaci (posebice isporuka ispitivanog lijeka) te da odnosi s trećim stranama kojima su delegirani određeni zadaci u kliničkim ispitivanju moraju biti pokrivenim pisanim ugovorima. Sponzori bi

trebali pripremiti upute za ispitanike s informacijama o digitalnim alatima koji će se koristiti u ispitivanju te osigurati mogućnosti za nesmetano ishođenje informiranog pristanka na daljinu, uz prethodnu pripremu komunikacijskog plana za sve uključene interesne skupine.

Nesklad u regulatornim zahtjevima za DCT najbolje se vidi na primjerima zemalja jugoistočne Europe i Turske - dok se većina zemalja slaže u primjeni video i telefonskih posjeta, najviše je razlika po pitanju informiranog pristanka te izdavanja i primjene ispitivanog lijeka. No, svim je zemljama EU-a zajedničko da nemaju zakone o DCT-u te da se sve regulatorne preporuke za DCT temelje na nacionalnim preporukama za provođenje kliničkih ispitivanja tijekom trajanja pandemije virusa COVID-19. Postupnim slabljenjem pandemije te se preporuke ukidaju, ali mnoge zemlje EU-a ne pružaju nikakve produljene / dodatne smjernice za DCT (npr. Bugarska, Rumunjska). Zemlje poput Češke i Mađarske dopuštaju hibridne modele kliničkih ispitivanja i u razdoblju nakon pandemije, s tim da odobravaju virtualne posjete, monitoring na daljinu te izdavanje i primjenu ispitivanog lijeka u domu ispitanika ali potpisivanje informiranog pristanka mora se i dalje provoditi u osobnom posjetu ispitanika centru ispitivanja. Tu zasada nema prostora za fleksibilnost. I Mađarska i Češka izdale su kratke upute za DCT u postpandemijskom razdoblju koje služe kao referencije njihovim agencijama za lijekove kod odobravanja plana ispitivanja. Mađarska također zahtijeva da isporuku ispitivanog lijeka u dom ispitanika mora prethodno odobriti nacionalna agencija za lijekove, a Češka to ne dopušta za lijekove koji se moraju prethodno pripremiti za primjenu rekonstitucijom s odgovarajućim otapalom što mora provesti zdravstveni radnik (15).

Rumunjski zakoni priznaju primjenu telemedicine za kurativne i profilaktičke terapije ali ne i za eksperimentalne. Rumunjska agencija za lijekove izdala je preporuke tijekom trajanja pandemije za uvođenje decentraliziranih elemenata u klinička ispitivanja poput virtualnih posjeta, monitoringa ispitivanja na daljinu te alternativnih metoda isporuke ispitivanog lijeka.

U zemljama Europe koje ne pripadaju EU-u situacija s regulatornim/zakonskim okvirom za DCT je slična: nema zakonskog okvira, te se sponzori i agencije oslanjaju na preporuke za provođenje kliničkih ispitivanja izdane tijekom pandemije virusa COVID-19. U Srbiji je moguće npr. provesti ponovno ishođenje informiranog pristanka virtualno, ali se prilikom sljedećeg fizičkog posjeta ispitanika centru taj pristanak mora verificirati. Iako vlada Republike Srbije ima program za digitalizaciju primarnog zdravstvenog sektora, on ne pokriva klinička ispitivanja.

U Turskoj je trenutno moguće provoditi monitoring na daljinu pod uvjetom da se ispitanik s tim slaže te da nisu ugroženi osobni podaci ispitanika. No, strogo je zabranjeno ishođenje informiranog pristanka na daljinu.

Slovačka također ne dopušta verifikaciju izvora podataka daljinu uz iznimku kliničkih ispitivanja ranjive populacije (djeca, osobe s posebnim potrebama te osobe s uznapredovanom demencijom). Moguće je ishođenje informiranog pristanka na daljinu ali uz primjenu validiranog alata za elektronsko potpisivanje.

U Hrvatskoj je moguća primjena alata za verifikaciju izvora podataka na daljinu, ali uz prethodni zahtjev Etičkom povjerenstvu za odobrenje primjene istoga. Omogućeno je potpisivanje informiranog pristanka na daljinu.

Zaključak je da implementacija decentraliziranih elemenata kliničkih ispitivanja još uvijek nije ujednačena u Europi te da nedostaju čvrsti nacionalni zakonski okviri o DCT-u (15).

Health Canada vrlo je brzo reagirala na pandemijska ograničenja te izdala privremene preporuke za provođenje kliničkih ispitivanja koje su uključivale određene decentralizirane mjere tijekom pandemije, a 2022. godine, nakon niza konzultacija s nekoliko najvažnijih interesnih skupina usvojila inicijativu o modernizaciji kliničkih ispitivanja s decentralizacijom kao jednom od temeljnih postavki.

S obzirom na to da je Kanada velika zemlja koja ima preko 30 % ruralnog stanovništva koje živi daleko od velikih urbanih, kliničkih centara, njihovo uključivanje u određeno kliničko ispitivanje

čini financijski je logistički zahtjevno za sponzora (16). Health Canada, slično kao i FDA želi što bolju uključenost svoje populacije u klinička ispitivanja tako da i osobe koje stanuju daleko od urbanih centara te one koje su zbog slabe pokretljivosti spriječene sudjelovati u regrutacijama dobiju priliku postati ispitanici.

Kroz prethodno navedene konzultacije Health Canada željela je olakšati provođenje decentraliziranih kliničkih ispitivanja s posebnim naglaskom na sljedeće prijedloge:

- Promjena formulacije zahtjeva u propisima iz „pisani informirani pristanak“ u „dokumentirani informirani pristanak“. Daljnje bi tumačenje bilo opisano u smjernicama, gdje bi se „dokumentirano“ u ovom slučaju tumačilo kao elektronički potpis, videozapis ili audiozapis procesa pristanka kada sudionik pruži verbalnu potvrdu;
- Omogućavanje svjedoku da potvrdi da je informirani pristanak dan ako je potrebno u iznimnim okolnostima;
- Definiranje „mjesta ispitivanja“ u legislativi kao „mjesta(a) gdje se zapravo provode aktivnosti povezane s ispitivanjem“, gdje bi „aktivnosti povezane s ispitivanjem“ mogle uključivati regrutiranje, informirani pristanak, praćenje i posjete koji se obavljaju na virtualan način;
- Omogućavanje veće fleksibilnosti za vrste zdravstvenih radnika koji mogu biti kvalificirani ispitivači u kliničkim ispitivanjima. Vrsta kvalifikacije potrebna za kvalificiranog ispitivača određivala bi se od slučaja do slučaja pregledom plana ispitivanja u fazi odobravanja i/ili od strane etičkog povjerenstva prije početka ispitivanja ili bi se alternativno definirala u legislativi (16).

Čini se da i Kina želi postići „*patient-centric*“ pristup kliničkim ispitivanjima kroz decentralizacijom što je iznimno bitno za tu najmnogoljudniju zemlju na svijetu čiji je visoki postotak populacije još uvijek „*treatment-naïve*“, a potreba za novim lijekovima u stalnom je porastu.

Dobrobiti DCT-a pokazale su se iznimno bitnima u Kini nakon izbijanja pandemije – mnogi su se centri ispitivanja zatvorili, a nastavak ispitivanja bio je moguć samo virtualnim posjetima.

Ono što zabrinjava sponzore i ugovorne istraživačke organizacije jest nedostatak službene legistative iz područja decentraliziranih kliničkih ispitivanja. Ipak, Kineski centar za evaluaciju lijekova objavio je 2022. godine tri smjernice za decentralizirana klinička ispitivanja (na kineskom jeziku):

- *Technical Guidance for the Design of Patient-Focused Clinical Trials*
- *Technical Guidance for the Implementation of Patient-Focused Clinical Trials*
- *Technical Guidance for Benefit-Risk Assessment of Patient-Focused Clinical Trials*

Smjernice obuhvaćaju dizajn kliničkih ispitivanja, implementaciju te procjenu koristi i rizika u decentraliziranim ispitivanjima.

Valja naglasiti da je kineski sustav kliničkih ispitivanja ipak različit od zapadnjačkog jer Ured za klinička ispitivanja u kliničkim centrima ima mnogo veće ovlasti u provođenju kliničkih ispitivanja nego što je to slučaj u EU-u ili SAD-u, a glavne znanstvene smjernice za provođenje kliničkih ispitivanja one su koje izdaju National Medical Products Administration (NMPA) i Human Genetic Resources Administration of China (HGRAC), iako je Kina postala osma članica ICH-a i time se obavezala na usklađivanje svojih zakona o lijekovima i farmaceutskoj industriji sa zakonima ostalih članica (17).

4.2. Decentralizacija kliničkih ispitivanja u Ukrajini uslijed ratnih zbivanja

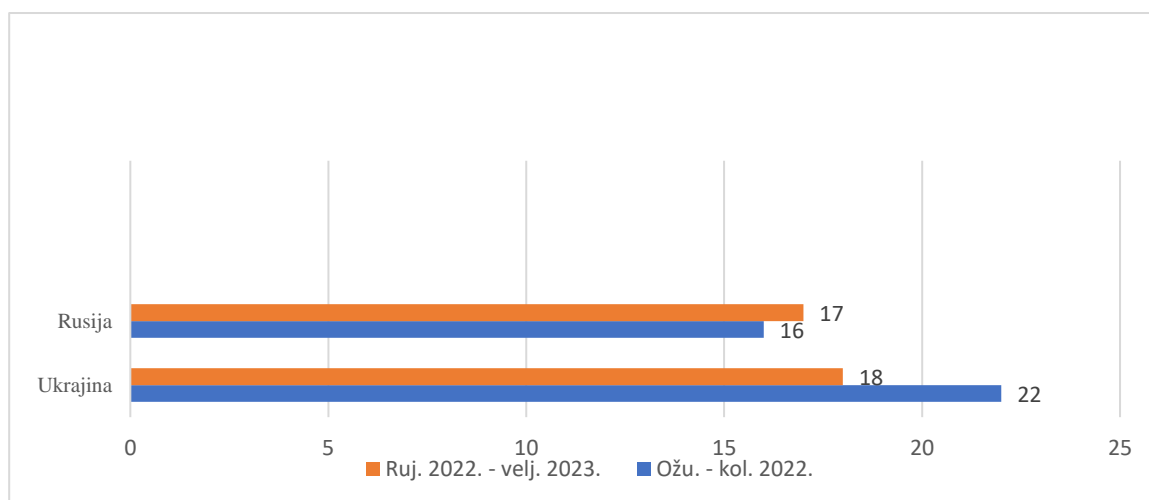
Drugi čimbenik s (lokalnim/regionalnim) utjecajem na promjenu modela kliničkih ispitivanja jesu ratna zbivanja u Ukrajini od veljače 2022. uzrokovana potpuno neočekivanom ruskom invazijom. Ukrajina je zemlja veličine slična Njemačkoj s preko 40 milijuna stanovnika.

