

Decentralizované klinické studie a možnosti zapojení Home Care

Mgr. Johana Krempová

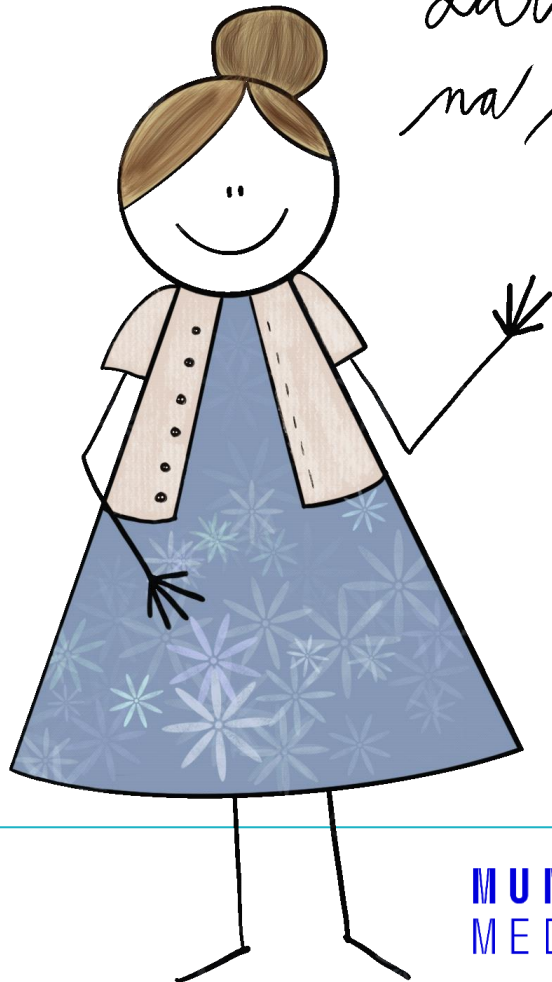
Fakultní nemocnice Hradec Králové – Oddělení klinických studií

Paní Květa Dvořáková



- **Věk:** 44 let
- **Vzdělání:** SŠ s maturitou
- **Sociální anamnéza:** Vdaná, 2 děti, žije v bytě
- **Pracovní anamnéza:** Kancelářská práce (logistika)
- **Osobní anamnéza:** Ulcerózní kolitida

Paní Květa Dvořáková

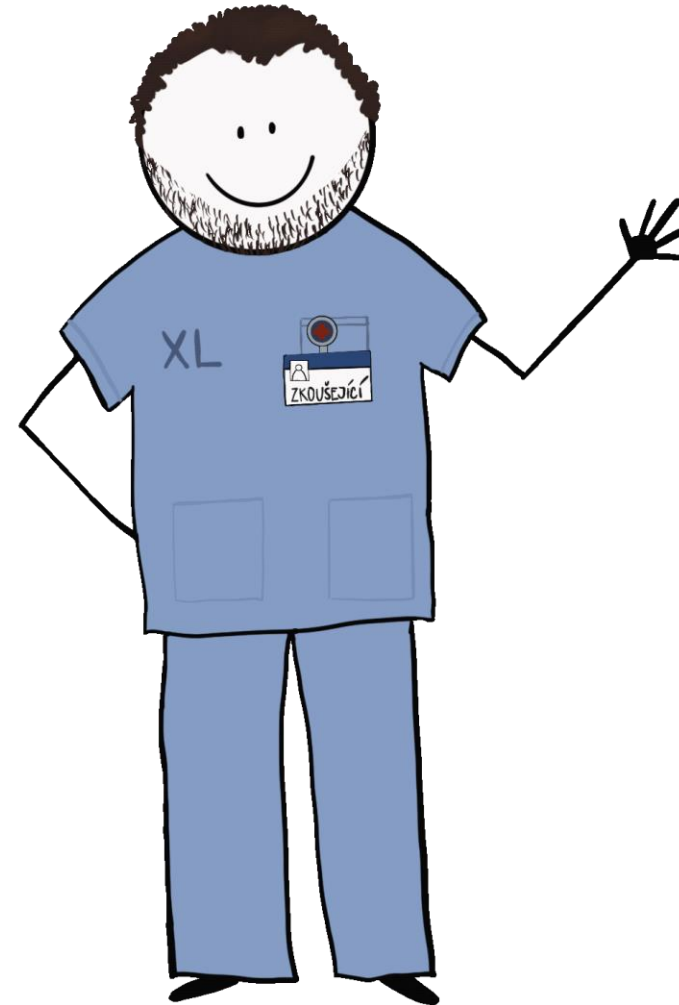


*Zdravím
na konferenci*

- **Věk:** 44 let
- **Vzdělání:** SŠ s maturitou
- **Sociální anamnéza:** Vdaná, 2 děti, žije v bytě
- **Pracovní anamnéza:** Kancelářská práce (logistika)
- **Osobní anamnéza:** Ulcerózní kolitida

Zkoušející MUDr. Jan Střevo

- **Věk:** 42 let
- **Zkušenosti s KH:** 5 let
- **Centrum:** Fakultní nemocnice





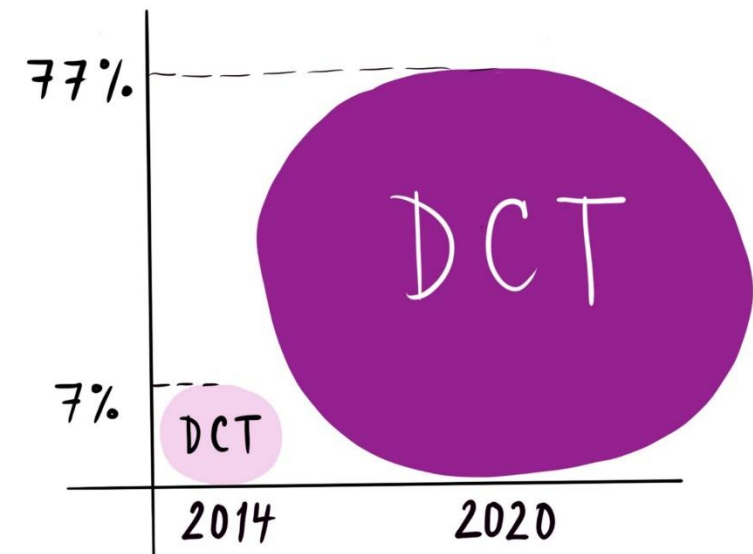
Úvod

Klinické studie

1. **Centralizované:** veškeré studijní procedury na studijním centru (tradiční model)
2. **Decentralizované** (Decentralized clinical trial – DCT): klinické studie, ve kterých se činnosti s nimi související odehrávají mimo studijní centrum
 - a. **Hybridní** – kombinace studijních procedur mimo centrum s fyzickými návštěvami, různý poměr, aktuální a nejčastější model
 - b. **Plně decentralizované** – zcela mimo centrum, někdy nesprávně označované jako „Virtuální“

