

16. poglavje

MEDNARODNO SODELOVANJE V KLINIČNIH RAZISKAVAH

Boštjan Šeruga

Uvod

V zadnjih desetletjih se je na področju kliničnih raziskav pri raku močno okrepilo mednarodno sodelovanje. Mednarodno sodelovanje na področju kliničnih raziskav omogoča hitro vključevanje večjega števila bolnikov, preskušanje novih oblik protirakavih zdravljenj v različnih populacijah bolnikov in izvedbo kliničnih raziskav tudi pri redkih rakah ali specifičnih molekularnih podtipih različnih rakov. S pomočjo mednarodnega sodelovanja je mogoče klinične raziskave izvesti in zaključiti hitreje ter tako bolnikom omogočiti zgodnejši dostop do novih oblik zdravljenja. Izsledke mednarodno opravljenih kliničnih raziskav je tako tudi lažje posplošiti na širši krog bolnikov z rakom. Mednarodno sodelovanje v kliničnih raziskavah raziskovalcem prav tako omogoča hitro in učinkovito izmenjavo novih znanj, od česar imajo posredno korist tudi bolniki, ki v raziskavah ne sodelujejo.

Sponsoriranje in financiranje

Sponsor v klinični raziskavi je običajno inštitucija, združba ali organizacija, ki prevzame odgovornost za pričetek, vodenje, nadzor in/ali financiranje klinične raziskave, vendar sama klinične raziskave ne izvaja. V večini primerov sponsor za namen upravljanja klinične raziskave najame **pogodbeno raziskovalno organizacijo** (angl. Contract Research Organisation, CRO). Včasih je sponsor hkrati tudi raziskovalec, kar pomeni, da mora zadostiti vsem regulatornim zahtevam tako sponzorja kot tudi raziskovalca. Viri financiranja kliničnih raziskav so lahko **neprihodbitni** (angl. not – for – profit) (npr. vladne organizacije in dobrotelost) in/ali **prihodbitni** (angl. for – profit) (npr. farmacevtska ali biotehnoška podjetja).

Kooperativne skupine za raziskave o raku

K mednarodnemu sodelovanju na področju kliničnih raziskav v onkologiji so pomembno pripomogle **akademske kooperativne skupine** za raziskave o raku (v nadaljevanju kooperativne skupine). Kooperativne skupine so neprihodbitne organizacije, v okviru katerih raziskovalci izvajajo raziskave na področju raka. Medtem ko nekatere kooperativne skupine delujejo samo znotraj ene države, lahko druge pod svojim okriljem vključujejo več držav določene regije, npr. skupina CECOG (angl. Central European Oncology Cooperative Group), ali določene celine, npr. skupina EORTC (angl. European Organisation for Research and Treatment in Cancer). Skupina EORTC na širšem področju Evrope, Bližnjega vzhoda in Severne Afrike povezuje raziskovalce iz 35 držav, in to na področjih različnih rakov. Kooperativne skupine so financirane iz različnih virov, vključno s finančnimi viri, ki jih za raziskave namenijo farmacevtska podjetja. Glavni cilj akademskih kliničnih raziskav je izboljšanje oskrbe bolnikov z rakom, kar ne vključuje samo odkrivanja novih oblik zdravljenja, ampak tudi optimizacijo že uveljavljenih oblik zdravljenja. Čeprav njihov interes ni komercialen, kooperativne skupine sodelujejo tudi s farmacevtskimi in biotehnoškimi podjetji pri izvedbi registracijskih kliničnih raziskav. S tega vidika je za kooperativne skupine ključnega pomena, da imajo

pri svojem delovanju vzpostavljene ustrezne mehanizme, ki jim zagotavljajo akademsko neodvisnost. Pri izvedbi velikih mednarodnih oziroma globalnih kliničnih raziskav se kooperativne skupine med seboj povezujejo in sodelujejo (angl. intergroup collaboration). Najboljša primera takega sodelovanja pri raku dojk sta skupini BIG (angl. Breast International Group) in IBCSG (angl. International Breast Cancer Study Group), ki sta nedavno imeli ključno vlogo pri izvedbi več odmevnih kliničnih raziskav pri raku dojk. Skupina BIG povezuje nekaj čez 50 skupin, ki so nacionalne, regionalne ali mednarodne. Tako na primer skupini CECOG in EORTC sodelujeta tudi v okviru skupine BIG. V Tabeli 1. sta prikazana dva primera zaključenih kliničnih raziskav faze III pri zgodnjem raku dojk, v katerih je sodelovala tudi EORTC v okviru skupine BIG. Medtem ko je imela v raziskavi MINDACT skupina EORTC tudi sponzorsko vlogo, je raziskavo APHINITY sponzoriralo in financiralo farmacevtsko podjetje.