Prije početka rata, bila je značajno farmaceutsko tržište te vrlo zanimljiva nemalom broju sponzora kliničkih ispitivanja zbog centraliziranog zdravstvenog sustava, dobro obučениh ispitivača te relativno niskih troškova ispitivanja po ispitaniku. U trenutku izbijanja ratnog sukoba u Ukrajini u tijeku su bila klinička ispitivanja 251 ispitivanog lijeka / medicinskog uređaja. Bila su odobrena 794 klinička ispitivanja, a aktivna njih 584, a po terapijskom području najzastupljenija su bila klinička ispitivanja iz onkologije (karcinom pluća, rak dojke) (18, 20).

Prema podacima Globalne baze kliničkih ispitivanja, preko 70 kliničkih ispitivanja stranih sponzora u Ukrajini i Rusiji prekinuto je uslijed ratnih zbivanja. Od toga polovica ispitivanja imaju centre i u Rusiji i u Ukrajini (22, slika 2).

Ruska invazija imala je veliki utjecaj na ukrajinski zdravstveni sustav. Svaka deseta bolnica stradala je uslijed ratnih aktivnosti, a ljudski resursi u ukrajinskom zdravstvu preraspodijelili su se na pružanje pomoći ranjenim civilima i vojnicima, tako da je ostalo vrlo malo raspoloživih zdravstvenih radnika za sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima. To je bio velik udarac sponzorima jer su prije ratnog sukoba ukrajinski centri ispitivanja bili visoko učinkoviti, a troškovi tradicionalnog modela kliničkog ispitivanja po ispitaniku relativno niski u odnosu na druge zemlje.

Najgora je situacija po tom pitanju u istočnoj Ukrajini, dok središnja i zapadna Ukrajina zadržavaju privid normalnosti s obzirom na klinička ispitivanja i opći status zdravstvenog sustava te će se po mišljenju ugovornih istraživačkih organizacija u susjednim zemljama znatan dio stranih sponzora tijekom narednih 12 do 18 mjeseci vratiti u Ukrajinu i nastaviti sa svojim kliničkim programima (19, 21).



Slika 2. Broj kliničkih ispitivanja pogođenih ratom s centrom u Ukrajini ili Rusiji, preuzeto i prilagođeno iz (22).

S prvim ratnim danima bilo je jasno da se u Ukrajini barem neko vrijeme neće odobravati nova klinička ispitivanja, a većina tekućih ispitivanja morala je obustaviti regrutaciju ispitanika.

Logistika uzoraka bila je u potpunosti narušena, a monitoring centara te prikupljanje podataka uvelike ugroženi. K tomu, znatan dio ispitanika pridružio se izbjegličkom valu iz zemlje (8,2 milijuna izbjeglica u 2022.).

Najteže su pritom bili pogođeni ispitanici iz onkoloških kliničkih ispitivanja koji su ostali bez prijeko potrebnih lijekova.

Sponzori su imali svega nekoliko opcija na raspolaganju ako su željeli očuvati svoj integritet ispitivanja:

- otpustiti ukrajinske ispitanike te regrutirati ispitanike iz drugih zemalja kako bi zamijenili ukrajinske ispitanike;
- prebaciti ukrajinske ispitanike u ispitivačke centre u ostalim državama;
- pustiti ukrajinske ispitanike da nastave sudjelovati u kliničkim ispitivanjima tamo gdje se trenutno nalaze uz primjenu decentraliziranih elemenata poput virtualnih posjeta te prikupljanja podataka na daljinu.

Državni stručni centar (ukr. Державний експертний центр МОЗ України, „SEC“) je izdao preporuke za postupanja u kliničkim ispitivanjima u pandemiji u travnju 2020. godine usklađene s preporukama EMA-e sadržavajući detaljne opise određenih elemenata decentralizacije. COVID preporuke potvrdio je Centar 1. lipnja 2022. godine u sklopu Preporuka za provođenje kliničkih ispitivanja pod Ratnim zakonima koji su stupili na snagu u Ukrajini 19. veljače 2023 (15). Navedene preporuke omogućile su *off-site* monitoring ispitanika uz pomoć telemedicine – telefonski ili virtualni posjeti ispitanika te rSDV (koji treba detaljno opisati u dokumentaciji iz kliničkog ispitivanja npr. u informiranom pristanku). Informirani pristanak moguće je potpisati osobno ili elektronski te poslati ispitivaču e-poštom ili redovnom poštom. Kod ažuriranja informiranog pristanka dovoljan je usmeni pristanak ispitanika preko video poziva, ali potrebno je što prije dostaviti potpisani ažurirani pristanak elektronski ili redovnom poštom. Sponzori šalju ažuriranu kliničku dokumentaciju SEC-u elektronski, a originali se dostavljaju kasnije redovnom poštom. Dopuštena je isporuka ispitivanog lijeka u dom ispitanika putem nezavisnih distributera pod uvjetom da su sklopili ugovor sa sponzorom, a lokalni laboratoriji mogu obavljati analize uzoraka ispitanika (15, 20, 21).

EMA je izdala službenu preporuku sponzorima da u uskoj suradnji s centrima ispitivanja u Ukrajini što više primjenjuju decentralizirane alate u svojim ispitivanjima pozivajući se na preporuke koje je izdala za provođenje kliničkih ispitivanja tijekom pandemije virusa COVID-19.

I doista, restrikcije nametnute pandemijom virusa COVID-19 pripremile su ukrajinske centre ispitivanja na decentralizirani model kliničkih ispitivanja kakav će postati neophodan u Ukrajini 2022. godine. Preporuke Centra za sponzore i CRO-ove u Ukrajini usklađene su s preporukama EMA-e (tablica 2).

Tablica 2. Preporuke SEC-a za provođenje kliničkih ispitivanja u Ukrajini u ratnim uvjetima, preuzeto i prilagođeno iz (20, 21).

| Aktivnost | Preporuka Centra |
|---------------------------------------|---|
| Nova ispitivanja i centri ispitivanja | <ul style="list-style-type: none"> • sponzori moraju kritički razmotriti pokretanje: novih ispitivanja, aktivaciju novih centara ispitivanja i regrutaciju novih ispitanika • u slučaju ograničenog kretanja fizički posjeti pretvaraju se u telefonske i video posjete |
| Prioritizacija pacijenata | <ul style="list-style-type: none"> • sponzori moraju osigurati sve što je u njihovoj moći kako bi osigurali neprekidnu isporuku IMP-a svim ispitanicima |
| Čuvanje i skladištenje IMP-a | <ul style="list-style-type: none"> • dopuštena alternativna isporuka IMP-a u skladu s uvjetima čuvanja i transporta prema proizvođaču • dopušteno je alternativno čuvanje IMP-a bez posebne dozvole Ministarstva zdravstva |
| Uvoz i izvoz ispitivanog lijeka | <ul style="list-style-type: none"> • IMP nije humanitarna pomoć • uvoz i izvoz nisu ograničeni • nema PDV-a na uvoz IMP-a |

Prema godišnjem izvješću ukrajinskog ministarstva zdravstva iz prosinca 2022. godine, 451 ispitanik morao se prebaciti u ispitivačke centre u drugim zemljama; od toga su 172 ispitanika premještena unutar Ukrajine, a 229 u centre izvan Ukrajine, od Poljske do SAD-a (18).

Najveći broj ispitanika koji je premješten u druge centre iz onkoloških je te neuroloških kliničkih ispitivanja. Oko 100 centara ispitivanja nalaze se na trenutno okupiranom području te se smatraju privremeno izgubljenima za klinička ispitivanja (20).

Međutim, za stabilnu primjenu digitalnih alata kao što su eDiary te biometričkih senzora za kontinuirano bilježenje zdravstvenih podataka treba osigurati stabilnu energetska infrastrukturu ili alternativne izvore električne energije. U područjima Ukrajine koja su manje zahvaćena ratnim zbivanjima, usprkos totalnom prekidu zračnog prostora postoji mogućnost relativno stabilnog transporta uzoraka te ispitivanog lijeka, ali zbog nedavnih učestalih prekida u opskrbi

električne energije šira primjena digitalnih alata za ispitanike koji nisu izbjegli postaje nesigurna. No, raseljeni ispitanici zahvaljujući digitalizaciji mogu nastaviti sudjelovati u ispitivanju svojih lokalnih centara iz bilo koje zemlje, a gotovo su svi sponzori u Ukrajini implementirali alate poput eConsenta, ePRO-a te eDiaryja.