Decentralizované klinické studie

- Postupný proces decentralizace již delší dobu (ePRO, deníčky, telefonické návštěvy ve FU fázi, remote monitoring)
- Pandemie COVID-19 – motivace k urychlení procesu
- 1. decentralizovaná klinická studie, rok 2001, dg.: Erektální dysfunkce, zadavatel: Eli Lilly, lék *Tadalafil*, použity online dotazníky



Prvky decentralizovaných klinických studií (DCT)

Procesy/služby/technologie, umožňující interakci se subjekty hodnocení mimo studijní centrum

1. **eRecruitment** – registry, sociální sítě
2. **eConsent**
3. **Vzdálené studijní návštěvy a procedury**
 - a) Zasílání studijní medikace (Direct-to-patient – DTP)
 - b) Domácí studijní návštěvy („HomeCare“)
 - c) Telemedicína
 - d) Lokální laboratoř, lékárna, zdravotnické zařízení (ZZ)
 - e) Vzdálený sběr dat: ePRO dotazníky, e-Diaries, digitální zdravotnické technologie (DHT), mobilní aplikace, fotografie
4. **Remote monitoring**

Prvky DCT

- Výběr a použití DCT prvků závisí na mnoha faktorech: typ klinické studie, sledovaná populace, onemocnění, typ IP, jeho charakteristika a fáze vývoje, atd.
- Sponzor – do přípravy studie vhodné zapojit:
 1. Potenciální účastníky/pacientské organizace (pohled pacientů na život s daným onemocněním → správná volba DCT prvků = vyšší vědecká hodnota, důvěra ve studii, usnadnění náboru a compliance)
 2. Zkoušející/zdravotničtí pracovníci – odborné znalosti → lépe stanovené cíle, účinné monitorování bezpečnosti, identifikace důsledků redukce osobního kontaktu

Decentralizované klinické studie

- Prosinec 2022 EMA zveřejnila dokument „Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials“
- Doporučení pro zavedení jednotlivých decentralizovaných prvků do klinických studií
- Role a odpovědnosti sponzora a zkoušejícího
- Přehled stanovisek jednotlivých členských států EU



RECOMMENDATION PAPER ON DECENTRALISED ELEMENTS IN CLINICAL TRIALS

Version 01, 13 December 2022

Draft agreed by DCT project team (experts from Clinical Trial Coordination Group, Clinical Trial Expert Group, EMA scientific committees, EMA working parties, and EMA staff)	December 2022
Draft agreed Clinical Trial Coordination Group	December 2022
Draft agreed by Clinical Trials Expert Group	December 2022
Draft agreed by GCP Inspector Working Group	December 2022
Adopted by ACT EU Steering Group	December 2022

For questions related to this document, please write to secretariat of CTCG: ctcg@hma.eu

eConsent

- Proces informovaného souhlasu (IS) zahrnující multimediální prvky včetně případného elektronického podpisu

