

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V05200378

# Decentraliserede kliniske forsøg

Zarqa Ali<sup>1</sup>, John Robert Zibert<sup>2</sup> & Simon Francis Thomsen<sup>1, 3</sup>

1) Afdelingen for Hud- og kønssygdomme og Videntcenter for Sårheling, Bispebjerg Hospital, 2) Studies&Me A/S, København, 3) Biomedicinsk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V05200378

### HOVEDBUDSKABER

- Klinisk lægemiddeludvikling er en kompleks, tidskrævende og bekostelig proces.
- Digitalisering af forsøgsprocessen muliggør en mere effektiv gennemførelse af decentraliserede kliniske forsøg.
- Decentraliserede kliniske forsøg er omkostningseffektive, tidsbesparende og lettere at være med i for deltagerne.

Virale pandemier som den nuværende, der er forårsaget af SARS-CoV-2, er en omfattende trussel mod den globale økonomi og har haft enorme konsekvenser for mange virksomheder; lægemiddelindustrien og klinisk forskning er ikke undtaget. Mens der i øjeblikket arbejdes målrettet med at starte kliniske forsøg med vacciner mod SARS-CoV-2 og behandlinger af COVID-19, har andre forskere været nødt til at skrinlægge kliniske forsøg med behandlinger for andre sygdomme. Flere farmaceutiske virksomheder har meddelt, at de stopper rekrutteringen i igangværende studier og udskyder lanceringen af nye kliniske studier [1]. Arbejdsbyrden i videnskabetiske komitéer verden over er vokset betragteligt, da flere forskere anmoder om ændringer i kliniske forsøg, der skal minimere deltagernes besøg i klinikken og dermed risikoen for smitte. Hospitalsbesøg erstattes af videoopkald og onlineudfyldelse af studierelaterede opgaver [1]. Kliniske forsøg, hvor man inkorporerer forskellige teknologier såsom tablets, smartphone-apps eller bærbare sensorer, benævnes decentraliserede forsøg.

### BAGGRUNDEN FOR DECENTRALISEREDE KLINISKE FORSØG

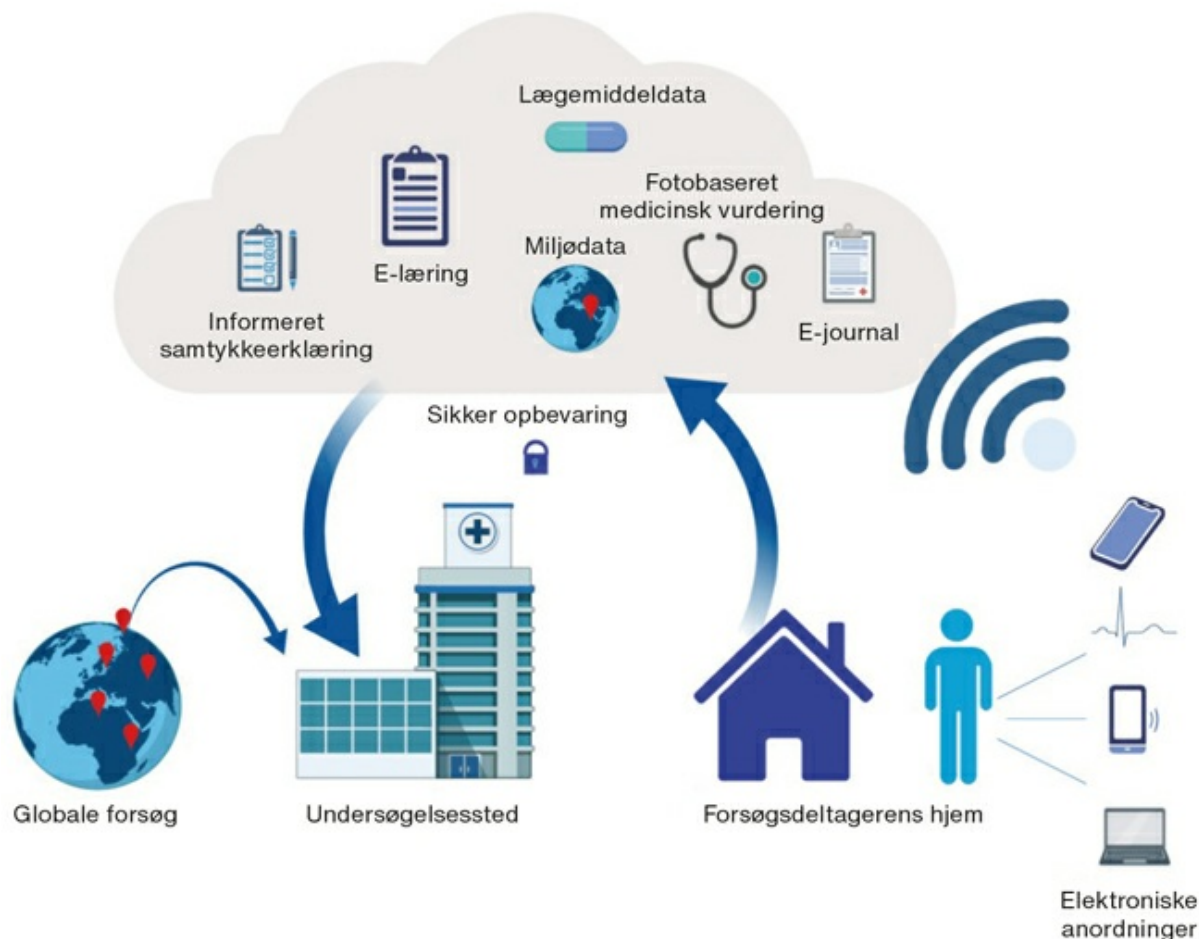
Klinisk lægemiddeludvikling er en kompleks, tidskrævende og bekostelig proces. Omkostningerne ved udvikling af et nyt lægemiddel kan fra forskning og udvikling til markedsføringstilladelse beløbe sig til 15-20 mia. kr. [2]. Dertil kommer, at udviklingen af omkring 85% af alle lægemidler mislykkes i tidlig klinisk fase, og kun halvdelen af dem, der når fase 3, godkendes [3]. Den kliniske testfase er den mest omkostningstunge, og omkring to tredjedele af de samlede omkostninger i både penge og tid er indlejret heri [4]. Decentraliserede kliniske forsøg imødegår mange af de udfordringer man ser i de traditionelle, omkostningstunge kliniske studier, heriblandt patientrekruttering. F.eks. deltager kun 2% af den amerikanske patientpopulation i kliniske studier, til trods for at der årligt bruges næsten 6 mia. USD på patientrekruttering [5].