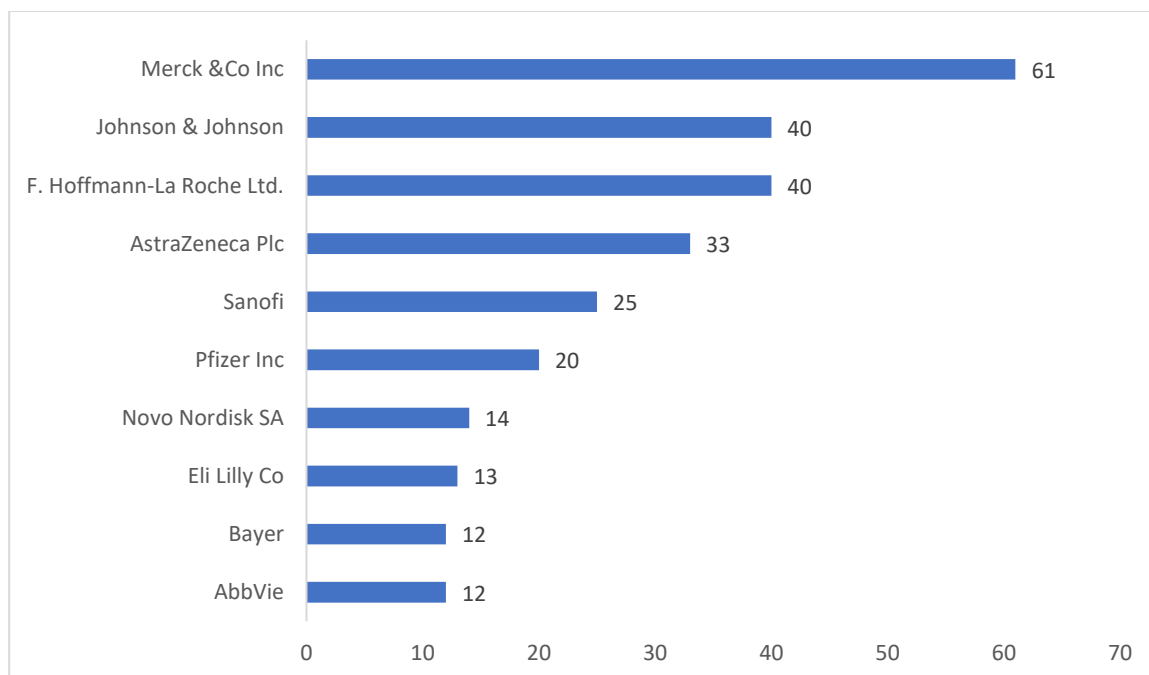
Državni stručni centar Ministarstva zdravstva Ukrajine (zajedno s ispitivačkim centrima diljem Ukrajine) ulaže velike napore da zaštiti sigurnost ispitanika strogim poštivanjem načela dobre kliničke prakse ali i da održi postojeća klinička ispitivanja kroz decentralizaciju kliničkih ispitivanja u skladu s preporukama EMA-e za decentralizaciju kliničkih ispitivanja uslijed pandemije virusa COVID-19 2020. godine. Centar se jako dobro prilagodio teškoj ratnoj situaciji te povećanom opsegu posla – iako je broj zahtjeva za odobrenjem novih kliničkih ispitivanja značajno opao u 2022., povećan je broj odstupanja od plana ispitivanja koje treba odobriti kako bi se tekuća ispitivanja u Ukrajini uopće održala. Istodobno, uočava se trend blagog porasta aktivacije novih centara ispitivanja što je izravno povezano s načelima dobre kliničke prakse ali i decentralizaciju kliničkih ispitivanja. Centar također provodi inspekcije dobre kliničke prakse virtualno od svibnja 2022., nakon prekida od 3 mjeseca uzrokovana početkom rata u Ukrajini (20).

Rat u Ukrajini negativno se odražava i na susjedne države – u njima je također došlo do priličnog smanjivanja novih ispitivanja. S druge strane, lokalni sponzori i ugovorne istraživačke organizacije u Ukrajini otvorili su urede u susjednim zemljama koje su ujedno i članice EU-a (Poljska, Češka, Slovačka, Bugarska, baltičke zemlje) kako bi mogli očuvati i proširiti svoja poslovanja te su se uz pomoć decentraliziranih alata vrlo uspješno prilagodili novonastaloj situaciji stavljajući sigurnost i potrebe ispitanika u središte te snažnim logističkim prilagodbama (npr. osnivanje lokalnih depoa ispitivanog lijeka, angažman lokalnih zdravstvenih centara u organizaciji kućnih posjeta ispitanicima, alternative metode transporta uzoraka, pozivi i e-pošta na ukrajinskom, identifikacija raseljenih pacijenta, prijevoz pacijenata

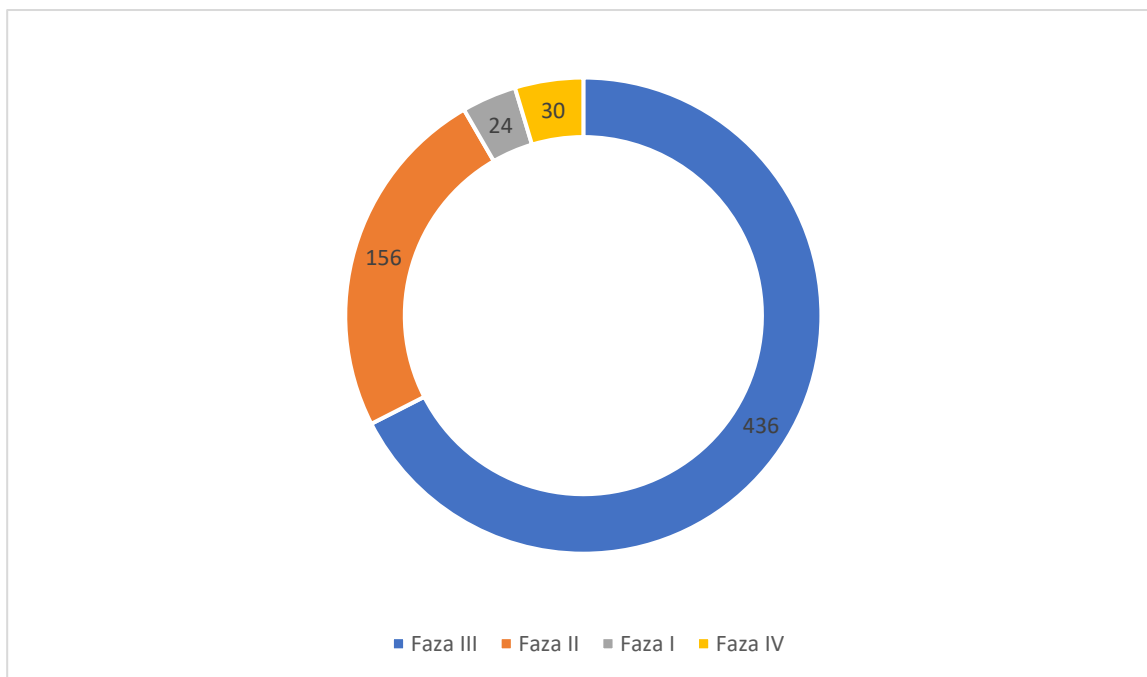
do centra, usluge participacije pacijentima, izravna isporuka ispitivanog lijeka u ispitanikov dom, potpora pacijentima u putovanju širom zemlje).

Iako manji, biotehnoški sponzori najavljuju nova ispitivanja s centrima u Ukrajini te pojedini lokalni CRO-ovi uspješno regrutiraju ispitanike u Ukrajini za ispitivanja stranih sponzora, velike farmaceutske tvrtke još uvijek nisu spremne nastaviti svoja klinička ispitivanja u Ukrajini.

Svakako ohrabruje činjenica da klinička ispitivanja u Ukrajini nisu potpuno stala (i dalje je aktivno 436 centara ispitivanja faze III te 156 centara ispitivanja faze II), te da je većina velikih sponzora i dalje je prisutna u Ukrajini (slika br. 3) , iako je po ispitivanju aktivno najviše 20 do 30 % centara, prema popisu prioriteta sponzora, da lokalna regulatorna tijela i dalje savjesno i odgovorno brinu da su postojeća ispitivanja u skladu sa smjernicama dobre kliničke prakse štiteći tako prava ispitanika te da lokalne ugovorne istraživačke organizacije i strani sponzori koji nisu obustavili ispitivanja koriste decentralizirane elemente kako bi očuvali svoja klinička ispitivanja u Ukrajini, na dobrobit ispitanika te čitava ukrajinskog zdravstvenog sustava (20).



Slika 3. Sponzori s aktivnim kliničkim ispitivanjima u Ukrajini (22).



Slika 4. Trenutni aktivni centri ispitivanja u Ukrajini, po fazama ispitivanja, preuzeto i prilagođeno iz (22).

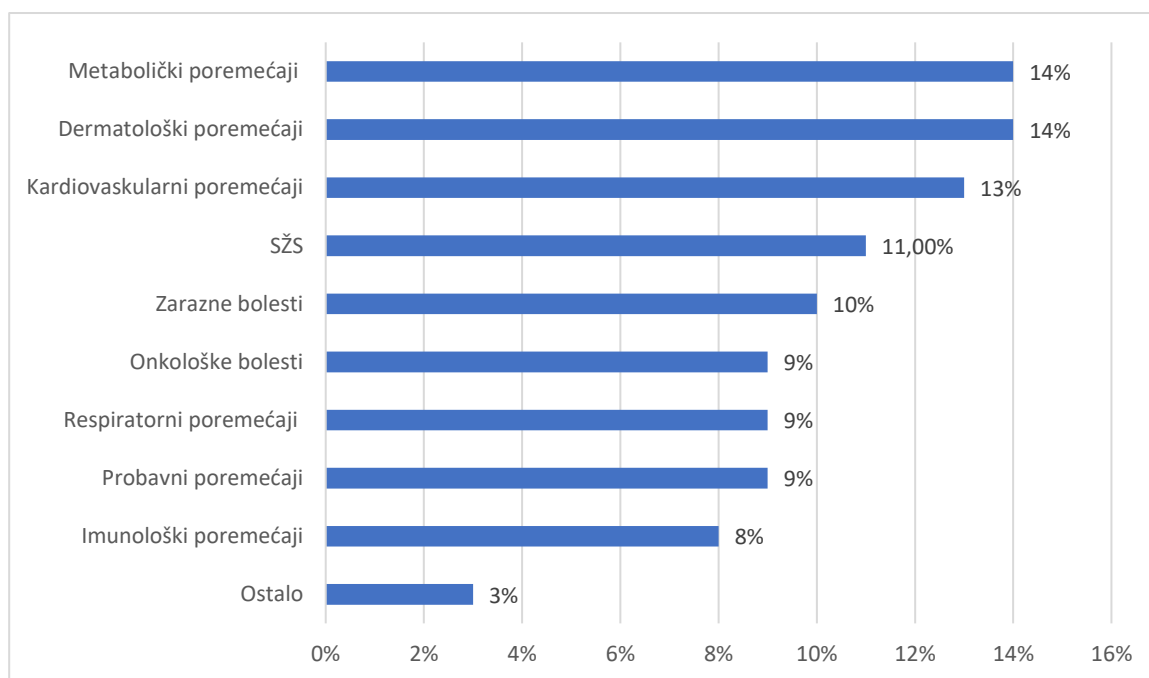
4.3. Zastupljenost decentraliziranog modela kliničkih ispitivanja

4.3.1. Prema terapijskim područjima, s posebnim osvrtom na onkologiju

Prema anketi koju je provela tvrtka GlobalData, većina interesnih skupina smatra da decentralizirani model nije prikladan za klinička ispitivanja svakog terapijskog područja.