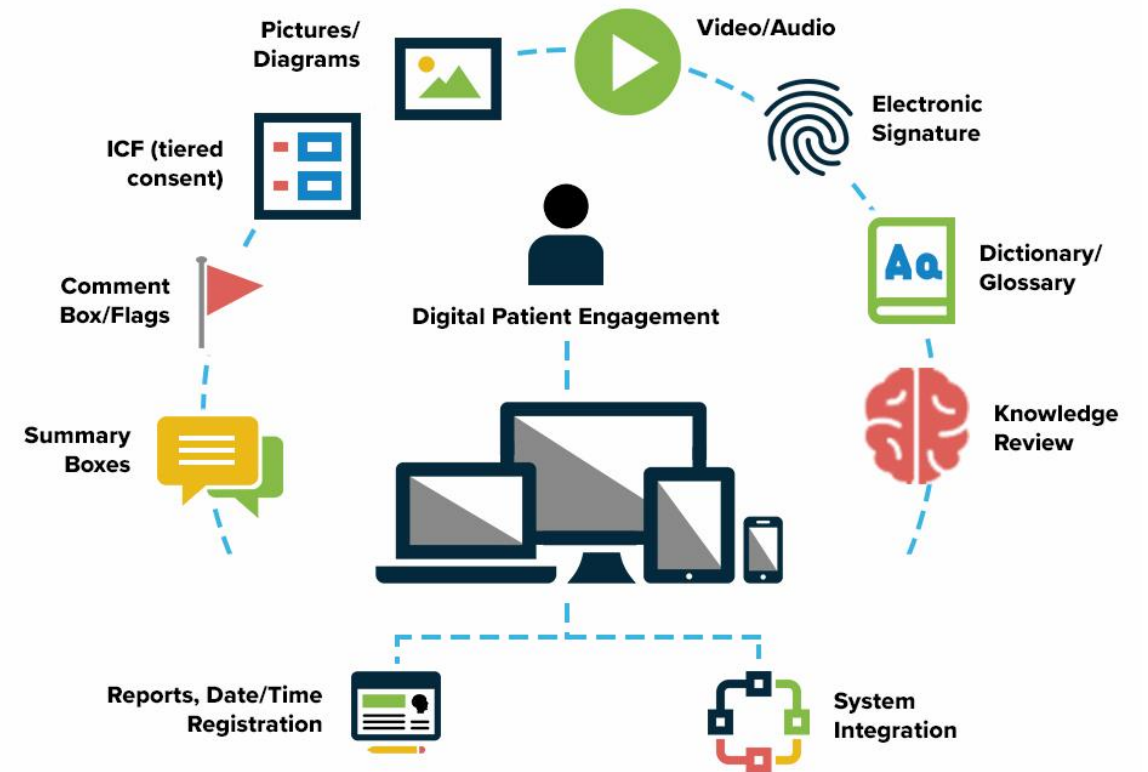
Dokument

- stejné informace jako papírový dokument, ale v elektronickém formátu s multimediálními prvky (obrázky, zvuk, video, diagramy,...) → lepší porozumění IS a samotné studii
- Nemá nahrazovat diskusi mezi pacientem a zkoušejícím lékařem!
- Informace musí zůstat pacientovi v dostupné formě i po podpisu
- Vždy alternativa pro ty, kteří nechtějí/nemohou používat technologie
- Souhlas mj. také místního pověřence pro ochranu osobních údajů (DPO)
- Písemně nastavené procesy pro stažení IS

eConsent

Rozhovor

- Nejlépe osobně – tato možnost by měla být sponzorem zajištěna, pokud to lékař nebo účastník studie preferují
- Pokud probíhá na dálku: v reálném čase, video + audio – možnost pokládat otázky a ověřit identitu účastníka i lékaře
- Zkoušející – individuální posouzení, zda je pro účastníka vhodné použití DCT prvků



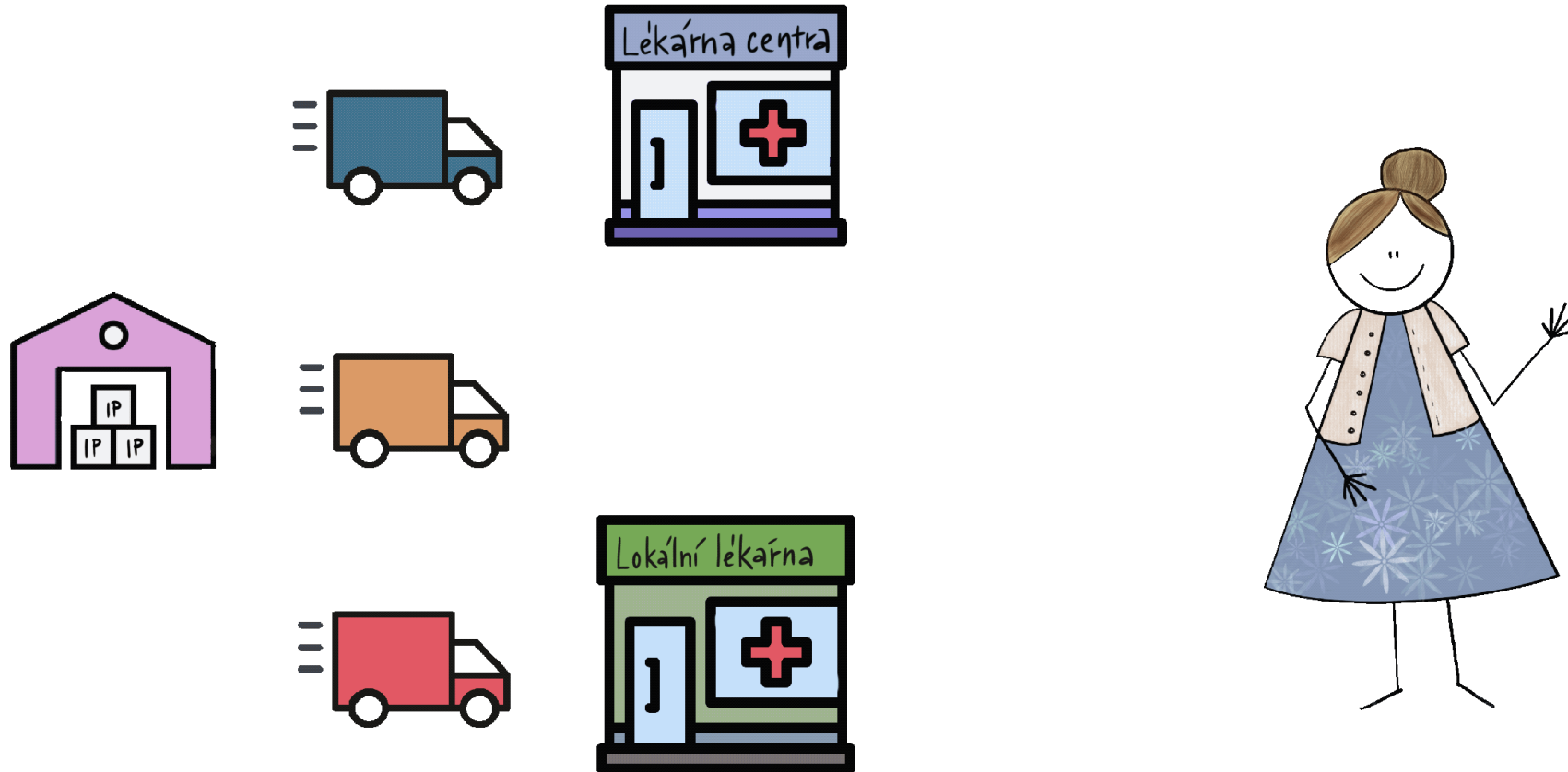
eConsent

Vzdálený podpis

1. Papírový formulář poslaný pacientovi/účastníkovi studie podepsaný lékařem a zasláný zpět
 2. Elektronický podpis – splňující veškeré legislativní požadavky + možnost dokument stáhnout nebo obdržet vytištěný
- Nutné se řídit národní legislativou, zda e-podpis IS akceptuje



Zasílání studijní medikace (DTP – Direct-to-Patient)



Zasílání studijní medikace (DTP – Direct-to-Patient)

Nutné zvážit

- Znalost IP – bezpečnostní profil, stabilita
- Podmínky skladování, příprava a způsob podání
- Sledování po aplikaci/užití
- Sledovaná populace