### HVAD ER ET DECENTRALISERET KLINISK FORSØG?

Decentraliserede kliniske forsøg er en relativt ny og underudnyttet metode til udførelse af klinisk forskning, hvor digitalisering af dele eller hele forsøgsprocessen fra patientrekruttering, deltagerinformation, afgivelse af

informeret samtykke, de kliniske besøg, forsøgsprocedurer, prøvetagning, medicinadministration og sikkerhedsovervågning muliggør en mere effektiv gennemførelse af forsøget [6]. Digitaliseringen af kliniske forsøg kan i mange sammenhænge sammenlignes med udviklingen inden for telemedicinsk behandling.

I decentraliserede kliniske forsøg opereres der typisk med én enkelt eller nogle ganske få studieklinikker, f.eks. en klinik i hvert land i globale studier ledet af én forsøgsansvarlig som erstatning for de mange klinikker, der indgår i traditionelle kliniske (fase 3) studier. I traditionelle kliniske studier rekrutteres forsøgsdeltagerne enten på hospitalet, blandt ambulante og indlagte patienter, via patientregistre eller gennem annoncer i aviser, radio eller tv. I decentraliserede kliniske forsøg anvendes der onlineplatforme og sociale medier til rekruttering af forsøgsdeltagere. Ved denne rekrutteringsmetode er der ingen geografisk begrænsning, og patienter, der bor langt fra en studieklinik, kan også deltage. Screening af patienterne foregår online ved besvarelse af spørgeskemaer om demografi og sygdomshistorie. Der er mulighed for, at patienterne kan uploade billedmateriale (af f.eks. hudsygdomme som kroniske sår, akne, atopisk eksem eller psoriasis), sygdomshistorik og/eller kopi af recepter/blodprøver til bekræftelse af diagnosen. Onlinevideomateriale erstatter skriftlig deltagerinformation, der efterfølgende kan uddybes ved livevideoopkald. For at sikre forståelsen af deltagerinformation, kan patienterne tage en onlinetest, før de underskriver en informeret samtykkeerklæring ved brug af f.eks. NemID i Danmark. De mange sitebesøg på hospitalet, i gennemsnit 11 besøg på seks måneder, erstattes af videoopkald, udveksling af billedmateriale, e-dagbøger, elektroniske patientrapporterede resultater og dataindsamling fra f.eks. sundhedsregistre, data fra mobile enheder som mobiltelefon (f.eks. GPS-aktivitet), mobile apps, wearables, internet of things og digitale ure. Dette muliggør en løbende monitorering af forsøgsdeltagere, kontinuerlig dataindsamling samt øget og forbedret datakvalitet. Microsampling, hjemmekit, håndholdt ekg-device, mobilbioanalytiker eller et nærliggende laboratorium (f.eks. på et lokalt apotek) kan i vidt omfang erstatte besøg på studieklinikken, hvad angår biologisk prøvetagning. Studiemedicin vil kunne leveres direkte til patientens dør eller det nærliggende apotek (enten manuelt eller i fremtiden via drone), og via digitale løsninger kan man dokumentere medicinadministration [6] (**Figur 1**).