Posebno su kritična onkološka klinička ispitivanja (koja su ujedno i najzastupljenija klinička ispitivanja) jer zbog specifične prirode bolesti mnogi ispitanici ostaju vezani uz centar ispitivanja kao glavno mjesto provođenja postupaka iz ispitivanja ali napredak telemedicine najavljuje pozitivne promjene i u dosadašnjem tradicionalnom pristupu onkološkim kliničkim ispitivanjima.

Smatra se da najveću korist od decentraliziranog modela imaju klinička ispitivanja metaboličkih (uglavnom dijabetes) te dermatoloških poremećaja, dok su onkološke indikacije koje su općenito najzastupljenije u kliničkim ispitivanjima negdje na sredini popisa terapijskih područja koja su prikladna za decentralizirani model (28).



Slika 5. Terapijska područja najprikladnija za decentralizirana ispitivanja (preuzeto i prilagođeno iz GlobalData ankete (29.6.2022. do 28.7.2022)), preuzeto i prilagođeno iz (28).

Međutim, onkološki pacijenti vrlo su ranjiva skupina ispitanika u slučaju prekida terapije.

Na primjeru obustave kliničkih ispitivanja uzrokovane pandemijom virusa COVID-19 te kasnije rata u Ukrajini vidljivo je da je ta populacija ispitanika bila najviše pogođena.

Iako nije jednostavno odrediti digitalne krajnje točke ispitivanja za onkološku indikaciju (dizajn takvih ispitivanja uvijek je mnogo kompleksniji nego kod ne-onkoloških ispitivanja) te se mnogi invazivni dijagnostički postupci iz ispitivanja kao i primjena ispitivanog lijeka u takvim ispitivanjima ne mogu provesti u ispitanikovu domu, posebice ako se radi o kirurškim onkološkim ispitivanjima, upravo takvim ispitanicima najviše pogoduje sudjelovanje u ispitivanju na daljinu. Druge specifičnosti onkoloških kliničkih ispitivanja su njihova duljina trajanja (ukupno faza II i faza III za pojedine onkološke indikacije mogu trajati i do 12 godina), kompleksnost ispitivanih lijekova (to su najčešće biološki lijekovi (monoklonska protutijela) te ostale napredne terapije koji se čuvaju na temperaturama hladnog lanca, a pripremaju se za primjenu razrjeđivanja sa sterilnim otapalom u aseptičkim uvjetima) koji vrlo često imaju i složen sigurnosni profil, veliki broj ispitanika iz centara ispitivanja širom svijeta (multicentrična ispitivanja), velike nizove podataka, slabiju retenciju ispitanika u odnosu na

ispitivanja ostalih indikacija, veliki stupanj odustajanja ispitanika te veliki broj odstupanja od plana ispitivanja (23).

Prema podacima iz lipnja 2021., samo 5 % od ukupno 4756 tada aktivnih decentraliziranih kliničkih ispitivanja u SAD-u bilo je iz područja onkologije (24).

Sponzori ipak imaju mogućnosti što bolje organizirati decentralizaciju onkoloških kliničkih ispitivanja kroz sljedeće elemente:

- 1) višejezična regrutacija ispitanika putem društvenih mreža (Facebook, Tik-Tok, Snapchat ili Reddit) ili komunikacije e-poštom (engl. *direct-to-patient*) kako bi se angažirala raznolika populacija u ispitivanju te primjenom mehanizama strojnog učenja za analizu dostupnih anatomskih podataka iz medicinskih kartona potencijalnih ispitanika kako bi se organizirale kohorte ispitanika (23);
- 2) primjena digitalnog alata eConsent za ubrzavanje uključivanja ispitanika; razgovor o pristanku s ispitanikom može se provesti putem video poziva, samo potpisivanje može biti enkriptirano, a platforme za eConsent mogu na jednostavan i brz način obavijestiti ispitanika o nadopunama obrasca informiranog pristanka (23);
- 3) primjena ispitivanog lijeka (lijekova) kod kuće – iako se čini teško izvedivim, postoje onkološka ispitivanja gdje osoblje iz ispitivanja obučava ispitanike da sami sebi daju injekcije ispitivanog lijeka kod kuće (npr. leuprolid) ili čak infuzije ispitivanog lijeka (npr. fluorouracil). U takvim scenarijima potrebno je razmotriti duljinu trajanja infuzije, sigurnosni profil ispitivanog lijeka te njegovu stabilnost i način pripreme za primjenu (je li potrebna prethodna rekonstitucija lijeka u aseptičkim uvjetima), zahtjeve za praćenjem pacijenta i sl. Postavlja se i pitanje osiguranja primjene lijeka u kućnim uvjetima (23).
- 4) kontrola kvalitete na daljinu – kvaliteta i integritet podataka iz ispitivanja ne smiju biti narušeni zbog decentralizacije. Na primjeru radioloških snimki ispitanika to se može

postići, primjerice osnivanjem središnjeg virtualnog centra za analizu radiografskih nalaza koji bi se izmjenjivali elektronski između ispitivača, radiološkog laboratorija i centra (23).

- 5) praćenje pacijenta na daljinu – primjena biosenzora te nosivih uređaja za praćenje zdravstvenog statusa pacijenta dokazano poboljšava sukladnost ispitanika s planom ispitivanja, poboljšava kvalitetu dobivenih podataka (jer su to podaci mjereni kontinuirano u stvarnom vremenu), olakšava prijavljivanje nuspojava i toksičnosti ispitivanog lijeka putem namjenskih digitalnih platformi (23);
- 6) Angažman kvalificiranih mobilnih timova zdravstvenih radnika za medicinsku skrb kod kuće te korištenje *patient-friendly* metoda uzorkovanja poput DBS-a mogu smanjiti komplikacije uzorkovanja za ispitivanje te izazove transporta opetovanih uzoraka krvi (2, 23).

Ukupno gledano, decentralizacija može imati vrlo povoljan utjecaj na tijek onkoloških kliničkih ispitivanja u smislu jednostavnije, kvalitetnije i raznolikije regrutacije ispitanika, povećane retencije ispitanika, a s tim u vezi i smanjene stope odustajanja od ispitivanja, boljeg pridržavanja plana ispitivanja te bolje kvalitete podataka dobivenih ispitanika (20).

S obzirom na to da su onkološka ispitivanja dugotrajna opravdana je bojazan da potpuni prelazak ispitanika na virtualne posjete može naškoditi odnosu s ispitivačem, ali iskustva mnogih onkoloških pacijenata ipak govore drugačije.

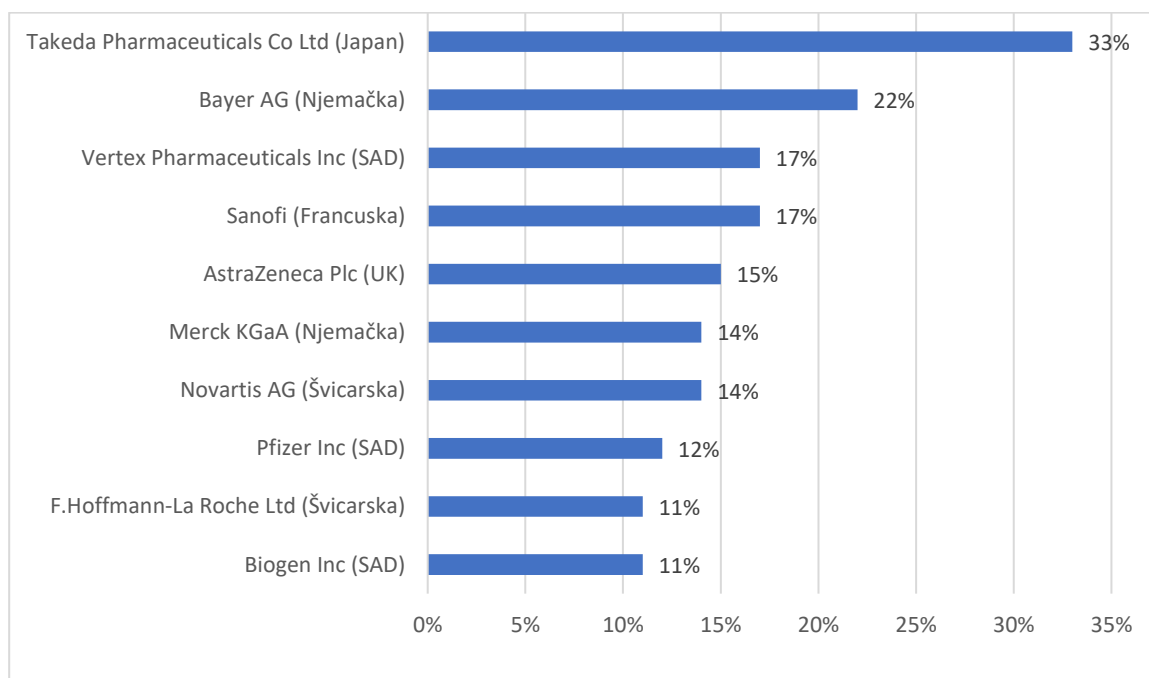
Njima su osobni dolasci u centar i izravna komunikacija s ispitivačem važniji u početku ispitivanja, ali dugoročno gledano, virtualni posjeti jako im dobro odgovaraju jer su mnogo manje vremenski i fizički zahtjevni. To potvrđuje i presječno istraživanje koje su proveli Adams i sur. na 1183 pacijenta s karcinomom / koji su preživjeli karcinom, različitih rasa i etničkih pripadnosti iz SAD-a (6). Većina sudionika istraživanja izjavila je da bi bila spremna

uključiti se u novo kliničko ispitivanje karcinoma kada bi se smanjilo opterećenje povezano s putovanjem u centar ispitivanja i kada im posjeti ne bi oduzimale previše vremena.

Može se zaključiti da su onkološka klinička ispitivanja sazrela barem za djelomičnu decentralizaciju (24).

4.3.2. Zastupljenost po zemljama, sponzorima i CRO-ovima

Nisu svi sponzori podjednako brzo i spremno prihvatili decentralizaciju svojih ispitivanja iako su decentralizirana ispitivanja u porastu. Slika 6 u nastavku prikazuje sponzore s najvećim udjelom decentraliziranih kliničkih ispitivanja.