Podmínky

- Informovaný pacient, autorizovaný vendor, GDPR, písemná smlouva včetně povinností každé strany (sponzor, vendor, centrum, lékárna), popsáno: protokol, IB

Převzetí

- Pouze účastník (zákonný zástupce), popř. přítomný delegovaný zdravotník, jinak odeslání zpět

Zodpovědnost:

- Zkoušející – přidělení léčby před dodáním (IWRS), kontakt s pacientem
- Sponzor – proces dodání, smlouvy, GDPR

Zasílání studijní medikace (DTP – Direct-to-Patient)

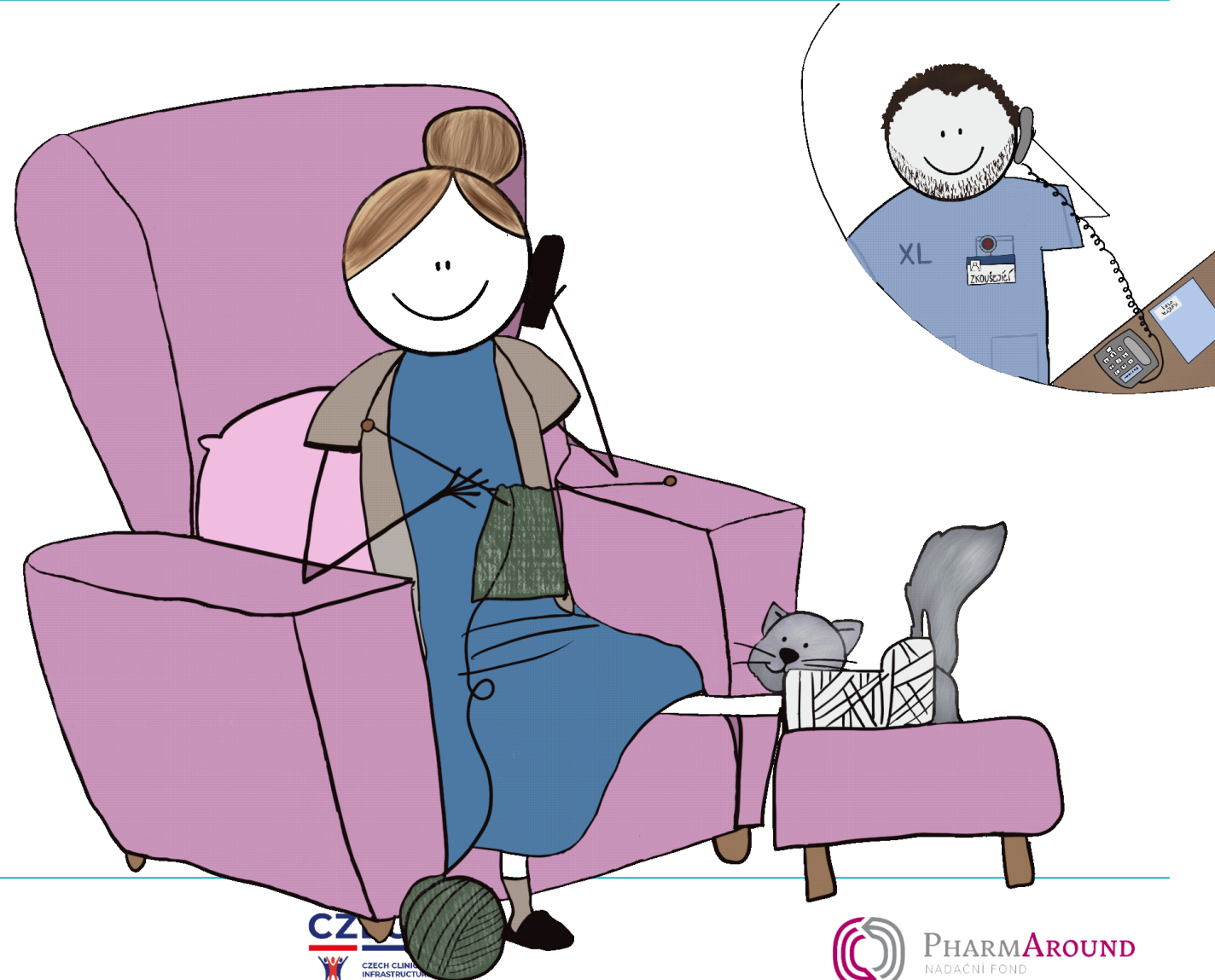
Skladování a podání

- Lze doma IP skladovat? Lze doma podat? Pokud ano, kým? Pacientem? Zdravotníkem? Nezatěžuje to pacienta příliš?
- Speciální podmínky + zacházení + podání zdravotníkem = nevhodné pro DTP
- Instrukce: Krok za krokem, snadno dostupné (např. QR kód)



Vzdálené studijní návštěvy

- a) Telemedicína
- b) Domácí studijní návštěvy:
 - studijní personál
 - specializované služby
tzv. „HomeCare“ (HC) – terénní
sestry, agentury domácí péče
- c) Návštěva lokálního ZZ/laboratoře



Domácí studijní návštěvy

SPONZOR

- Využití odůvodněno diagnózou/stavem pacienta
- Ne studie s aplikací IP pod dohledem zkoušejícího nebo jím samotným, IP s nutným sledováním po podání a FIH studie (<https://www.sukl.cz/leciva/home-care>)
- Nesmí zvyšovat riziko pro pacienta oproti studijním návštěvám na centru
- V protokolu (nebo související dokumentaci) popsán a zaveden efektivní systém včasné komunikace mezi zkoušejícím a HC (zejména ve vztahu k bezpečnosti pacienta)
- Pojištění proti škodám způsobených v rámci těchto domácích návštěv

Domácí studijní návštěvy

ZKOUŠEJÍCÍ

- Souhlas se zapojením HC
- Odpovědnost za lékařská rozhodnutí (změny medikace, hodnocení AE/SAE)
- Zodpovídá za pracovníky HC – proškolení, dokumentace, Delegation log, odpovědnosti
- Individuálně zvážit situaci pacienta (osobní a sociální okolnosti) a prostory pro provádění studijních procedur
- Podrobně informovaný pacient, který souhlasí! (může si vybrat, jak návštěvy absolvuje)