**FIGUR 1** Flowet i virtuelle kliniske forsøg.

### STYRKER OG SVAGHEDER VED DECENTRALISEREDE KLINISKE FORSØG

De mange digitale tiltag kan gøre decentraliserede kliniske forsøg omkostningseffektive [7] og ikke mindst tidsbesparende. Det muliggør hurtig, global rekruttering af forsøgsdeltagere og ikke kun patienter, som bor tæt på en forskningsaktiv afdeling. Dette kan medvirke til, at en helt anden type patienter, end dem der normalt deltager i kliniske studier, kan få adgang til forsøgsmedicin hurtigt. Det kan f.eks. være patienter med handicap, der besværliggør transport og patienter med fuldtidsarbejde og/eller børn, som kræver meget tilstedeværelse i hjemmet. Metoden giver også bedre muligheder for kliniske studier af sjældne sygdomme, der ellers vil blive omkostningstunge pga. mange studieklinikker. Endelig kan man reducere antallet af dropouts markant, da de mange tidskrævende besøg på en studieklinik kan undgås, og man i stedet kan udføre studierne i patientens eget hjem på et tidspunkt, der passer patienten. De seneste år er der kommet flere devices/sensorer på markedet, og der forskes fortsat i hjemmekit, der muliggør, at man kan tage en blodprøve, ekg eller EEG i eget hjem efter træning. Det er tænkeligt, at virtuelle forsøg også udbredes til andre specialer, når disse devices bliver valideret.

Selvom onlinerekruttering giver mulighed for global rekruttering, kan det også føre til en skæv inklusion, hvad angår alder og socioøkonomisk status, der kan medvirke til mindre generaliserbare resultater. Man skal være opmærksom på, at den ældre generation ofte ikke bruger moderne teknologi og sociale medier i samme omfang som unge. Dog har man i tidligere decentraliserede kliniske forsøg kunnet rekruttere forsøgsdeltagere med en

gennemsnitsalder på 60 år [8]. Ved at kombinere forskellige rekrutteringsmetoder kan udfordringen med rekruttering i forskellige aldersgrupper formentlig løses. Med tiden bliver dette også en mindre udfordring, da flere og flere ældre lærer at bruge en smartphone og føler sig trygge ved anvendelse af sociale medier.

Nogle områder af klinisk forskning og visse akutte livstruende sygdomme (f.eks. apopleksi) er selvsagt ikke egnede til et udelukkende decentraliseret klinisk forsøg. Man kan dog med fordel erstatte nogle af de traditionelle elementer og besøg med virtuelle tiltag, eller for at skabe mere granularitet af sygdomsforløbet under behandling introducere flere virtuelle besøg. Studier, hvor man kombinerer elementer fra traditionelle kliniske studier og decentraliserede kliniske studier, kaldes hybridstudier. Den virtuelle tilgang er heller ikke velegnet til at køre visse fase 1-studier, hvor patienterne skal overvåges nøje og placeres i nærheden af en studieklinik i tilfælde af en farlig reaktion.

## ETISKE OG REGULATORISKE OVERVEJELSER

I øjeblikket er den hurtige udvikling i decentraliserede kliniske forsøg drevet fra USA. Der er allerede gennemført en række decentraliserede kliniske studier, og FDA spiller en aktiv rolle i at bane vejen for brug af ny teknologi i kliniske studier, bl.a. med det formål at disse studier bliver tilgængelige for den bredere patientpopulation. FDA har etableret en arbejdsgruppe, der arbejder på et guidancedokument om decentraliserede kliniske forsøg [9]. I Danmark er både Lægemiddelstyrelsen og National Videnskabsetisk Komité i dialog med Trial Nation samt udvalgte forskere og private aktører mhp. at indsamle viden. Dette arbejde kan tænkes at munde ud i en art betænkning eller retningslinje.

Regulatoriske overvejelser vedrørende teknologien til decentraliserede kliniske forsøg er ikke unikke, men der er behov for at anvende de eksisterende regler på en ny måde. En vigtig overvejelse over nye teknologiske værktøjer er at sikre integriteten og sikkerheden fra elektroniske sundhedsregistre og mobile enheder samt nøjagtigheden og præcisionen af fjernsensormålinger. For at bekræfte læsningsnøjagtigheden anvender nogle virksomheder tovejsdigital sundhedsteknologi, hvor de inddrager forsøgsparticipanterne aktivt for at give dem mulighed for at gennemgå de indsamlede data for fejl [5].