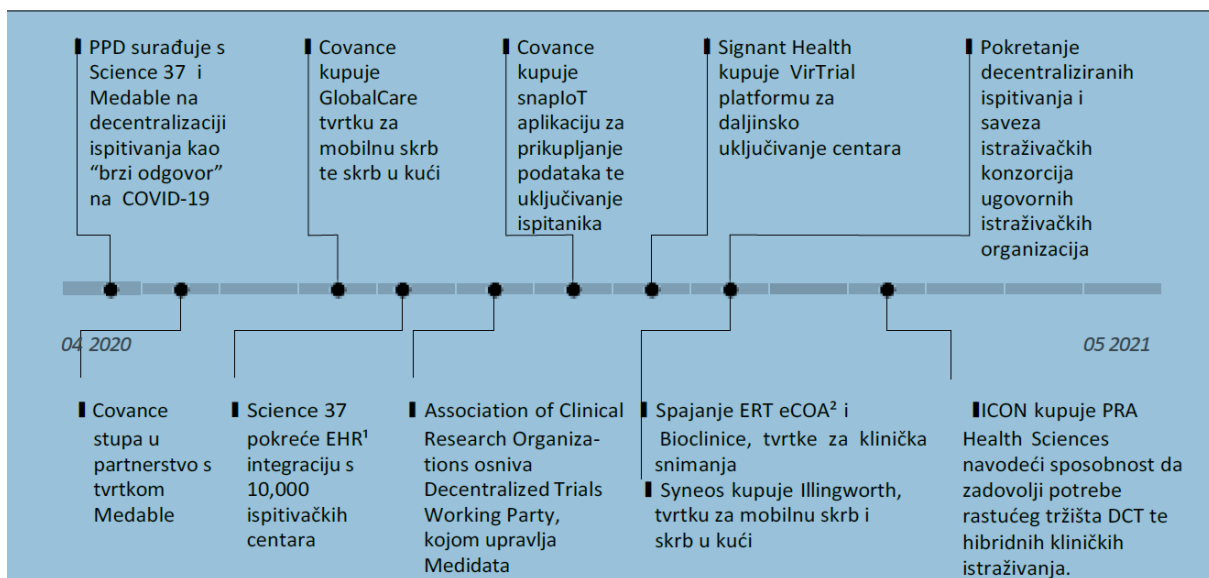
Slika 6. Udio decentraliziranih kliničkih ispitivanja po sponzorima, preuzeto i prilagođeno iz (25).

Vidljivo je da je 6 od 10 sponzora iz Europe, ali ipak se najviše decentraliziranih/hibridnih kliničkih ispitivanja odvija u SAD-u, a razlog tome su i snažne preporuke FDA koja kroz različite inicijative želi potaknuti raznolikost u populacijama koje sudjeluju u ispitivanju.

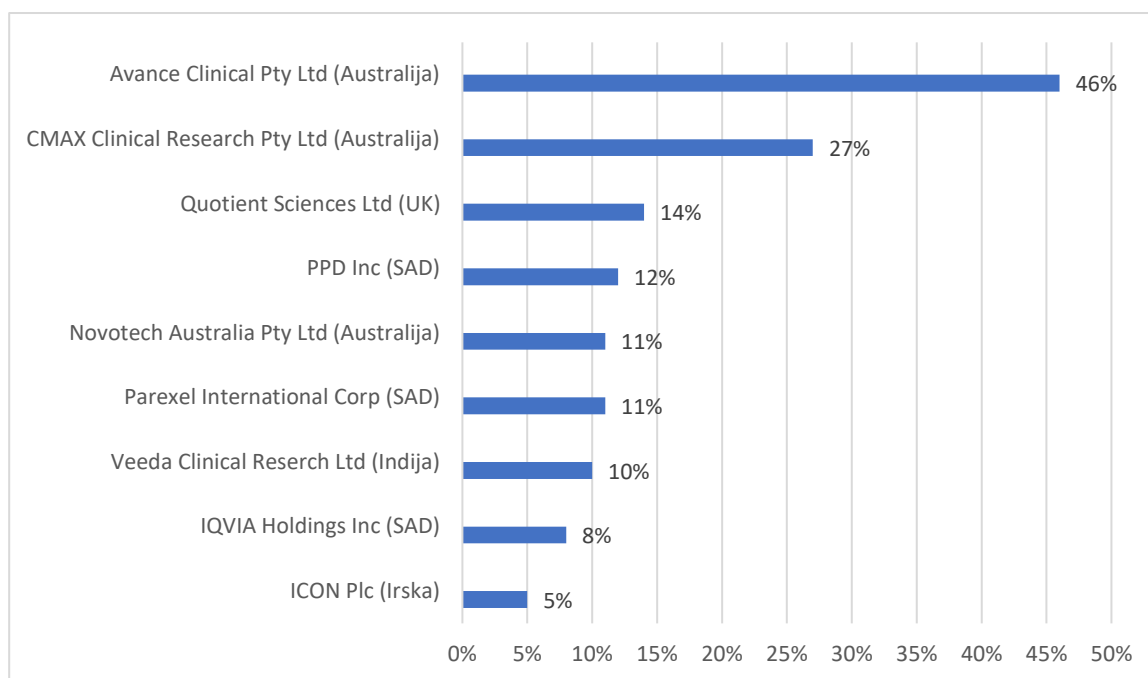
Europski se sponzori trude dostići američke po pitanju decentralizacije jer DCT pogoduje intenzivnijoj i raznolikijoj regrutaciji. EU i SAD također imaju i najjače ekonomske i

infrastrukturne resurse koji su nužni kao potpora DCT-u, a njihove agencije za lijekove uspješno su nadogradile preporuke za provođenje kliničkih ispitivanja tijekom pandemije virusom COVID-19 na decentralizaciju u postpandemijskom razdoblju (25).

Najveće ugovorne istraživačke organizacije od početka pandemije brzo su shvatile da će im mogućnost organizacije DCT-a postati najvrjedniji izvozni proizvod pa su krenule u proširenje svojih usluga. To je uključivalo kupovinu drugih specijaliziranih tvrtki, npr. dobavljača digitalnih alata ili tvrtki koje pružaju zdravstvenu skrb bolesnicima kod kuće (slika 7 u nastavku) te spajanja s drugim CRO-ovima koji su imali veća iskustva ili bolje resurse za provođenje DCT-ova. Australški CRO-ovi, kao što je prikazano na slici 8 u nastavku, prednjače u decentraliziranim kliničkim ispitivanjima (25).



Slika 7. Aktivnosti ugovornih istraživačkih organizacija od 2020. do 5./2021. za povećanje kapaciteta decentralizacije kliničkih ispitivanja, preuzeto i prilagođeno prema (26).



Slika 8. Sudjelovanje ugovornih istraživačkih organizacija u DCT-u, preuzeto i prilagođeno prema (25).

Što je bolje osoblje ugovorne istraživačke organizacije obučeno u primjeni decentraliziranih elemenata to je veća vrijednost koju nude sponsorima i to je dobitna kombinacija za obje strane (25).

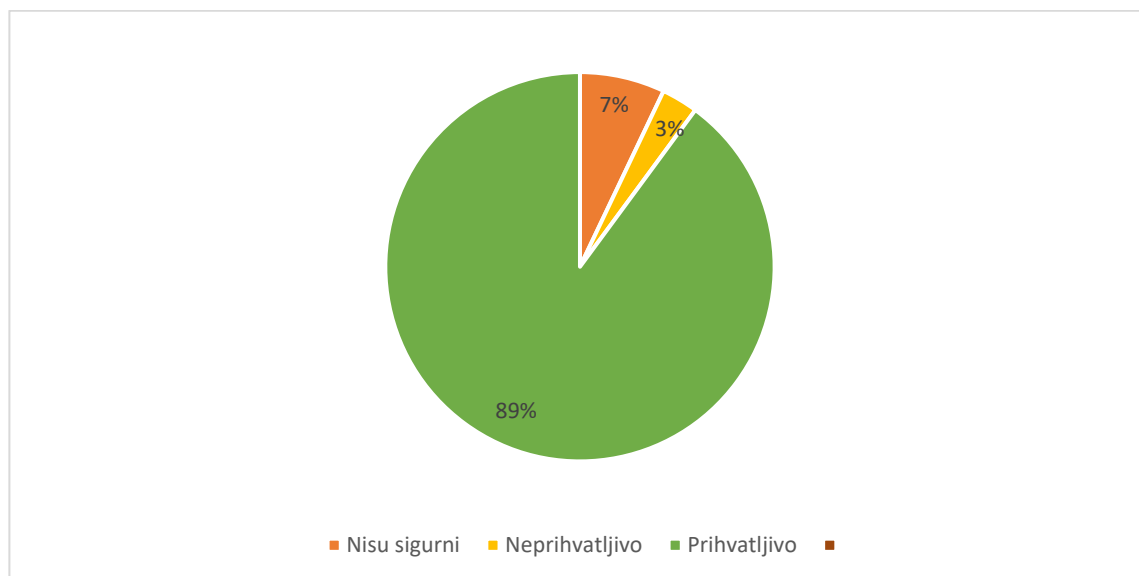
Iz prethodno navedenoga može se zaključiti da je većina DCT-ova koncentrirana u zemljama zapadne Europe, SAD-u, Kanadi i Australiji.

Prema istraživanjima *Clinical Trials Arena*, decentralizacija kliničkih ispitivanja u Europi najzastupljenija je u Ujedinjenom Kraljevstvu (14 %) te Poljskoj (11 %) (25). Zemlje jugoistočne Europe zaostaju u decentraliziranim ispitivanjima, a jedan od razloga bi mogao bi biti i taj što ispitanici u tim zemljama preferiraju osobni, licem u lice kontakt sa zdravstvenim radnicima, a i njihova regulatorna tijela shvatila su decentralizaciju kliničkih ispitivanja više kao privremene mjere tijekom trajanja pandemije virusa COVID-19 nego kao trend budućeg razvoja kliničkih ispitivanja.

Kinu, kao najmnogoljudniju zemlju na svijetu, kao i čitavu azijsko-pacifičku regiju tek čeka pravi val decentralizacije kliničkih ispitivanja.