HOME CARE

- Kvalifikované a proškolené (GCP, protokol) osoby
- Doložení CV, GCP certifikátu, licence
- Vymezená odpovědnosti v Delegation logu
- Nastavený systém komunikace se studijním týmem
- Zdrojová dokumentace

Kompetence pracovníka HC*

Přípustné

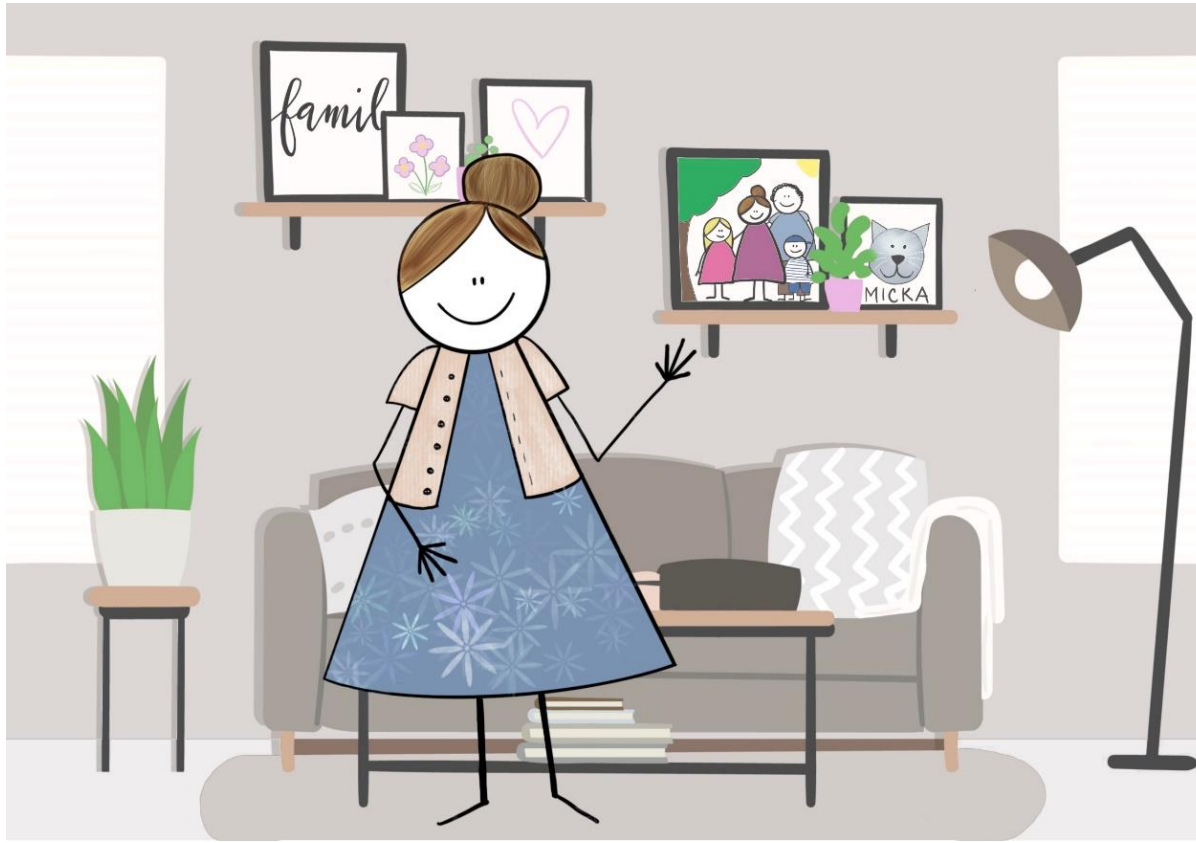
- VF, výška, váha, obvod pasu
- EKG a další vyšetření přenosným vybavením (spirometrie, glykémie, pulsní oxymetrie, ...)
- Odběr biologických vzorků vč. zpracování
- Obsluha „wearables“ a „devices“, dotazníky (PRO, COA) – kontrola vyplnění, asistence
- Podání IP, jeho evidence, příp. transport
- Likvidace použitého zdravotnického materiálu
- Edukace pacienta (ne ICF)

Sporné nebo nepřípustné

- Aktualizace IS
- Zhodnocení Performance status (ECOG)
- Sledování pacienta po podání IP
- Zhodnocení AE, léků a změn zdravotního stavu (jen lékař)
- Celkové fyzikální vyšetření (jen lékař)

* Diskutováno v rámci pracovního jednání SÚKL „Home care a možnosti jeho využití v KH léčiv v ČR“, v Praze dne 22.2.2023

Dokumentace domácí studijní návštěvy*



- Pracovník HC zápis, kontrola a odeslání na centrum v zašifrovaném PDF do 24 hodin
- Doručení na centrum do 48 hodin od provedení návštěvy, nic neuchovává
- Studijní centrum: kontrola a přepis dat