Overførelse af store mængder følsomme sundhedsdata over internettet kan også være en udfordring, som kan løses ved korrekt implementering af teknologier og forsvarsstrategier, herunder opbevaring af anonymiserede data på eksterne webservere, der er sikret med ID og adgangskode, samt ved hjælp af sikre webmail, og hacking af platformen sikres ved dokumenterede penetrationstest. Man bør bruge passende kontrol for at sikre, at data og elektroniske underskrifter er pålidelige, nøjagtige og komplette.

I mange decentraliserede, kliniske forsøg udnytter man muligheden for at indsamle passivdata, dvs. data som f.eks. tidsstempler og geolokalisation, der indsamles på baggrund af en anden aktivitet. Dette kræver dog nye retningslinjer, grundig information til forsøgsparticipanten om dataindsamling og krav om kun at indsamle de absolut nødvendige passivdata til forskningsformålet [10].

## KONKLUSION

Decentraliserede kliniske forsøg er ikke en ny måde at udføre kliniske studier på, men det er en modifikation af traditionelle kliniske forsøg, der gør studier omkostningseffektive, tidsbesparende og lettere at være med i for deltagerne. Ved brug af digitale løsninger og sundhedsteknologier i dele eller hele forsøgsprocessen fra patientrekruttering til de kliniske besøg muliggøres en mere effektiv gennemførelse af forsøget. Indsamling af patientspecifikke data fra multiple digitale platforme giver mulighed for en bedre og løbende monitorering af forsøgsparticipanterne. Anvendelse af onlineplatforme og sociale medier til rekruttering af forsøgsparticipantere

medfører global rekruttering af forsøgspatienter og rekruttering af patienter, der normalt ikke har tid og mulighed for at deltage i kliniske studier.

**Korrespondance** Zarqa Ali. E-mail: Zarqa\_ali@hotmail.com

**Antaget** 11. januar 2021

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 22. februar 2021

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2021;183:V05200378

## SUMMARY

### Decentralised clinical trials

Zarqa Ali, John Robert Zibert & Simon Francis Thomsen

Ugeskr Læger 2021;183:V05200378

Decentralised clinical trials are a modification of traditional clinical trials, which make studies cost-effective, time-saving and easier for participants. The use of digital solutions and health technologies in part or the entire trial process from patient recruitment, participant information, obtaining informed consent, clinical site visits, trial procedures, sampling, medication administration and safety monitoring enables for more effective conduct of the trial. Collecting data from multiple digital platforms allows for better and continuous monitoring of trial participants. In this review, we summarise those points.

## REFERENCER

1. Ledford H. Coronavirus shuts down trials of drugs for multiple other diseases. *Nature*. 2020;580:15-6.
2. Rønning-Andersson A. Succesraten for lægemiddeludvikling er større end ventet. <https://medwatch.dk/article10270337.ece> (27. maj 2020).
3. Ledford H. Translational research: 4 ways to fix the clinical trial. *Nature* 2011;477:526-8.
4. Rosenblatt M, Boutin MM, Nussbaum SR. Innovation in medicine and device development, regulatory review, and use of clinical advances. *JAMA* 2016;316:1671-2.
5. Shore C, Khandekar E, Alper J, red. Virtual clinical trials: challenges and opportunities: proceedings of a workshop. The National Academy of Sciences, 2019.
6. Ali Z, Zibert JR, Thomsen SF. Virtual clinical trials: perspectives in dermatology. *Dermatology* 2020;236:375-82.
7. Brøgger-Mikkelsen M, Ali Z, Zibert JR et al. Online patient recruitment in clinical trials: systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res* 2020;22:e22179.
8. eClinicalHealth announces successful results for an entirely remote online clinical trial. [www.businesswire.com/news/home/20160621005604/en/eClinicalHealth-Announces-Successful-Results-Remote-Online-Clinical](http://www.businesswire.com/news/home/20160621005604/en/eClinicalHealth-Announces-Successful-Results-Remote-Online-Clinical) (27. maj 2020).
9. Breaking down barriers between clinical trials and clinical care: incorporating real world evidence into regulatory decision making. <https://www.fda.gov/news-events/speeches-fda-officials/breaking-down-barriers-between-clinical-trials-and-clinical-care-incorporatingreal-world-evidence> (27. maj 2020).
10. Apostolaros M, Babaian D, Corneli A et al. Legal, regulatory, and practical issues to consider when adopting decentralized clinical trials: recommendations from the clinical trials transformation initiative. *Ther Innov Regul Sci* 2020;54:779-87.