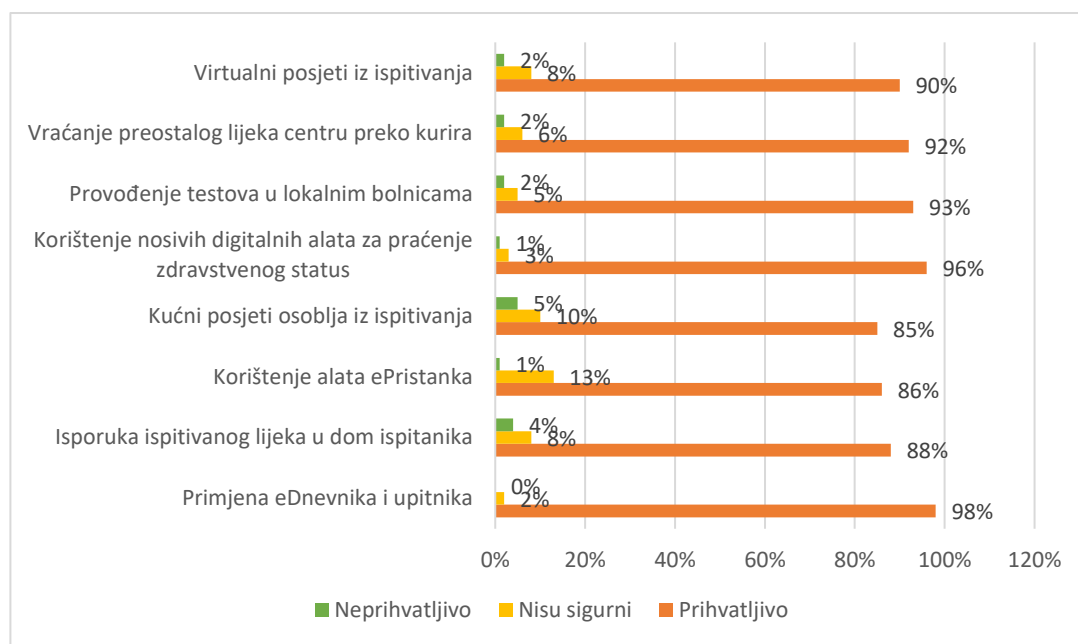
Prema posljednjim dvama istraživanjima tvrtke IQVIA Kinezi su uvelike otvoreni prema potpuno decentraliziranim i hibridnim kliničkim ispitivanjima kao i korištenju nosivih elektronskih uređaja za prikupljanje podataka u ispitivanju, a njihova razmišljanja o decentraliziranim kliničkim ispitivanjima potvrđuju da smatraju da će se takav model kliničkih ispitivanja održati i nakon prestanka pandemije virusa COVID-19 (27).

Iako su mnogi sponzori u Kini bili slabo voljni prijeći na hibridni model ispitivanja prije nego što ih je pandemija na to primorala, pacijenti u Kini relativno su dobro i brzo prihvatili decentralizirani model (slike 9 i 10 u nastavku).



Slika 9. Rezultati ankete o prihvaćenosti DCT-a na 685 pacijenata bolnice West China Hospital, Sveučilište Sichian, preuzeto i prilagođeno iz (27).

Gotovo svi anketirani pacijenti u bolnici West China Hospital iskazali su visoki stupanj prihvaćanja elektronskih uređaja za potrebe ispitivanja poput eDiaryja, zatim mrežnih upitnika te ostalih elemenata decentraliziranih kliničkih ispitivanja.



Slika 10. Rezultati ankete na 685 pacijenata bolnice West China Hospital, Sveučilište Sichian; prihvaćanje 8 osnovnih elemenata decentraliziranog kliničkog ispitivanja, preuzeto i prilagođeno iz (27).

Ti rezultati ankete nisu iznenađujući jer je veliki broj kineskog stanovništva stariji od 65 godina izuzetno dobro upoznat s prednostima suvremene tehnologije s obzirom na to da su mnogi od njih i prije pandemije virusa COVID-19 koristili prednosti telemedicine. Stoga također ne čudi da se DCT-ovi u Kini nazivaju još i digitalna klinička ispitivanja. Broj korisnika interneta u Kini dosegao je 1,051 milijardu do 2022. godine (27).

Tehnološka razvijenost kineskog društva potiče entuzijazam budućih ispitanika u decentraliziranim kliničkim ispitivanjima i sasvim je jasno da Kina posjeduje velike kliničke centre u svim većim gradovima koji mogu organizirati kvalitetnu podršku sponzorima decentraliziranih kliničkih ispitivanja, ali zabrinjava stupanj usklađenosti kineske legislative s državama članicama EU-a te SAD-om.

Slabije razvijene zemlje Južne Amerike, Azije i Afrike slabije su i zastupljene u DCT-ovima. Razlozi su uglavnom socioekonomski, a iako sudjelovanje u kliničkom ispitivanju na daljinu pruža barem teoretske izgleda za uklanjanje geografskih prepreka za uključivanje u ispitivanje veliki broj stanovnika tih zemalja živi u teškom siromaštvu te nema pristup suvremenim

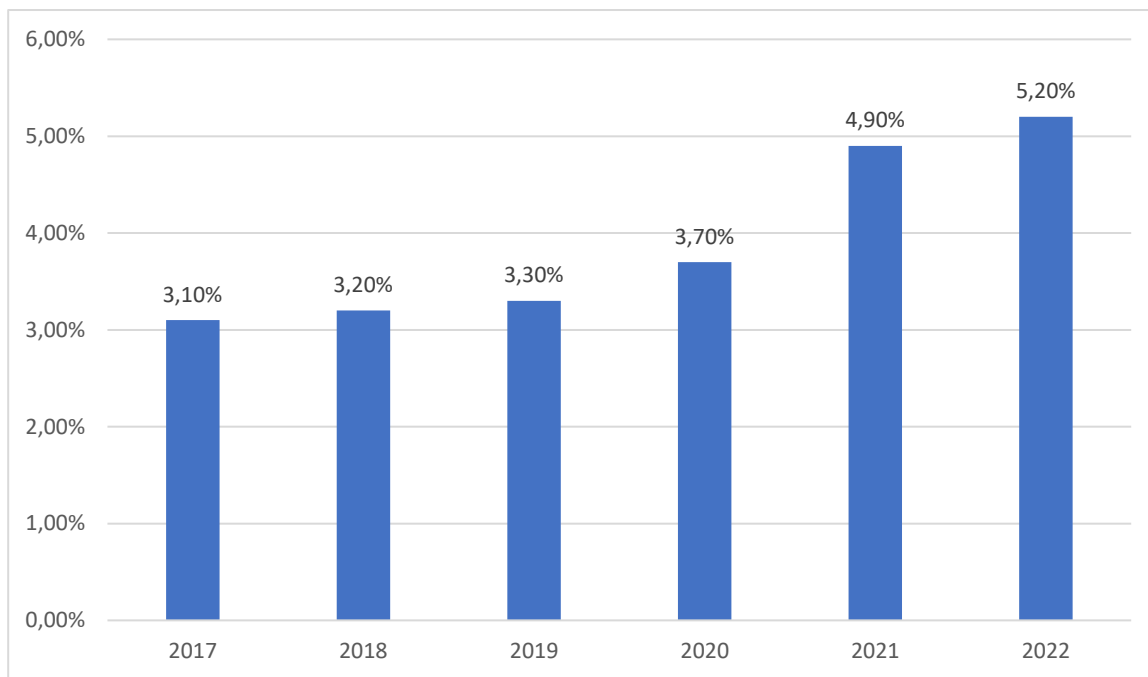
digitalnim tehnologijama. Stabilna energetska infrastruktura jedan je od preduvjeta uspješnog DCT-a, a to nije moguće postići u pojedinim afričkim državama (Sudan, Nigerija, Kongo) zbog nestabilne političke i ekonomske situacije. Nadalje, postoji i ozbiljan manjak lokalnih zdravstvenih radnika što se odražava i na organizaciju lokalnih zdravstvenih službi koje bi trebale podržavati decentralizirana klinička ispitivanja. Također, nedostaju i čvrsti zakonski okviri koji bi precizno definirali elemente DCT-a, ali sličan problem postoji i u razvijenim zemljama. Jedini ozbiljniji napredak na afričkom kontinentu po pitanju DCT-a su centri u Južnoafričkoj Republici, no isključivo u indikacijama virusa COVID-19 te ostalih respiratornih poremećaja (28).

4.4. Financijska vrijednost i isplativost decentraliziranih kliničkih ispitivanja

Decentralizirana klinička ispitivanja sačinjavala su 30 % ukupnih kliničkih ispitivanja 2021. godine, što je značajan porast u odnosu na 2015. godinu od 9 % (28).

Postotak decentraliziranih kliničkih ispitivanja na globalnoj razini raste iz godine u godinu.

Katalitički čimbenici rasta udjela decentraliziranih kliničkih ispitivanja bili su pandemija virusa COVID-19 te rat u Ukrajini 2022. godine. Na kraju trećeg kvartala 2022. bilo je aktivno približno 6000 decentraliziranih kliničkih ispitivanja na globalnoj razini (slika 11 u nastavku).



Slika 11. Porast udjela decentraliziranih kliničkih ispitivanja u svijetu, preuzeto iz (28).

Ovaj trend porasta neizbježno je povezan i s trendom porasta uporabe specifičnih digitalnih alata namjenski razvijenih za potrebe decentraliziranih kliničkih ispitivanja. Tako se bilježi nagli porast u primjeni alata kao što su ePRO (engl. *electronic Patient Reports Outcome*), eDiary (elektronski dnevnik) i eCOA (engl. *electronic clinical outcome assessment*). Njihov promet u 2021. iznosio je preko milijardu dolara, a za 2028. predviđa se njihov promet od preko 4 milijarde dolara.

Svaki sponzor pažljivo procjenjuje budžet za svoje ispitivanje. Troškovi razvoja inovativnog lijeka vrlo su visoki, ali o uspjehu kliničkih ispitivanja ovisi hoće li lijek biti odobren te hoće li donijeti profit proizvođaču. Važno je držati troškove ispitivanja razumnima, a kao što je prethodno spomenuto tradicionalni model kliničkih ispitivanja iziskuje dodatne vremenske i fizičke napore ne samo od ispitanika već i od osoblja u ispitivanju što sponzor mora troškovno pratiti.

Tim stručnjaka za ekonomske analize Centra za ispitivanje razvoja lijekova Sveučilišta Tufts u SAD-u objavio je rezultate studije utjecaja DCT-a na značajno povećanje financijske vrijednosti

kliničkih ispitivanja s posebnim osvrtom na ispitivanja faze II i faze III kako bi pomogli sponzorima i CRO-ovima da optimiziraju primjenu DCT-a (29).