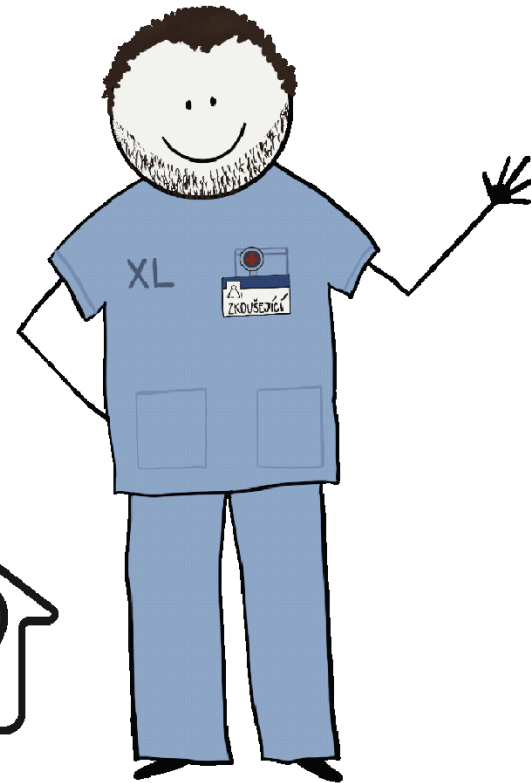
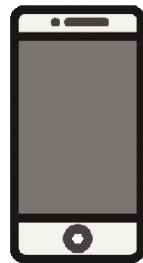
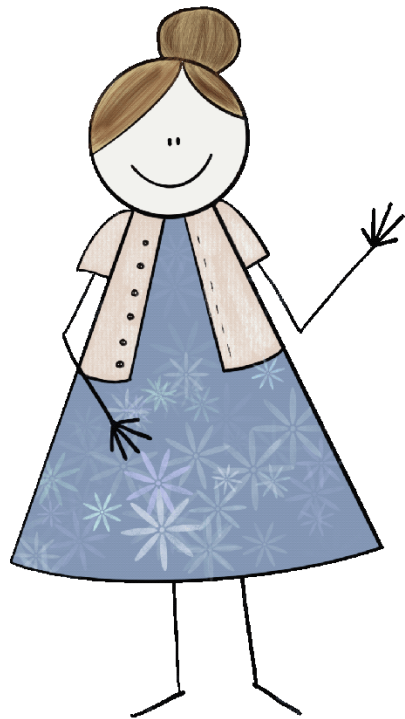
* Diskutováno v rámci pracovního jednání SÚKL „Home care a možnosti jeho využití v KH léčiv v ČR“, v Praze dne 22.2.2023

Vzdálený sběr dat

- Digitální technologie zachycují informace o pacientech přímo od nich samotných v reálném čase (Real-World + Real-Time data)
 - a) Nositelná elektronika („wearables“): sledovače aktivity, monitory glukózy, monitory krevního tlaku, spirometry
 - b) Další senzory: implantovatelné, požitelné
 - c) Mobilní aplikace a systémy: ePRO – hodnocení kvality života, bolesti, deprese, každodenní aktivita, testy funkční výkonnosti (např. kognice, koordinace a zrak), eDiaries



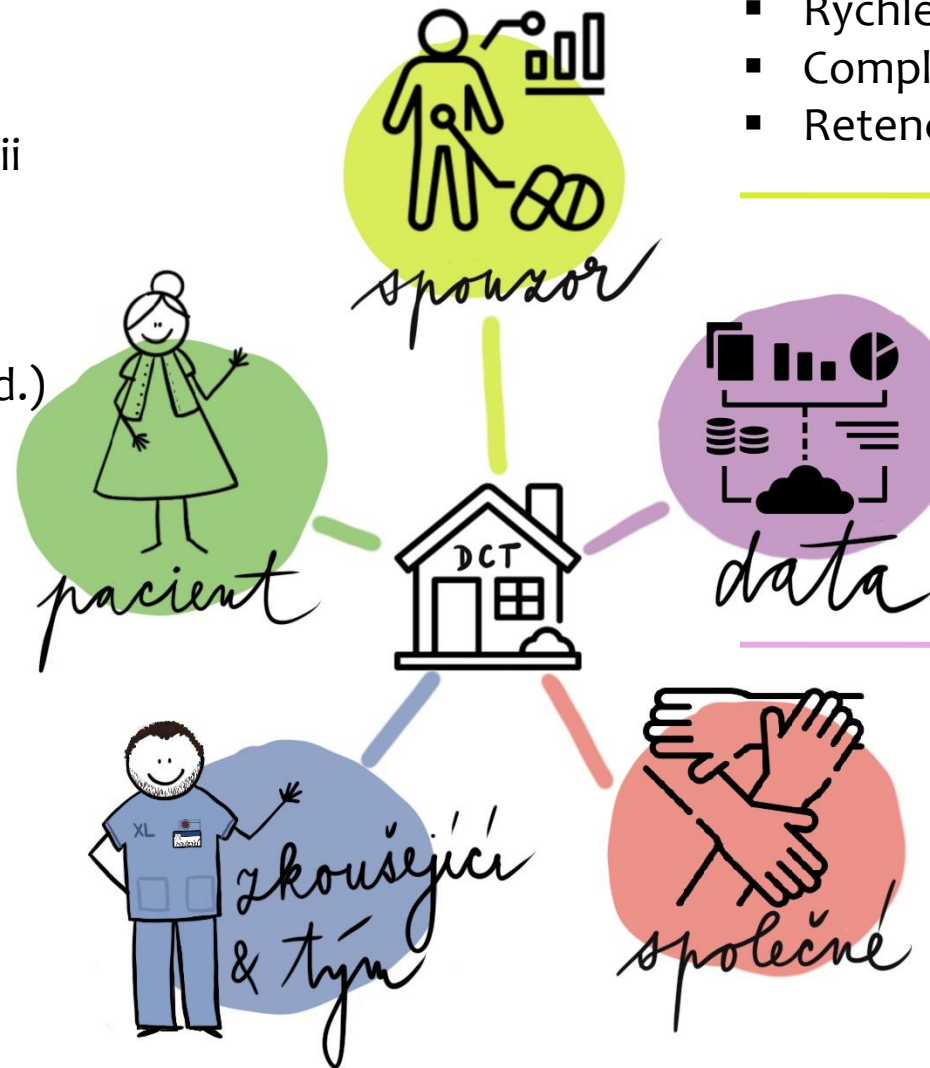
DCT – Pohyb dat



DCT výhody

- Možnost přizpůsobit si studii dle potřeb
- Větší pohodlí (méně cestování, redukce času ve ZZ, snížení rizika infekce, atd.)