Farmacevtska industrija

Farmacevtska podjetja lahko izvajajo mednarodne klinične raziskave tudi brez sodelovanja kooperativnih skupin. Čeprav farmacevtska podjetja zagotovo želijo izboljšati zdravljenje bolnikov z rakom, sledijo tudi komercialnim ciljem, kar pomeni, da stremijo k izvedbi takšnih kliničnih raziskav, ki vodijo v odobritev in trženje novih protirakavih zdravil. Brez dvoma je komercialni uspeh kliničnih raziskav v onkologiji nujno potreben za nove naložbe v raziskave v farmacevtski industriji. Uravnoteženo partnerstvo med farmacevtsko industrijo in akademsko skupnostjo je možno in seveda nujno potrebno za dobrobit bolnikov. V Tabeli 1. je prikazan primer randomizirane klinične raziskave faze III PALOMA – 2 pri razsejanem raku dojk, ki jo je sponzoriralo in financiralo farmacevtsko podjetje, raziskava pa je bila izvedena brez sodelovanja kooperativnih skupin.

Tabela 1. Primeri mednarodnega sodelovanja v kliničnih raziskavah pri raku dojk

Raziskava	Naslov raziskave	Sponzor	Sodelujoče skupine	Financiranje
MINDACT NCT00433589	Genski podpis ali klinična ocena za odločitev glede dopolnilnega zdravljenja s kemoterapijo pri bolnicah z zgodnjim rakom dojk in ne več kot tremi pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami	European Organisation for Research and Treatment in Cancer (EORTC)	Breast International Group (BIG)	Izobraževalna donacija (angl. educational grant)
APHINITY NCT01358877	Randomizirana multicentrična dvojno slepa s placebom kontrolirana primerjava med kemoterapijo, trastuzumabom in placebom s kemoterapijo, trastuzumabom in pertuzumabom za adjuvantno zdravljenje bolnic z operabilnim HER2+ rakom dojk	Hoffman-La Roche/ Genentech	Breast International Group (BIG)	Hoffman-La Roche/ Genentech
PALOMA-2 NCT01740427	Raziskava s palbociklibom in letrozolom vs. letrozolom v 1. liniji zdravljenja bolnic z ER+/HER2- razsejanim rakom dojk	Pfizer	186 onkoloških centrov v različnih državah	Pfizer

Izzivi v mednarodnem sodelovanju v onkoloških kliničnih raziskavah

Največje izzive v mednarodnem sodelovanju v kliničnih raziskavah predstavljajo različne regulatorne zahteve, visoki stroški izvedbe raziskav in različne logistične težave. Gre za težave, ki so skupne tako akademskim kot tudi komercialnim kliničnim raziskavam, vendar so v primeru komercialnih kliničnih raziskav težave običajno bolj obvladljive zaradi lažje dostopnih finančnih virov in boljše administrativne podpore. Regulatorne zahteve sicer zagotavljajo varno in ustrezno izvedbo kliničnih raziskav, kar je pomembno za varnost bolnikov, ki v raziskavah sodelujejo, in za zagotavljanje ustreznih standardov in kakovosti podatkov. V skladu z Uredbo (EU) št. 536/2014 Evropskega parlamenta in Sveta o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini, ki je zamenjala Direktivo 2001/20/ES, morajo biti vse klinične raziskave v Evropski skupnosti izvedene po načelu dobre klinične prakse. Čeprav so tovrstne usmeritve koristne in potrebne, lahko hkrati tudi zavirajo izvedbo akademskih kliničnih raziskav. Tudi regulatorni postopki med posameznimi državami znotraj Evropske skupnosti se lahko med seboj razlikujejo, kar lahko predstavlja dodatno težavo pri začetku in izvedbi kliničnih raziskav. Z večjimi regulatornimi zahtevami so povezani večji logistični izzivi in posledično potreba po izdatnejšem financiranju. Mednarodne akademske klinične raziskave, ki so financirane izključno iz javnih finančnih sredstev (neprireditnih virov), je težko izvesti predvsem zaradi visokih stroškov.

Zaključek

Tako akademske kooperativne skupine kot tudi farmacevtska podjetja so pomembni za uspešno izvedbo mednarodnih kliničnih raziskav, ki vodijo v napredek pri zdravljenju bolnikov z rakom. Izvedba mednarodnih kliničnih raziskav predstavlja velik administrativni, logistični in finančni zalogaj.

Viri

1. Trimble EL, Abrams JS, Meyer RM, Calvo F, Cazap E, Deye J, et al. Improving Cancer Outcomes Through International Collaboration in Academic Cancer Treatment Trials. *J Clin Oncol*. 2009 Oct;27(30):5109–14.
2. Tang M, Joensuu H, Simes RJ, Price TJ, Yip S, Hague W, et al. Challenges of international oncology trial collaboration – a call to action. *Br J Cancer*. 2019 Oct;121(7): 515–21.
3. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [spletna stran na internetu]. Bruselj: EORTC; 2023 [pridobljeno 5.11.2023]. Dostopno na: <https://www.eortc.org/clinical-trials-database/>.
4. Uredba (EU) št. 536/2014 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. aprila 2014 o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini in razveljavitvi Direktive 2001/20/ES. Bruselj: Uradni list Evropske unije, L 158/47; 2014.