Tim istraživača sa sveučilišta pratili su utjecaj DCT elemenata na tri čimbenika koji utječu na financijske aspekte bilo kojeg kliničkog ispitivanja: duljina trajanja pojedine faze kliničkog ispitivanja, stupanj neuspjeha prilikom probira te broj značajnih izmjena i nadopuna u planu ispitivanja. To je prva iscrpna analiza financijske vrijednosti DCT-a. Pritom su kreirali eNPV (engl. *expected net present value (očekivanu neto sadašnju vrijednost)*) vrijednost te su pratili utjecaj koji tri prethodno navedena čimbenika imaju na tu vrijednost. Rezultati su prikazani u nastavku:

Tablica 3. Čimbenici na koje utječe DCT, preuzeto i prilagođeno iz (29).

| Indikatori performanse | Faza II ispitivanja | | Faza III ispitivanja | |
|--|---------------------|--------|----------------------|--------|
| | DCT | ne-DCT | DCT | ne-DCT |
| Značajne i velike promjene plana ispitivanja | 2,4 | 3,3 | 3,2 | 3,4 |
| Stupanj neuspjeha probira | 24, 1% | 31, 5% | 20, 1% | 29, 9% |
| Trajanje faze (u mjesecima) | 27 | 30 | 28 | 31 |

Studija je provedena u suradnji s tvrtkom Medable Inc., tvrtkom koja se bavi razvojem softvera za klinička ispitivanja. Podaci su prikupljeni iz prethodnih zdravstveno-ekonomskih analiza Centra za ispitivanje razvoja lijeka Sveučilišta Tufts, *benchmark* podataka Sveučilišta Tufts te podataka tvrtke Medable, uz pristanak sponzora za planove ispitivanja iz SAD-a te izvan SAD-a (u studiju je uključeno približno 160 planova ispitivanja).

Fokus je bio na fazama II i III kliničkog ispitivanja jer je decentralizacija kliničkih ispitivanja faze I još uvijek prilično ograničena (28).

eNPV je metrička vrijednost protoka gotovine prilagođena prema riziku. Valja naglasiti da ova studija nije proučavala sve troškovne aspekte kliničkog ispitivanja ali daje realnu sliku kako DCT može pomoći sponzorima u smanjenju troškova kliničkih ispitivanja.

Rezultati studije pokazali su sljedeće:

- je primjena DCT metoda rezultirala u smanjenju značajnih nadopuna i izmjena plana ispitivanja za 27% za ispitivanja faze II te za 6% za ispitivanja faze III;
- da su stope neuspjeha prilikom probira smanjene u prosjeku za 7,4% za ispitivanja faze II te za 9,8% za fazu III ispitivanja s DCT metodama;
- da je trajanje faze II odnosno faze III ispitivanja smanjeno za približno 10% uz primjenu DCT metoda.

Nadalje, pokazalo se da su DCT metode u fazama II ispitivanja doprinose doprinijele približno peterostrukom povećanju povrata investicije (engl. *ROI – return of investment*) po ispitivanom lijeku (tablica 4 u nastavku).

Tablica 4. Porast u parametrima eNPV i ROI decentraliziranih faza II ispitivanja po redukciji ciklusa faze u mjesecima, preuzeto i prilagođeno iz (30).

| Vrijeme redukcije ciklusa kliničkog ispitivanja | Delta eNPV (engl. <i>expected netto present value</i>) vrijednost | Delta eNPV kao postotak osnovnog eNPV | ROI (engl. <i>Return of investment</i>) |
|---|--|---------------------------------------|--|
| 1 | 3,042 USD | 1,0 % | 1,61x |
| 2 | 5,884 USD | 1,9 % | 3,11x |
| 3 (osnovna analiza) | 8,750 USD | 2,8 % | 4,62x |
| 4 | 11,641 USD | 3,7 % | 6,16x |
| 5 | 14,588 USD | 4,7 % | 7,69x |
| 6 | 17,499 USD | 5,6 % | 9,25x |

Istraživači su uspjeli dokazati da je kod faze II (tablica 5 u nastavku):

- za analizu osnovnog slučaja, primjena DCT metoda rezultirala u porastu sponzorova eNPV-a od 8,8 milijuna dolara po ispitivanom lijeku ili za 2,8 % ukupnog eNPV osnovnog slučaja (kada se ne primjenjuje DCT);
- ROI u osnovnom slučaju gotovo je pet puta veći nego investicija u investicija u razvoju decentraliziranog modela kliničkog ispitivanja;
- porast u eNPV-a približno dva puta veći od eNPV osnovnog slučaja ako je vrijeme ciklusa reducirano za šest mjeseci.

Tablica 5. Porast u parametrima eNPV i ROI decentraliziranih faza III ispitivanja po redukciji ciklusa faze u mjesecima, preuzeto i prilagođeno iz (30).

| Vrijeme redukcije ciklusa kliničkog ispitivanja | Delta eNPV vrijednost | Delta eNPV kao postotak osnovnog eNPV | ROI |
|---|-----------------------|---------------------------------------|--------|
| 1 | 17,258 USD | 1,3% | 5,51x |
| 2 | 29,157 USD | 2,2% | 9,33x |
| 3 (osnovna analiza) | 41,158 USD | 3,2% | 13,17x |
| 4 | 53, 263 USD | 4,1% | 17,04x |
| 5 | 65, 471 USD | 5,0% | 20,94x |
| 6 | 77, 785 USD | 6,0% | 24,88x |

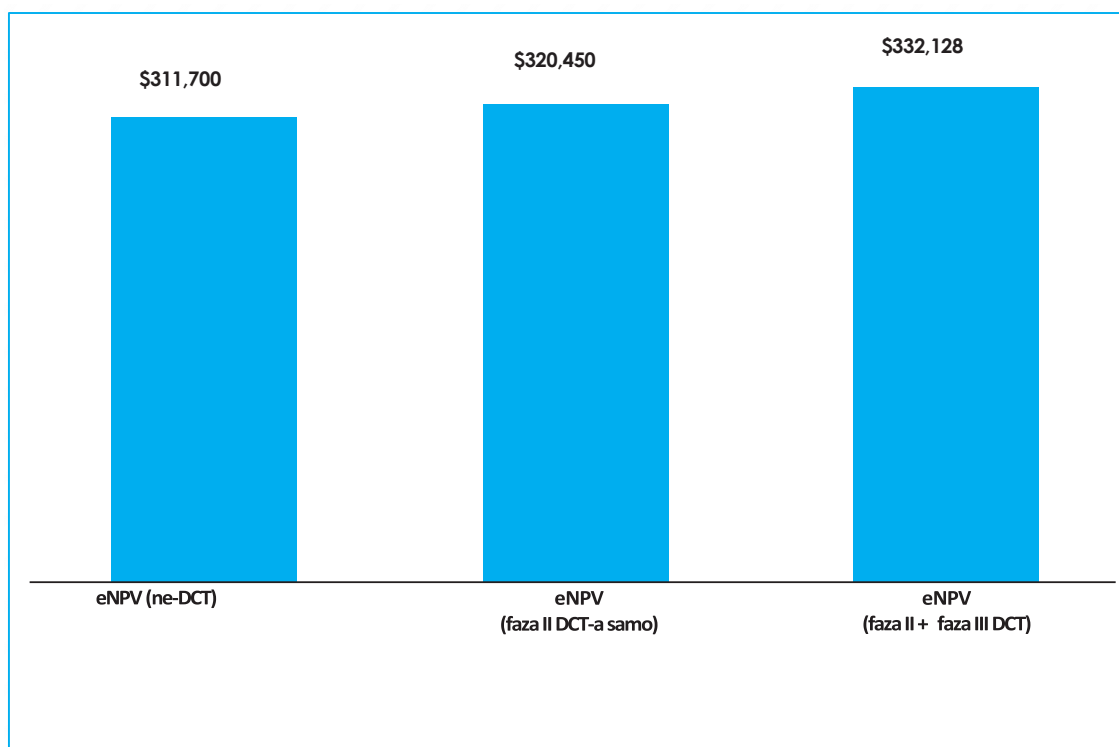
Kod faze III dokazano je sljedeće:

- kod osnovnog slučaja primjena DCT metoda rezultirala je u porastu sponzorovog eNPV-a od 41, 2 milijuna USD po ispitivanom lijeku ili 3,2% ukupnog eNPV-a osnovnog slučaja ne-DCT-a;
- uzimajući u obzir trošak implementacije DCT metoda, ROI u baznom slučaju je 13 puta veći od troška investicije;

- porast vrijednosti od primjene DCT metoda u ispitivanju faze III, kao što je mjereno prema eNPV-u sponzora, viši je za 89% od osnovnog slučaja ako je vrijeme ciklusa reducirano za šest mjeseci.

Redukcija u vremenu ciklusa, mjerena od početka faze do početka sljedeće, ima najveći utjecaj na vrijednost u fazi II i fazi III ispitivanja, dok smanjenje stupnja neuspjeha u probiru u kombinaciji sa smanjenjem broja odstupanja u planu ispitivanja ima skroman utjecaj na finansijsku vrijednost kliničkog ispitivanja.

Ukupni porast vrijednosti od 20,4 milijuna USD prisutan je po fazi II ispitivanja kada sponzor primjenjuje DCT metode i na fazu II i III. ROI prilikom implementacije DCT-a u fazama II i fazama III iznosi 6,81, a porast u eNPV-u prilikom primjene DCT metoda je 6,6% osnovnog eNPV-a (kada nisu primijenjene DCT metode, slika 12 u nastavku) (30).



Slika 12. Usporedba eNPV-a s DCT metoda ili bez njih kada se primijene na sve faze II i III ispitivanja (pod uvjetom da je lijek prešao u fazu III), preuzeto iz (30).

5. ZAKLJUČAK

Vrijednost decentraliziranih kliničkih ispitivanja za ispitanika i naručitelja ispitivanja te same ispitivače je neprijeporna. Rasterećivanjem centara ispitivanja te omogućavanjem ispitaniku da sudjeluje u posjetima, uzimanju uzoraka te ostalim postupcima iz ispitivanja iz udobnosti vlastitog doma, fokus ispitivanja stavlja se izravno na ispitanika te njegove potrebe uz istodobno smanjivanje troškova ispitivanja za samog sponzora.