- Rychlejší nábor a průběh studie → náklady ↓
- Compliance ↑
- Retence ↑



- Real-Time
- Real-World
- Diverzita (geografická, demografická)
- Vyšší kvalita a přesnost dat

- Přístup ke KS pro pacienty se vzácnými dg., imobilní, starší, z větší vzdálenosti
- Řešení pro krizové situace
- Senzory – kontrola zdravotního stavu pacienta



Psychosociální aspekty, etika

- Znevýhodnění: pac. bez technické zdatnosti, bez signálu, špatné zázemí
- Pocity izolace, ztráty soukromí
- Vztah pacient – lékař

Bezpečnost – možné opomenutí zdravotních a jiných obtíží

Povinnosti a nároky

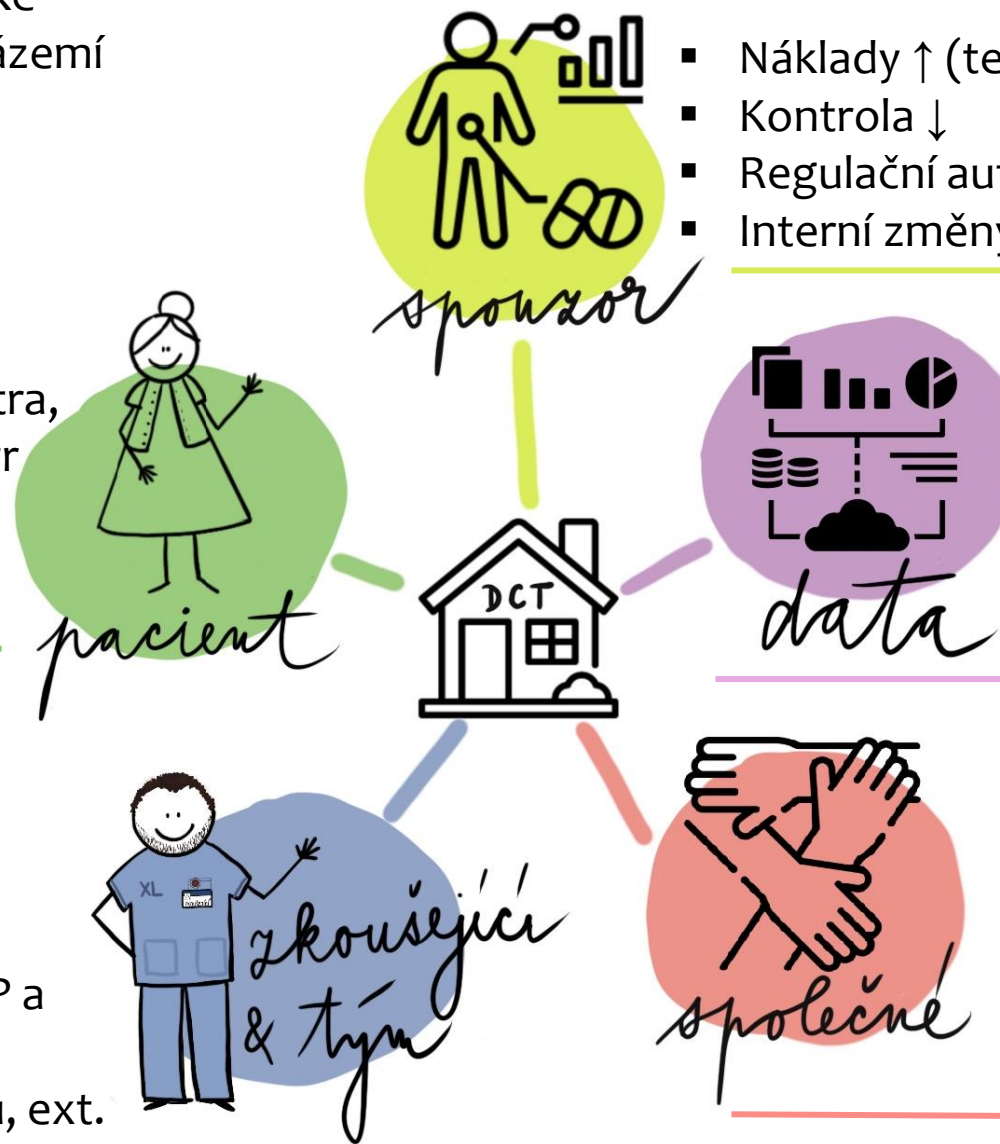
- Dodržení rozvrhu: návštěvy centra, HC, laboratoře, ZZ, lékárna, kurýr
- Skladování a aplikace IP
- Práce s digit. technologiemi

Zodpovědnost za ext. pracovníky
Oversight ?

Vztah lékař – pacient

Časová náročnost

- Koordinace všech aktivit
- Sledování: compliance užívání IP a technologií,
- Proškolení pacientů, členů týmu, ext. pracovníků
- kontrola bezpečnostních dat



- Náklady ↑ (technologie, software, vendori, školení)
- Kontrola ↓
- Regulační autority – různé přístupy
- Interní změny

- „Big Data“ – složité zpracování
- Heterogenita – složité porovnání
- Nedostatečná kontrola
- GDPR
- Validace a kvalita technologií
- Archivace

- Komunikace
- Logistika
- Organizace
- Technické obtíže

DCT rizika, výzvy, nevýhody

Prvky DCT musí...

Být jasně **popsány v protokolu**, IS, případně Investigator's brochure nebo jiném dokumentu; **součástí smlouvy** se všemi stranami + proškolení, **schváleny SÚKL/EK** (resp. regulační autoritou); **odsouhlaseny zkoušejícím a pacientem** (který rozumí, co to pro něj opravdu znamená)

Dodržovat evropskou a národní platnou **legislativu** zákony pro klinické studie vč. GDPR

Mít popsaná a zavedená **pravidla pro komunikaci** všech zúčastněných stran

Prvky DCT nesmí...

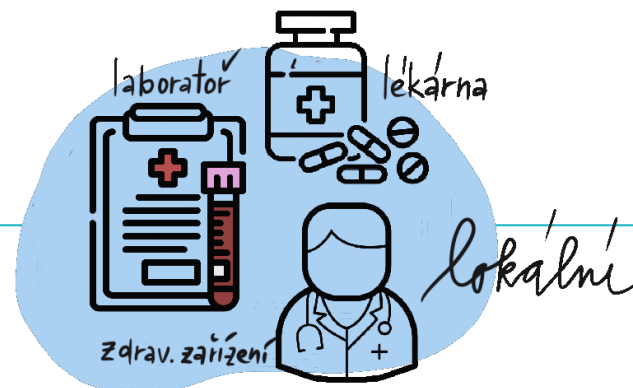
Zvyšovat riziko pro pacienta a ohrozit integritu a spolehlivost dat

Komunikace – centralizované KS



Komunikace – DCT

CRO



Závěr

- Řešení pro případné krizové situace (celosvětově i na úrovni jednotlivých pacientů) x ne pro každou KS
- Pacient jako klíčový bod při sběru dat → zvyšující se nároky na pacienty
- Dohled zkoušejících nad studií mimo centrum + zodpovědnost → zvyšující se nároky na studijní centra
- Sponzor – důkladné zvážení risk/benefit konkrétní studie, výběr vhodných DCT prvků, zapojení zkoušejících a pacientů do přípravy klinické studie
- Zkoušející – individuální přístup k pacientovi, důraz na porozumění, profesionální studijní tým
- Komunikace
- Learning-by-doing

Děkujeme za pozornost



Zdroje

- 1) AGRAWAL, Gaurav, Rachel MOSS, Ralf RASCHKE, Stephan WURZER a John XUE, 2021. No place like home? Stepping up the decentralization of clinical trials. McKinsey & Company Pharmaceuticals & Medical Products Practice. 1-10. [cit. 2023-09-04]. Dostupné také z: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/no-place-like-home-stepping-up-the-decentralization-of-clinical-trials>
- 2) BURR, Jeri, Jerry M. STEIN a Joy JURNACK, 2022. Decentralized Clinical Trials: Perspectives for Clinical Research Professionals [online]. The association of clinical research professionals, 20s. [cit. 2023-09-04]. Dostupné z: <https://acrpnet.org/decentralized-clinical-trials-perspectives-for-clinical-research-professionals/>
- 3) BYROM, Bill, Anthony EVERHART, Dan DEBONIS a Bart NICHOLSON. The EMA Recommendation Paper On Decentralized Elements In Clinical Trials: An Overview [online]. Signant Health, 7 s. [cit. 2023-09-04]. Dostupné z: <https://www.signanthealth.com/wp-content/uploads/2023/01/The-EMA-Recommendation-Paper-on-Decentralized-Elements-in-Clinical-Trials-An-Overview.pdf>
- 4) DE JONG, Amos J., Tessa I. VAN RIJSSEL, Mira G. P. ZUIDGEEST, et al., 2022. Opportunities and Challenges for Decentralized Clinical Trials: European Regulators' Perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [online]. 112(2), 344-352 [cit. 2023-09-04]. ISSN 0009-9236. Dostupné z: doi:10.1002/cpt.2628
- 5) EUROPEAN COMMISSION, Directorate-General for Health and Food Safety, 2022. *Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials* [online]. Version 01. European Commission [cit. 2023-09-04]. Dostupné z: https://health.ec.europa.eu/latest-updates/recommendation-paper-decentralised-elements-clinical-trials-2022-12-14_en

Zdroje

6. ECONSENT: IMPLEMENTATION GUIDANCE Version 1.0 [online], 2017. TransCelerate BioPharma, 2-68 [cit. 2023-09-04]. Dostupné z: <https://www.ctontario.ca/cms/wp-content/uploads/2021/07/eConsent-Implementation-Guidance.pdf>
7. FDA, 2023. Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices: Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders. New Hampshire: Food and Drug Administration. [cit. 2023-09-04]. Dostupné také z: <https://www.fda.gov/about-fda/contact-fda>
8. FDA, 2023. The Evolving Role of Decentralized Clinical Trials and Digital Health Technologies. Food and Drug Administration [online]. New Hampshire [cit. 2023-09-04]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/evolving-role-decentralized-clinical-trials-and-digital-health-technologies>
9. FLORENCE, 2023. 9 Challenges and Risks for Launching Decentralized Trials [online]. Florence Healthcare [cit. 2023-09-04]. Dostupné z: <https://florencehc.com/blog-post/9-challenges-and-risks-for-launching-decentralized-trials/>
10. FLORENCE, 2023. What do patients think about decentralized clinical trials? [online]. Florence Healthcare [cit. 2023-09-04]. Dostupné z What do patients think about decentralized clinical trials? - Florence (florencehc.com)
11. LÆGEMIDDELSTYRELSEN, 2021. The Danish Medicines Agency's guidance on the implementation of decentralised elements in clinical trials with medicinal products [online]. Version 2.0. Copenhagen: The Danish Medicines Agency, 17 s. [cit. 2023-09-04]. Dostupné z: https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/news/2021/guidance-on-the-implementation-of-decentralised-elements-in-clinical-trials-with-medicinal-products-is-now-available/~/_media/5A96356760ED408CBFA9F85784543B53.ashx

Zdroje

12. NARAYANASETTY, Swaroop a Dr. Ravindra JALLU, 2021. A Review on Virtual Clinical Trials: The Future. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* [online]. 2021-5-15, 68(1) [cit. 2023-09-04]. ISSN 0976044X. Dostupné z: doi:10.47583/ijpsrr.2021.v68i01.019
13. PETRINI, Carlo, Chiara MANNELLI, Luciana RIVA, Sabina GAINOTTI a Gualberto GUSSONI, 2022. Decentralized clinical trials (DCTs): A few ethical considerations. *Frontiers in Public Health* [online]. 2022-12-15, 10 [cit. 2023-09-04]. ISSN 2296-2565. Dostupné z: doi:10.3389/fpubh.2022.1081150
14. RANDSTAD, 2022. The pros and cons of decentralizing clinical trials. [online]. Atlanta: Randstad USA [cit. 2023-09-04]. Dostupné z: <https://www.randstadusa.com/business/business-insights/news/pros-cons-decentralizing-clinical-trials/>
15. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Zapojení HomeCare do provádění klinického hodnocení i mimo období COVID-19 pandemie. SÚKL [online]. Praha, 2020 [cit. 2023-09-04]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/home-care>