Istraživanje akademske zajednice i komercijalnih ugovornih istraživačkih organizacija dokazala su na parametru povratu investicije u fazama II i III decentraliziranih intervencijskih kliničkih ispitivanja da su takva ispitivanja financijski isplativija od tradicionalnih kliničkih ispitivanja.

Iako potpuna decentralizacija određenih tipova kliničkih ispitivanja nikada neće biti moguća te se mora uzeti u obzir primjena hibridnih modela, decentralizirani pristup kliničkim ispitivanjima sa svim svojim prednostima doista je alat za unaprjeđenje kliničkih ispitivanja te predstavlja budućnost kliničkih ispitivanja kao i njihovu svojevrsnu globalizaciju te je i više nego jasno da će se ovaj model zadržati i nakon prestanka pandemije virusa COVID-19.

Za eliminaciju/neutralizaciju nedostataka decentraliziranih kliničkih ispitivanja hitno je potrebno donijeti čvrste i harmonizirane zakonske okvire za decentralizirana klinička ispitivanja na globalnim/regionalnim i lokalnim razinama jer se postojeće zakonodavstvo o kliničkim ispitivanjima EU ali i drugih država u svijetu temelji uglavnom na tradicionalnom modelu kliničkih ispitivanja. To se može postići samo snažnom, pažljivo planiranom i nadasve transparentnom suradnjom između svih relevantnih interesnih skupina te intenzivnijim objavljivanjem rezultata i iskustava iz decentraliziranih modela kliničkih ispitivanja, čak i onih negativnih.

6. LITERATURA

1. Council of Europe, Consolidated text: Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Text with EEA relevance), (2022). [Internet], raspoloživo na: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2014/536/2022-12-05>, [pristupljeno 26. veljače 2023.].
2. Anderson M. How the COVID-19 pandemic is changing clinical trial conduct and driving innovation in bioanalysis. *Bioanalysis* 2021;13(15):1195-1203.
3. Dorsey ER, Kluger B, Lipset CH. The New Normal in Clinical Trials: Decentralized Studies. *Ann Neurol.* 2020; 88(5):863-866.
4. Berwanger O, Machline-Carrion MJ. Digital Health-Enabled Clinical Trials in Stroke: Ready for Prime Time? *Stroke* 2022; 53(9):2967-2975.
5. Rogers A, De Paoli G, Subbarayan S, Copland R, Harwood K, Coyle J, Mitchell L, MacDonald TM, Mackenzie IS; Trials@Home Consortium. A systematic review of methods used to conduct decentralized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88(6):2843-2862.
6. Adams DV, Long S, Fleury ME. Association of Remote Technology Use and Other Decentralization Tools With Patient Likelihood to Enroll in Cancer Clinical Trials. *JAMA Netw Open* 2022 1;5(7).
7. Malone M, Ferguson P, Rogers A, Mackenzie IS, Rorie DA, MacDonald TM. When innovation outpaces regulations: The legal challenges for direct-to-patient supply of investigational medicinal products. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88(3):1115-1142.
8. Van Norman G, et al. Decentralized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2021, 6 (4) 384–387.
9. Petrini C, Mannelli C, Riva L, Gainotti S, Gussoni G. Decentralized clinical trials (DCTs): A few ethical considerations. *Front Public Health* 2022 15;10:1081150.
10. Satalic, Zvonimir. (2008). History of the science of nutrition. *Medicus.* 17. 149-156.
11. European Medicines Agency, HMA, European Commission, (2022), Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials, version 01, [Internet], raspoloživo na: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/mp_decentralised-elements_clinical-trials_rec_en.pdf, [pristupljeno 26. veljače 2023.].
12. European Medicines Agency, HMA, European Commission, Guidance on the management of clinical trials during the covid-19 (coronavirus) pandemic Version 5, (2022). [Internet],

- raspoloživo na: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/guidanceclinicaltrials_covid19_en_1.pdf, [pristupljeno 26. veljače 2023.].
13. European Medicines Agency, HMA, European Commission, Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU) Delivering an EU clinical trials transformation initiative, (2022). [Internet], raspoloživo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu-delivering-eu-clinical-trials-transformation-initiative_en.pdf, [pristupljeno 26. veljače 2023.].
 14. US Food and Drug Administration, Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency, (2021). [Internet], dostupno na: [Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency \(fda.gov\)](https://www.fda.gov/oc/2021/05/guidance-on-conduct-of-clinical-trials-of-medical-products-during-the-covid-19-public-health-emergency), [pristupljeno 12. svibnja 2023.].
 15. Čihula T, Decentralized clinical trials: Current developments of DCTs in CEE and Turkey, (2023). [Internet], dostupno na: [Decentralized clinical trials: current developments in CEE and Turkey \(kinstellar.com\)](https://www.kinstellar.com/insights/decentralized-clinical-trials-current-developments-in-CEE-and-turkey)
 16. Health Canada, Clinical Trials Modernization: Consultation Paper, (2022). [Internet], dostupno na: [Clinical Trials Modernization: Consultation Paper - Canada.ca](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/clinical-trials-modernization-consultation-paper), [pristupljeno 11. svibnja 2023.].
 17. He A, Sun M. Decentralized and Digitalized: Patient-Centric DCTs in China, (2022). [Internet], dostupno na: [Decentralized and Digitalized: Patient-Centric DCTs in China \(diaglobal.org\)](https://www.diaglobal.org/article.php?article_id=1253), [pristupljeno 12. svibnja 2023.].
 18. Davidson T. Supporting Ukraine Clinical Trials during the war, (2022). [Internet], dostupno na: <https://florencehc.com/blog-post/supporting-ukraine-clinical-trials-during-a-time-of-war/>, [pristupljeno 12. svibnja 2023.].
 19. Keeling S. Clinical trial disruption in Ukraine a little know consequence of the war, (2022). [Internet], dostupno na: <https://healthydebate.ca/2022/06/topic/clinical-trials-ukraine-war/>, [pristupljeno 13. svibnja 2023.].
 20. State Expert Center Ukrainian Ministry of Health, Information Report Regarding the Status of Clinical Trials in Ukraine in the Period from January 01, 2022 to December 31, 2022,

- (2023). [Internet], dostupno na: [information-memorandum-man.pdf \(dec.gov.ua\)](#), [pristupljeno 6. svibnja 2023.].
21. Clinical Trials Arena: Ukraine – Industry sponsor clinical development at risk, (2022). [Internet], dostupno na: [Ukraine industry-sponsored clinical trial development at risk \(clinicaltrialsarena.com\)](#), [pristupljeno 6. svibnja 2023.].
22. GlobalData. A year of Russia's war in Ukraine: who is winning the battle on clinical trials?, (2023). [Internet], dostupno na: [A year of Russia's war in Ukraine: who is winning the battle on clinical trials? \(clinicaltrialsarena.com\)](#), [pristupljeno 9. svibnja 2023.].
23. Adesoye T, Katz MHG, Offodile AC. Meeting Trial Participants Where They Are: Decentralized Clinical Trials as a Patient-Centered Paradigm for Enhancing Accrual and Diversity in Surgical and Multidisciplinary Trials in Oncology. JCO Oncol Pract 2023 23:OP2200702
24. C.del Rio. Oncology: Surprising Therapeutic Area Ripe for Decentralized Research, (2022). [Internet], dostupno na: <https://globalforum.diaglobal.org/issue/february-2022/oncology-surprising-therapeutic-area-ripe-for-decentralized-research/>, [pristupljeno 9. svibnja 2023.].
25. Clinical Trials Arena. Year in review: Who were the main DCT players in 2022?, (2022). [Internet], dostupno na: [Year in review: who were the main DCT players in 2022? \(clinicaltrialsarena.com\)](#), [pristupljeno 13. svibnja 2023.].
26. McKinsey and Company: No place like home? Stepping up the decentralization of clinical trials, (2021). [Internet], dostupno na: [Stepping up the decentralization of clinical trials | McKinsey.](#), [pristupljeno 30. travnja 2023.].
27. Ma M. China embraces decentralized clinical trials solutions, (2021). [Internet], dostupno na: [China Embraces Decentralized Clinical Trial Solutions \(clinicalleader.com\)](#)

28. Pharmaceutical Technology: The impact of clinical trial decentralisation on the pharma supply chain, (2022). [Internet], dostupno na: [The impact of clinical trial decentralisation on the pharma supply chain - Pharmaceutical Technology \(pharmaceutical-technology.com\)](https://www.pharmaceutical-technology.com/news/2022/05/12/clinical-trial-decentralisation-pharma-supply-chain/)
29. DiMasi JA, Smith Z, Oakley-Girvan I, Mackinnon A, Costello M, Tenaerts P, Getz KA. Assessing the Financial Value of Decentralized Clinical Trials. *Ther Innov Regul Sci* 2023 ;57(2):209-219
30. Tufts Center for the study of drug development, University of Tufts: Impact report: DCTs substantially increase financial value based on the key performance indicators, (2022). [Internet], dostupno na: <https://csdd.tufts.edu/impact-reports>

KRATICE

ALCOA, *Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, and Accurate* – prativi, čitki, suvremeni, izvorni i točni

CFR, *Code of Federal Rules* – zbirka saveznih zakona SAD-a

CRF, *case report form* – test lista ispitanika

COVID-19 - koronavirus

CRO, *contract research organization* – ugovorna istraživačka organizacija

DBS, *dried blood spot* – suhi uzorak krvi na filter papiru

DCT, *Decentralized clinical trial* - decentralizirano kliničko ispitivanje

eCOA, *electronic clinical outcome assessments* – elektronske procjene kliničkog ishoda

EGP - *Europski gospodarski prostor*

eNPV, *expected netto present value* – očekivana sadašnja neto vrijednosti

ePRO, *electronic Patient Reported Outcomes* – elektronski ishodi koje prijavljuje pacijent

EMA, *European Medicine Agency* – Europska agencija za lijekove

EU, *European Union* – Europska unija

FDA, *Food and Drug Administration* – Savezna uprava za hranu i lijekove SAD-a

HIPAA, *The Health Insurance Portability and Accountability Act* – Zakon o prenosivosti i odgovornosti zdravstvenog osiguranja

ICH, *International conference on harmonization* – međunarodna konferencija o harmonizaciji

IMP, *investigational medicinal product* – ispitivani lijek

SEC, *State Expert Center Ukrainian Ministry of Health* – Stručni državni centar za lijekove ukrajinskog Ministarstva zdravstva

ROI, *return on investment* – povrat uloženog, povrat investicije

USD - američki dolar